seminars in neurology

Ελληνικη Εκδοση | Volume 30, Number 1 | Μαρτιος-Απριλιος 2010

Αρχισυντακτρια
Karen L. Roos, M.D.

Θεμα Τευχους
Πολύτιμες γνώσεις στην νευρολογία

Προσκεκλημενος Συντακτης
Stephen G. Reich, M.D.

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο ΚΕΜΠΑ
Αριθμός Άδειας 385/1989

ISSN 1791-8812
ΕΚΔΟΤΗΣ: Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε.
ΑΓ. ΝΙΚΟΛΑΟΥ 102, 166 74 ΓΛΥΦΑΔΑ

Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ
ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ & ΕΚΔΟΣΕΩΝ

Rebif®

Ισορροπημένη Επιλογή στη Θεραπεία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

IMM/01/01/10

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Α. Rebif® 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Β. Rebif® 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Γ. Rebif® 22 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο. Δ. Rebif® 44 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Α. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 22 μικρογραμμάρια (6 MIU) ιντερφερόνης βήτα-1α. Β. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 44 μικρογραμμάρια (12 MIU) ιντερφερόνης βήτα-1α. Γ. Κάθε προγεμισμένο φυσίγγιο περιέχει 66 μικρογραμμάρια (18 MIU) ιντερφερόνης βήτα-1α σε διάλυμα του 1,5 ml, που αντιστοιχεί σε 44 μικρογραμμάρια/ml. Δ Κάθε προγεμισμένο φυσίγγιο περιέχει 132 μικρογραμμάρια (36 MIU) ιντερφερόνης βήτα-1α σε διάλυμα του 1,5 ml, που αντιστοιχεί σε 88 μικρογραμμάρια/ml. **4.3. Αντενδείξεις:** Έναρξη της θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης. Υπερευαισθησία στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-β, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Ενεργή σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεασμός αυτοκτονίας. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του γριπποδους συνδρόμου. Αυτά τα συμπτώματα έχουν την τάση να είναι εντονότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και η συχνότητα και η βαρύτητά τους μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας. Το Rebif® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προγενέστερες ή ενεργές καταθλιπτικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα σε αυτούς με προηγούμενα ιδεασμού αυτοκτονίας. Το Rebif® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά. Οι ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, όπως στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους κατά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1α. Νέκρωση στο σημείο της ένεσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Rebif®. Σε κλινικές δοκιμές με Rebif®, υπήρχε συχνά ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών [ιδιαιτέρως της αμινοτρανοφεράσης της αλανίνης (ALT)] και στο 1-3% των ασθενών αυξήθηκε 5 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η θεραπεία με Rebif® πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ίκτερου ή άλλων κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας. Το Rebif® όπως άλλες ιντερφερόνες βήτα, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη. Η χρήση ιντερφερονών συνδέεται με εργαστηριακές διαταραχές. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif® ενίοτε πρωτοεμφανίζουν διαταραχές του θυρεοειδούς ή παρουσιάζουν επιδείνωση αυτών. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης όταν η ιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή μυελοκατασταλή. Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερωτικά αντισώματα ορού κατά της. **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με τη θεραπεία με Rebif®, σχετίζεται με το γριπποδες σύνδρομο. Περίπου 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, κυρίως ήπια φλεγμονή ή ερύθημα. Είναι επίσης συχνές οι ασυμπτωματικές αυξήσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας και οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με ιντερφερόνη βήτα 1α είναι συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες και ανταποκρίνονται καλά σε μειώσεις της δόσεως. Σε περίπτωση σοβαρών ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του Rebif® μπορεί να μειωθεί προσωρινά ή να διακοπεί, κατά την κρίση του γιατρού. Οι κατωτέρω αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν καταταχθεί σύμφωνα με την ακόλουθη συχνότητα εμφάνισης: Πολύ συχνές ≥1/10. Συχνές ≥1/100 - <1/10. Όχι συχνές ≥1/1.000 - <1/100. Σπάνιες ≥1/10.000 - <1/1.000. Πολύ σπάνιες <1/10.000. Μη γνωστές: Δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Τα στοιχεία που παρουσιάζονται είναι από το σύνολο κλινικών μελετών σε Σκλήρυνση κατά πλάκας και δείχνουν τη συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν στους έξι μήνες. Πολύ συχνές: Ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία, κεφαλαλγία, φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, γριπποδη συμπτώματα, ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών. Συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία, διάρροια, έμετος, ναυτία, κνησμός, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλαπτώδες εξάνθημα, μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός, μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών. Όχι συχνές: Απόσπαμα στο σημείο της ένεσης, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συχνότερα εμφανιζόμενη ως υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός, νέκρωση στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης. Μη γνωστές*: Λοιμώξεις στο σημείο της ένεσης, συμπεριλαμβανομένης κυπαρίπιδας, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα/αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, απόπειρα αυτοκτονίας, σπασμοί, παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. υπαισθησία, μυϊκός σπασμός, παραισθησία, δυσκολία στο βάδισμα, μυοσκελετική ακαμψία) που μπορεί να προσομοιάζουν με εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης, αγγειακή διαταραχή του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, βαμβακόμορφα εξιδρώματα και απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας, αγγειοοίδημα, κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολύμορφου ερυθήματος, σύνδρομο Stevens-Johnson απώλεια τριχών, δύσπνοια, αναφυλακτικές αντιδράσεις, θρομβοεμβολικά επεισόδια, ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο. *Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που προσδιορίστηκαν κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση (μη γνωστή συχνότητα). Η ιντερφερόνη βήτα δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη. Η χορήγηση ιντερφερονών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ανορεξίας, ζάλης, ανησυχίας, αρρυθμιών, αγγειοδιαστολής, αισθήματος παλμών, μηνορραγίας και μητρορραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του οχηματισμού αυτο-αντισωμάτων. **ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: Α.** Rebif® 22 μικρογραμμάρια: 1.223,95 €, **Β.** Rebif® 44 μικρογραμμάρια: 1.654,91 €. **Γ.** Rebif® 22 μικρογραμμάρια σε φυσίγγιο: 1223,88 €, **Δ.** Rebif® 44 μικρογραμμάρια σε φυσίγγιο 1654,91 €. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Merck Serono Europe Limited. 56, Marsh Wall, London E14 9TP, Ηνωμένο Βασίλειο. Περισσότερες πληροφορίες περιλαμβάνονται στην Π.Χ.Π.

MERCK SERONO

Merck A.E. Hellas
Λεωφ. Κηφισίας 41-45 (κτίριο Β'), 151 23 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 210 61 65 100, fax: 210 61 01 373,
www.merckserono.gr, www.ms-network.gr

Rebif®
(interferon beta-1a)
sc injection

strattera®
atomoxetine HCl

Strattera : Από το σχολείο στη ζωή...

ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΕΠ-Υ

Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής - Υπερκινητικότητας

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: STRATTERA 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, σκληρές κάψουλες.**ΠΟΙΟΤΙΚΗ/ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Η δραστική ουσία είναι η υδροχλωρική ατομοξετίνη. Κάθε κάψουλα STRATTERA 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg περιέχει υδροχλωρική ατομοξετίνη ισοδύναμη με 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg ατομοξετίνης. **Ένδειξη:** Το STRATTERA ενδείκνυται για τη θεραπεία της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής/ Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ/ADHD-Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω και σε εφήβους ασθενείς, ως τμήμα ενός πλήρους θεραπευτικού προγράμματος. Η διάγνωση πρέπει να έχει πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV ή τις οδηγίες του ICD-10. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Για από του στόματος χρήση. Το STRATTERA μπορεί να χορηγηθεί ως μία εφάπαξ ημερήσια δόση το πρωί, με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση (ανεκτικότητα ή αποτελεσματικότητα), είναι πιθανόν να ωφεληθούν εάν λαμβάνουν το φάρμακο δύο φορές ημερησίως σε ίσες διαιρεμένες δόσεις, μία το πρωί και μία αργά το απόγευμα ή το βράδυ. Δοσολογία σε παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος έως 70 kg: Η χορήγηση του STRATTERA πρέπει να ξεκινά με μία συνολική ημερήσια δόση περίπου 0,5 mg/kg και να διατηρείται για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την προσδευτική αύξηση της δοσολογίας βάση της κλινικής ανταπόκρισης και ανεκτικότητας του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι περίπου 1,2 mg/kg/ημερησίως. Η ασφάλεια των εφάπαξ δόσεων άνω των 1,8 mg/kg/ημέρα και των συνολικών ημερησίων δόσεων άνω των 1,8 mg/kg δεν έχει συστηματικά εκτιμηθεί. Σε μερικές περιπτώσεις ίσως είναι δόκιμο να συνεχίζεται η αγωγή στην ενήλικη ζωή. Δοσολογία σε παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος άνω των 70 kg: Η χορήγηση του STRATTERA πρέπει να ξεκινά με μία συνολική ημερήσια δόση των 40 mg και να διατηρείται για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την προοδευτική αύξηση της δοσολογίας, βάση της κλινικής ανταπόκρισης και ανεκτικότητας του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 80 mg ημερησίως. Η μέγιστη συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση είναι 100 mg. Η ασφάλεια των εφάπαξ δόσεων άνω των 120 mg και των συνολικών ημερησίων δόσεων άνω των 120 mg δεν έχει συστηματικά εκτιμηθεί. Σε μερικές περιπτώσεις ίσως είναι δόκιμο να συνεχίζεται η αγωγή στην ενήλικη ζωή. Ειδικοί πληθυσμοί: Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορίας Β κατά Child-Pugh), η αρχική και η στοχευόμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί στο 50% της συνήθους δόσης. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh), η αρχική και η στοχευόμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί στο 25% της συνήθους δόσης. Το STRATTERA μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ΔΕΠΥ που πάσχουν από νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή μικρότερου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια με χρήση του συνήθους δοσολογικού σχήματος ανά mg/kg. Η ατομοξετίνη είναι πιθανόν να επιδενώσει την υπέρταση σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στην ατομοξετίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ). Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται πριν την παρέλευση τουλάχιστον 2 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας με οποιοδήποτε ΜΑΟΙ. Η θεραπεία με ΜΑΟΙ δεν πρέπει να αρχίσει πριν την παρέλευση 2 εβδομάδων μετά τη διακοπή της ατομοξετίνης. Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αφού η χρήση της ατομοξετίνης συσχετίστηκε με έναν αυξημένο κίνδυνο μυδρίασης. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Ενδεχόμενες Αλλεργικές Αντιδράσεις: Σπάνια έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα, αγγειονευρωτικό οίδημα και κνίδωση. Αρκετοί ασθενείς που έλαβαν ατομοξετίνη εμφάνισαν μία μέτρια αύξηση του καρδιακού ρυθμού (μέση αύξηση<10 bpm) και/ή αύξηση της αρτηριακής πίεσης (μέση αύξηση <5 mmHg). Στους περισσότερους, οι μεταβολές αυτές δεν έχουν κλινική σημασία. Η ατομοξετίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με υπέρταση, ταχυκαρδία, ή καρδιαγγειακή ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Ο καρδιακός σφυγμός και η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Έχει αναφερθεί ορθοστατική υπόταση και πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε οποιαδήποτε κατάσταση η οποία προδιαθέτει σε υπόταση. Η ατομοξετίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QT ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT. Η αγωγή με Strattera θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ίκτερο ή εργαστηριακές ενδείξεις ηπατικής βλάβης και δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται. Πολύ σπάνια, ηπατική τοξικότητα, εμφανιζόμενη με αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης με ίκτερο, έχει αναφερθεί. Η αύξηση και η ανάπτυξη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατομοξετίνη. Οι ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν ανάπτυξη ή ικανοποιητική αύξηση του σωματικού βάρους. Οι ασθενείς που θεραπεύονται για τη ΔΕΠΥ/ADHD πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή, για την εμφάνιση ή επιδείνωση της αυτοκτονικής συμπεριφοράς, της εκθρικότητας (επιθετικότητα, εναντιωματική συμπεριφορά, θυμό)και της συναισθηματικής αστάθειας. Όπως και με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, η πιθανότητα εμφάνισης σπάνιων, σοβαρών ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η αγωγή με ατομοξετίνη θα πρέπει να ξεκινά με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων. Το STRATTERA δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία σοβαρών καταθλιπτικών επεισοδίων και/ή αγχωδών διαταραχών, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών που διενεργήθηκαν σε ενηλίκους δεν έδειξαν καμία αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και ήταν συνεπώς αρνητικά.**Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές: Αλληλεπιδράσεις**: *Αναστολείς ΜΑΟ* (ΜΑΟΙ): Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται με ΜΑΟΙ. Αναστολείς του CYP2D6 (SSRIs (π.χ. φλουοξετίνη, παροξετίνη, κινιδίνη, τερβιναφίνη). Η ατομοξετίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP2D6 σε 4-υδροξυατομοξετίνη. Σε ασθενείς CYP2D6 εκτεταμένους μεταβολιστές, οι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 αυξάνουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος σταθερής κατάστασης της ατομοξετίνης σε έκθεση παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς CYP2D6 πτωχούς μεταβολιστές. Σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως αναστολείς του CYP2D6, δοσολογική αναπροσαρμογή και βραδύτερη τιτλοποίηση της ατομοξετίνης μπορεί να απαιτηθεί. *Σαλβουταμόλη:* Η ατομοξετίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς υπό θεραπεία με υψηλή δόση σαλβουταμόλης χορηγούμενη με νεφελοποιητή ή συστηματικά (από του στόματος ή ενδοφλέβια), ή άλλους β, αγωνιστές, διότι ενδέχεται να ενισχυθεί η δράση της σαλβουταμόλης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Συνιστάται προσοχή όταν η ατομοξετίνη συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν τον ουδό επιληπτικών κρίσεων (όπως τα αντικαταθλιπτικά, τα νευροληπτικά, μεφλοκίνη, βουπροπιόνη ή τραμαδόλη). *Αγγειοδραστικοί Παράγοντες:* Λόγω των πιθανών επιδράσεων στην αρτηριακή πίεση, η ατομοξετίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε συνδυασμό με αγγειοδραστικούς παράγοντες. *Φάρμακα που Επιδρούν στη Νοραδρεναλίνη:* Συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται με ατομοξετίνη, διότι υπάρχει πιθανότητα αθροιστικής φαρμακολογικής δράσης ή συνέργεια (πχ. αντικαταθλιπτικά όπως η ιμιπραμίνη, η βενλαφαξίνη και η μιρταζαπίνη, ή τα αποσυμφορητικά όπως η ψευδοεφεδρίνη ή η φαινυλεφρίνη). *Φάρμακα που Επηρεάζουν το Γαστρικό pH:* Τα φάρμακα που αυξάνουν το γαστρικό pH (υδροξείδιο μαγνησίου/υδροξείδιο αργιλίου, ομεπραζόλη) δεν είχαν καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της ατομοξετίνης. *Φάρμακα με Υψηλή Σύνδεση στις Πρωτεΐνες Πλάσματος:* In vitro μελέτες εκτόπισης φαρμάκων πραγματοποιήθηκαν με ατομοξετίνη και άλλα φάρμακα με υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η βαρφαρίνη, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η φαινυτοΐνη ή η διαζεπάμη δεν επηρέασαν τη σύνδεση της ατομοξετίνης με την ανθρώπινη λευκωματίνη. Ομοίως, η ατομοξετίνη δεν επηρέασε τη σύνδεση αυτών των φαρμακευτικών ουσιών με την ανθρώπινη λευκωματίνη. Επιδράσεις της ατομοξετίνης σε άλλα φάρμακα: Ένζυμα του κυτοχρώματος P450: Η ατομοξετίνη δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική αναστολή ή επαγωγή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, μεταξύ των οποίων τα CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 και CYP2C9. Οι in vitro μελέτες υποδηλώνουν ότι η ατομοξετίνη δεν προκαλεί κλινικά σημαντική επαγωγή των CYP1A2 και CYP3A. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Παιδιά και έφηβοι: Κοιλιακό άλγος και μειωμένη όρεξη είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν πιο συχνά με την ατομοξετίνη και αναφέρονται περίπου από 18% και 16% των ασθενών, αντίστοιχα, αλλά σπανίως οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου (ποσοστά διακοπής της αγωγής είναι 0,3% για το κοιλιακό άλγος και 0,0% για τη μειωμένη όρεξη). Οι επιδράσεις αυτές είναι συνήθως παροδικές. Σε συσχετισμό με τη μειωμένη όρεξη, ορισμένοι ασθενείς έχασαν βάρος στην έναρξη της θεραπείας (κατά μέσο όρο 0,5 kg περίπου). Ο ρυθμός ανάπτυξης (βάρος και ύψος) μετά από 2 χρόνια αγωγής είναι σχεδόν φυσιολογικός. Ναυτία ή έμετος μπορεί να εκδηλωθούν σε ποσοστό περίπου 9% και 11% των ασθενών, αντίστοιχα, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας. Ωστόσο, τα συμβάματα αυτά ήταν συνήθως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και παροδικά, ενώ δεν επέφεραν σημαντικό αριθμό διακοπής της θεραπευτικής αγωγής (ποσοστό διακοπής 0,5%). Σε παιδιατρικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν ατομοξετίνη παρουσίασαν μία μέση αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά περίπου 6 παλμούς/λεπτό και μέσες αυξήσεις της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά περίπου 2 mmHg σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ενηλίκων, οι ασθενείς που έλαβαν ατομοξετίνη εμφάνισαν μία μέση αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 6 παλμούς/λεπτό και μέσες αυξήσεις της συστολικής (περίπου 3 mmHg) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (περίπου 1 mmHg) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Λόγω της επίδρασης στον νοραδρενεργικό τόνο έχει αναφερθεί ορθοστατική υπόταση (0,2%, N=7) και λιποθυμικό επεισόδιο (0,8%, N=26) σε ασθενείς που έλαβαν ατομοξετίνη. Η ατομοξετίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε οποιαδήποτε κατάσταση που ενδέχεται να προδιαθέτει για εμφάνιση υπότασης.**Υπερδοσολογία:** Σημεία και συμπτώματα: Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάματα που συνοδεύουν την οξεία και χρόνια υπερδοσολογία ήταν υπνηλία, διέγερση, υπερκινητικότητα, διαταραγμένη συμπεριφορά και συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα. Τα περισσότερα από αυτά ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Σημεία και συμπτώματα συμβατά με ήπια έως μέτρια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (π.χ., μυδρίαση, ταχυκαρδία, ξηροστομία) είχαν επίσης παρατηρηθεί και αναφορές κνησμού και εξανθημάτων είχαν πληφθεί. Όλοι οι ασθενείς ανένηψαν από τα συμβάματα αυτά. Επιληπτικές κρίσεις και πολύ σπάνια παράταση του διαστήματος QT έχουν αναφερθεί σε μερικές περιπτώσεις υπερδοσολόγησης με ατομοξετίνη. Αντιμετώπιση της Υπερδοσολόγησης: Η βατότητα των αεροφόρων οδών πρέπει να εξασφαλίζεται. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος για τον περιορισμό της απορρόφησης του φαρμάκου. Συνιστάται η παρακολούθηση των καρδιακών και ζωτικών σημείων, σε συνδυασμό με τα καταλληλία μέτρα συμπτωματικής και υποστηρικτικής αντιμετώπισης. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον 6 ώρες. Επειδή η ατομοξετίνη συνδέεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες πλάσματος, η αιμοδιάλιση δεν αναμένεται να έχει ωφέλιμο αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. **Μορφές:** Κάψουλες των 10,18, 25 και 40mg Χ 28. **Τιμές:** Κάψουλες των 10,18,25 και 40 mg Χ 28: Χ.Τ. 78.76 €, Ν.Τ. 68.52 €, Λ.Τ. 115.90 €. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε. 15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 145 64 Κηφισιά, Τηλ. 210-6294600, Fax: 210-6294610, e-mail: info@lilly.gr. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 10 mg: 19724/23-3-2006, 18 mg: 19726/23-3-2006, 25 mg: 19727/23-3-2006, 40 mg: 19728/23-3-2006. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 23 Μαρτίου 2006. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 5 Νοεμβρίου 2008.

02 STR 02/2010

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
15ο χλμ. ΕΘΝ. ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ - ΛΑΜΙΑΣ 145 64 ΚΗΦΙΣΙΑ ΤΗΛ.: 210-6294600 FAX: 210-6294610 Τ.Θ. 51288
ΓΡΑΦΕΙΟ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ: ΑΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 24 - ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ - Τ.Κ.: 551 33 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ ΤΗΛ.: (2310) 480160
www.lilly.gr

Seminars in Neurology

Ιδιοκτησία
Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε.
Αγ. Νικολάου 102, 16674 Γλυφάδα
τηλ.: 210 89 47 002
Fax: 210 89 41 551
www.pitsilidis.gr
e-mail: info@pitsilidis.gr

Εκδότης
Μιχάλης Πιτσιλίδης
Λ. Πορφύρα 11, Βούλα 166 73

Γενική Διεύθυνση
Νινέττα Βατικιώτη

Μετάφραση - Επιμέλεια
για την Ελληνική Έκδοση
Κωνσταντίνος Χρ. Σπίγγος, MD
Νευρολόγος
Διπλωματούχος Κλινικής
Νευρολογίας
Πανεπιστημίου UCL

Οικονομική Διεύθυνση
Γιώργος Παναγόπουλος

Art Director
Βιργινία Κάππα

Διαφήμιση
Σπύρος Τζωρτζίνης

Υποδοχή Διαφήμισης
Σοφία Κολοβού

Γραμματεία
Όλγα Κοσοβάκη

Λογιστήριο
Σταμάτης Κωνσταντάτος

Διεκπεραίωση
Μιχάλης Αιγινίτης

Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ
ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ & ΕΚΔΟΣΕΩΝ

Editor in Chief
Karen L. Roos, M.D.
John and Nancy Nelson Professor of Neurology
Indiana University School of Medicine
550 North University Blvd.
Suite 1711
Indianapolis, IN 46202-5124

Guest Editor
Stephen G Reich M.D.
Department of Neurology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland.

Editorial Board
Alon Avidan, M.D., M.P.H.
Department of Neurology
Sleep Disorders Center UCLA
710 Westwood Blvd.
Room 1-169/RNRC
Los Angeles, CA 90095-1769

John K. Fink, M.D.
Department of Neurology
University of Michigan
5214 CCGCB
1500 East Medical Center Drive
Ann Arbor, MI 48109-0940

Romergryko G. Geocardin, M.D.
Department of Neurology, Neurosurgery and Anesthesiology and Critical Care Medicine
The Johns Hopkins Hospital
600 North Wolfe Street, Meyer 8-140
Baltimore, MD 21287

John C. Kincaid, M.D.
Department of Neurology Indiana University 550 University Boulevard
Room 1711, Indianapolis, IN 46202

Janice M. Massey, M.D.
Duke University Medical Center
Box 3403, Durham, NC 27710

Robert M. Pascuzzi, M.D
Chairman of Neurology
Indiana University School of Medicine
545 Barnhill Drive, Suite EH 125
Indianapolis, IN 46202

Jerry W. Swanson, M.D., F.A.A.N., F.A.C.P.
Department of Neurology
Mayo Clinic, 200 First Street SW
Rochester, MN 55905-0001

Bradford B. Worrall, M.D., M.Sc.
Department of Neurology
University of Virginia
HSC 800394
Charlottesville, VA 22908-0001

Copyright 2009 © of the original English lanquage edition by Thieme Medical Publishers, Inc., New York, USA. Original title: "Seminars in Neurology", by Karen L. Ross, M.D. (Editor-in-Chief).

The publication of an advertisement neither constitutes nor implies a guarantee of endorsement of the product or service advertised or of the claims made for the product or sevise by the Editor, Editorial Board, Copyright Owner, or Proprietor of Seminars in Neurology.

Η Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε. είναι ο αποκλειστικός αντιπρόσωπος της παρούσας έκδοσης με την άδεια της Thieme Medical Publishers, Inc. M. PITSILIDIS S.A. is the distributor of this edition under licence from Thieme Medical Publishers, Inc.

Seminars in Neurology is listed in Biological Abstracts, BIOSIS, Current Contents/Clinical Medicine, EMBASE, Experta Medica, Index Medicus, MEDLINE, Neuroscience Citation Index, Research Alert, and Scisearch. Thieme Medical Publisers is a member of the CrossRef initiative.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:16 PM Page 4

Seminars in Neurology

VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

Πολύτιμες γνώσεις στην νευρολογία

Προσκεκλημένος συντάκτης
Stephen G Reich M.D.

Περιεχόμενα

8 **ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟ ΣΥΝΤΑΚΤΗ**
Roos, Karen L: Ο Stephen G. Reich

10 **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**
Reich, Stephen G: Πολύτιμες γνώσεις στην νευρολογία

15 **Nolan, Craig; Gavrilovic, Igor T:**
Πολύτιμες γνώσεις: Πρωτοπαθείς όγκοι του εγκεφάλου

22 **Ahlskog, J. Eric:**
Πολύτιμες γνώσεις: Παρκινσονισμός

28 **Reich, Stephen G:**
Πολύτιμες γνώσεις: Υπερκινητικές διαταραχές κινητικότητας

37 **Seemungal, Barry M; Bronstein, Adolfo M:**
Πολύτιμες γνώσεις: Ζάλη

43 **Greenberg, Steven A:**
Πολύτιμες γνώσεις: Νευρομυικές διαταραχές

52 **Benatar, Michael:**
Πολύτιμες γνώσεις: Μυασθένεια

56 **Kumar, Neeraj:**
Πολύτιμες γνώσεις: Μυελοπάθεια

63 **Cornblath, Wayne T:**
Πολύτιμες γνώσεις: Απώλεια όρασης

71 **Rucker, Janet C:**
Πολύτιμες γνώσεις: Νυσταγμός

75 **Friedman, Deborah I:**
Πολύτιμες γνώσεις: Διπλωπία

Ξεκινήστε τώρα για καλύτερη προοπτική

FlyingColours

Ebixa/ADV/DP/1-01-10

Lundbeck

μία φορά την ημέρα 20mg Ebixa memantine

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ebixa 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Ebixa 10 mg/g πόσιμες σταγόνες, διάλυμα. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Το κάθε δισκίο περιέχει 10 mg memantine hydrochloride (υδροχλωρίδιο μεμαντίνης) (ισοδύναμα με 8,31 mg memantine). 1 g διαλύματος περιέχει 10 mg memantine hydrochloride (υδροχλωρίδιο μεμαντίνης) (ισοδύναμα με 8,31 mg memantine). Έκδοχα: Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο περιέχει 166mg Λακτόζης. 1 gr διαλύματος περιέχει 100mg Σορβιτόλη E420 και 0.5mg Κάλιο. **Θεραπευτικές ενδείξεις** Θεραπεία ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νόσο Alzheimer. **Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Συνίσταται προσοχή στους ασθενείς με επιληψία, προηγούμενο ιστορικό σπασμών ή ασθενείς με προδιαθετικούς παράγοντες για επιληψία. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών N-methyl-D-aspartate (NMDA) όπως αμανταδίνης, κεταμίνης ή dextromethorphan. Αυτά τα σκευάσματα ενεργούν στο ίδιο σύστημα υποδοχέων όπως και το memantine, και επομένως οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (σχετιζόμενες κυρίως με το ΚΝΣ) ενδέχεται να είναι πιο συχνές ή πιο έντονες. Μερικοί παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν το pH των ούρων πιθανόν να απαιτούν προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν δραστικές αλλαγές της διατροφής, π.χ. από διατροφή με βάση το κρέας σε διατροφή με βάση τα λαχανικά, ή μαζική πρόσληψη ρυθμιστικών διαλυμάτων γαστρικής ουδετεροποίησης. Επίσης, το pH των ούρων μπορεί να αυξάνει εξαιτίας περιπτώσεων οξέωσης του νεφρικού σωληναρίου (RTA) ή σοβαρών μολύνσεων της ουροποιητικής οδού από το βακτήριο Πρωτεύς. Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές αποκλείσθηκαν οι ασθενείς που είχαν πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια προκαλούσα περιφερική στάση (NYHA III IV), ή ανεξέλεγκτη υπέρταση. Ως συνέπεια αυτού, υπάρχει μόνο περιορισμένος αριθμός διαθέσιμων στοιχείων και θα πρέπει οι ασθενείς που πάσχουν από αυτές τις παθήσεις να επιτηρούνται στενά. Έκδοχα: Τα δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη της Lapp λακτάζης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό. Οι πόσιμες σταγόνες περιέχουν Σορβιτόλη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην φρουκτόζη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σε κλινικές μελέτες στην μετρία και σοβαρή άνοια, στις οποίες έλαβαν μέρος 1784 ασθενείς σε θεραπεία με Ebixa και 1595 ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με Ebixa δεν διέφερε από εκείνη του εικονικού φαρμάκου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα Ebixa σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν η ζάλη (6.3% έναντι 5.6% αντίστοιχα), κεφαλαλγία (5.2% έναντι 3.9%), δυσκοιλιότητα (4.6% έναντι 2.6%) , υπνηλία (3.4% έναντι 2.2%) και υπέρταση (4,1% έναντι 2,8%). Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες με Ebixa και μετά από την εισαγωγή της στην αγορά. Σε κάθε ταξινόμηση ανά συχνότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές Ζάλη, Όχι συχνές Διαταραχές βάδισης Πολύ σπάνιες Επιληπτικές κρίσεις. Γαστρεντερικές διαταραχές Συχνές Δυσκοιλιότητα, Όχι συχνές Έμετος, Άγνωστες Παγκρεατίδα[2]. Λοιμώξεις και μολύνσεις, Όχι συχνές Μολύνσεις από μύκητες Αγγειακές διαταραχές, Συχνές Υπέρταση Όχι συχνές Φλεβική θρόμβωση, θρομβοεμβολή Γενικές διαταραχές και διαταραχές στη θέση χορήγησης : Συχνές Κεφαλαλγία, Όχι συχνές Κόπωση. Ψυχιατρικές διαταραχές: Συχνές: Υπνηλία, Όχι συχνές: Σύγχυση, Όχι συχνές Ψευδαισθήσεις[1]. Άγνωστες: Ψυχωτικές αντιδράσεις[2]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν κατηγοριοποιηθεί με βάση το σύστημα ταξινόμησης ανά σύστημα ή όργανο του οργανισμού, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως ≤1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως ≤1/1.000), πολύ σπάνιες (≤1/10.000), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).[1] Οι ψευδαισθήσεις παρατηρήθηκαν κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή νόσο Alzheimer. [2]Μεμονωμένα περιστατικά τα οποία καταγράφηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Η νόσος Alzheimer έχει συσχετιστεί με την κατάθλιψη, τον αυτοκτονικό ιδεασμό και την αυτοκτονία. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά τέτοια περιστατικά έχουν καταγραφεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Ebixa. **Συσκευασίες:** Κουτί που περιέχει 30 δισκία Λ.Τ.: €74,80. Πόσιμες σταγόνες 50g, 10mg/g, Λ.Τ.: €112,23. Χορηγείται με ιατρική συνταγή. Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες παρακαλώ απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. **Lundbeck Hellas S.A.**, Λεωφόρος Κηφισίας 64, GR-151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ: +30 210 610 5036. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK 2500 Valby, Δανία

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:16 PM Page 6

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

91 **Berger, Joseph R:**
Πολύτιμες γνώσεις: Νευρολογικές επιπλοκές HIV/AIDS

97 **Roos, Karen L:**
Πολύτιμες γνώσεις: Λοιμώδη νοσήματα

100 **Dodick, David W:**
Πολύτιμες γνώσεις: Κεφαλαλγία

110 **Hopp, Jennifer:**
Πολύτιμες γνώσεις: Επιληψία

115 **Wozniak, Marcella A:**
Πολύτιμες γνώσεις: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

120 **Lesage, Suzanne:**
Πολύτιμες γνώσεις: Διαταραχές ύπνου

129 **Frohman, Elliot M; Greenberg, Benjamin M:**
Πολύτιμες γνώσεις: Πολλαπλή σκλήρυνση

Ευχαριστούμε τις εταιρείες:

ARRIANI PHARMACEUTICALS S.A.

BAYER ΕΛΛΑΣ ΑΒΕΕ

BOEHRINGER-INGELHEIM HELLAS A.E.

GENESIS PHARMA S.A.

LUNDBECK HELLAS S.A.

MENARINI HELLAS A.E.

MERCK A.E. HELLAS

NYCOMED HELLAS S.A.

RECORDATI HELLAS A.E.

VERISFIELD (UK) LTD

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ A.E.B.E.

Η υποστήριξή τους καθιστά εφικτή την ελληνική έκδοση του Seminars in Neurology, εμπλουτίζοντας έτσι τη νευρολογική βιβλιογραφία στη γλώσσα μας.

Some of the product names, patents, and registered designs referred to in this publication are in fact registered trade marks or proprietary names even though specific reference to this fact is not always made in the text. Therefore, the appearance of a name without designation as proprietary is not to be construed as a representation by the Publisher that it is in the public domain. All rights, including the rights of publication, distribu¬tion, and sales, as well as the right to translation, are reserved. No part of this work covered by the copyrights hereon may be reproduced or copied in any form or by any means—graphic, electronic, or mechanical, including photocopying, recording, taping, or information and retrieval systems—without written permission of the Publisher.

Important Note: *No responsibility is assumed by the Publisher for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this journal does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of claims made by its manufacturer.*

From CIS to SPMS

Start strong and stay strong with Betaferon®

BETAFERON® 250 μg
INTERFERON BETA-1b
Early strength, lasting benefit.

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Περισσότερες πληροφορίες είναι διαθέσιμες από τον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου άδειας κυκλοφορίας:
Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ: Σωρού 18-20, 151 25 Μαρούσι, τηλ.: 210 61 87 500

ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΜΕ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΕΙΤΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΖΕΤΑΙ ΣΤΗ ΣΕΛΙΔΑ 138 ΤΟΥ ΕΝΤΥΠΟΥ

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:16 PM Page 8

Εισαγωγή στον Προσκεκλημένο Συντάκτη

INTRODUCTION TO GUEST EDITOR

Ο Stephen G. Reich

Ο προσκεκλημένος συντάκτης αυτού του τεύχους του Seminars in Neurology είναι ο Stephen G.Reich, MD. Ο Dr.Reich είναι καθηγητής νευρολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Maryland [University of Maryland School of Medicine], ειδικός στις διαταραχές κινητικότητας. Είναι ένας προικισμένος εκπαιδευτής και κλινικός επιστήμονας.

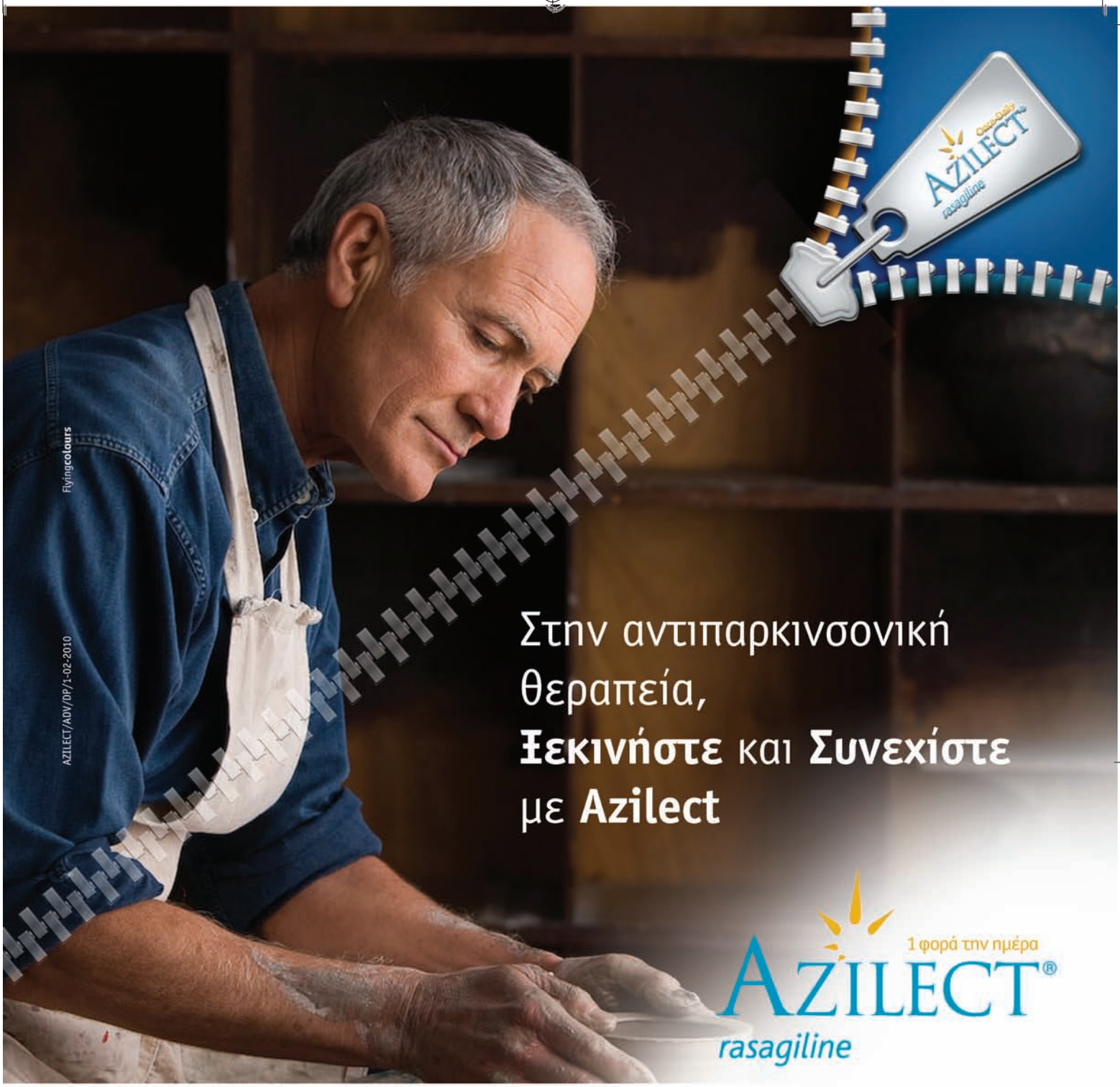
Ο Dr.Reich πραγματοποίησε τις προπτυχιακές σπουδές του στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Tulane. Από εκεί, έλαβε τρία πτυχία: το BS στα Μαθηματικά, το BA στις Λατινο-αμερικανικές Σπουδές και τον τίτλο M.D. Εκλέχθηκε μέλος στην «Πι Μι Έψιλον, Εθνική Εταιρία Τιμών των Μαθηματικών» [National Mathematics Honorary Society] και στην «Φι Άλφα Θήτα, Εθνική Εταιρία Τιμών της Ιστορίας» [National History Honorary Society]. Η ιατρική σχολή του Tulane τον βράβευσε με το Βραβείο Isaac Ivan Lemann για την ιστορία της ιατρικής, ενώ υπήρξε ο φοιτητής που όρκισε τους συναδέλφους του κατά την αποφοίτηση από την ιατρική σχολή, στις 4 Ιουνίου 1983. Θα χαιρόμουν πολύ αν θα μπορούσα να ακούσω αυτή την ομιλία και ελπίζω ότι θα βρίσκεται σε κάποιο αρχείο. Ξεκίνησε την ειδικότητα του στην παθολογία στο νοσοκομείο Mt. Sinai [Mt. Sinai Hospital] στο Cleveland, ενώ στη νευρολογία ειδικεύτηκε στα Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία Case Western Reserve [Case Western Reserve University Hospitals]. Ακολούθως, πραγματοποίησε τη μεταπτυχιακή του εκπαίδευση στις διαταραχές κινητικότητας, στο Νοσοκομείο Johns Hopkins.

Πολλοί από εμάς γνωρίζουμε τον Dr. Reich ως έναν προικισμένο δάσκαλο. Έχει λάβει πολλά βραβεία διδασκαλίας από το Πανεπιστήμιο Johns Hopkins, στον τομέα του οποίου ήταν ενταγμένος μέχρι και το 2002, καθώς και από το Πανεπιστήμιο του Maryland. Στο Πανεπιστήμιο του Johns Hopkins εξελέγη δύο φορές, από την τάξη των τελειόφοιτων, ως το Τιμώμενο Πρόσωπο [Grand Marshal] της Τελετής Αποφοίτησης. Από όλα τα βραβεία του, όμως, το αγαπημένο μου είναι το «Βραβείο Buddy για το Αειφόρο Πνεύμα» [Buddy Award for Enduring Spirit]). Είναι ο υπεύθυνος έκδοσης του εγχειριδίου «Διαταραχές Κινητικότητας: 100 διδακτικές περιπτώσεις» [Movement Disorders: 100 Instructive Cases»].

Ο Dr.Reich είναι δημοφιλής εκπαιδευτής στη Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας. Διδάσκει αυτά που έμαθε καθώς φροντίζει τους ασθενείς του και κατά συνέπεια, μπορεί να μας δώσει τις «πολύτιμες γνώσεις» στην κλινική νευρολογία. Ο καλός δάσκαλος δεν είναι αυτός που μόνο περιγράφει την κλινική εικόνα μιας πάθησης, αλλά και που μπορεί επίσης να αναγνωρίζει τα μόλις υποσημαινόμενα χαρακτηριστικά της, που την ξεχωρίζουν από κάποια άλλη. Ο Dr.Reich είναι ειδήμων σε αυτόν το τομέα. Του οφείλουμε ευγνωμοσύνη, όπως και σε όλους όσους συνεισέφεραν σε αυτό το τεύχος του Seminars in Neurology, για το ότι μοιράζονται μαζί μας τις πολύτιμες γνώσεις που έχουν στον τομέα της εξειδίκευσης τους.

Karen L. Roos, M.D.[1]
Αρχισυντάκτρια

1 John and Nancy Nelson Professor of Neurology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana. Address for correspondence and reprint requests: Karen L. Roos,M.D., Indiana University School of Medicine, 550 North University Blvd., Suite 1711, Indianapolis, IN 46202-5124 (e-mail: kroos@iupui.edu).



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ AZILECT δισκίο 1mg **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρασαγιλίνη (ως μεσυλική ρασαγιλίνη). Για την πλήρη λίστα των εκδόχων, βλ. ενότητα 6.1 **3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 3.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το AZILECT ενδείκνυται για την θεραπεία της ιδιοπαθούς ασθένειας του Parkinson (PD) ως μονοθεραπεία (χωρίς λεβοντόπα) ή ως συμπληρωματική θεραπεία (με λεβοντόπα) σε ασθενείς με διακυμάνσεις στο τέλος της δόσης. **3.2 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοκα (Βλέπε ενότητα 6.1). Συγχορηγούμενη θεραπεία με αναστολείς (ΜΑΟ) μονοαμινοξειδάσης ή πεθιδίνη (Βλέπε ενότητα 4.5). Θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 14 ημέρες από την διακοπή της ρασαγιλίνης μέχρι την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς ΜΑΟ ή με πεθιδίνη. Η ρασαγιλίνη αντενδείκνυται στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. **3.3 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Η ταυτόχρονη χορήγηση της ρασαγιλίνης με φλουοξετίνη ή φλουβοξαμίνη θα πρέπει να αποφεύγεται (Βλέπε ενότητα 4.5). Τουλάχιστον πέντε εβδομάδες θα πρέπει να παρέλθουν από την διακοπή της φλουοξετίνης μέχρι την έναρξη της θεραπείας με ρασαγιλίνη. Τουλάχιστον 14 ημέρες θα πρέπει να μεσολαβήσουν από την διακοπή της ρασαγιλίνης μέχρι την έναρξη της θεραπείας με φλουοξετίνη ή φλουβοξαμίνη. Η ταυτόχρονη χρήση της ρασαγιλίνης με δεξτρομεθορφάνη ή συμπαθομιμητικά όπως αυτά που βρίσκονται στα ρινικά και από το στόμα χορηγούμενα αποσυμφορητικά ή φαρμακευτικά προϊόντα κατά του κοινού κρυολογήματος που περιέχουν εφεδρίνη ή ψευδοεφεδρίνη δεν συνιστάται (Βλέπε ενότητα 4.5). Κατά την διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης οι περιπτώσεις εμφάνισης μελανώματος προκάλεσε το σκεπτικό της πιθανής συσχέτισης με την ρασαγιλίνη. Τα δεδομένα που συλέχθηκαν υποδεικνύουν ότι η νόσος του Parkinson και όχι κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο, σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος (όχι αποκλειστικά του μελανώματος). Κάθε ύποπτη δερματική βλάβη θα πρέπει να εξετάζεται από εξειδικευμένο ιατρό. Χρειάζεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με ρασαγιλίνη στους ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Η χορήγηση ρασαγιλίνης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να αποφεύγεται. Στην περίπτωση ασθενών των οποίων η ηπατική ανεπάρκεια εξελίσσεται από ήπια σε μέτρια, η ρασαγιλίνη θα πρέπει να διακόπτεται (Βλέπε ενότητα 5.2). **3.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Στο κλινικό πρόγραμμα της ρασαγιλίνης ένα σύνολο 1361 ασθενών έλαβαν θεραπεία με ρασαγιλίνη για 3076.4έτη ασθενών. Στις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 1mg/ημέρα ρασαγιλίνης για 212 έτη ασθενών και 539 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για 213 έτη ασθενών. Μονοθεραπεία Η παρακάτω λίστα περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συνοχότητα σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που ελάμβαναν 1mg/ημέρα ρασαγιλίνη (ομάδα ρασαγιλίνης n=149, ομάδα εικονικού φαρμάκου n=151). Ανεπιθύμητες ενέργειες με τουλάχιστον 2% διαφορά πάνω από το εικονικό φάρμακο αναγράφονται με πλάγιους χαρακτήρες. Στις παρενθέσεις είναι οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών (% ασθενών) σε ρασαγιλίνη (vs.) έναντι εικονικού φάρμακου αντίστοιχα. Οι Ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με την συχνότητα εμφάνισης χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες μετατροπές: πολύ συχνές (>1/10) συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000) συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών. Όλο το σώμα: πολύ συχνές: κεφαλαλγία (14.1% vs. 11.9%) συχνές: γριπποδης συνδρομή (6.0% vs. 0.7%), αίσθημα κακουχίας(2.0% vs. 0%), πόνος στον αυχένα (2.0% vs. 0%) αλλεργική αντίδραση (1.3% vs. 0.7%), πυρετός (2.7% vs. 1.3%) Καρδιαγγειακό σύστημα: συχνές: στηθάγχη (1.3% vs. 0%) όχι συχνές: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (0.7% vs.0%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (0.7% vs. 0%) Πεπτικό Σύστημα: συχνές: δυσπεψία (6.7% vs. 4%), ανορεξία (1.3% vs. 0%) Αιματικό και Λεμφικό σύστημα: συχνές: λευκοπενία (1.3% vs. 0%) Μυοσκελετικό Σύστημα: συχνές: αρθραλγία (7.4% vs. 4%), αρθρίτιδα (2.0% vs. 0.7%) Νευρικό Σύστημα: συχνές: κατάθλιψη (5.4% vs. 2%), ίλιγγος (2.0% vs. 0.7%), ψευδαισθήσεις (1.3% vs. 0%) Αναπνευστικό σύστημα: συχνές: ρινίτιδα (2.7% vs. 1.3%) Ειδικές Αισθήσεις: συχνές: επιπεφυκίτιδα (2.7% vs. 0.7%) Δέρμα και προσαρτήματα: συχνές: δερματίτιδα (1.3% vs. 0%), φυσαλιδοφλυκταινώδες εξάνθημα (1.3% vs. 0%), καρκίνωμα δέρματος (1.3% vs. 0%). Συμπληρωματική Αγωγή Η παρακάτω λίστα περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που ελάμβαναν 1mg/ml ρασαγιλίνη (ομάδα ρασαγιλίνης n=380, ομάδα εικονικού φαρμάκου n=388). Στις παρενθέσεις είναι το ποσοστό (% ασθενών) στην ρασαγιλίνη (vs.)έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Ανεπιθύμητες ενέργειες με τουλάχιστον 2% διαφορά πάνω από το εικονικό φάρμακο αναγράφονται με πλάγιους χαρακτήρες. Οι Ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την συχνότητα εμφάνισης χρησιμοποιώντας τις παρακάτω μετατροπές: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000) συμπεριλαμβανομένων και των μεμονωμένων αναφορών. Όλο το σώμα: συχνές: κοιλιακό άλγος (3.9% vs. 1.3%), τυχαίο τραύμα (κυρίως πεσήματα) (8.2% vs. 5.2%), πόνος στον αυχένα (1.6% vs. 0.5%) Καρδιαγγειακό Σύστημα: συχνές: ορθοστατική υπόταση (4.7% vs. 1.3%) σπάνιες: στηθάγχη (0.5% vs. 0%), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (0.5% vs. 0.3%) Πεπτικό Σύστημα: συχνές: δυσκοιλιότητα (4.2% vs. 2.1%), έμετος (3.4% vs. 1.0%), ανορεξία (2.1% vs. 0.5%), ξηροστομία (3.4% vs. 1.8%). Μυοσκελετικό Σύστημα: συχνές: αρθραλγία (3.2% vs. 1.3%), τενοντοθηκίτιδα (1.3% vs. 0%) Μεταβολικό και θρέψης: συχνές: απώλεια βάρους (4.2% vs. 1.5%) Νευρικό Σύστημα: πολύ συχνές: δυσκινησία (10.3% vs. 6.4%), συχνές: δυστονία (2.4% vs. 0.8%), μη φυσιολογικά όνειρα (2.1% vs. 0.8%), ataξία (1.3% vs. 0.3%), ψευδαισθήσεις (2.9% vs. 2.1%), σπάνιες: σύγκοπη (0.8% vs 0.8%). Δέρμα και προσαρτήματα: συχνές: εξάνθημα (2.6% vs. 1.5%) σπάνιες: μελάνωμα δέρματος (0.5% vs. 0.3%) Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με ρασαγιλίνη (άλλη δοσολογία ή μη ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο μελέτες) παρουσιάστηκαν σε δύο ασθενείς η κάθε μια ήταν ραβδομυόλυση (και οι δύο περιπτώσεις παρουσιάστηκαν κατόπιν πτώσης και παρατεταμένης ακινησίας) και απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Η περιπλοκότητα των περισταστικών αυτών κάνει αδύνατο να διευκρινιστεί ποιο ρόλο είχε η ρασαγιλίνη στην παθογένεση αυτή. Η νόσος του Parkinson σχετίζεται με συμπτώματα ψευδαισθήσεων και σύγκυσης. Στην εμπειρία από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά αυτά τα συμπτώματα επίσης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με νόσο Parkinson που έλαβαν θεραπεία με ρασαγιλίνη. **4. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ** Μαντόλη, Άμυλο καλαμποκιού, Προζελατινοποιημένο άμυλο καλαμποκιού, Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, Στεαρικό οξύ, Τάλκη **5. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Teva Pharma GmbH, Kandelstr 10 D-79199 Kirchzarten, Γερμανία **6. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/04/304/001-007 **7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 21/02/2005 **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 04/2007 **9. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Κουτί που περιέχει 10 δισκία με Λ.Τ. στην ΕΛλάδα €53,38 και Λ.Τ. στην Κύπρο €53,79. Χορηγείται με ιατρική συνταγή. Για περισσότερες πληροφορίες και για το πλήρες φύλλο οδηγιών μπορείτε να απευθυνθείτε στην εταιρεία **Lundbeck Hellas S.A.**, Λεωφόρος Κηφισίας 64, GR-151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ: +30 210 610 5036

Βιβλιογραφία:
1. Olanow CW et al. N Engl J Med 2009; 361: 1268-1278
2. Olanow W et al; The ADAGIO study: Movement Disorders, Vol 23, No 15, 2008, p 2194-2201

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

Lundbeck

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:16 PM Page 10

Πολύτιμες γνώσεις στη νευρολογία

NEUROLOGIC PEARLS

Stephen G. Reich, M.D.

Εκτιμώ ιδιαίτερα το γεγονός ότι η Karen L. Roos, αρχισυντάκτης του Seminars in Neurology, με προσκάλεσε να επιμεληθώ αυτού του τεύχους, του σχετικού με τις «πολύτιμες γνώσεις στη νευρολογία», με βάση ένα κύκλο μαθημάτων που έχω πραγματοποιήσει στην ετήσια συνάντηση της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας, ο οποίος συνεχίζεται εδώ και τρία χρόνια. Το τεύχος αυτό περιέχει μια ευρεία σειρά κλινικών ζητημάτων, που παρουσιάζονται από ειδικούς, οι οποίοι είχαν μεγάλη προθυμία να μοιραστούν τις γνώσεις και τη σοφία τους με εμάς.

Το πρώτο άρθρο, επί των όγκων του εγκεφάλου, από τους Drs. Craig Nolan και Igor Gavrilovic, αντανακλά την εμπειρία τους από το Sloan - Kettering, ένα από τα καλύτερα κέντρα Νευρο-ογκολογίας παγκοσμίως. Δίνουν έμφαση στο ότι παρά τις μεγάλες προόδους στη νευροαπεικόνιση, η διαγνωστική αξιολόγηση και η κλινικο-ακτινολογική συσχέτιση των ευρημάτων, στους ασθενείς με όγκους του εγκεφάλου, εξακολουθεί να βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στις παρά την κλίνη επιδεξιότητες του γιατρού και στην κλινική κρίση του. Τα επόμενα δύο άρθρα αφορούν τις διαταραχές κινητικότητας. Ελάχιστοι συγκρίνονται με το Dr. Eric Ahlskog, ως κλινικού και ειδήμονος επί της νόσου του Parkinson [Parkinson's disease: PD] και οι πολύτιμες γνώσεις που μας προσφέρει προέρχονται από τα πολλά χρόνια περίθαλψης ασθενών με PD, περίθαλψη που λαμβάνει χώρα με μεγάλη περίσκεψη και εξατομικευμένη αξιολόγηση. Τα δύο σημαντικά βιβλία του σχετικά με τη PD είναι, για τους ασθενείς, το «Βιβλίο θεραπείας της νόσου του Parkinson: συνεργαζόμενοι με το γιατρό σας ώστε να αποκομίσετε όσο το δυνατόν περισσότερα από τα φάρμακα σας» [The Parkinsons Disease Treatment Book: Partnering with Your Doctor to Get the Most from Your Medications] και, προς τους γιατρούς, το «Οδηγός θεραπείας της νόσου Parkinson προς τους κλινικούς γιατρούς» [Parkinson's Disease Treatment Guide for Physicians], τα οποία συστήνω ανεπιφύλακτα, ως φυσικά επόμενα βήματα μετά από την ανάγνωση του άρθρου του. Στο επόμενο άρθρο, μετακινούμενοι από τον παρκινσονισμό στις υπερκινητικές διαταραχές κινητικότητας, ο γράφων παρέχει μια σειρά πολύτιμων γνώσεων που καλύπτουν τις κύριες κατηγορίες κινήσεων, καθώς και τις προκαλούμενες από φάρμακα και τις ψυχογενείς διαταραχές κινητικότητας.

Από τον Dr. Adolfo Bronstein, ζήτησα να συγγράψει μαζί μου το επόμενο άρθρο σχετικά με τη ζάλη, αφότου διάβασα το εξαιρετικό βιβλίο του, «Η ζάλη - μια πρακτική προσέγγιση για τη διάγνωση και αντιμετώπισή της» [Bronstein AM, Lempert Th: Dizziness - A Practical Approach to Diagnosis and Management]. Η ζάλη είναι ένα από τα συμπτώματα που προκαλεί τις μεγαλύτερες δυσκολίες, αλλά ο Dr. Bronstein και ο συνεργάτης του νευρο-ωτολόγος Dr. Barry Seemungal ταξιδεύουν τον αναγνώστη μέσω μιας εύκολα κατανοητής προσέγγισης, σχετικά με το ιστορικό και την εξέταση του ασθενούς με ζάλη. Αποδεικνύουν ότι η προσέγγιση των αιτίων της ζάλης δεν είναι τόσο δύσκολη όσο φαίνεται αρχικά, όταν κανείς γνωρίζει τι να αναζητήσει στο ιστορικό και τι να ελέγξει παρά την κλίνη.

Από τη ζάλη, οι πολύτιμες γνώσεις αφορούν στη συνέχεια τις νευρομυικές διαταραχές, με τον ειδήμονα επί του θέματος κλινικό Dr. Steven Greenberg. Παρά τις διαγνωστικές εφαρμογές του ηλεκτρομυογραφήματος, καθώς και των εργαστηριακών και μοριακών εξετάσεων και της βιοψίας, το σημείο που αποτελεί την αφετηρία της διάγνωσης των νευρομυικών διαταραχών εξακολουθεί να είναι η κλίνη του ασθενούς. Το άρθρο του ακολουθείται από τις «πολύτιμες γνώσεις για τη μυασθένεια» του Dr. Michael Benatar. Όπως έκανα και με τους προηγούμενους συγγραφείς, δράττομαι της ευκαιρίας για να προτείνω το τελευταίο βιβλίο του Dr. Benatar: «Νευρομυική νόσος: τα στοιχεία και η ανάλυσή τους στην κλινική Νευρολογία» [Neuromuscular Disease: Evidence and Analysis in Clinical Neurology]. Με το μοναδικό και ιδιαίτερα αποτελεσματικό ύφος του, θέτει μια σειρά ερωτημάτων σχετικά με τις νευρομυικές διαταραχές και χρησιμοποιεί, για την παροχή των απαντήσεων, μια κριτική ανασκόπηση των διαθέσιμων στοιχείων.

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

ΥΨΗΛΕΣ
ΠΡΟΣΔΟΚΙΕΣ...

GEM

ΚΑΙ Η
ΔΥΝΑΜΗ ΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΟΥΝ*

TYSABRI™
(natalizumab)

GENESIS pharma

biogen idec™ élan

Λ. Κηφισίας 274, 152 32 Χαλάνδρι Αθήνα
Τηλ.: 210 8771500 Fax: 210 6891918
e-mail: info@genesispharma.com
www.genesispharma.com

* Polman CH, et al, *N Engl J Med.* 2006;354:899-910.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:16 PM Page 12

Προλογος

Ο Dr. Neeraj Kumar ταξιδεύει στη συνέχεια τον αναγνώστη μέσο των διαγνωστικών μαιάνδρων της διαλεύκανσης της μυελοπάθειας. Στον τομέα αυτό διαθέτει βαθιά εμπειρία, ιδιαίτερα καθώς πρωτοπορεί στην έρευνα για την αναγνώριση και κατανόηση της μυελοπάθειας από ανεπάρκεια χαλκού, σε συνδυασμό με ένα ευρύτερο ενδιαφέρον για τα μεταλλικά στοιχεία σε σχέση με το κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα επόμενα τρία άρθρα καλύπτουν νευρο-οφθαλμολογικά θέματα. ο Dr. Wayne Cornblath τονίζει ότι το κλειδί για τη διάγνωση των περισσότερων περιπτώσεων απώλειας όρασης έχει να κάνει με τη λήψη καλού ιστορικού, ακολουθούμενου από μια λεπτομερή αντικειμενική εξέταση. Η πρόσφατη έκδοση του τόμου του, «Συνέχεια στη Νευρο-οφθαλμολογία» [Continuum on Neuroophthlmology], από την Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας, είναι το καταλληλότερο μέρος για να στραφεί κανείς εάν επιθυμεί μια ακόμη βαθύτερη κάλυψη του θέματος. Το θέμα του νυσταγμού καλύπτεται από την Dr. Janet Rucker, μια περιζήτητη εκπαιδεύτρια της οποίας το άρθρο αποδεικνύει γιατί έχει γίνει μια τόσο δημοφιλής δασκάλα. Η Dr. Rucker ταξιδεύει τον αναγνώστη στην ταξινόμηση και φαινομενολογία του νυσταγμού, που είναι ένα ζωτικής σημασίας θέμα, καθώς ο νυσταγμός συχνά έχει σπουδαία εντοπιστική αξία.

Το τελευταίο κεφάλαιο σε αυτή την τριλογία άρθρων της Νευρο-οφθαλμολογίας είναι γραμμένο από την Dr. Debbie Friedman, συμφοιτήτριά μου στην ιατρική σχολή. Εκτός από τις πολύ προφανείς αιτίες, όπως είναι η πάρεση του κοινού κινητικού ή του απαγωγού νεύρου, πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολες στη διερεύνηση από το γενικό νευρολόγο. Η Dr. Friedman μας δείχνει ότι το κλειδί έγκειται στην κατανόηση ορισμένων βασικών ζητημάτων της φυσιολογίας και ανατομίας της οφθαλμοκινητικότητας, καθώς και στο να έχει κανείς μια οργανωμένη προσέγγιση στο ιστορικό και την αντικειμενική εξέτασή του.

Ακολουθούν δύο από τους πιο σημαντικούς συγγραφείς στις νευρολογικές λοιμώξεις: ο Dr.Joseph Berger γράφει σχετικά με τις νευρολογικές επιπλοκές του HIV, ενώ η Dr. Karen Roos σχετικά με λοιπές λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος. Χωρίς να χρειάζονται παρουσίαση, ο καθένας από τους νευρολόγους αυτούς είναι γνωστός στον αναγνώστη μέσω των δημοσιεύσεων και των διαλέξεων του και αισθάνομαι ευγνώμων για τη συνεισφορά τους σε αυτή την έκδοση. Αντίστοιχα, ο επόμενος συγγραφέας, Dr. David Dodick, είναι ένα από τα πρώτα ονόματα που συναντά κανείς όταν θέλει να αναζητήσει οτιδήποτε σχετικό με την κεφαλαλγία. Εκτιμώντας το πόσο πολυάσχολος είναι, δίστασα να του ζητήσω να συγγράψει ένα κεφάλαιο. Μου απάντησε αμέσως και μου δήλωσε ότι αν και είχε αποφασίσει να μην αναλάβει καμία ευθύνη συγγραφής στον παρόντα χρόνο, θα έκανε μια εξαίρεση, καθώς η ευκαιρία που του δώσαμε να παρουσιάσει κάτι στη σειρά άρθρων για τις πολύτιμες νευρολογικές γνώσεις τον προσέλκυσε, με αποτέλεσμα να έχουμε την ευτυχία της πολύτιμης συμβολής του.

Τα επόμενα τρία άρθρα γράφτηκαν από συνεργάτες στο Πανεπιστήμιο του Maryland. Η επιληψία καλύπτεται από την Dr. Jennifer Hopp, δημοφιλή κλινικό και δάσκαλο στο πρόγραμμα μας. Η Dr. Marcella Wozniak, η οποία, όπως και η Dr. Hopp, έχει λάβει το βραβείο διδασκαλίας «Χρυσή Σφύρα» [«Golden Hammer» teaching award] από τους ειδικευόμενους μας, μοιράζεται μαζί μας την εμπειρία της στον τομέα των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ακολουθούν πολύτιμες γνώσεις για τις διαταραχές ύπνου, από την Dr. Susan Lesage, η οποία πρόσφατα μετακόμισε στο Walter Reed. Το τελευταίο άρθρο, σχετικά με την πολλαπλή σκλήρυνση [multiple sclerosis: MS] γράφτηκε από δύο πρώην εκπαιδευόμενους στο Hopkins, τον Dr. Elliot Frohman και τον Dr. Benjamin Greenberg. Όντας ένας από τους πιο παραγωγικούς συγγραφείς στην MS και ταυτόχρονα ένας από τους πιο πολυάσχολους κλινικούς γιατρούς και ερευνητές, ο Dr. Frohman αποτελεί σημείο αναφοράς ως προς την ενεργητικότητα και την παραγωγικότητα του. Η εκτεταμένη εμπειρία του στη διάγνωση και αντιμετώπιση της MS, που συμπληρώνεται από το συνεργάτη του τον Dr. Greenberg, ξεδιπλώνεται με μια σειρά πολύτιμων γνώσεων που αντανακλούν τη σοφία του επί του θέματος.

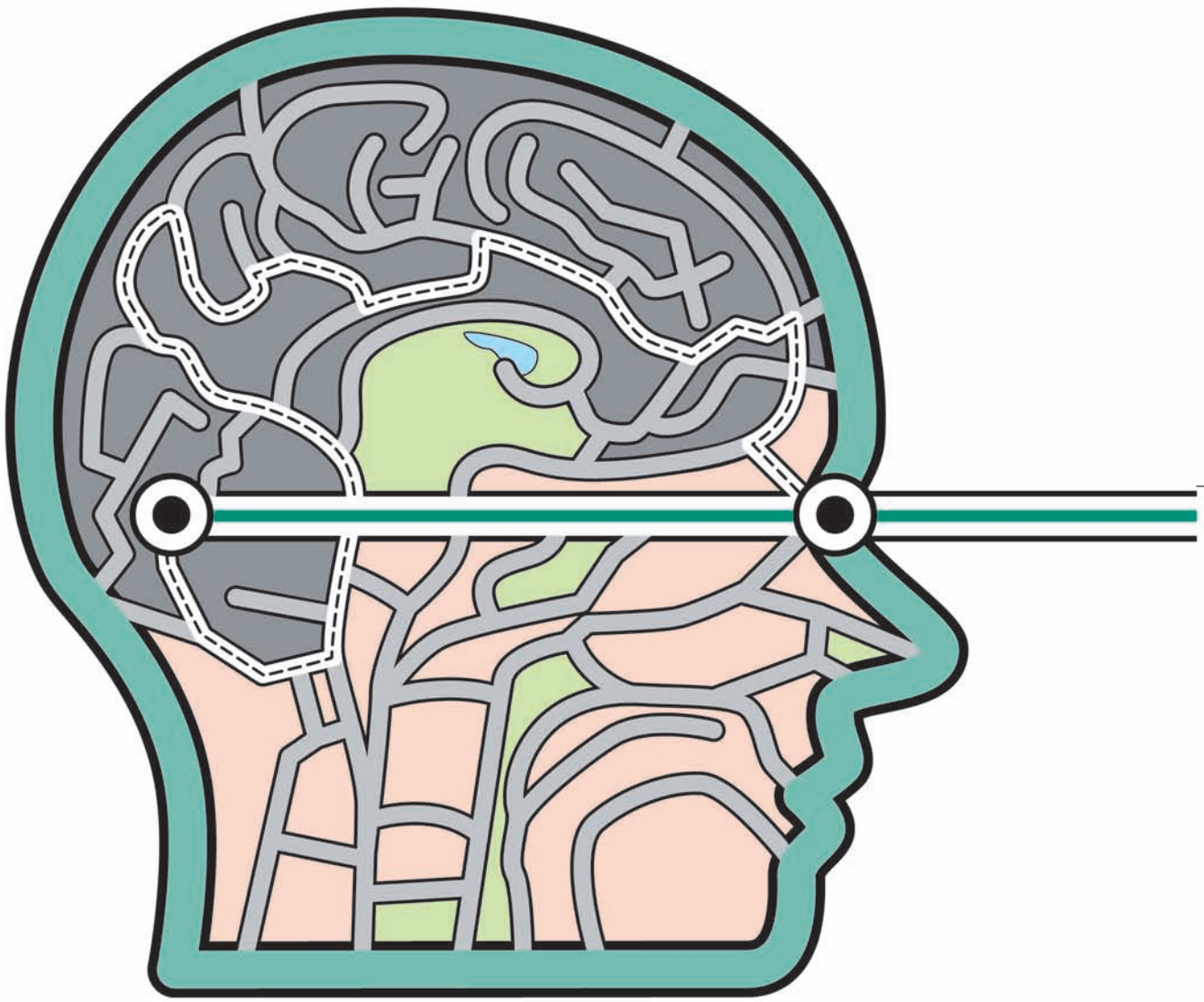
Η επιμέλεια αυτού του τεύχους αποτέλεσε απόλαυση για εμένα, καθώς έμαθα πολλά για την κλινική νευρολογία, μέσω ειδικών στο θέμα τους συγγραφέων, τους οποίους και ευχαριστώ. Ελπίζω ότι όλοι οι αναγνώστες αυτού του τεύχους θα αποκομίσουν παρόμοιες εμπειρίες και με τον τρόπο αυτό θα γίνουν καλύτεροι γιατροί.

Stephen G. Reich, M.D [1]
Προσκεκλημένος συντάκτης

1. *Department of Neurology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland.*
Address for correspondence and reprint requests: Stephen G. Reich, M.D., The University of Maryland School of Medicine, Department of Neurology, 110 S. Paca Street, 3rd Floor, RM: 03-S-125, Baltimore, MD 21201 (e-mail: sreich@som.umaryland.edu).

Όταν απαιτείται ενίσχυση της μονοθεραπείας:

Προχωρήστε κατευθείαν από το Α στο Ζ



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την ΠΧΠ του φαρμάκου

* Στη φάση της τιτλοδότησης το δοσολογικό σχήμα μοιράζεται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Εν συνεχεία μπορεί να χορηγείται 1 φορά ημερησίως

Once-daily* zonegran® Xz

zonisamide

Προσθέτει δύναμη στη μονοθεραπεία

arriani pharmaceuticals

Τοπικός Αντιπρόσωπος για Ελλάδα:
ARRIANI PHARMACEUTICALS S.A.
Λεωφ. Λαυρίου 85, 190 02 Παιανία Αττικής
Τηλ.: 210.66.83.000
www.arriani.gr

Eisai Eisai

GEN/37/04.09

Ξεκινώντας με ενθουσιασμό την πορεία μας πριν από 340 χρόνια, αφοσιωθήκαμε με αίσθημα ευθύνης προς τους ασθενείς μας, στην έρευνα & ανάπτυξη καινοτόμων φαρμακευτικών και βιοτεχνολογικών προϊόντων. Στα χρόνια που πέρασαν, αναπτύξαμε ισχυρούς δεσμούς υγείας με τους συνανθρώπους μας, αλλάζοντας για πάντα τόσο τις θεραπευτικές επιλογές των ιατρών όσο και την ποιότητα ζωής εκατομμυρίων ανθρώπων παγκοσμίως.

Σήμερα, συνεχίζουμε να εργαζόμαστε με τον ίδιο ενθουσιασμό, επενδύοντας κάθε χρόνο για το σκοπό αυτό 1 Δισ. ευρώ–το 1/4 των εσόδων μας–και θέτοντας πάντα τον ίδιο στόχο:

Να γίνουμε όχι η μεγαλύτερη, αλλά η καλύτερη φαρμακευτική εταιρεία.

Πάντα για τους ασθενείς μας.

MERCK SERONO

Λ. Κηφισίας 41-45 (Κτίριο Β), 151 23 Μαρούσι, Αθήνα

www.merckserono.com • www.merckserono.gr

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 15

Πολύτιμες Γνώσεις: Πρωτοπαθείς Όγκοι Εγκεφάλου

PEARLS: PRIMARY BRAIN TUMORS

Craig Nolan, M.D.,[1] και Igor T. Gavrilovic, M.D.[1]

Οι περισσότεροι γιατροί, σε γενικές γραμμές, όπως και οι νευρολόγοι, ειδικότερα, απολαμβάνουν την αντιμετώπιση δύσκολων κλινικών περιπτώσεων. Το να θέτει κανείς τη σωστή διάγνωση μπορεί να δώσει εξαιρετική ικανοποίηση. Ωστόσο, οι πρωτοπαθείς όγκοι του εγκεφάλου μπορεί να εμφανιστούν με μη ειδικά ή μόλις υποσημαινόμενα ευρήματα, τα οποία πολλές φορές μπορεί να χαθούν ή να παρερμηνευθούν. Περισσότερο από ποτέ, οι απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου έχουν βελτιώσει την ικανότητά μας να θέτουμε σωστές διαγνώσεις και να περιθάλπουμε ασθενείς με όγκους του εγκεφάλου. Προκειμένου να βοηθήσουμε στην ανάδειξη ορισμένων «πολύτιμων γνώσεων» όταν λογαριάζουμε τη διαγνωστική πιθανότητα ενός όγκου του εγκεφάλου, παραθέτουμε μερικές περιπτώσεις από το Τμήμα Νευρολογίας του Αντικαρκινικού Κέντρου Memorial Sloan Kettering, Νέα Υόρκη [Department of Neurology at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY].

Λέξεις - Κλειδιά: *Γλοίωμα, όγκος εγκεφάλου, διάγνωση, κεφαλαλγία, επιληπτική κρίση, ημιπάρεση, ακρομεγαλία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*
[glioma, brain tumor, diagnosis, headache, seizure, hemiparesis, acromegaly, stroke]

Η διάγνωση του πρωτοπαθούς όγκου του εγκεφάλου διαφέρει από τη διάγνωση άλλων νευρολογικών παθήσεων ως προς το ότι επαφίεται περισσότερο στα απεικονιστικά ευρήματα, παρά στο νευρολογικό ιστορικό και στην αντικειμενική νευρολογική εξέταση. Τα συμπτώματα και τα σημεία μπορεί να είναι μόλις υποσημαινόμενα ή μπορεί να μοιάζουν με αυτά ορισμένων λιγότερο σοβαρών νευρολογικών διαταραχών. Απαιτείται ένας υψηλός δείκτης κλινικής υποψίας προκειμένου να τεθεί η διάγνωση ενός όγκου του εγκεφάλου. Οι παράγοντες που μπορεί να συνεισφέρουν στα συμπτώματα και σημεία σε κάποιον ασθενή με όγκο του εγκεφάλου περιλαμβάνουν:

-Το ρυθμό αύξησης και το παθολογοανατομικό βαθμό [grade]
-Το μέγεθος και την εντόπιση
-Τα πιθανά εκκρινόμενα προϊόντα [1]

ΡΥΘΜΟΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟΣ ΒΑΘΜΟΣ ΟΓΚΟΥ

Οι ασθενείς με όγκους του εγκεφάλου χαμηλού παθολογο-ανατομικού βαθμού, όπως είναι τα αστροκυτώματα και τα ολιγοδενδρογλοιώματα, τυπικά εμφανίζουν συμπτώματα στην πορεία μηνών έως ετών, τα οποία περιλαμβάνουν:

- επιληπτική διαταραχή (Εικόνα 1)
- Διαταραχή διάθεσης και / η προσωπικότητας[2] (Εικόνα 2)

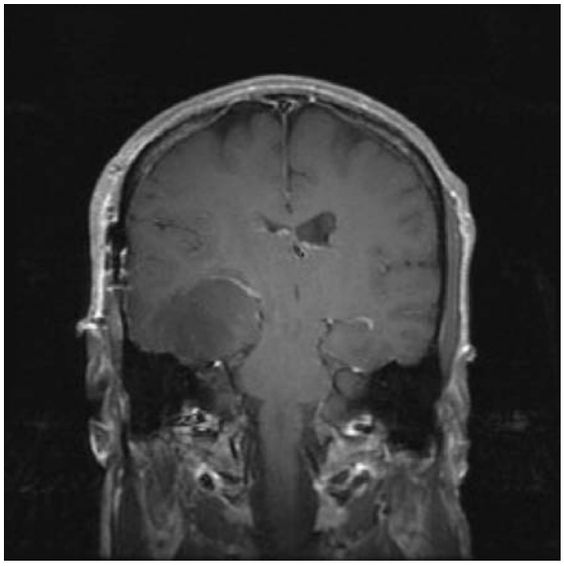
Οι ασθενείς με όγκους του εγκεφάλου υψηλού παθολογο-ανατομικού βαθμού, όπως γλοιοβλαστώματα και πρωτοπαθή λεμφώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος [primary central nervous system lymphoma: PCNSL] τυπικά παρουσιάζουν συμπτώματα στην πορεία ημερών έως εβδομάδων.

Οι ασθενείς με ταχέως αυξανόμενους όγκους συχνά εκδηλώνουν:

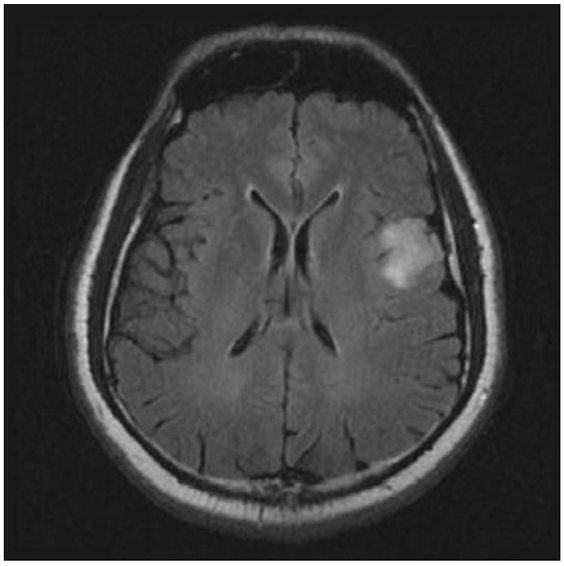
1 Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York.
Address for correspondence and reprint requests: Craig Nolan, M.D., Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065 (e-mail:nolanc1@mskcc.org).

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 16

Seminars in Neurology
Volume 30, Number 1, Μαρτιος - Απριλιος 2010



Εικόνα 1. *Αυτός ο άντρας, ηλικίας 57 ετών είχε επί 8 έτη ιστορικό επεισοδίων αισθήματος εναιώρησης της κεφαλής [light-headedness] βραχείας διάρκειας, που συσχετίζονταν με ένα ανερχόμενο επιγαστρικό αίσθημα ναυτίας. Τρεις μήνες πριν πραγματοποιηθεί η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ξεκίνησε να εμφανίζει αφασία επεισοδικού χαρακτήρα επιπρόσθετα των προηγούμενων συμπτωμάτων. Η βιοψία της βλάβης του δεξιού κροταφικού λοβού αποκάλυψε ένα αστροκύτωμα παθολογο-ανατομικού βαθμού 2 κατά την ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας [World Health Organization: WHO].*



Εικόνα 2. *Αυτός ο άντρας, ηλικίας 50 ετών, αντιμετωπιζόταν για κατάθλιψη η οποία αποδόθηκε στον αιφνίδιο θάνατο της συζύγου του. Κατά τη διάρκεια του έτους που ακολούθησε το θάνατο της συζύγου, εμφάνισε μείωση της εκπομπής λόγου και κοινωνική απόσυρση. Καθώς δεν απαντούσε στη θεραπεία κατά της κατάθλιψης, παραπέμφθηκε σε νευρολόγο, όπου η αντικειμενικά νευρολογική εξέταση αποκάλυψε αφασία τύπου εκπομπής. Η βιοψία της βλάβης του κάτω μετωπιαίου λοβού αποκάλυψε ένα χαμηλού παθολογο-ανατομικού βαθμού γλοίωμα.*

1. συμπτώματα και σημεία αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης, όπως:
- Κεφαλαλγία κατά την πρωινή αφύπνιση (Εικόνα 3)
- Κεφαλαλγία που είναι επεισοδικού χαρακτήρα και συσχετίζεται με τα κύματα επιπέδωσης [plateau waves] και που μπορεί να συνοδεύεται από θόλωση όρασης, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης και παροδική αδυναμία των άκρων.
- Κεφαλαλγία σχετιζόμενη με ναυτία και εμέτους.
- Πάρεση του έξω ορθού μυός, που προκαλεί διπλωπία.
- Οίδημα οπτικής θηλής

2. Εστιακά νευρολογικά ελλείμματα (Πίνακας 1)
3. Επιληπτικές κρίσεις

Οι ασθενείς με βραδέως αυξανόμενους όγκους συχνά προσέρχονται στο νευρολόγο χωρίς να υπάρχει νευρολογική δυσλειτουργία ή με μεμονωμένο σύνδρομο επιληπτικών κρίσεων.

ΜΕΓΕΘΟΣ ΚΑΙ ΕΝΤΟΠΙΣΗ

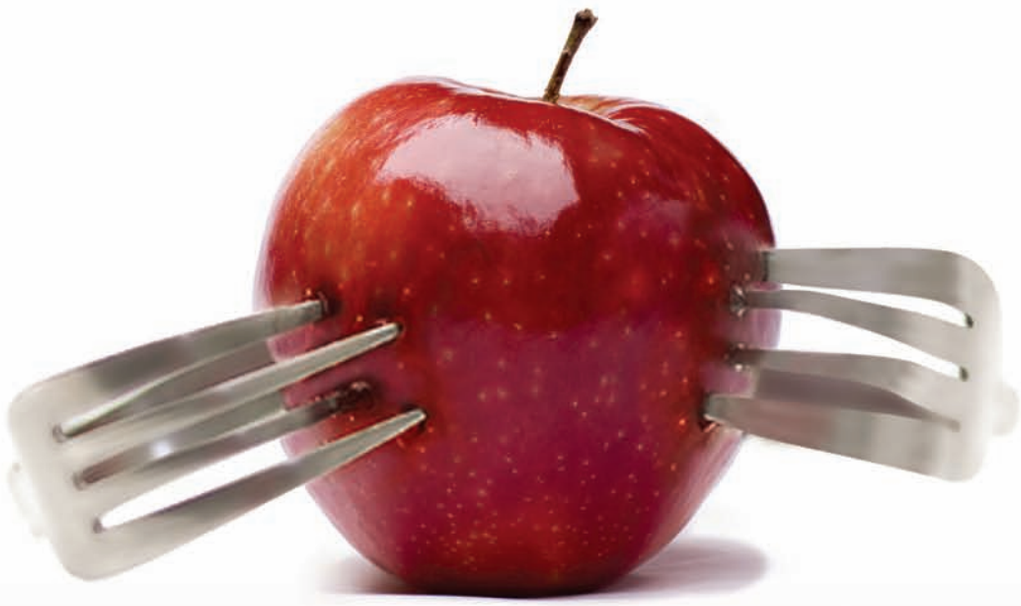
Οι υπερσκηνιδιακοί όγκοι είναι πιο πιθανό να εκδηλωθούν με:
- Εστιακή επιληπτική κρίση
- Αφασία
- Ημιπάρεση

Οι υποσκηνιδιακοί όγκοι είναι πιο πιθανό να εκδηλωθούν με (Εικόνα 4):
- Γενικευμένη κεφαλαλγία, ναυτία και εμέτους
- Εμέτους χωρίς ναυτία, όπως στην περίπτωση των όγκων του εγκεφαλικού στελέχους
- Παρεγκεφαλιδική αταξία του κορμού και / ή των άκρων
- Νυσταγμό
- Ίλιγγο
- Παρέσεις κρανιακών συζυγιών

Οι βαθιά εντοπιζόμενοι όγκοι της λευκής ουσίας, όπως τα λεμφώματα, συχνά εκδηλώνονται με μεταβολές της προσωπικότητας ή των γνωστικών λειτουργιών.

Οι μεγάλου μεγέθους όγκοι του εγκεφάλου, όπως τα μηνιγγιώματα, μπορεί να προκαλούν μετατόπιση των εγκεφαλικών δομών και / ή αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, που οδηγεί στην εμφάνιση ψευδώς εντοπιστικών σημείων [false localizing signs], συμπεριλαμβανομένων των εξής:
- Ανοσμία στην περίπτωση όγκων του μετωπιαίου λοβού που οφείλεται στη συμπίεση του οσφρητικού νεύρου (Εικόνα 5)
- Εμβοές και / ή απώλεια ακοής

Ημικρανία;



Δώστε άμεση λύση.

SUTRIPTAN®

Sumatriptan 100 mg/tab
6 επικαλυμμένα δισκία

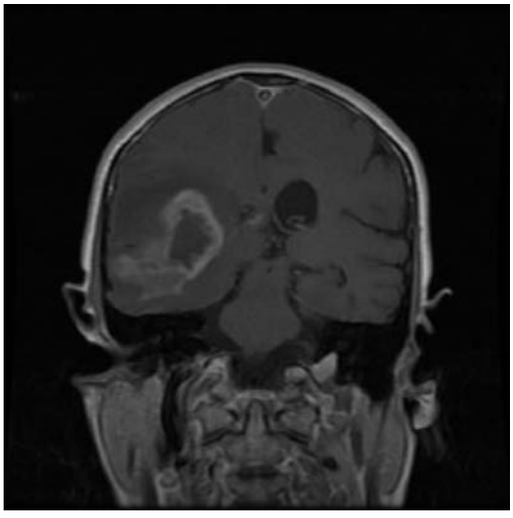
busyb

VERISFIELD

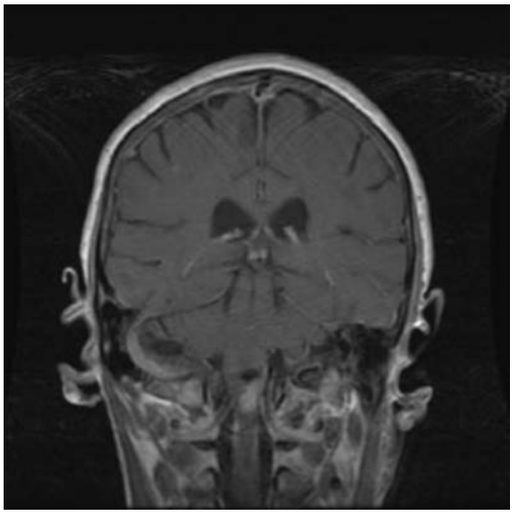
Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: VERISFIELD (UK) Ltd,
Υποκατάστημα Ελλάδος: Βύρωνος 8, 152 31 Χαλάνδρι, Αθήνα
T 210 7475196 | F 210 7475197 | E info@verisfield.gr | www.verisfield.gr

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 18

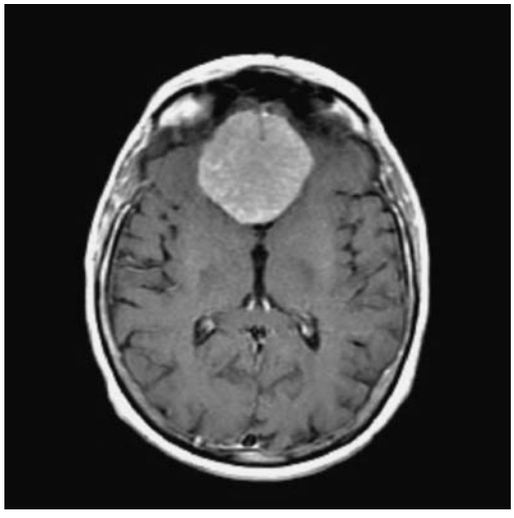
Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010



Εικόνα 3. *Αυτή η γυναίκα, ηλικίας 69 ετών, ήταν εντελώς καλά στην υγεία της μέχρι τρεις εβδομάδες πριν από τη μαγνητική τομογραφία της, η οποία πραγματοποιήθηκε όταν ανέπτυξε σοβαρή αμφιμετωπιαία κεφαλαλγία που σχετιζόταν με ναυτία, η οποία την αφύπνιζε κατά τις πρωινές ώρες. Η βιοψία της βλάβης αποκάλυψε ένα γλοιοβλάστωμα.*



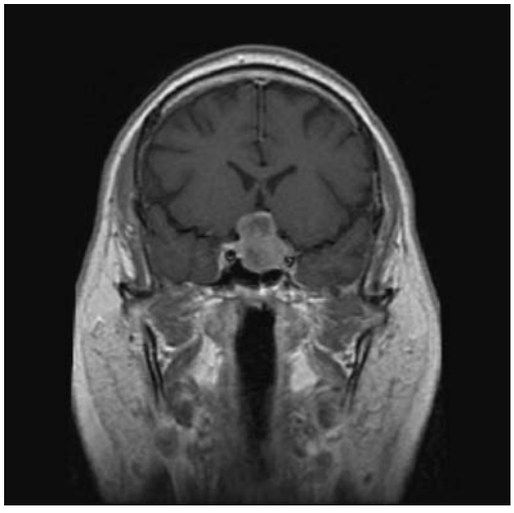
Εικόνα 4. *Αυτή η γυναίκα, ηλικίας 75 ετών, ανέπτυξε δεξιά ημιπάρεση σε μια περίοδο 24 ωρών και αρχικά αντιμετωπίστηκε ως πάσχουσα από ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο του στελέχους, όπως διαπιστώθηκε στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Ακολούθως, εμφάνισε εκ νέου ίλιγγο, ναυτία, οριζόντιο νυσταγμό και παρεγκεφαλιδική αταξία. Μεταφέρθηκε στο Αντικαρκινικό Κέντρο Memorial Sloan-Kettering, όπου έγινε επανάληψη της MRI. Πραγματοποιήθηκε παρακέντηση της αυχενικής δεξαμενής, μετά από την οποία, η κυτταρολογική εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού αποκάλυψε λέμφωμα. Η συστηματική αξιολόγηση της για παρουσία λεμφώματος ήταν αρνητική.*



Εικόνα 5. *Αυτή η γυναίκα ηλικίας 75 ετών με ιστορικό καρκίνου του μαστού, εμφάνισε απώλεια της αίσθησης της οσμής και της γεύσης, 8 έτη πριν από τη διενέργεια της παραπάνω μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου. Απέδιδε τα συμπτώματα αυτά στη χημειοθεραπεία και στην ακτινοθεραπεία στην οποία είχε υποβληθεί λόγω του καρκίνου του μαστού. Η μαγνητική τομογραφία πραγματοποιήθηκε όταν η οικογένεια της παρατήρησε πως ξεκίνησε να αντιμετωπίζει προβλήματα με τη βάδισή της, καθώς και απώλεια των πρωτοβουλιών. Η εκτομή του όγκου αποκάλυψε ένα μηνιγγίωμα.*

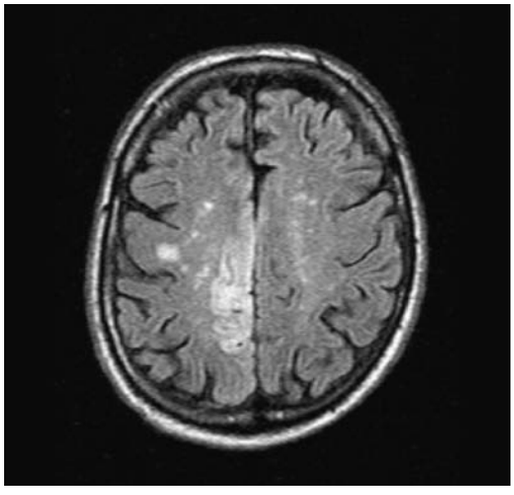
Εικόνα 6. *Αυτή η γυναίκα, ηλικίας 52 ετών, παρατήρησε ότι έπρεπε να αγοράζει μεγαλύτερο μέγεθος παπουτσιών και δακτυλιδιών. Η μαγνητική τομογραφία πραγματοποιήθηκε όταν εμφάνισε αιφνίδιας έναρξη κεφαλαλγίας και θόλωση της όρασης. Η παθολογοανατομική ανοσοϊστοχημική εξέταση αποκάλυψε ένα αδένωμα της υπόφυσης που παρήγαγε αυξητική ορμόνη. Το προεγχειρητικό επίπεδο του προσομοιάζοντος με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα [insulin-like growth factor: IGF)-1], από τις 700, U μειώθηκε στις 163 U μετά την επέμβαση εκτομής του αδενώματος. Η κεφαλαλγία της ασθενούς επίσης υποχώρησε.*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 19

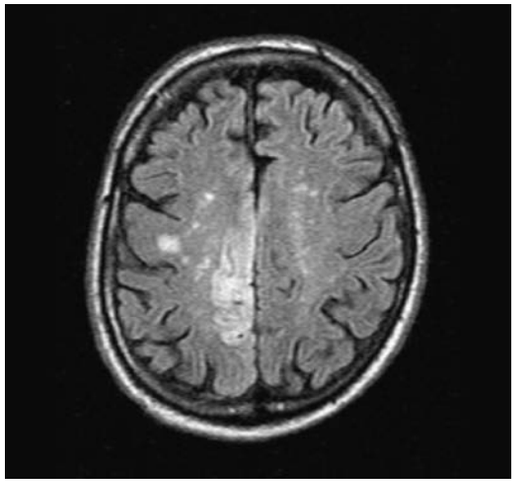


Εικόνα 7. *Αυτός ο άντρας, ηλικίας 44 ετών, εμφάνισε προοδευτικά εξελισσόμενη αρτηριακή υπέρταση, αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ανεξήγητη απώλεια βάρος και κόπωση. Η μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε όταν ανέπτυξε σοβαρές κεφαλαλγίες χωρίς συμπτώματα από την όραση. Εμφάνιζε αυξημένα επίπεδα φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH), της τάξης των 130. Η παθολογοανατομική και η ανοσοϊστοχημική εξέταση ανακάλυψαν ένα αδένωμα της υπόφυσης που παρήγαγε ACTH.*

Εικόνα 8. *Αυτή η υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου ανήκει σε ένα νέο άντρα ηλικίας 17 ετών, που εμφάνισε σοβαρή κεφαλαλγία, ναυτία και εμέτους κατά τη διάρκεια της προπόνησης αμερικανικού ποδόσφαιρου, στο σχολείο. Λόγω της παρουσίας αιμορραγίας, πραγματοποιήθηκαν εξετάσεις των αγγείων, οι οποίες απέκλεισαν την αρτηριοφλεβώδη δυσπλασία και το ανεύρυσμα. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου υποδήλωνε την παρουσία μιας υποκείμενης χωροκατακτητικής βλάβης. Πραγματοποιήθηκε κρανιοτομή και η βιοψία εγκεφάλου αποκάλυψε ένα γλοιοβλάστωμα.*



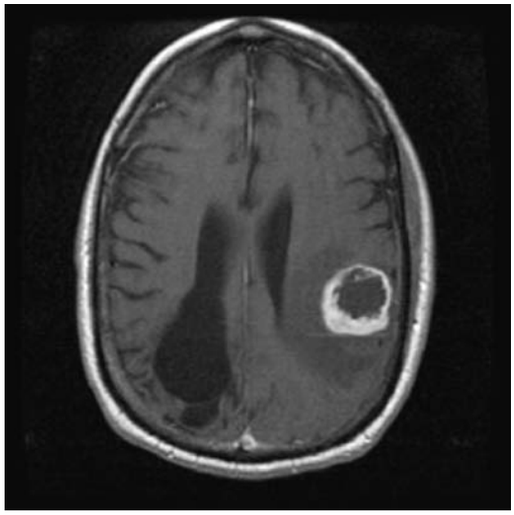
Εικόνα 9. *Αυτός ο άντρας, ηλικίας 72 ετών, εμφάνισε διαλείπουσα αιμωδία της αριστερής πλευράς. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς ενδοφλέβιο παραμαγνητικό μέσο έδειξε μια βλάβη συμβατή με έμφρακτο. Τέθηκε σε αντιεπιληπτική αγωγή και δεν παρουσίασε περαιτέρω επεισόδια αιμωδίας. Η μαγνητική τομογραφία παρακολούθησης αποκάλυψε αύξηση της βλάβης. Η χορήγηση παραμαγνητικού μέσου αποκάλυψε ενίσχυση συμβατή με όγκο. Η βιοψία επιβεβαίωσε την παρουσία γλοιοβλαστώματος.*



Εικόνα 10. *Αυτός ο άντρας, ηλικίας 49 ετών, ανέπτυξε σημαντικού βαθμού αριστερή ημιπάρεση, αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειο-ακτινο-θεραπείας [chemoradiation] λόγω πολύμορφου γλοιοβλαστώματος. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αποκάλυψε αύξηση του όγκου (A). Παραπέμφθηκε για χειρουργική εκτομή και τέθηκε σε αγωγή με κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης. Δέκα ημέρες αργότερα, τα συμπτώματά του υφέθηκαν και η μαγνητική τομογραφία παρακολούθησης, που πραγματοποιήθηκε με σκοπό τον προεγχειρητικό σχεδιασμό, έδειξε εντυπωσιακή μείωση του μεγέθους του όγκου, εύρημα συμβατό με μια ψευδοεπιδείνωση [pseudoprogression] του όγκου (B). Η χειρουργική επέμβαση ακυρώθηκε.*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 20

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010



Εικόνα 11. *Αυτός ο άντρας, ηλικίας 52 ετών, εμφάνισε πολλαπλή σκλήρυνση, 8 έτη πριν από την παρούσα εικόνα. Δύο έτη μετά από τη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης εμφάνισε κεφαλαλγία και αριστερή ημιπάρεση. Οι απεικονιστικές εξετάσεις εγκεφάλου έδειξαν τότε μια βλάβη με ατελή δακτυλιοειδή ενίσχυση και η βιοψία εγκεφάλου ήταν συμβατή με απομυελινωτική νόσο. Πέντε χρόνια αργότερα, ο ασθενής ανέπτυξε αφασία εκπομπής και πραγματοποιήθηκε η μαγνητική τομογραφία που απεικονίζεται, στα πλαίσια του ελέγχου. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε υψηλή δόση δεν απέδωσε όφελος και η μάζα μεγάλωσε. Η βιοψία εγκεφάλου αποκάλυψε ένα γλοιοβλάστωμα.*

- Διπλωπία λόγω συμπίεσης του απαγωγού νεύρου εξαιτίας της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης
- Προσωπαλγία και υπαισθησία προσώπου
- Ομόπλευρη ημιπάρεση, όπως στην περίπτωση ενός υπερσκηνιδιακού εγκολεασμού

Πίνακας 1. Εστιακά νευρολογικά προβλήματα

Ημιπάρεση
Αφασία εκπομπής
Αφασία κατανόησης
Ημιανοψία
Απώλεια αισθητικότητας
Δυσλειτουργία κρανιακής συζυγίας
Παρεγκεφαλιδική αταξία

- Φλοιώδη τύφλωση, λόγω συμπίεσης των οπίσθιων εγκεφαλικών αρτηριών.

Οι κεφαλαλγίες που θέτουν την υποψία όγκου του εγκεφάλου είναι αυτές που:

- Εμφανίζονται κατά την πρωινή αφύπνιση.
- Εμφανίζονται για πρώτη φορά σε άτομο μέσης ηλικίας ή μεγαλύτερο.
- Μεταβολές είτε στο χαρακτήρα είτε στη σοβαρότητα μιας χρόνιας κεφαλαλγίας, σε άτομο που ήδη εμφανίζει αυτή την κατάσταση.

ΕΚΚΡΙΝΟΜΕΝΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΠΟ ΟΓΚΟΥΣ

Τα μικροαδενώματα του αδένα της υπόφυσης μπορούν να παράγουν τις ακόλουθες ορμόνες προκαλώντας τα αντίστοιχα με αυτές συμπτώματα:

- Αυξητική ορμόνη, που προκαλεί ακρομεγαλία και κεφαλαλγία (Εικόνα 6).
- Προλακτίνη, που προκαλεί γαλακτόρροια και αμηνόρροια σε γυναίκες ή σεξουαλική ανικανότητα [impotence] σε άντρες.
- Φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη, που προκαλεί σύνδρομο Cushing, κατάθλιψη και γνωστική δυσλειτουργία (Εικόνα 7).

Οι όγκοι της περιοχής της επίφυσης μπορεί να επηρεάσουν την παραγωγή μελανίνης και να προκαλούν αϋπνία, καθώς και μεταβολές της προσωπικότητας.

Τα γλοιώματα υψηλού παθολογο-ανατομικού βαθμού και τα μηνιγγιώματα μπορεί να εκκρίνουν παράγοντες με ειδικό φυσιολογικό ρόλο, όπως είναι ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου [vascular endothelial growth factor: VEGF], που μπορεί να επάγει αγγειογένεση, η οποία επάγει οίδημα πέριξ του όγκου, με τα αντίστοιχα συμβατά συμπτώματα

ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2)

Τα γλοιώματα υψηλού παθολογο-ανατομικού βαθμού μπορεί να εμφανίσουν εκδηλώσεις εγκεφαλικής αιμορραγίας, τόσο κλινικά όσο και απεικονιστικά.

Η υποψία για έναν υποκείμενο όγκο εγκεφάλου μπορεί να τεθεί στην περίπτωση εμφάνισης εκσεσημασμένου οιδήματος ή ενός οιδήματος που προσλαμβάνει σκιαγραφικό, στην απεικόνιση μέσω υπολογιστικής τομογραφίας (CT) ή μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI), εντός ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ή ο όγκος μπορεί να μην διαπιστωθεί παρά μόνο αφού περάσει ικανό χρονικό διάστημα ώστε να απορροφηθεί η αιμορραγία (Εικόνα 8).

Οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με όγκους του εγκεφάλου μπορεί να εμφανίσουν παροδικά νευρολογικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να διαρκούν λεπτά έως ώρες και επομένως να συγχέονται με τυπικά παροδικά ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια του εγκεφάλου. Τα επεισόδια αυτά συνήθως αντιπροσωπεύουν εστιακές επιληπτικές κρίσεις, σε ασθενείς με όγκους του εγκεφάλου.

Ένα εγκεφαλικό έμφρακτο και ένας πρωτοπαθής όγκος του εγκεφάλου μπορεί να παρουσιάζουν παρόμοια μεταξύ τους εικόνα, ως υπόπυκνες βλάβες στην υπολογιστική τομογραφία. [4] Η υπόπυκνη απεικόνιση που σχετίζεται με

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 21

έναν όγκο του εγκεφάλου συνήθως αφορά μόνο τη λευκή ουσία (αγγειογενές οίδημα) ενώ τα έμφρακτα επεκτείνονται και στο φλοιό (κυτταροτοξικό οίδημα) (Εικόνα 9).

Μετά από τη χορήγηση σκιαστικού μέσου, τόσο οι όγκοι του εγκεφάλου υψηλού παθολογο-ανατομικού βαθμού, όσο και τα υποξέα έμφρακτα μπορεί να εμφανίζουν ενίσχυση. Τυπικά, στους όγκους του εγκεφάλου εμφανίζεται μεγαλύτερος βαθμός οιδήματος, σε σχέση με αυτό που εμφανίζεται στα έμφρακτα.

Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση.

Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Έμφρακτο του εγκεφάλου
Απόστημα του εγκεφάλου
Εγκεφαλική μετάσταση
Ψευδοεπιδείνωση όγκου [pseudoprogression]
Απομυελινωτική νόσος

Οι κυκλοτερείς και περιφερικά ενισχυόμενες χωροκατακτητικές βλάβες είναι η τυπική εικόνα των μεταστάσεων, αλλά παρόμοια εμφάνιση μπορεί να έχουν και τα γλοιώματα. Οι πολλαπλά ενισχυόμενες βλάβες δεν αποκλείουν τη διαγνωστική πιθανότητα ενός πολυεστιακού γλοιώματος, αν και η παρουσία περισσότερων από τριών τέτοιων βλαβών είναι ασυνήθης στην περίπτωση πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου.[5]

Η τρέχουσα πρότυπη θεραπεία για το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα μετά από τη χειρουργική επέμβαση είναι η χημειο-ακτινο-θεραπεία [chemoradiation]. Αμέσως μετά το τέλος αυτής της θεραπείας, δεν είναι ασύνηθες να διαπιστώνεται εντυπωσιακή αύξηση του όγκου. Περίπου το 20% των ασθενών στους οποίους εμφανίζεται αυτό το φαινόμενο παρουσιάζουν παροδικές δράσεις της θεραπείας οι οποίες κάνουν τους όγκους να φαίνονται χειρότεροι. Αυτή η ψευδοεπιδείνωση τείνει να σταθεροποιείται και να υποχωρεί αυτόματα ή κατόπιν της χορήγησης κορτικοστεροειδών[6] (Εικόνα 10 Α και Β).

Μια μεγάλου μεγέθους ενισχυόμενη βλάβη στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να προκληθεί από κάποια απομυελινωτική διεργασία και η βλάβη να εκληφθεί λανθασμένα ως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα. Η αντίστροφη περίπτωση μπορεί επίσης να εμφανιστεί, όταν ένας ασθενής διαπιστώνεται ότι εμφανίζει κάποια εγκεφαλική βλάβη η οποία θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει εξέλιξη της χρόνιας απομυελινωτικής νόσου, αλλά στην πραγματικότητα είναι γλοιοβλάστωμα. Τυπικά, ο δακτύλιος ενίσχυσης με τη χορήγηση ενδοφλέβιου παραμαγνητικού μέσου είναι ατελής στην περίπτωση της απομυελινωτικής βλάβης, ενώ είναι πλήρης στη περίπτωση του γλοιοβλαστώματος[7] (Εικόνα 11).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Most physicians in general, and neurologists in particular, enjoy tackling challenging clinical cases; making the correct diagnosis can be quite satisfying. However, primary brain tumors may present with nonspecific or subtle signs that can sometimes be missed or misinterpreted. More than ever, brain imaging has improved our ability to correctly diagnose and care for patients with brain tumors. We have included some cases from the Department of Neurology at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, NY) to help illustrate some ‘‘pearls’’ when considering the diagnostic possibility of a brain tumor.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DeAngelis LM, Gutin PH, Leibel SA, Posner JB. Intracranial Tumors: Diagnosis and Treatment. London, UK: Martin Dunitz; 2001
2. Bunevicius A, Deltuva VP, Deltuviene D, Tamasauskas A, Bunevicius R. Brain lesions manifesting as psychiatric disorders: eight cases. CNS Spectr 2008;13(11):950–958
3. Levy MJ, Matharu M, Goadsby PJ. Chronic headache and pituitary tumors. Curr Pain Headache Rep 2008;12(1):74–78
4. Morgenstern LB, Frankowski RF. Brain tumor masquerading as stroke. J Neurooncol 1999;44(1):47–52
5. Campos S, Davey P, Hird A, et al. Brain metastasis from an unknown primary, or primary brain tumour? A diagnostic dilemma Curr Oncol 2009;16(1):62–66
6. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. Lancet Oncol 2008;9(5): 453–461
7. Kimura N, Kumamoto T, Hanaoka T, Hasama Y, Nakamura K, Okazaki T. Monofocal large inflammatory demyelinating lesion, mimicking brain glioma. Clin Neurol Neurosurg 2009; 111(3):296–299

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 22

Πολύτιμες Γνώσεις: Παρκινσονισμός

PEARLS: PARKINSONISM

J. Eric Ahlskog, Ph.D., M.D.[1]

Η διάγνωση της νόσου του Parkinson και η διάκριση της από άλλες μορφές παρκινσονισμού βασίζεται κυρίως στα κλινικά χαρακτηριστικά της. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να εκδηλωθούν με μη ειδικά συμπτώματα, τα οποία δεν είναι εμφανώς νευρολογικά (όπως, για παράδειγμα, κόπωση, κατάθλιψη, αϋπνία, άλγος, δυσκαμψία). Πολλές μόλις υποσημαινόμενες ενδείξεις, οι οποίες παρέχονται από το ιστορικό και την αντικειμενική νευρολογική εξέταση, έχουν μεγάλη σημασία, ενώ ο εργαστηριακός και νευροαπεικονιστικός έλεγχος έχει κυρίως υποστηρικτικό χαρακτήρα.

Λέξεις - Κλειδιά: *Παρκινσονισμός, νόσος του Parkinson, πολλαπλή ατροφία συστημάτων, προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, φλοιοβασικό σύνδρομο, δυστονία, σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου [Parkinsonism, Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, corticobasal syndrome, dystonia, stiff-man syndrome]*

Οι εστιακές δυστονίες είναι συχνά χαρακτηριστικά της πρώιμης φάσης της νόσου του Parkinson και μπορεί να αποτελούν ένδειξη προς τη διάγνωση της.[1] Εδώ, περιλαμβάνονται:

- Η κάμψη του μεγάλου δακτύλου του ποδός: αυτό δεν θα πρέπει να συγχέεται με τη σφυροδακτυλία, η οποία αποτελεί μια σταθερή παραμόρφωση ορθοπεδικού ενδιαφέροντος.
- Η καθήλωση της άκρας χείρας επάνω στους μηρούς, σε μέση θέση μεταξύ υπτιασμού και πρηνισμού: αυτή η θέση παρατηρείται συχνά κατά τη λήψη του ιστορικού του ασθενούς. Χαρακτηριστικά, τα δάκτυλα βρίσκονται σε έκταση, αλλά παρουσιάζουν κάμψη κατά τη μετακαρποφαλαγγική άρθρωση, ενώ ο αντίχειρας βρίσκεται σε έκταση και απέχει λίγα εκατοστά από το δείκτη.
- Έσω στροφή του άκρου ποδός ή άλλες δυστονικές θέσεις του άκρου ποδός. Το σύμπτωμα αυτό μερικές φορές υποχωρεί με το τρέξιμο ή με τη βάδιση προς τα πίσω.

Το μονόπλευρο σύνδρομο παγωμένου ώμου [frozen shoulder] ή το μυοσκελετικού τύπου άλγος του ώμου είναι σχετικά συχνά πρώιμα συμπτώματα της νόσου του Parkinson.[2] Υποτίθεται ότι αυτό αποτελεί συνέπεια του συνδυασμού υπερτονίας και περιορισμένης κινητικότητας του παρκινσονικού άκρου. Σε κάποιες περιπτώσεις, οι ασθενείς με νόσο του Parkinson υποβάλλονται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις στον ώμο, πριν την αναγνώριση ότι πάσχουν από νόσο του Parkinson.

Τα συμπτώματα από την αισθητικότητα είναι συχνά σε όλη την πορεία της νόσου του Parkinson και μπορεί να αποτελέσουν το μοναδικό τρόπο αρχικής εκδήλωσης ή να συγκαταλέγονται στα πρώτα συμπτώματα.[3] Οι υπεραισθησίες, οι δυσαισθησίες και ορισμένες φορές το άλγος ριζιτικής κατανομής μπορεί να οδηγεί σε διερεύνηση για συμπιεστικές βλάβες νεύρων και σε κάποιες περιπτώσεις, σε αχρείαστες δισκεκτομές ή επεμβάσεις σύντηξης πηκτοειδούς πυρήνα, πριν να γίνει εμφανές ότι ο ασθενείς πάσχει από τη νόσο του Parkinson.

Η νόσος του Parkinson μπορεί να εκληφθεί λανθασμένα ως ιδιοπαθής τρόμος [essential tremor] και το αντίστροφο.[4] Το ρυθμικό χτύπημα του δακτύλου στο τραπέζι (έλεγχος για το ρυθμό των επαναληπτικών κινήσεων, ταχείες επαναληπτικές κινήσεις) συχνά επιβραδύνεται στους ασθενείς με ιδιοπαθή τρόμο και αυτό δεν θα πρέπει να προκαλεί σύγχυση με τη νόσο του Parkinson. Στην τελευταία, δεν υπάρχει μόνο επιβράδυνση του ρυθμικού χτυπήματος των δακτύλων αλλά περιορίζεται επίσης και το εύρος της κινη-

1. Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.
Address for correspondence and reprint requests: J. Eric Ahlskog,Ph.D.,M.D., Department of Neurology, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905 (e-mail: eahlskog@mayo.edu).

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 23

τικότητας τους. Προκειμένου να καταστεί εμφανές το παραπάνω, μπορεί να χρειάζεται η επιμονή στο ρυθμικό χτύπημα των δακτύλων για περισσότερα από μερικά δευτερόλεπτα. Οι ασθενείς με νόσο του Parkinson συχνά ξεκινούν με μεγάλο εύρος κινήσεων, το οποίο κατά την επανάληψη τελικά μειώνεται. Σε πιο σοβαρή διαταραχή παρκινσονικού τύπου, μπορεί να εμφανιστεί πάγωμα κατά τη ρυθμική κίνηση (επιβράδυνση των δακτύλων [digital impedance]). Η αξιολόγηση του μυικού τόνου στους ασθενείς με ιδιοπαθή τρόμο μπορεί να δώσει μια αίσθηση «οδοντωτού τροχού» αλλά δεν θα υπάρχει η τυπική πραγματική υπερτονία. Μια άλλη περιοχή αλληλοεπικάλυψης περιλαμβάνει την εμφάνιση, σε ορισμένες περιπτώσεις, τρόμου ηρεμίας, είτε όταν ο ιδιοπαθής τρόμος έχει εμφανιστεί από μακρού ή όταν ο ασθενής δεν είναι πλήρως χαλαρωμένος. Αντίστροφα, κατά τη νόσο του Parkinson είναι συχνή η εμφάνιση ελαφρού ή ακόμη και μέτριου βαθμού τρόμου θέσης.

Οι ασθενείς με νόσο του Parkinson εμφανίζουν σε ορισμένες περιπτώσεις σε ορισμένες περιπτώσεις δύσπνοια, ως το κύριο σύμπτωμα της νόσου.[5] Οι ενδείξεις για παρκινσονική προέλευση αυτού του συμπτώματος περιλαμβάνουν:

- Την απουσία εμφανών καρδιοαναπνευστικών αιτίων
- Την υποχώρηση και επανεμφάνιση της δύσπνοιας ανάλογα με την κυμαινόμενη απάντηση στην λεβοντόπα (δηλαδή, η δύσπνοια είναι παρούσα κατά τη διάρκεια των «φάσεων έναρξης» [on] και υποχωρεί κατά τη διάρκεια των «φάσεων λήξης» [off], στα πλαίσια της χορήγησης λεβοντόπα).
- Εάν δεν υπάρχει διακύμανση, μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις ότι τα κινητικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς ή δεν αντιμετωπίζονται καθόλου (δηλαδή, υπάρχει ανεπαρκής δράση της λεβοντόπας).

Πριν φτάσει κανείς στο συμπέρασμα ότι για τη δύσπνοια ευθύνεται ο παρκινσονισμός, είναι προφανώς αναγκαίος ένας πλήρης καρδιοαναπνευστικός έλεγχος. Η νόσος του Parkinson ως αιτία της δύσπνοιας επιβεβαιώνεται εάν τα συμπτώματα υποχωρούν μετά τη χορήγηση θεραπείας με λεβοντόπα.

Το άγχος ή κρίση πανικού στα πλαίσια νόσου του Parkinson συνήθως αντανακλούν μια κατάσταση έλλειψης ντοπαμίνης.[4] Κινούμενοι από το ένστικτό τους, οι νευρολόγοι μπορεί λανθασμένα να υποθέσουν το αντίθετο, δηλαδή ότι η χορήγηση θεραπείας με ντοπαμινεργική δράση, όπως η λεβοντόπα, μπορεί να ευθύνεται για το άγχος. Μεταξύ των ασθενών με νόσο του Parkinson που εμφανίζουν κυμαινόμενα συμπτώματα, θα πρέπει να διερευνηθεί εάν η κατάσταση άγχους εμφανίζεται και υποχωρεί παράλληλα με την κινητική απάντηση στη λεβοντόπα, αν και οι ασθενείς δεν θα εμφανίζουν διακυμάνσεις στην περίπτωση που η λεβοντόπα χορηγείται σε ανεπαρκείς δόσεις. Η επιβεβαίωση της νόσου του Parkinson ως αιτίας μπορεί ακολούθως να χρειαστεί μια πρόσθετη θεραπευτική δοκιμή επαρκούς δοσολογίας. Η θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης μπορεί να καταργεί το άγχος που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson, αλλά με πολύ μικρότερη συνέπεια σε σχέση με ό,τι η καρβιντόπα / λεβοντόπα.

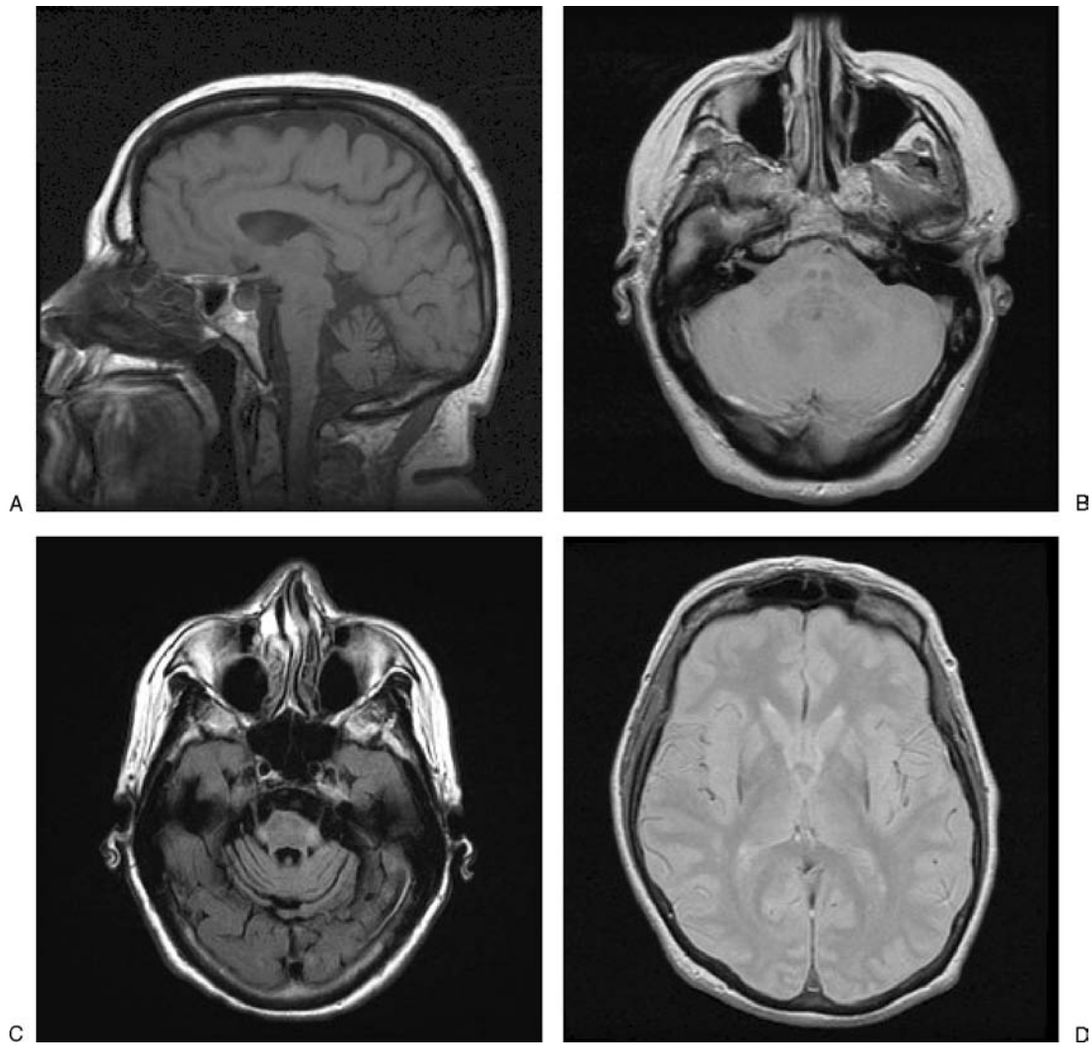
Ο παρκινσονισμός και η παρκινσονική βάδιση μπορεί απλά να σχετίζονται με την ηλικία και αυτό γίνεται ιδιαίτερα πιθανό μετά από τα 80 έτη ζωής. Σε μια μελέτη που βασίστηκε σε πληθυσμό κοινότητας, το 52% των ατόμων ηλικίας άνω των 85 ετών εμφάνιζαν παρκινσονισμό κατά την αντικειμενική εξέταση.[6] Αυτό υπερβαίνει κατά πολύ το γνωστό επιπολασμό της παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένης νόσου του Parkinson με παρουσία σωματίων Lewy. Όπως και να έχει, μια δοκιμή καρβιντόπας / λεβοντόπας συχνά ταιριάζει στην περίπτωση, ενώ εάν ο ασθενής δεν φανεί ότι ωφελείται από το φάρμακο, μπορεί να γίνει προοδευτική διακοπή. Μια επαρκής θεραπευτική δοκιμή τυπικά απαιτεί κλιμάκωση της δόσης της καρβιντόπας / λεβοντόπας σε διάστημα λίγων εβδομάδων μέχρι και στα δυόμιση έως τρία δισκία περιεκτικότητας 25/100 mg ημερησίως, χορηγούμενα πριν από τη λήψη τροφής.

Η συμπεριφορά εκδραμάτισης των ονείρων [dream-enactment behavior] (γνωστή και ως διαταραχή συμπεριφοράς κατά της φάση των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (REM) του ύπνου) συχνά αποτελεί χρήσιμη ένδειξη, όχι μόνο για διαταραχές στις οποίες εμπλέκονται τα σωμάτια Lewy (νόσος του Parkinson και άνοια με σωμάτια Lewy), αλλά επίσης και για την ατροφία πολλαπλών συστημάτων [multiple system atrophy: MSA].[7] Μια διαταραχή μη αμιγούς παρκινσονισμού [parkinsonism-plus disorder] όπου εμφανίζεται και εκδραμάτιση των ονείρων, πιθανώς είναι ατροφία πολλαπλών συστημάτων. Είναι προφανές ότι ο ασθενής δεν θα έχει επίγνωση ότι παρουσιάζει την παραπάνω εκδήλωση, ωστόσο τα στοιχεία θα παρασχεθούν από το άτομο που συντροφεύει τον ασθενή στο κρεβάτι.

Ο συνδυασμός προέχοντος τρόμου ηρεμίας και θέσης με παρκινσονισμό χωρίς να επηρεάζεται η βάδιση και με φτωχή απάντηση στη λεβοντόπα αποτελεί συνήθως το σύνδρομο του καλοήθους τρομώδους παρκινσονισμού [benign tremulous parkinsonism].[8] Αν και αυτό δεν είναι πάντα «καλόηθες» η πορεία του είναι πιο ευνοϊκή από αυτή της νόσου του Parkinson και η βάδιση τείνει να διασώζεται, τηρουμένων των αναλογιών. Τελικά, ο τρόμος μπορεί να προκαλεί επαρκή ανικανότητα ώστε να χρειάζεται η θεραπεία με εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση.

Η πρώτη ένδειξη για την περίπτωση της προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης [progressive supranuclear palsy: PSP] μπορεί να είναι εμφανής όταν ο γιατρός εισέλθει στο γραφείο του ενώ ο ασθενής έχει ήδη καθίσει: η εξαιρετικά βραδεία κίνηση στροφής της κεφαλής ώστε ο ασθενής να κοιτάξει το γιατρό αποτελεί τυπική εκδήλωση της PSP. Η πολύ αργή στροφή του κορμού και της κεφαλής για το χαιρετισμό του γιατρού αντανακλά την κορμική δυστονία,

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 24



Εικόνα 1 *(Α) Πολλαπλή ατροφία συστημάτων (MSA) σε ασθενή ηλικίας 60 ετών: ατροφία της παρεγκεφαλίδας και της γέφυρας. (Β) MSA σε ασθενή ηλικίας 60 ετών: το σημείο «σταυρωτό κουλουράκι» στη γέφυρα. (Γ) MSA σε ασθενή ηλικίας 77 ετών: αυξημένη ένταση σήματος Τ2 στο μέσο παρεγκεφαλιδικό σκέλος (σε συνδυασμό με ατροφία της παρεγκεφαλίδας και της γέφυρας). (Δ) MSA σε ασθενή ηλικίας 61 ετών: μόλις υποσημαινόμενη μείωση έντασης σήματος στην οπίσθια μοίρα του κελύφους, αμφοτερόπλευρα.*

την κορμική υπερτονία και την κορμική βραδυκινησία, που είναι χαρακτηριστικά της PSP. Το εύρημα αυτό μπορεί να εμφανίζεται πριν την έκδηλη επιβράδυνση των οφθαλμικών κινήσεων. Ας σημειωθεί, ότι τα κορμικά συμπτώματα είναι ιδιαίτερα διαβόητα στην PSP, αλλά απαντώνται και με άλλες μορφές, όπως η κατάρρευση του ασθενούς στην καρέκλα («μονοκόμματο κάθισμα» [sitting en bloc]) και η εκσεσημασμένη δυσκολία έγερσης από αυτή.[9]

Η ιδιοπαθής νόσος του Parkinson μπορεί κατά περιπτώσεις να μιμηθεί ένα ημιπαρετικό σύνδρομο που αφορά τις φλοιονωτιαίες οδούς, με μονόπλευρη δυστονική θέση του βραχίονα, βάδιση με υπερτονία των κάτω άκρων και μονόπλευρη αύξηση των τενόντιων αντανακλαστικών. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει πολλαπλή σκλήρυνση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή δομική βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι ενδείξεις για την ύπαρξη ενός εξωπυραμιδικού υποστρώματος του παραπάνω συνδρόμου περιλαμβάνουν την απουσία κλώνου, την απουσία σημείου Babinski / Chaddock και την απουσία του πρότυπου αδυναμίας που παραπέμπει σε προσβολή του άνω κινητικού νευρώνα. Κατά τον παρκινσονισμό, το επαναληπτικό ρυθμικό χτύπημα των δακτύλων δεν θα είναι απλά επιβραδυμένο (όπως στην περίπτωση φλοιονωτιαίας δυσλειτουργίας) αλλά τυπικά και το εύρος των κινήσεων περιορίζεται.[4] Η ευνοϊκή απάντηση στη λεβοντό-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 25

πα επιβεβαιώνει τη νόσο του Parkinson.

Κατά τη διάρκεια του ελέγχου των επαναληπτικών κινήσεων (όπως με ταχείες εναλλαγές κίνησης της άκρας χειρός ή ρυθμικό χτύπημα του άκρου ποδός) μπορεί να αποκαλυφθεί ένας τρόμος ηρεμίας ο οποίος βοηθά στη διάγνωση της νόσου του Parkinson. Η περίπτωση αυτή αφορά έναν μόλις υποσημαινόμενο τρόμο ηρεμίας στο αντίπλευρο από το ελεγχόμενο άκρο.

Η αξιολόγηση της βάδισης σε έναν διάδρομο μήκους μερικών μέτρων παρά μέσα στο εξεταστικό δωμάτιο επιτρέπει την καλύτερη αξιολόγηση των παρκινσονικών ελλειμμάτων, στα οποία συμπεριλαμβάνεται δυσκολία έναρξης (πάγωμα) της βάδισης, δυσκολία στροφής του σώματος, απουσία εναιώρησης των βραχιόνων, μείωση του μήκους κάθε βήματος, απότομο κατέβασμα της πτέρνας με χτύπημά της στο πάτωμα και μόλις υποσημαινόμενος τρόμος ηρεμίας του αντίχειρα ή των δακτύλων. Εκτός από την παρατήρηση της βάδισης, μπορεί να είναι επίσης χρήσιμο να ακούσει ο νευρολόγος τα βήματα του ασθενώς, καθώς συχνά είναι ευκολότερο να ακούσει κανείς το σύρσιμο του παπουτσιού, παρά να το δει.

Κατά την αξιολόγηση του παρκινσονισμού, θα πρέπει κανείς να περιμένει το φαινόμενο του «περιπάτου στο ιατρείο» [doctor walk] [σ.τ.μ.: που θα μπορούσε να περιγραφτεί και ως «βάδιση της λευκής μπλούζας»]. Θα πρέπει να ζητηθεί η γνώμη του συζύγου / συντρόφου / μέλους της οικογένειας, ώστε αυτό να συνδράμει στην παρατήρηση της βάδισης σε διάδρομο επαρκούς μήκους. Είναι συχνά τα σχόλια του τύπου «δεν έχει περπατήσει τόσο καλά εδώ και τρία χρόνια». Ακολούθως, μπορεί να ζητηθεί από την οικογένεια να περιγράψει τη συνήθη βάδιση.

Συγκεκριμένα μη κινητικά συμπτώματα, όταν συσσωρευτούν, μπορεί να παρέχουν ενδείξεις για τη διάγνωση της νόσου του Parkinson. Σε αυτά συμπεριλαμβάνεται η πρόσφατη ανάπτυξη άγχους, ακαθισίας, αϋπνίας, δυσκοιλιότητας, κόπωσης, αυξημένης έκκρισης σιέλου και επώδυνων μυϊκών συσπάσεων (κραμπών). Αυτές οι εκδηλώσεις δεν είναι ειδικές όταν είναι μεμονωμένες, αλλά εντός των καταλλήλων «συμφραζομένων» αποκτούν διαφορετική σημασία.

Η κρίσιμης σημασίας ένδειξη ύπαρξης του φλοιοβασικού συνδρόμου [corticobasal syndrome] συχνά εμφανίζεται κατά την τυπική αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς στη δοκιμασία δάκτυλο - μύτη ή στο ρυθμικό χτύπημα των δακτύλων, όπου θα γίνει εμφανής η υπάρχουσα απραξία.[10] Η κατάδειξη με το δάχτυλο (προκειμένου να διενεργηθεί η δοκιμασία δάκτυλο-μύτη) μπορεί να είναι εύκολη, αλλά στην περίπτωση της απραξίας αυτό θα γίνει με βραδύτητα, με εργώδη τρόπο και με έλλειψη ακρίβειας. Κατά παρόμοιο τρόπο, η απλή δοκιμασία του ρυθμικού χτυπήματος των δακτύλων είναι δύσκολη όταν η άκρα χείρα εμφανίζει απραξία και μπορεί να επιχειρηθούν πολλαπλές προσπάθειες μέχρι να πραγματοποιηθεί η σωστή κίνηση, με έναν κατά προσέγγιση τρόπο. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την ακρίβεια, σε συνδυασμό με τη βραδύτητα, κατά το ρυθμικό χτύπημα των δακτύλων στα φλοιονωτιαία σύνδρομα ή με τη μείωση του εύρους και την επιβράδυνση του ρυθμικού χτυπήματος των δακτύλων στο αμιγή παρκινσονισμό.

Η διάκριση της MSA από τη νόσο Parkinson περιλαμβάνει την εκσεσημασμένη και πρώιμα εμφανιζόμενη δυσαυτονομία, τα σημεία από την παρεγκεφαλίδα ή την πυραμιδική οδό, την εμφάνιση συριγμώδους αναπνοής [stridor] κατά τη νύχτα και ορισμένες φορές, τη φτωχή απάντηση στη λεβοντόπα.11-13 Ενώ στη νόσο του Parkinson η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι φυσιολογική για την ηλικία του ασθενούς, κάποιες μόλις υποσημαινόμενες ενδείξεις υπάρχουν συχνά κατά την MSA, οι οποίες μπορεί και να μην επισημανθούν από τον ακτινολόγο.[14] Τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας (ακολουθίες T2) που υποδηλώνουν MSA παρά νόσο του Parkinson περιλαμβάνουν : το σημείο «σταυρωτό κουλουράκι» [hot cross bun, σ.τ.μ.: στρογγυλά παχιά κουλουράκια που παραδοσιακά παρασκευάζονται κατά τη Μ. Παρασκευή της Δυτικής Εκκλησίας], δηλαδή την αυξημένη ένταση σήματος στη γέφυρα με τη μορφή σταυρού), την ατροφία της οπίσθιας μοίρας του κελύφους ή τη μείωση της έντασης σήματος σε αυτή τη θέση (σκοτεινό οπίσθιο κέλυφος), την αυξημένη ένταση σήματος στο μέσο παρεγκεφαλιδικού σκέλος (έντονο σήμα σε κάθε πλευρά της τέταρτης κοιλίας),καθώς και τη γεφυροπαρεγκεφαλιδική ατροφία, που είναι πιο εμφανής στις οβελιαίες τομές (Εικόνα 1).

Η διάκριση της MSA από αλλά σύνδρομα μη αμιγούς παρκινσονισμού, περιλαμβάνει την προέχουσα δυσαυτονομία, τη συμπεριφορά εκδραμάτισης των ονείρων (διαταραχή συμπεριφοράς του ύπνου REM), την εμφάνιση συριγμώδους αναπνοής κατά τη νύχτα και τυπικά, τη διατήρηση της γνωστικής λειτουργίας. [11-13]

Ο παρκινσονισμός που αφορά μόνο την άνω ή την κάτω μοίρα του σώματος ορισμένες φορές υποδηλώνει μια κατάσταση διαφορετική από τη νόσο του Parkinson. Ο παρκινσονισμός που εμφανίζεται μόνο πάνω από τη μέση, με τον τρόμο να προέχει ανάμεσα στις άλλες εκδηλώσεις, μπορεί να αποτελεί το σύνδρομο του καλοήθους τρομώδους παρκινσονισμού [benign tremulous parkinsonism].[8] Ο παρκινσονισμός που περιορίζεται μόνο κάτω από τη μέση (δηλαδή, παρκινσονική βάδιση) μπορεί να είναι η «μετωπιαία βάδιση» στα πλαίσια του υδροκεφάλου φυσιολογικής πίεσης, να συνδέεται με αγγειακού τύπου παρκινσονισμό ή τέλος, να αφορά μη ειδικές διαταραχές της βάδισης της προχωρημένης ηλικίας (που ορισμένες φορές συσχετίζονται με λευκοαραίωση).[4]

Ο τρόμος ηρεμίας της νόσου του Parkinson συχνά έχει διαλείποντα χαρακτήρα και ορισμένες φορές φαίνεται ότι μπορεί και να μεταβληθεί με διάσπαση της προσοχής, γεγονός που εγείρει την υποψία ψυχογενούς προέλευσης της διαταραχής. Ωστόσο, τα συνοδά παρκινσονικά χαρακτηριστικά λογικά βοηθούν στην επιβεβαίωση του οργανικής

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 26

Seminars in Neurology
Volume 30, Number 1, Μαρτιος - Απριλιος 2010

προέλευσης παρκινσονισμού. Ενδείξεις για μια λειτουργική (ψυχογενή) αιτία του τρόμου περιλαμβάνουν την κυμαινόμενη συχνότητα, την αρρυθμία (χωρίς ρυθμό και χωρίς μοτίβο ημιτονοειδούς κύματος) και τις εκσεσημασμένες μεταβολές στο επίπεδο των κινήσεων παρά τη διατήρηση σταθερής της θέσης της άκρας χείρας. Ορισμένες περιπτώσεις ψυχογενούς τρόμου συνήθως δεν επηρεάζουν τα δάκτυλα. Κατά τη νόσο του Parkinson, το εκούσιο ρυθμικό χτύπημα των δακτύλων στη μια άκρα χείρα συχνά προκαλεί τρόμο ηρεμίας στην αντίπλευρη άκρα χείρα (ο οποίος μπορεί να έχει διαφορετική συχνότητα από το εκούσιο ρυθμικό χτύπημα που εφαρμόζεται στην άλλη πλευρά).

Μια ένδειξη ψυχογενούς τρόμου της άκρας χειρός μπορεί να εκλυθεί εάν από τον ασθενή ζητηθεί να χτυπά ρυθμικά την άκρα χείρα στο γόνατο (ή το δείκτη με τον αντίχειρα) με έναν προκαθορισμένο ρυθμό, που μπορεί να διαφέρει από το ρυθμό του τρόμου. Οι περισσότεροι άνθρωποι εμφανίζουν δυσκολία στην εκούσια διατήρηση διαφορετικής συχνότητας επαναληπτικών κινήσεων μεταξύ του ενός και του αλλού άκρου (εκτός και αν οι δύο συχνότητες αποτελούν μεταξύ τους αρμονικές) και επομένως, το εκούσιο ρυθμικό χτύπημα της μιας άκρα χείρας τείνει να καταστέλλει τον τρόμο ψυχογενούς προέλευσης που εμφανίζεται αντίπλευρα ή να προκαλεί το συντονισμό του. [15,16]

Ο εκσεσημασμένος τρόμος που δεν είναι πραγματικά ρυθμικός και εμφανίζεται σε ένα υπερτονικό και δυσλειτουργικό άνω άκρο μπορεί να υποδηλώνει το μυόκλονο που εμφανίζεται στα πλαίσια του συνδρόμου φλοιοβασικής εκφύλισης.[17] Αυτό το τρομώδες σύμπτωμα αποτελεί επαναληπτικό μυόκλονο και δεν είναι αληθής τρόμος. Ο τρόμος ορίζεται αυστηρά ως μια τέλεια ρυθμική κίνηση.

Ο τρόμος της κεφαλής ή της φωνής καθώς και οι τρόμοι που εκλύονται με συγκεκριμένες δραστηριότητες (για παράδειγμα, μεμονωμένος τρόμος κατά τη γραφή), αποτελούν σύνδρομα που ανήκουν στο φάσμα του ιδιοπαθούς τρόμου και δεν εμφανίζονται στη νόσο του Parkinson.

Οι πρώιμες και συχνές πτώσεις στα πλαίσια παρκινσονισμού συνήθως αντιπροσωπεύουν το σύνδρομο της PSP, εφόσον αυτό συσχετίζεται με την τυπική καθήλωση των οφθαλμών σε «έκφραση έκπληξης».[9] Ωστόσο, οι πτώσεις είναι επίσης συχνές και σε άλλες διαταραχές μη αμιγούς παρκινσονισμού. Αν και οι ασθενείς με νόσο του Parkinson μπορεί στην πρώιμη φάση να αναφέρουν έλλειψη ισορροπίας, στην πραγματικότητα δεν εμφανίζουν πτώσεις (εκτός από τη σπάνια περίπτωση που σκοντάφτουν σε κάποια ανωμαλία του εδάφους). Ωστόσο, πτώσεις μπορεί να εμφανιστούν είτε όταν η νόσος του Parkinson έχει εμφανιστεί από μακρού είτε σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο του Parkinson (δηλαδή, μετά την ηλικία των 80 ετών).

Το σύνδρομο του δύσκαμπτου ατόμου [stiff-man syndrome] μπορεί να μοιάζει με μια διαταραχή παρκινσονικού τύπου, με υπερτονία των κάτω άκρων κατά τη βάδιση και κορμική υπερτονία.[18]

Ωστόσο, η κατάσταση αυτή συχνά μπορεί να διακριθεί εξαιτίας της χαρακτηριστικής υπερλόρδωσης της οσφυϊκής μοίρας, η οποία δεν υποχωρεί, ούτε μέσω εκούσιας κάμψης του κορμού ούτε μέσω κατάκλισης στην ύπτια θέση. Η παρουσία τάσης στους κοιλιακούς μύες, που συνοδεύει την κατάσταση, υποδηλώνει ότι δεν πρόκειται απλά για παθολογία της οσφυϊκής μοίρας. Η επιβεβαίωση γίνεται μέσω του ελέγχου για την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος [glutamic acid decarboxylase: GAD65][19] (τα αντισώματα έναντι της αμφιφυσίνης μπορεί να προκαλέσουν ένα παρόμοιο αλλά ελαφρώς διαφορετικό σύνδρομο[20,21]).

Για την αρχική διάγνωση της νόσου του Parkinson, μια θεραπευτική αγωγή χορήγησης λεβοντόπα θα μπορούσε να ειπωθεί ότι αντιπροσωπεύει το «PET του φτωχού» (PET = τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) με φθοριοντόπα. Η αναστροφή των συμπτωμάτων με την λεβοντόπα υποδηλώνει κατάσταση ανεπάρκειας ντοπαμίνης. Ωστόσο, η δοκιμή πρέπει να είναι επαρκής και τυπικά αφορά τη χορήγηση καρβιντόπας / λεβοντόπας άμεσης αποδέσμευσης σε δόση 25 / 100 mg, μια ώρα πριν από καθένα από τα τρία γεύματα, με τη δόση να κλιμακώνεται, από το ένα δισκίο 3 φορές την ημέρα στα 2,5 έως 3 δισκία τρεις φορές την ημέρα, σε διάστημα 4 έως 5 εβδομάδων (με την προσθήκη μισού δισκίου σε κάθε μια από τις 3 δόσεις κάθε εβδομάδα, μέχρι τα 2,5 έως 3 δισκία τρεις φορές ημερησίως).[4] Θα πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί, ότι μια καλή απάντηση στη λεβοντόπα μπορεί επίσης να εμφανιστεί κατά την πρώιμη φάση συνδρόμων μη αμιγούς παρκινσονισμού (όπως η PSP ή η MSA)[22]. Ωστόσο, στις τελευταίες καταστάσεις, η απάντηση μειώνεται αξιοσημείωτα στην πάροδο μερικών μηνών έως 2 ετών. Ας σημειωθεί, επίσης, ότι η παραλλαγή του «καλοήθους τρομώδους παρκινσονισμού» μπορεί να μην απαντά στη λεβοντόπα.[8]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Diagnosing Parkinson's disease and distinguishing it from other forms of parkinsonism are primarily based on clinical features. These conditions may present with nonspecific symptoms that are not obviously neurologic (e.g., fatigue, depression, insomnia, pain, stiffness). Many subtle clues provided by history and examination are crucial, with laboratory and imaging being primarily supportive.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jankovic J. Dystonia and other deformities in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2005;239(1):1–3
2. Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B.Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52(1):63–66
3. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. Neurology 1984;34(7):957–959

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 27

4. Ahlskog JE. Parkinson's Disease Treatment Guide for Physicians. New York, NY: Oxford University Press; 2009
5. Hillen ME, Sage JI. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. Neurology 1996;47(5):1180–1183
6. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. N Engl J Med 1996;334(2):71–76
7. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. Mov Disord 2001;16(4):622–630
8. Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Benign tremulous parkinsonism. Arch Neurol 2006;63(3):354–357
9. Collins SJ, Ahlskog JE, Parisi JE, Maraganore DM. Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58(2):167–173
10. Reich SG, Grill SE. Corticobasal degeneration. Curr Treat Options Neurol 2009;11(3):179–185
11. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. Brain 1994;117(Pt 4): 835–845
12. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. Mov Disord 1997;12(2):133–147
13. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. Lancet Neurol 2004;3(2):93–103
14. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, et al. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(1):65–71
15. O'Suilleabhain PE, Matsumoto JY. Time-frequency analysis of tremors. Brain 1998;121(Pt 11):2127–2134
16. Deuschl G, Ko§ster B, Lu§cking CH, Scheidt C. Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. Mov Disord 1998;13(2):294–302
17. Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Brown P, Britton TC, Marsden CD. The myoclonus in corticobasal degeneration. Evidence for two forms of cortical reflex myoclonus. Brain 1994;117(Pt 5):1197–1207
18. Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm (''stiff-man'' syndrome): report of a case and some observations in 13 other cases. Proc Staff Meet Mayo Clin Proc 1956;31:421–427
19. Walikonis JE, Lennon VA. Radioimmunoassay for glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies as a diagnostic aid for stiff-man syndrome and a correlate of susceptibility to type 1 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 1998;73(12):1161–1166
20. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol 2005;58(1):96–107
21. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. Neurology 2008;71(24):1955–1958
22. Constantinescu R, Richard I, Kurlan R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature. Mov Disord 2007;22(15):2141–2148

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 28

Πολύτιμες Γνώσεις: Υπερκινητικές Διαταραχές Κινητικότητας

PEARLS: HYPERKINETIC MOVEMENT DISORDERS

Stephen G. Reich, M.D.[1]

Οι υπερκινητικές διαταραχές κινητικότητας χαρακτηρίζονται από υπέρμετρο βαθμό ακούσιας κινητικής δραστηριότητας και ταξινομούνται σύμφωνα με την κλινική φαινομενολογία τους. Οι πέντε κύριες κατηγορίες τους περιλαμβάνουν τον τρόμο, τη δυστονία, τη χορεία και τις βαλλιστικές κινήσεις, τα μυοσπάσματα (τικ) και το μυόκλονο. Το άρθρο αυτό παρουσιάζει μια σειρά «πολύτιμων γνώσεων» για κάθε κατηγορία κινήσεων, δίνοντας έμφαση στην αναγνώριση των συχνών διαταραχών, καθώς και των σπάνιων, αλλά αντιμετωπίσιμων υποκινησιών. Επιπρόσθετα των κύριων κατηγοριών, οι κλινικές πολύτιμες γνώσεις καλύπτουν επίσης τις φαρμακο-επαγόμενες διαταραχές κινητικότητας και τις ψυχογενής διαταραχές κινητικότητας.

Λέξεις - Κλειδιά: *Τρόμος, δυστονία, χορεία, μυόκλονος, μυοσπάσματα (τικ), όψιμη δυσκινησία, ψυχογενής διαταραχή κινητικότητας*
[Tremor, dystonia, chorea, myoclonus, tics, tardive dyskinesia, psychogenic movement disorder]

Οι διαταραχές κινητικότητας παραδοσιακά διαχωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στις ακινητικές -υπερτονικές [akinetic-rigid] και στις υπερκινητικές. Οι ακινητικές-υπερτονικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από την ελλειμματική εκούσια κινητικότητα, ενώ, σε αντίθεση, οι υπερκινητικές διαταραχές εκδηλώνονται με τη μορφή υπέρμετρου βαθμού κινητικότητας. Οι ακινητικές -υπερτονικές διαταραχές εμπεριέχουν την έννοια της νόσου του Parkinson ή άλλων αιτίων παρκινσονισμού και σε αυτό το τεύχος καλύπτονται από το αντίστοιχο άρθρο του Dr. J. Eric Ahlskog. Οι υπερκινητικές διαταραχές ταξινομούνται περαιτέρω με βάση τη φαινομενολογία τους. Μια χρήσιμη αφετηρία για τη διάγνωση μιας διαταραχής υπερκινητικής είναι καταρχήν να αξιολογηθεί εάν οι κινήσεις είναι ρυθμικές, με κύριο αντιπρόσωπο τον τρόμο ή τη διαταραχή τρομώδους τύπου. Εάν δεν είναι ρυθμικές, ακολούθως μπορεί να προσδιοριστεί εάν οι κινήσεις είναι στερεοτύπες, δηλαδή εάν η ίδια κίνηση επαναλαμβάνεται διαρκώς ή εάν τουλάχιστον υπάρχει ένα περιορισμένο ρεπερτόριο κινήσεων. Οι βραδείες και στερεότυπες κινήσεις υποδηλώνουν δυστονία. Οι ταχείες στερεότυπες κινήσεις υποδηλώνουν συνήθως ένα κινητικό μυόσπασμα (τικ) [tic]. Οι κινήσεις που δεν είναι ούτε ρυθμικές ούτε στερεότυπες πιθανότατα ανήκουν στην κατηγορία της χορείας (ή στο συγγενές αυτής σύμπτωμα, των βαλλιστικών κινήσεων) ή του μυοκλόνου, και οι διαφορές ως προς τη συχνότητα τους βοηθούν στο να γίνει διάκριση μεταξύ τους.

ΤΡΟΜΟΣ

Ο τρόμος ορίζεται ως η ρυθμική παλινδρομική κίνηση ενός τμήματος του σώματος και ταξινομείται ανάλογα με τη θέση της μέγιστης ενεργοποίησης: τρόμος ηρεμίας, τρόμος κατά τη διατήρηση μιας θέσης ή τρόμος ενεργείας. Τα μέρη του σώματος που προσβάλλονται και οι συχνότητα των κινήσεων αποτελούν συχνά χρήσιμες ενδείξεις για την ταξινόμηση και τη διάγνωση.[1]

Η διαφορική διάγνωση του τρόμου στους ενήλικες συνήθως καταλήγει στη διάκριση μεταξύ ιδιοπαθούς τρόμου ή νόσου του Parkinson [Parkinson's disease: PD].[2-4] Άλλες σημαντικές πιθανότητες που πρέπει να ληφθούν

1Department of Neurology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland.
Address for correspondence and reprint requests: Stephen G. Reich, M.D., University of Maryland School of Medicine, Department of Neurology, 110 S. Paca Street, 3rd Floor, RM: 03-S-125, Baltimore,MD 21201 (e-mail: sreich@som.umaryland.edu).

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 29

υπόψιν περιλαμβάνουν το φαρμακο-επαγόμενο τρόμο,[5] τον υπερθυρεοειδισμό και σε νέα άτομα τη νόσο του Wilson.

Το ιστορικό και η αντικειμενική νευρολογική εξέταση διακρίνουν τον ιδιοπαθή τρόμο από τη νόσο του Parkinson.[2] Οι περισσότεροι ασθενείς με PD που παρουσιάζουν τρόμο (περίπου το 1/3 των ασθενών με PD δεν παρουσιάζει τρόμο) εμφανίζονται στο γιατρό εντός 1 έτους από την έναρξη των συμπτωμάτων τους. Αντίθετα, οι ασθενείς με ιδιοπαθή τρόμο συχνά θα δώσουν στο ιστορικό τους, οι ίδιοι ή κάποιο μέλος της οικογένειας τους, την πληροφορία ότι ο τρόμος εμφανίζεται εδώ και αρκετά έτη ή ακόμη και δεκαετίες πριν από την προσέλευση στο γιατρό. Επομένως, η μακρά διάρκεια του τρόμου πριν την αναζήτηση ιατρικής συμβουλής κατευθύνει τη διάγνωση προς τον ιδιοπαθή τρόμο.

Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό επίσης προσανατολίζει τη διάγνωση προς τον ιδιοπαθή τρόμο, ο οποίος τυπικά είναι μια αυτοσωματική επικρατητική διαταραχή. Ωστόσο, περίπου στο 15% των ασθενών με PD θα υπάρχει κάποιος συγγενής πρώτου βαθμού προσβεβλημένος από τη νόσο. Επομένως, το αρνητικό οικογενειακό ιστορικό δεν θα πρέπει να ερμηνεύεται με απόλυτο τρόπο, καθώς η αναφορά του ασθενούς για έναν ηλικιωμένο γονιό ή παππού που εμφάνιζε «κινήσεις» η είχε «τρεμουλιαστή φωνή» ή «έτρεμαν τα χέρια του όταν έγραφε» συχνά παρερμηνεύεται ως «φυσιολογική γήρανση» και δεν εκτιμάται από τον ασθενή ως κατάσταση σχετιζόμενη με το δικό του τρόμο. Κατά παρόμοιο τρόπο, ο ασθενής με ιδιοπαθή τρόμο μπορεί να αναφέρει ότι ένας γονιός ή παππούς του εμφάνιζε νόσο του Parkinson. Ωστόσο, η προσεκτική και λεπτομερής αξιολόγηση των παρατηρούμενων σημείων, της θεραπείας που χορηγήθηκε και της φυσικής ιστορίας αποδεικνύει συνήθως ξεκάθαρα ότι η σωστή διάγνωση ήταν ο ιδιοπαθής τρόμος. Εάν ο ασθενής συνοδεύεται από μέλος της οικογένειας του, ίδιος εάν πρόκειται για παιδί ή για έφηβο με τρόμο, θα πρέπει και το μέλος της οικογένειας να εξεταστεί εκτός από τον ασθενή, καθώς δεν είναι ιδιαίτερα ασύνηθες να ταυτοποιήσει κανείς έτσι έναν ασυμπτωματικό ελαφρό τρόμο θέσης ή τρόμο κατά την κίνηση παρά το (αρνητικό) οικογενειακό ιστορικό.

Ρωτήστε, επίσης, σχετικά με την απάντηση του τρόμου στα οινοπνευματώδη: μια μικρή ποσότητα συχνά μειώνει παροδικά τον ιδιοπαθή τρόμο, ενώ συνήθως δεν έχει καμία επίδραση στον τρόμο της PD.

Ο αυστηρά μονόπλευρος τρόμος της άκρας χειρός ή του άκρου ποδός σχετίζεται σχεδόν πάντα με την PD, ενώ ο ιδιοπαθής τρόμος είναι σχεδόν πάντα αμφοτερόπλευρος κατά την έναρξη αλλά μπορεί να είναι ασύμμετρος. Στην πάροδο του χρόνου, ο τρόμος της PD προσβάλει και τα αντίπλευρα άκρα, αλλά συχνά επεκτείνεται πρώτα ομόπλευρα (από το πόδι προς το χέρι ή το αντίστροφο) πριν να εμφανιστεί αντίπλευρη εξάπλωση. Ο τρόμος της PD ενεργοποιείται σε μέγιστο βαθμό κατά την ηρεμία, ενώ ο ιδιοπαθής τρόμος απουσιάζει κατά την ηρεμία και αντίθετα, ενεργοποιείται κατά τη διατήρηση μιας στάση ή κατά την κίνηση. Το να ζητήσει κανείς από τον ασθενή να κρατήσει τα χέρια του μπροστά από τη μύτη του με τους αγκώνες στον αέρα (σαν να «κάνει ότι πετά») είναι ένας χρήσιμος τρόπος για να έρθει στην επιφάνεια ένας τρόμος θέσης. Η συχνότητα είναι δύσκολο να μετρηθεί παρά την κλίνη αλλά γενικά ο PD είναι βραδύτερος από τον ιδιοπαθή τρόμο (4 έως 6 Hz έναντι 6 έως 12 Hz, αντίστοιχα).

Η εντόπιση του τρόμου είναι χρήσιμη για τη διάγνωση μεταξύ ιδιοπαθούς τρόμου και PD. Ο τρόμος της κεφαλής ή της φωνής είναι σχεδόν πάντα ιδιοπαθής τρόμος. Ο τρόμος στο πώγωνα, στα χείλη ή στη γλώσσα είναι πιο συχνά, αλλά όχι πάντα, τρόμος παρκινσονικού τύπου. Ο ιδιοπαθής τρόμος είναι λιγότερο πιθανό να επηρεάζει τα κάτω άκρα ενώ ο τρόμος του άκρου ποδός, ίδιος ο μονόπλευρος, συνήθως σχετίζεται με την PD. Η γραφή χαρακτηρίζεται από μικρά γράμματα (μικρογραφία), χωρίς όμως τρόμο, όταν η PD προσβάλει το κυρίαρχο άνω άκρο, ενώ στη περίπτωση του ιδιοπαθούς τρόμου, τα γράμματα έχουν φυσιολογικό μέγεθος αλλά είναι «κουνημένα» όπως και η σχεδίαση μιας σπείρας. Τέλος, εάν ο τρόμος οφείλεται στην PD, θα συνοδεύεται και από αλλά υποστηρικτικά σημεία για τη διάγνωση αυτή, όπως η βραδυκινησία, η υπερτονία, η μειωμένη αιώρηση των άνω άκρων κατά τη βάδιση, ή υπομιμία του προσώπου και η υποφωνία. Αντίθετα, ο ιδιοπαθής τρόμος είναι μια μονοσυμπτωματική διαταραχή, τουλάχιστον πρώιμα, και εκτός από τον τρόμο, η λοιπή αντικειμενική νευρολογική εξέταση θα είναι φυσιολογική.

Οι μικτού τύπου τρόμοι, στην PD και στο ιδιοπαθή τρόμο, μπορεί να αποτελούν πηγή διαγνωστικής σύγχυσης. Δεν είναι ασύνηθες να εμφανιστεί ένας ελαφρός ασυμπτωματικός τρόμος θέσης ή τρόμος κίνησης στα πλαίσια της PD, επιπρόσθετα του κλασικού τρόμου ηρεμίας, όπου ο πρώτος είναι συνήθως ελαφρώς ταχύτερος και μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρος, παρά την ύπαρξη μονόπλευρου τρόμου ηρεμίας.[6] Ο παρκινσονικός τρόμος ηρεμίας μπορεί να επανεμφανιστεί αφότου ο ασθενής διατηρήσει την ίδια θέση για 5 έως 10 δευτερόλεπτα και ο τρόμος αυτός έχει την ίδια συχνότητα και μορφολογία με τον τρόμο ηρεμίας.[7] Παρομοίως, μπορεί κανείς να συναντήσει ένα τρόμο ηρεμίας στα πλαίσια του ιδιοπαθούς τρόμου,[8] αν και αυτό συνήθως οφείλεται σε ατελή χαλάρωση του ασθενούς. Ωστόσο, σε περιπτώσεις όπου ο ιδιοπαθής τρόμος χρονολογείται από μακρού, μπορεί να εμφανιστεί ένα παρκινσονικός τρόμος ηρεμίας, ορισμένες φορές και με αλλά σημεία παρκινσονισμού ή ακόμη και με τυπική PD.[8-10]

Ο τρόμος μπορεί να είναι εξαρτώμενος από δραστηριότητα [task specific], με πιο συνηθέστερη περίπτωση τον πρωτοπαθή τρόμο κατά τη γραφή, ο οποίος εκδηλώνεται αποκλειστικά κατά τη γραφή ή «την προτιμά» δυσανάλογα.[11] Η αντικειμενική νευρολογική εξέταση είναι κατά τα άλλα φυσιολογική. Ο τρόμος γραφής θα πρέπει να διακριθεί από το δυστονικού τύπου «σπασμό των γραφέων» [writer's cramp],[12] κατά τον οποίο η κύρια κίνηση είναι η

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 30

παθολογική δυστονική θέση της άκρας χείρα ή των δακτύλων κατά τη διάρκεια της γραφής. Ο δυστονικός σπασμός των γραφέων μπορεί να συνοδεύεται και από ακανόνιστο δυστονικού τύπου τρόμο, ο οποίος επιδεινώνεται καθώς τα δάκτυλα ή η άκρα χείρα μετακινούνται αντίθετα προς την κατεύθυνση της δυστονίας.

Το τυπικό ιστορικό που ακούει κανείς από έναν ασθενή με ορθοστατικό τρόμο είναι «δεν μπορώ να σταθώ, αλλά μπορώ να περπατήσω κανονικά». [13-15] Αυτός ο υψηλής συχνότητας τρόμος των κάτω άκρων εμφανίζεται κατά την ορθοστασία. Μπορεί να είναι τόσο ενοχλητικός ώστε οι ασθενής να εμφανίσουν φοβία για την ορθοστασία και επομένως, μπορεί να θεωρηθεί ότι πάσχουν από ψυχογενή διαταραχή. Από τη στιγμή που θα λογαριαστεί η πιθανότητα αυτής της διάγνωσης, αναγνωρίζοντας το ξεχωριστό ιστορικό της, συνήθως είναι εύκολο να αποδειχθεί, στα πλαίσια της αντικειμενικής νευρολογικής εξέτασης. Ωστόσο, για να έρθει στην επιφάνεια ο τρόμος συχνά ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει ακίνητος σε όρθια θέση για αρκετό χρονικό διάστημα. Καθώς ο τρόμος έχει χαμηλό εύρος, μπορεί να είναι αναγκαίο να ψηλαφηθεί το κάτω άκρο ή ακόμη και να πραγματοποιηθεί ακρόαση στους μυς των κάτω άκρων, εκτός από την απλή επισκόπηση για την εμφάνιση του τρόμου, καθώς ο τελευταίος μπορεί να μην είναι εμφανής.

Μια σπάνια τρομώδης διαταραχή είναι η μυορυθμία των μασητήρων [masticatory myorrhymthia].[16] Αυτή εκδηλώνεται με βραδείες ρυθμικές κινήσεις της κάτω γνάθου και του προσώπου ταυτόχρονα με οριζόντιες εκκρεμοειδείς παλινδρομικές κινήσεις του βλέμματος. Αποτελεί παθογνωμονικό σημείο της νόσους του Whipple του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία είναι μια σπάνια διάγνωση αλλά η αναγνώριση της είναι σημαντική διότι είναι αντιμετωπίσιμη. Εάν μια εικόνα αξίζει 1000 λέξεις, τότε ένα βίντεο αξίζει 10.000 λέξεις (βλ. παραπομπή 17).

ΔΥΣΤΟΝΙΑ

Η δυστονία χαρακτηρίζεται από διατηρούμενους και στερεότυπους σπασμούς των μυών που προκαλούν παθολογικές κινήσεις ή στάσεις.[18] Ταξινομείται σύμφωνα με την ηλικία έναρξης, την αιτιολογία (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής) και την ανατομική κατανομή της (εστιακή, τμηματική, πολυεστιακή, ημιδυστονία ή γενικευμένη δυστονία). Στους ενήλικες, η συνηθέστερη μορφή που συναντάται είναι η πρωτοπαθής εστιακή δυστονία, όρος που σημαίνει ότι περιορίζεται σε ένα μέρος του σώματος και δεν οφείλεται σε προσδιορίσιμο αίτιο, όπως δομική βλάβη, φάρμακα, μεταβολική διαταραχή ή άλλες καταστάσεις,

Οι δύο πιο σημαντικές αιτίες δυστονίας που πρέπει να εκτιμηθούν σε κάθε ασθενή νεώτερης ηλικίας είναι η «δυστονία που απαντά στη λεβοντόπα» [dopa-responsive dystonia: DRD] και η νόσος του Wilson. Η πρώτη είναι μια αυτοσωματική επικρατητική λειτουργική (δηλαδή δεν σχετίζεται με νευροεκφύλιση) διαταραχή της ντοπαμίνης, λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο που κωδικεύει το ένζυμο κυκλοϋδρολάση του GTP, το οποίο καταλεί το βήμα που έχει ρόλο περιορισμού του ρυθμού παραγωγής της τετραϋδροβιοπτερίνης, ενός συμπαράγοντα στο μεταβολισμό της ντοπαμίνης. [19,20] Η διάγνωση της DRD βασίζεται στην παρατήρηση σημαντικής βελτίωσης με την λεβοντόπα και οι ασθενείς τυπικά απαντούν σε δόσεις χαμηλές, επιπέδων ακόμη και 300 mg ημερησίως.

Η δυστονία που απαντά στη λεβοντόπα σχεδόν πάντα παρουσιάζεται στην παιδική ηλικία, με δυστονία άκρου που τυπικά προσβάλει τη βάδιση. Καθώς έχει περιγράφει αρχικά από τους Segawa και συνεργάτες,[21] εμφανίζεται ημερήσια διακύμανση με επιδείνωση των συμπτωμάτων και των σημείων, τυπικά, κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η κατάσταση μπορεί επίσης να εκδηλωθεί με μια εικόνα σπαστικής βάδισης, παρκινσονισμού ή εγκεφαλικής παράλυσης. Λόγω της ανακάλυψης του υπεύθυνου γονιδίου, ο φαινότυπος της DRD έχει επεκταθεί ώστε να συμπεριλαμβάνει πλέον και μορφές έναρξης κατά την ενήλικη ζωή, οι οποίες εκδηλώνονται με τη μορφή εστιακής δυστονίας ή παρκινσονισμού. [22]

Η νόσος του Wilson[23] ανήκει στην κατηγορία των διαγνώσεων που «ποτέ δεν πρέπει να χάνονται» και θα πρέπει να λογαριάζεται σε όλα τα νέα άτομα με εξωπυραμιδική διαταραχή κινητικότητας, τυπικά εμφανιζόμενη ως ένας συνδυασμός δυστονίας, τρόμου ή δυσαρθρίας.[23] Η σερουλοπλασμίνη θα είναι μειωμένη σε περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων. Ο χαλκός του ορού, αν και είναι εξέταση που παραγγέλλεται συχνά, δεν είναι χρήσιμη διαδικασία κατά τον έλεγχο διαγνωστικής διαλογής. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, θα πρέπει να ληφθούν ούρα 24-ώρου για μέτρηση του χαλκού και να πραγματοποιηθεί εξέταση σε σχισμοειδή λυχνία για να ελεγχτεί η παρουσία δακτυλίου Kayser-Fleischer. Η βιοψία ήπατος συνήθως δεν είναι αναγκαία για να τεθεί η διάγνωση, εκτός και αν οι υπόλοιπες εξετάσεις δώσουν διιστάμενα αποτελέσματα ή δεν παρουσιάζουν συνέπεια. Ούτως ή άλλως, εάν ο εργαστηριακός έλεγχος φτάσει σε ένα τέτοιο σημείο, ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε εξειδικευμένο κέντρο. Καθώς η νόσος του Wilson είναι αυτοσωματική-υποχωρητική, θα πρέπει να διασφαλίσει κανείς ότι θα ελεγχτούν και τα αδέλφια του ατόμου, διότι μπορεί να είναι συμπτωματικά ή να παρουσιάζουν βιοχημικές ενδείξεις αυξημένων επιπέδων χαλκού.

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις εστιακής δυστονίας είναι ο βλεφαρόσπασμος και η αυχενική δυστονία. Ο πρώτος χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρο σπασμό του σφικτήρα των βλεφάρων, συχνά εμφανιζόμενος με συχνούς βλεφαρισμούς.[24] Η αυχενική δυστονία χαρακτηρίζεται από σπασμό τον αυχενικών μυών, που προκαλούν ραιβόκρανο (οριζόντια, πλάγια, καμπτική ή εκτατική απόκλιση της κεφαλής ή συνδυασμό αυτών). Εκτός από την απόκλιση της κεφαλής, συχνά συνυπάρχει ένα «σπασμικό» χαρακτηριστικό, με ακανόνιστες τιναγμοειδείς κινήσεις [jerking].[25]

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:17 PM Page 31

Η δυστονία μπορεί να προσβάλει ουσιαστικά όλους τους γραμμωτούς μύες του σώματος. Η λαρυγγική δυστονία εμφανίζεται με δύο τύπους: τον κατά πολύ συνηθέστερο τύπο, των προσαγωγών και το σχετικά σπάνιο τύπο, των απαγωγών μυών των φωνητικών χορδών. Ο πρώτος χαρακτηρίζεται από μια «πνιγμένη» και εργώδη ποιότητα της φωνής, με ακανόνιστα σπασίματα. Όταν οι φωνητικές χορδές βρίσκονται σε ακούσια απαγωγή κατά τη διάρκεια της φώνησης, η φωνή λαμβάνει έναν χαρακτήρα μορμήρη (μουρμουριστό) [breathy] ή ακόμη και ψιθυριστή ποιότητα. Σε αμφότερους τους τύπους, η φωνή συχνά βελτιώνεται κατά το ψιθύρισμα, τη φωνασκία ή το τραγούδι. [26] Ο δυστονικός σπασμός των γραφέων χαρακτηρίζεται από ακούσιο σπασμό των δακτύλων, της άκρας χειρός ή του βραχίονα κατά τη διάρκεια της γραφής, συχνά συσχετιζόμενο με ακανόνιστο τρόμο. Μπορεί να εμφανίζεται μεμονωμένα, οπότε πρόκειται για μια «ειδική ως προς τη δραστηριότητα δυστονία» [task-specific dystonia]. [12] Οι μουσικοί είναι επίσης προδιατιθέμενοι να εμφανίσουν ειδική ως προς δραστηριότητα δυστονία, η οποία εκδηλώνεται μόνο κατά τη διάρκεια του παιξίματος του μουσικού οργάνου.[27,28] Προκειμένου να γίνει διάγνωση μιας ειδικής ως προς δραστηριότητα εξωπυραμιδικής διαταραχής κινητικότητας, ο ασθενής θα πρέπει να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας αυτής.

Η διαφορική διάγνωση των δευτεροπαθών αιτίων δυστονίας είναι εκτεταμένη και ξεφεύγει από τους σκοπούς του παρόντος άρθρου. [18] Επιπρόσθετα της DRD και της νόσου του Wilson, μια άλλη σημαντική διάγνωση που πρέπει να ληφθεί υπόψιν είναι η δυστονία επί παρουσίας του γονιδίου DYT1. [29] Αυτή η κατάσταση συνήθως εμφανίζεται με δυστονία των άκρων, σε παιδί ή έφηβο χωρίς άλλα μη δυστονικά σημεία, όπως θα ήταν η νοητική στέρηση, η επιληψία, η αμφιβληστροειδοπάθεια, η ηπατοσπληνομεγαλία ή άλλα. Είναι αυτοσωματική επικρατητική διαταραχή, με μειωμένη όμως διεισδυτικότητα, οπότε μπορεί και να μην υπάρχει οικογενειακό ιστορικό. Είναι πολύ πιο συχνή στη φυλή Ashkenazi των Εβραίων. Ο έλεγχος για την DYT1 θα πρέπει να αποτελεί τμήμα της αρχικής διερεύνησης της δυστονίας σε νέα άτομα, διότι εάν αποβεί θετικός, αυτό εξαλείφει την ανάγκη εξάντλησης της μακράς διαγνωστικής λίστας άλλων αιτίων δυστονίας.

Η δυστονία του άκρου ποδός που ξεκινά στην ενήλικη ζωή συνήθως έχει δευτεροπαθή βάση και συχνά αποτελεί την αρχική εκδήλωση της νόσου του Parkinson ή ενός αλλού παρκινσονικού συνδρόμου.[30,31] Εξαιτίας του ότι η δυστονία (που συνήθως ενεργοποιείται από τις κινήσεις) μπορεί να εμφανιστεί πριν από οποιοδήποτε άλλο τυπικό σύμπτωμα παρκινσονικού χαρακτήρα, η προσεκτική αντικειμενική νευρολογική εξέταση είναι ουσιώδους σημασίας, ώστε να ελέγξει την παρουσία βραδυκινησίας, υπερτονίας, ομόπλευρης μείωσης της εναιώρησης των άνω άκρων κατά τη βάδιση, υπομιμίας ή άλλων ήπιων σημείων της νόσου του Parkinson. Η μονόπλευρη δυστονία μπορεί επίσης να αποτελεί το πρώτο σημείο φλοιοβασικής εκφύλισης και υπό αυτή την έννοια, είναι σημαντικό να ελεγχτεί εάν υπάρχουν άλλα υποστηρικτικά σημεία αυτής της διάγνωσης, όπως ο ευαίσθητος σε ερεθίσματα μυόκλονος, η απώλεια αισθητικότητας φλοιώδους τύπου, η απραξία, το φαινόμενο του «αλλότριου άκρου» [alien limb] ή η αφασία. [32,33]

Όταν η δυστονία του άκρου ποδός ή άλλου άκρου εμφανίζεται μετά από ένα τοπικό τραυματισμό, ο οποίος συνήθως είναι ελαφριού βαθμού και ιδίως εάν είναι «καθηλωμένη» (δηλαδή, το άκρο μοιάζει κολλημένο σε μια δυστονική θέση), θα πρέπει να λογαριάζεται η ψυχογενής αιτιολογία, αν και αυτός ο κανόνας έχει τις εξαιρέσεις του.[34,35]

Η δυστονία του κάτω άκρου με έναρξη κατά την ενήλικο ζωή σπάνια μπορεί να έχει πρωτοπαθή βάση,30 αλλά η διάγνωση αυτή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή κατόπιν προσεκτικής έρευνας για σημεία παρκινσονισμού, καθώς και για χαρακτηριστικά μια ψυχογενούς διαταραχής κινητικότητας [psychogenic movement disorder: PMD].

ΧΟΡΕΙΑ

Η χορεία χαρακτηρίζεται από ταχείες, μη στερεότυπες, σύντομης διάρκειας κινήσεις, οι οποίες ταξιδεύουν σε όλο το σώμα με τυχαίο τρόπο, δίνοντας στο ασθενή συχνά μια εικόνα «συνεχούς κίνησης» ή σαν «να περπατούν πάνω του μυρμήγκια». Όταν ταξιδεύει μεταξύ των τμημάτων του σώματος με κυματοειδή τρόπο, σε αντίθεση με το «ταξίδι κατά άλματα», αναφέρεται ως χορειοαθέτωση, η οποία στην ακραία μορφή μπορεί να προσλάβει χαρακτήρα μεγάλου ύψους πτερυγοειδών κινήσεων των κεντρομελικών μυών του άκρου, οπότε, στην περίπτωση αυτή, καλείται βαλλισμός. Η ημιχορεία και ο ημιβαλλισμός, που συνήθως ξεκινούν με οξύ ή υποξύ τρόπο, τυπικά οφείλονται σε ισχαιμικού τύπου δομική ή μεταβολική βλάβη στην περιοχή των βασικών γαγγλίων [36,37] ή γύρω από αυτά. Αν και στην περίπτωση ημιβαλλισμού και ημιχορείας η βλάβη κλασικά εντοπίζεται στον υποθαλάμιο πυρήνα, έχει αναφερθεί μια ποικιλία εναλλακτικών υποφλοιωδών θέσεων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις.[36] Η συνηθέστερη αιτία είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Λιγότερο συχνή, αλλά καλά περιγεγραμμένη κατάσταση, είναι η χορεία ή ο βαλλισμός, είτε μονόπλευρα είτε αμφοτερόπλευρα, που εμφανίζονται σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας, συνήθως χωρίς κετοξέωση. [38] Άλλες αιτιολογίες χορείας ή βαλλισμού οξείας ή υποξείας έναρξης (τυπικά μονόπλευρης και σε αυτή την περίπτωση) περιλαμβάνουν τον πρωτοπαθή ή το μεταστατικό όγκο του εγκεφάλου, την αρτηριοφλεβώδη δυσπλασία, το απόστημα, το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ορισμένα φάρμακα και την εγκυμοσύνη. [36]

Σε αντίθεση με την οξεία χορεία, η βαθμιαία έναρξη της χορείας συνήθως δεν οφείλεται σε δομική βλάβη. Από το μακρύ κατάλογο πιθανοτήτων, η πιο σημαντική διάγνωση που πρέπει να ληφθεί υπόψιν είναι η νόσος του Huntington

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 32

(HD). [39,40] Αν και αυτή συνήθως εμφανίζεται κατά την τρίτη ή τέταρτη δεκαετία ζωής, μπορεί να εμφανιστεί και στην παιδική ηλικία καθώς και αργότερα κατά τη ζωή, ακόμα και κατά την ένατη δεκαετία. [41] Όταν η νόσος του Huntington εμφανιστεί πρώιμα ή όψιμα, το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να μην είναι δυνατό να διακριβωθεί ή μπορεί να είναι παραπλανητικό. Για παράδειγμα, ένα παιδί μπορεί να εκδηλώσει τη νόσο πριν καταστεί συμπτωματικός ο γονιός του. Σε περιπτώσεις όψιμης έναρξης, ο γονιός του ασθενούς μπορεί να είχε μόλις υποσημαινόμενα ευρήματα ή και κανένα εύρημα, ιδίως εάν εμφάνιζε έναν οριακό αριθμό επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίου, που κατέστησαν ικανή την επέκτασή του σε παθολογικό μόνο στην επόμενη γενιά. Σύγχυση προκαλεί, κατά παρόμοιο τρόπο, το οικογενειακό ιστορικό στις περιπτώσεις όψιμης έναρξης, όταν ο γονιός μπορεί να έχει καταλήξει στο θάνατο πριν να εμφανίσει συμπτώματα ή όταν έχει τεθεί λανθασμένη διάγνωση. Πιθανές ενδείξεις από το οικογενειακό ιστορικό περιλαμβάνουν την άνοια, την αυτοκτονία, την ψυχιατρική νόσο και την παραμονή σε ίδρυμα, ιδίως στον πατέρα, διότι οι περιπτώσεις όψιμης έναρξης συχνά παρουσιάζουν κληρονομικότητα μέσω του πατέρα. [41] Το σημαντικό σημείο εδώ λοιπόν, είναι ότι η νόσος του Huntington θα πρέπει να λογαριάζεται σε όλες τις περιπτώσεις χορείας, ακόμη και εάν δεν υπάρχει τυπικό οικογενειακό ιστορικό.

Δεν είναι ιδιαίτερα ασυνήθιστο να εμφανιστεί ασθενής με χορεία, τυπικά σε προχωρημένη ηλικία, στο οποίο ο έλεγχος για επέκταση των επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίων της νόσου του Huntington είναι αρνητικός,[42] ενώ δεν διαπιστώνονται άλλα εμφανή αίτια από το ιστορικό, την αντικειμενική νευρολογική εξέταση ή τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο διαλογής. Στο σημείο αυτό, συνήθως ξεκινά ένας εκτεταμένος διαγνωστικός έλεγχος, ο οποίος, συχνά μετά την ανακύκλωση όλων των συνήθων ή ασυνηθών «υπόπτων»,[40,42] τελικά δεν καταλήγει πουθενά. Ορισμένες πιθανότητες που μπορούν να λογαριαστούν είναι η νωτιαιο-παρεγκεφαλιδική αταξία 17 [spinocerebellar ataxia 17: SCA17] και η οδοντωτο-ερυθρο-ωχρο-λαϊσιανή ατροφία [dentatorubropallidoluysian atrophy: DRPLA]. Η διάγνωση της γεροντικής χορείας [senile chorea] θα πρέπει να τίθεται με προσοχή.[43]

ΜΥΟΚΛΟΝΟΣ

Ο μυόκλονος αναφέρεται σε βραχείας διάρκειας τιναγμοειδείς κινήσεις των μυών. Οι κύριες κατηγορίες μυόκλονου είναι ο φυσιολογικός, ο επιληπτικός, ο ιδιοπαθής και ο συμπτωματικός. Ο τελευταίος περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των τοξικών των μεταβολικών, των λοιμωδών, των παρανεοπλασματικών και των εκφυλιστικών.[44] Ο μυόκλονος μπορεί επίσης να ταξινομηθεί από την άποψη της φυσιολογίας του, ως φλοιώδης, υποφλοιώδης, τμηματικός ή περιφερικός.[44]

Ο φυσιολογικός μυόκλονος περιλαμβάνει καταστάσεις όπως ο λύγκας (λόξυγκας) ή οι μυοκλονίες της υπναγωγίας, οι οποίες είναι γνωστές και ως «μυοκλονίες του ύπνου».

Ο νευρολόγος συχνά θα συναντήσει μυόκλονο σε περιπτώσεις νοσηλευόμενων ασθενών, στα πλαίσια μεταβολικής, λοιμώδους ή τοξικής εγκεφαλοπάθειας. Αυτός ο μυόκλονος συχνά ακολουθεί μια καρδιο-αναπνευστική ανακοπή και ο συνδυασμός υποξαιμικού - ισχαιμικού κώματος και μυόκλονου συνήθως συνοδεύεται από φτωχή πρόγνωση. [45,46]

Πολλά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν μυόκλονο, ακόμη και στις θεραπευτικές δόσεις τους.[44] Ένας ιδιαίτερος συνδυασμός που θα πρέπει κανείς να γνωρίζει είναι η χρήση μεπεριδίνης σε συνθήκες νεφρικής ανεπάρκειας, που προκαλεί μυόκλονο μέσω του μεταβολίτης της, της νορμεπεριδίνης.[47]

Ο συνδυασμός άνοιας και μυόκλονου τυπικά προτείνει τη νόσο Jakob-Creutzfeldt και η πιθανότητα αυτή τίθεται σε ισχυρή βάση όταν συνυπάρχει μια ταχέως εξελισσόμενη άνοια (στην πάροδο μηνών). Ωστόσο, δεν έχει γίνει επαρκώς γνωστό ότι από μυόκλονο μπορεί να συνοδεύεται και η νόσος του Alzheimer. [48] Το φλοιοβασικό σύνδρομο [corticobasal syndrome] είναι μια άλλη αιτία άνοιας και μυοκλόνου.[33]

ΜΥΟΣΠΑΣΜΑΤΑ (ΤΙΚ)

Τα μυοσπάσματα (τικ) είναι αιφνίδιες βραχείας διάρκειας κινήσεις, που εμφανίζονται σε κατάσταση ηρεμίας. Είναι επαναληπτικές, αλλά σε ακανόνιστα διαστήματα και συνήθως είναι στερεότυπες ή υπάρχει ένα περιορισμένο ρεπερτόριο αυτών. Τα παραδείγματα απλών κινητικών μυοσπασμάτων περιλαμβάνουν την ταχεία ανύψωση του ώμου, την αιφνίδια τιναγμοειδή κίνηση του αυχένα, το σύντομο συνοφρύωμα μέσω σύσπασης του μετωπιαίου μυός, το σφικτό κλείσιμο των βλεφάρων ή το υπέρμετρο άνοιγμα των βλεφάρων [darting of the eyes]. Τα κινητικά μυοσπάσματα μπορεί να είναι πιο σύνθετα, όπως οι επαναληπτικές κινήσεις που φαίνεται ότι φτιάχνουν τα μαλλιά ή τα ρούχα, η σύλληψη αντικειμένων, το τίναγμα των άνω ή των κάτω άκρων, η στροφή του σώματος σε κύκλο, το άγγιγμα των γεννητικών οργάνων ή η πραγματοποίηση απρεπών χειρονομιών, κατάσταση γνωστή ως κοπροπραξία [copropraxia]. [49,50]

Τα φωνητικά μυοσπάσματα είναι συνήθως αιφνίδιας έναρξης, βραχείας διάρκειας παραγόμενοι ήχοι, που επαναλαμβάνονται σε ακανόνιστα διαστήματα και μπορεί να ποικίλλουν, από απλές όπως ο βήχας, το φύσημα ή ρούφηγμα της μύτης, μεταλλικοί ήχοι που παράγονται από τη γλώσσα ή μουγκρητά, έως κανονικές λέξεις ή σύντομες φράσεις. Η εκφορά απρεπών φράσεων είναι γνωστή ως κοπρολαλία [coprolalia].[49,50]

Οι ασθενείς μπορεί να αισθάνονται ότι το μυόσπασμα «έρχεται» ή μπορεί να αισθάνονται μια ακατανίκητη επιθυμία για να το εκλύσουν. Το ίδιο το μυόσπασμα προσφέρει προσωρινή ανακούφιση από αυτή τη συσσώρευση τάσης. Ένας συνάδελφος ανέφερε ότι ένας από τους ασθενής του συνέκρινε αυτή την αίσθηση με την αίσθηση που έχει κανείς

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 33

όταν πρόκειται να φτερνιστεί. Αντίθετα με τις περισσότερες υπερκινητικές διαταραχές, τα μυοσπάσματα μπορούν ορισμένες φορές να καταστέλλονται παροδικά.

Τα μυοσπάσματα ταξινομούνται ως πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή. Οι πρωτοπαθείς διαταραχές μυοσπασμάτων περιλαμβάνουν τα παροδικά μυοσπάσματα της παιδικής ηλικίας, τα μυοσπάσματα έναρξης κατά την ενήλικη ζωή και το σύνδρομο του Tourette. Το τελευταίο απαιτεί για τη διάγνωση του την εμφάνιση χρόνιων κινητικών και φωνητικών μυοσπασμάτων για τουλάχιστον 1 έτος, ξεκινώντας πριν από την ηλικία των 21 ετών.[49,50]

Στο μεγαλύτερο μέρος τους, τα μυοσπάσματα δεν αποτελούν τόσο διαγνωστικό πρόβλημα, σε σχέση με τις άλλες υπερκινητικές διαταραχές κινητικότητας, σε μεγάλο βαθμό διότι τυπικά εμφανίζονται σε παιδιά (πιο συχνά σε αγόρια), όπου η διαφορική διάγνωση τους είναι συνήθως πιο περιορισμένη σε σχέση με όταν μια υπερκινητική διαταραχή κινητικότητας εμφανίζεται σε έναν ενήλικο. Μια πηγή λανθασμένων διαγνώσεων είναι τα δυστονικά μυοσπάσματα [dystonic tics].[49] Όπως αναφέρθηκε προγενέστερα, τα περισσότερα μυοσπάσματα είναι βραχείας διάρκειας ή κλονικού τύπου, αλλά μπορεί επίσης να παρουσιάζουν ένα βραδύτερο χαρακτηριστικό και επομένως, να ταξινομηθούν λανθασμένα ως δυστονία, γεγονός που θα έχει πολύ διαφορετικές συνέπειες αναφορικά με τη διαφορική διάγνωση, την αξιολόγηση, την πρόγνωση και τη θεραπεία.

Αν και οι διαταραχές των μυοσπασμάτων σχεδόν πάντα ξεκινούν κατά την παιδική ηλικία, μπορεί να εμφανιστούν για πρώτη φορά και σε ενήλικες, ακόμη και σε ηλικιωμένους.[51]

ΦΑΡΜΑΚΟ-ΕΠΑΓΟΜΕΝΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Δύο σημαντικές αλλά υποεκτιμημένες εκδοχές των φαρμακο-επαγόμενων διαταραχών κινητικότητας είναι αυτές που αφορούν την μετοκλοπραμίδη και τα άτυπα αντιψυχωσικά.[52-55] Ο χαρακτηρισμός «άτυπα» μπορεί εδώ να είναι παραπλανητικός, διότι τα φάρμακα αυτά έχουν ικανότητα να προκαλέσουν όλο το φάσμα των εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών των «τυπικών» φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας.

Η μετοκλοπραμίδη φέρει πλέον μια ειδοποίηση με έντονη γραφή σχετικά με τα όψιμα σύνδρομα που προκαλεί. Αυτή η σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια συχνά είναι άγνωστη στους γιατρούς που συνταγογραφούν το φάρμακο, αλλά ακόμη και όταν λαμβάνεται υπόψιν, τα πρωιμότερα συμπτώματα και σημεία του όψιμου συνδρόμου συχνά περνούν απαρατήρητα. Στην πλειοψηφία των αναφορών για διαταραχές κινητικότητας επαγόμενες από την μετοκλοπραμίδη, αναφέρεται ότι αυτή είχε συνταγογραφηθεί για διάστημα μεγαλύτερο του συνιστώμενου, συχνά ακόμη και για περισσότερο του ενός έτους, ενώ σε πολλές περιπτώσεις, οι ασθενείς παρέμεναν σε θεραπεία με το φάρμακο ακόμη και μετά την αρχική εκδήλωση της σχετικής διαταραχής κινητικότητας.[53,56,57]

Αν και η όψιμη δυσκινησία είναι το πιο καλά αναγνωρισμένο όψιμο σύνδρομο, όλες οι υπερκινητικές διαταραχές κινητικότητας μπορούν να είναι φαρμακο-επαγόμενες, συμπεριλαμβανόμενης της δυστονίας, των μυοσπασμάτων, του μυοκλόνου, του τρόμου και ιδίως της ακαθισίας. Η τελευταία εκδηλώνεται ως η εσωτερική αίσθηση ανησυχίας που μπορεί να προκαλεί στον ασθενή την αίσθηση ότι «τον τρελαίνει».[58-60] Η όψιμη δυσκινησία τυπικά εκδηλώνεται με τη μορφή στερεότυπων κινήσεων στην περιοχή των χειλιών, της γλώσσας και της γνάθου, αλλά αυτές οι στερεότυπες κινήσεις συχνά προσβάλουν και αλλά μέρη του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των μυών της κάτω κοιλιακής χώρας (συνουσιαστικές δυσκινησίες) [copulatory dyskinesias] και των αναπνευστικών μυών. Η τελευταία μορφή εμφανίζεται ως αίσθημα ρηχής αναπνοής, με έντονες και ακανόνιστες εισπνοές, ενώ συχνά τίθεται λανθασμένη διάγνωση που οδηγεί τους ασθενείς σε εκτεταμένο καρδιοαναπνευστικό έλεγχο για τα διάφορα αίτια δύσπνοιας, πριν αποκαλυφθεί ο αληθινός «ένοχος», που συχνά είναι η μετοκλοπραμίδη.

Είναι σημαντική η ύπαρξη ενός υψηλού δείκτη υποψίας για μια φαρμακο-επαγόμενη διαταραχή κινητικότητας. Αυτό μπορεί να χρειάζεται την τήρηση και ανάκτηση ενός καλού αρχείου καταγραφής ασθενών και φαρμάκων, ενώ θα πρέπει να ζητηθεί από τον ασθενή να φέρει στο ιατρείο όλα ανεξαιρέτως τα φάρμακα που έχει στο σπίτι του. Κατά το χρόνο που ο ασθενής εμφανίζεται στο νευρολόγο, το φάρμακο που ενοχοποιείται πιθανώς να έχει ήδη διακοπεί, ακόμη και πολλούς μήνες προγενέστερα (ενώ η διαταραχή κινητικότητας επιμένει) και επομένως, δεν θα αναφερθεί από τον ασθενή μέσα σε ένα απλό ιστορικό. Είναι σημαντικό να ερωτηθούν οι ασθενείς εάν έχουν λάβει οποιαδήποτε είδη φαρμάκων κατά της ναυτίας, κατά της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ή «για τα νεύρα τους», κατά το προηγούμενο έτος.

ΨΥΧΟΓΕΝΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Οι ψυχογενείς διαταραχές κινητικότητας ευθύνονται για περίπου το 5% των ασθενών που προσέρχονται σε κέντρα αντιμετώπισης εξωπυραμιδικών διαταραχών κινητικότητας. Συχνά αποτελούν μια διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση. Το παρόν κεφάλαιο θα εστιαστεί κυρίως στη διάγνωση της ψυχογενούς διαταραχής κινητικότητας (PMD).

Για αυτή την ομάδα διαταραχών δεν είναι καθολικά αποδεκτός κάποιος συγκεκριμένος όρος. [61-63] Ο όρος «μη οργανικές» είναι προβληματικός, διότι οι περισσότερες από αυτές είναι οργανικές, υπό την έννοια ότι υποδηλώνουν μια ψυχιατρική διάγνωση και σπάνια είναι αποτέλεσμα υπόκρισης. Ωστόσο, για τους στόχους αυτού του κεφαλαίου, οι ψυχογενείς διαταραχές κινητικότητας θα εξεταστούν σε αντιδιαστολή με τις οργανικές διαταραχές. Επιπρόσθετα, το να τοποθετήσει κανείς μια ψευδή ετικέτα προκαλεί σύγχυση. Ορισμένοι προτιμούν τον όρο «λειτουργικές», που είναι πιο αποδεκτός από τους ασθενείς αλλά δεν αποδίδει σωστά την έννοια αναφο-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 34

ρικά με την αιτιολογία, ενώ θεωρητικά τους βάζει στο ίδιο καλάθι με τις περιπτώσεις οργανικών νευρολογικών διαταραχών που έχουν λειτουργικό αλλά όχι δομικό υπόστρωμα, όπως είναι η επιληψία ή η ημικρανία. Ο όρος «ιατρικά ανεξήγητη» φαίνεται ότι υποβαθμίζει το γεγονός ότι η ψυχιατρική νόσος είναι ιατρική. Οι περισσότεροι ειδικοί στις διαταραχές κινητικότητας προτιμούν να χρησιμοποιούν τον όρο ψυχογενείς διαταραχές, αν και αναγνωρίζουν την τεχνητή διάκριση που γίνεται όταν μια διαταραχή ταξινομείται ως ψυχογενής σε αντιδιαστολή με την ταξινόμηση της ως οργανικής.

Η διάγνωση των ψυχογενών διαταραχών κινητικότητας θα πρέπει να βασιστεί σε θετικά κριτήρια, δηλαδή, στη αναγνώριση ξεχωριστών χαρακτηριστικών από το ιστορικό και την αντικειμενική νευρολογική εξέταση, όπως περιγράφεται παρακάτω, τα οποία θα είναι μερικώς ή εντελώς ασύμβατα ή μη συνεπή σε σχέση με μια οργανική διαταραχή κινητικότητας.[61-70] Σε ορισμένες περιπτώσεις, η διάγνωση είναι προφανής αλλά πολλές άλλες αντιπροσωπεύουν μια διαγνωστική πρόκληση, προσκαλώντας συχνά τη διαφωνία μεταξύ ειδικών. Η αποτυχία αναγνώρισης μιας ψυχογενούς διαταραχής κινητικότητας και της ανάλογης αντιμετώπισης της ως τέτοιας συχνά οδηγεί σε αχρείαστο διαγνωστικό έλεγχο, ιατρικές επισκέψεις και ενδεχόμενες και άχρηστες ή ακατάλληλες θεραπείες. Θα πρέπει κανείς να είναι προσεκτικός κατά τη διάγνωση μιας διαταραχής κινητικότητας ως ψυχογενούς, εξ αιτίας απλώς διότι αυτή είναι«παράξενη», δεν μπορεί να ταξινομηθεί εύκολα ή αποτελεί κάτι που ο γιατρός δεν έχει ξαναδεί. Υπάρχει πληθώρα «παράξενων» οργανικών διαταραχών κινητικότητας. Αντίστοιχα, θα πρέπει κανείς να αντισταθεί στον πειρασμό να θέσει τη διάγνωση μια ψυχογενούς διαταραχής κινητικότητας εξαιτίας του ότι ο ασθενής πάσχει ταυτόχρονα από μια γνωστή ψυχιατρική διαταραχή.

Όλες οι ακινητικές - υπερτονικές και υπερκινητικές διαταραχές μπορούν να αναπαραχθούν μέσω μιας ψυχογενούς διαταραχής κινητικότητας. Οι συνηθέστερες περιπτώσεις αφορούν τρόμο, μυόκλονο και δυστονία.[67-70] Οι ψυχογενείς διαταραχές κινητικότητας μπορεί να συνυπάρχουν με οργανικές διαταραχές κινητικότητας, αλλά αυτό γενικά αποτελεί εξαίρεση και όχι τον κανόνα.[71]

Δεν υπάρχει κάποιο μεμονωμένο εύρημα που να θέτει τη διάγνωση της ψυχογενούς διαταραχής κινητικότητας. Η διάγνωση, αντίθετα, επαφίεται στην αναγνώριση ενός συνδυασμού χαρακτηριστικών που θα θέσουν εν αμφιβόλω μια οργανική διαταραχή κινητικότητας και ταυτόχρονα, θα υποδηλώνουν ψυχογενή διαταραχή κινητικότητας. Για καθένα από τους παραπάνω κανόνες υπάρχουν και εξαιρέσεις. Από το ιστορικό του ασθενούς, ενδείξεις που υποδηλώνουν μια ψυχογενή διαταραχή κινητικότητας περιλαμβάνουν την αιφνίδια έναρξη, την ταχεία κλιμάκωση σε μέγιστο βαθμό ελλείμματος, την έναρξη μετά από τραυματισμό ιδίως εάν αυτός είναι ήσσονος βαρύτητας,[34,72,73] το ιστορικό πολλαπλών ανεξήγητων συμπτωμάτων που συνδέονται με διαφορετικά οργανικά συστήματα, την εκλεκτική ανικανότητα και την ύπαρξη δευτερογενούς οφέλους, ιδίως χρηματικού. Άλλα πιθανά δευτερογενή οφέλη περιλαμβάνουν την προσέλκυση της προσοχής ή την απαλλαγή από ευθύνες. Θα πρέπει κανείς να διερευνά την ύπαρξη κάποιας εκκρεμοδικίας ή ενός αιτήματος για χορήγηση σύνταξης ανικανότητας, αναγνωρίζοντας όμως ότι κανένα από τα παραπάνω δεν θέτει απαραίτητα τη διάγνωση της ψυχογενούς διαταραχής κινητικότητας.

Ένα από τα πιο χρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την αντικειμενική νευρολογική εξέταση, το οποίο υποδηλώνει ψυχογενή διαταραχή κινητικότητας, είναι η έλλειψη σταθερότητας, όπως η μεταβολή της συχνότητας, της μορφολογίας και της εντόπισης της υπερκινητικής διαταραχής κινητικότητας. Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν περισσότερες από μία κινήσεις, όπως εναλλαγή τρόμου με μυόκλονο, χορεία και δυστονία. Η καθηλωμένη δυστονία [fixed dystonia], δηλαδή, ο παραμονή ενός άκρου σε ακινησία, υποδηλώνει ψυχογενή διαταραχή κινητικότητας, διότι μια οργανική δυστονία σπάνια μόνο εμφανίζεται με τη μορφή σύγκαμψης ενός άκρου.[74] Οι άτυποι παράγοντες, όπως η έκλυση ενός βίαιου τρόμου ή ακανόνιστων σπασμών μετά από την ελαφρά μετακίνηση ενός άκρου, υποδηλώνουν ψυχογενή διαταραχή κινητικότητας. Αν και οι οργανικές διαταραχές κινητικότητας μπορούν φυσικά να είναι παροξυσμικής φύσης, το εύρημα αυτό επίσης υποδηλώνει ψυχογενείς διαταραχές. Θα πρέπει κανείς να ελέγξει εάν η διαταραχή κινητικότητας υποχωρεί με διάσπαση της προσοχής ή με σωματικά ερεθίσματα, διότι αυτό επίσης υποδηλώνει ψυχογενή διαταραχή. Η εξαιρετική βραδύτητα ή η προσπάθεια για την επιτέλεση πρότυπων δοκιμασιών κατά την αντικειμενική εξέταση, όπως για παράδειγμα η δοκιμασία «δάκτυλο προς κορυφή της μύτης» υποδηλώνει επίσης ψυχογενή διαταραχή κινητικότητας.

Οι ψυχογενείς τρόμοι, σε αντίθεση με τους οργανικούς τρόμους, συνήθως δεν περιλαμβάνουν τα δάκτυλα. Ένα χρήσιμο σημείο για τη διάγνωση ψυχογενούς τρόμου είναι ο ρυθμικός συντονισμός. Αυτό μπορεί να γίνει, εάν ζητηθεί από τον ασθενή να κινεί ρυθμικά ένα μέρος του σώματος που δεν συμμετέχει στον τρόμο που είναι ύποπτος για ψυχογενή προέλευση, όποτε το ψυχογενές σύμπτωμα θα προσλάβει τη συχνότητα του εκούσια προκαλούμενου τρόμου.[67,68]

Η παρουσία άλλων ψυχογενών σημείων κατά την αντικειμενική εξέταση, επιπρόσθετα της διαταραχής κινητικότητας, αποτελεί ένα άλλο χρήσιμο σημείο ψυχογενούς διαταραχής κινητικότητας. Εδώ συμπεριλαμβάνεται η απώλεια αισθητικότητας χωρίς ανατομική κατανομή, η μυϊκή αδυναμία μη οργανικού τύπου, η ψυχογενής δυσαρθρία και η μη οργανική διαταραχή βάδισης.

Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ψυχογενή διαταραχή κινητικότητας παρουσιάζουν διαταραχή σωματομετατροπής [conversion disorder] και όχι υπόκριση [malingering]. Υπό αυτή την έννοια, είναι αληθινά πάσχοντες και η προσέγγιση τους θα πρέπει να γίνεται με τον αντίστοιχο τρόπο.[75]

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 35

Όταν αναγνωριστούν τα ενδεικτικά σημεία [red flags] από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση, είναι σημαντικό να αξιολογηθούν προσεκτικά οι ψυχοκοινωνικές περιστάσεις που αφορούν τον ασθενή, αν και ορισμένες φορές αυτό αφήνεται να γίνει κατά τη δεύτερη επίσκεψη. Θα πρέπει να διερευνηθεί το ιστορικό για ανεξήγητα συμπτώματα και σημεία που υποδηλώνουν μια διαταραχή σωματοποίησης και αντίστοιχα, όλες οι διαγνώσεις να επιβεβαιωθούν ως προς την αυθεντικότητα τους. Θα πρέπει να ερωτηθεί ο ασθενής σχετικά με ιστορικό κακοποίησης, σχετικά με τις συνθήκες στο σπίτι ή στο γάμο, καθώς και σχετικά με την ύπαρξη κατάθλιψης και άγχους.

Η ενημέρωση του ασθενούς περί της διάγνωσης μιας ψυχογενούς διαταραχής κινητικότητας μπορεί να αποτελεί δύσκολο καθήκον και δεν υπάρχει μια τεχνική που να εφαρμόζεται σε όλες τις περιπτώσεις. Πάντως, όταν η κατάσταση περιγραφεί με έναν συναισθητικό, μη κριτικό τρόπο, τον οποίο ο ασθενής μπορεί να κατανοήσει, δίνοντας έμφαση στην ακούσια φύση (άρα καθιστώντας ξεκάθαρο ότι πρόκειται για ψυχιατρική διαταραχή), ορισμένοι ασθενείς το αποδέχονται και είναι πρόθυμοι να αναζητήσουν την ανάλογη θεραπεία. Ωστόσο, ακόμη και οι συζητήσεις που έχουν ακόμη και τις καλύτερες προθέσεις, ορισμένες φορές θα καταλήξουν σε παταγώδη αποτυχία. Οι ασθενείς γρήγορα αισθάνονται ότι δεν έχουν αξιοπιστία, ότι θεωρούνται απατεώνες ή ότι όλα είναι φυσιολογικά επάνω τους). Ο τρόπος με τον οποίο θα προταθεί η διάγνωση έχει πολύ μεγαλύτερη σημασία από την ίδια την πρόταση.[63,76]

Εάν μια ψυχογενής διαταραχή κινητικότητας επιμένει για περισσότερο από ένα έτος, η πρόγνωση για ανάρρωση είναι φτωχή, αν και οι περισσότερες μελέτες παρακολούθησης επηρεάζονται αρνητικά λόγω της έλλειψης παρεμβάσεων αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας. Οι περισσότερες πιθανότητες βελτίωσης υπάρχουν όταν η ψυχογενής διαταραχή κινητικότητας έχει διαρκέσει για λιγότερο του ενός έτους και όταν συνυπάρχει μια αντιμετωπίσιμη ψυχιατρική διαταραχή.[77]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Hyperkinetic movement disorders are characterized by an excessive degree of involuntary motor activity and are classified by their clinical phenomenology. The five major categories include tremor, dystonia, chorea and ballismus, tics, and myoclonus. This article presents a series of "pearls" for each category of movements, emphasizing the recognition of common disorders as well as rare, but treatable hyperkinesias. In addition to the major categories, clinical pearls also cover drug-induced movement disorders and psychogenic movement disorders.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Deuschl G, Bain P, Brin M; Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Mov Disord 1998;13(Suppl 3):2–23
2. Reich SG. Tremor. In: Slavney PR, Hurko O, eds. Common Neurologic and Psychiatric Disorders Seen and Treated by Primary Care Physicians. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2001:214–230
3. Hallett M. Classification and treatment of tremor. JAMA 1991;266(8):1115–1117
4. Benito-Leoïn J, Louis ED. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. Lancet 2007;369(9568):1152–1154
5. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. Lancet Neurol 2005;4(12):866–876
6. Koller WC, Rubino FA. Combined resting-postural tremors. Arch Neurol 1985;42(7):683–684
7. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67(5):646–650
8. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Significance of parkinsonian manifestations in essential tremor. Can J Neurol Sci 1993;20(2):114–117
9. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. Arch Neurol 2003;60(3):405–410
10. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2007;13(2):67–76
11. Klawans HL, Glantz R, Tanner CM, Goetz CG. Primary writing tremor: a selective action tremor. Neurology 1982; 32(2):203–206
12. Marsden CD, Sheehy MP. Writer's cramp. Trends Neurosci 1990;13(4):148–153
13. Heilman KM. Orthostatic tremor. Arch Neurol 1984; 41(8):880–881
14. Zesiewicz TA, Reich SG. A woman who can walk but not stand. In: Reich SG, ed. Movement Disorders: 100 Instructive Cases. London, United Kingdom: Informa; 2008:27–29
15. Piboolnurak P, Yu QP, Pullman SL. Clinical and neurophysiologic spectrum of orthostatic tremor: case series of 26 subjects. Mov Disord 2005;20(11):1455–1461
16. Schwartz MA, Selhorst JB, Ochs AL, et al. Oculomasticatory myorhythmia: a unique movement disorder occurring in Whipple's disease. Ann Neurol 1986;20(6):677–683
17. Revilla FJ, de la Cruz R, Khardori N, Espay AJ. Teaching NeuroImage: oculomasticatory myorhythmia: pathognomonic phenomenology of Whipple disease. Neurology 2008;70(6): e25
18. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. Lancet Neurol 2006;5(9):780–790
19. Nygaard TG, Wilhelmsen KC, Risch NJ, et al. Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. Nat Genet 1993;5(4):386–391
20. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. Nat Genet 1994;8(3):236–242
21. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Adv Neurol 1976;14:215–233
22. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80(8):839–845
23. Brewer GJ, Fink JK, Hedera P. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. Semin Neurol 1999;19(3):261–270
24. Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. Ann Ophthalmol 1984; 16(4):371–376
25. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. Mov Disord 1991;6(2):119–126
26. Reich SG, Meyer T. Teaching video NeuroImage: spasmodic dysphonia: adductor and abductor. Neurology 2008; 70(19):e78
27. Frucht SJ. Focal task-specific dystonia in musicians. Adv Neurol

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 36

2004;94:225–230
28. Lederman RJ. Neuromuscular problems in musicians. Neurologist 2002;8(3):163–174
29. Schwarz CS, Bressman SB. Genetics and treatment of dystonia. Neurol Clin 2009;27(3):697–718
30. Schneider SA, Edwards MJ, Grill SE, et al. Adult-onset primary lower limb dystonia. Mov Disord 2006;21(6):767–771
31. McKeon A, Matsumoto JY, Bower JH, Ahlskog JE. The spectrum of disorders presenting as adult-onset focal lower extremity dystonia. Parkinsonism Relat Disord 2008; 14(8):613–619
32. Reich SG, Grill SE. Corticobasal degeneration. Curr Treat Options Neurol 2009;11(3):179–185
33. Mahapatra RK, EdwardsMJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. Lancet Neurol 2004;3(12):736–743
34. Jankovic J. Peripherally induced movement disorders. Neurol lin 2009;27(3):821–832
35. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. Brain 2004; 127(Pt 10):2360–2372
36. Postuma RB, Lang AE. Hemiballism: revisiting a classic disorder. Lancet Neurol 2003;2(11):661–668
37. Shannon KM. Hemiballismus. Curr Treat Options Neurol 2005;7(3):203–210
38.Oh SH, Lee KY, Im JH, Lee MS. Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and hyperintensity basal ganglia lesion on T1-weighted brain MRI study: a meta-analysis of 53 cases including four present cases. J Neurol Sci 2002; 200(1-2):57–62
39. Cardoso F. Huntington disease and other choreas. Neurol Clin 2009;27(3):719–736
40. Lorincz MT. Geriatric chorea. Clin Geriatr Med 2006;22(4):879–897
41. Gilstad J, Reich SG. Chorea in an octogenarian. Neurologist 2003;9(3):165–166
42. Schneider SA, Walker RH, Bhatia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. Nat Clin Pract Neurol 2007;3(9):517–525
43. García Ruiz PJ, Goïmez-Tortosa E, del Barrio A, et al. Senile chorea: a multicenter prospective study. Acta Neurol Scand 1997;95(3):180–183
44. Caviness JN. Pathophysiology and treatment of myoclonus. Neurol Clin 2009;27(3):757–777
45. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. Neurology 1988;38(3):401–405
46. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;67(2):203–210
47. Goetting MG, Thirman MJ. Neurotoxicity of meperidine. Ann Emerg Med 1985;14(10):1007–1009
48. Caviness JN. Myoclonus and neurodegenerative disease— what's in a name? Parkinsonism Relat Disord 2003;9(4):185– 192
49. Jankovic J. Tourette's syndrome. N Engl J Med 2001; 345(16):1184–1192
50. Jimenez-Shahed J. Tourette syndrome. Neurol Clin 2009; 27(3):737–755
51. Chouinard S, Ford B. Adult onset tic disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68(6):738–743
52. Kenney C, Hunter C, Davidson A, Jankovic J. Metoclopramide, an increasingly recognized cause of tardive dyskinesia. J Clin Pharmacol 2008;48(3):379–384
53. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. Arch Intern Med 1989;149(11):2486–2492
54. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug insight: from disturbed motility to disordered movement—a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3(3):138–148
55. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of druginduced parkinsonism in the elderly. Mov Disord 2008; 23(3):401–404
56. Stewart RB, Cerda JJ, Moore MT, Hale WE. Metoclopramide: an analysis of inappropriate long-term use in the elderly. Ann Pharmacother 1992;26(7-8):977–979
57. Kaplan S, Staffa JA, Dal Pan GJ. Duration of therapy with metoclopramide: a prescription claims data study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16(8):878–881
58. Chou KL, Friedman JH. Tardive syndromes in the elderly. Clin Geriatr Med 2006;22(4):915–933
59. Fernandez HH, Friedman JH. Classification and treatment of tardive syndromes. Neurologist 2003;9(1):16–27
60. Skidmore F, Reich SG. Tardive dystonia. Curr Treat Options Neurol 2005;7(3):231–236
61. Reich SG. Psychogenic movement disorders. Semin Neurol 2006;26(3):289–296
62. Peckham EL, Hallett M. Psychogenic movement disorders. Neurol Clin 2009;27(3):801–819
63. Stone J. The bare essentials: functional symptoms in neurology. Pract Neurol 2009;9(3):179–189
64. Williams DT, Ford B, Fahn S. Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. Adv Neurol 1995;65:231–257
65. Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;59(4):406–412
66. Thomas M, Jankovic J. Psychogenic movement disorders:diagnosis and management. CNS Drugs 2004;18(7):437– 452
67. Kim YJ, Pakiam AS, Lang AE. Historical and clinical features of psychogenic tremor: a review of 70 cases. Can J Neurol Sci 1999;26(3):190–195
68. Deuschl G, Ko§ster B, Lu§cking CH, Scheidt C. Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. Mov Disord 1998;13(2):294–302
69. Monday K, Jankovic J. Psychogenic myoclonus. Neurology 1993;43(2):349–352
70. Lang AE. Psychogenic dystonia: a review of 18 cases. Can J Neurol Sci 1995;22(2):136–143
71. Ranawaya R, Riley D, Lang A. Psychogenic dyskinesias in patients with organic movement disorders. Mov Disord 1990;5(2):127–133
72. Jankovic J. Can peripheral trauma induce dystonia and other movement disorders? Yes! Mov Disord 2001;16(1):7–12
73. Weiner WJ. Can peripheral trauma induce dystonia? No! Mov Disord 2001;16(1):13–22
74. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. Brain 2004;127(Pt 10):2360–2372
75. Anderson KE, Gruber-Baldini AL, Vaughan CG, et al. Impact of psychogenic movement disorders versus Parkinson's on disability, quality of life, and psychopathology. Mov Disord 2007;22(15):2204–2209
76. Stone J, Sharpe M. Functional symptoms in neurology: case studies. Neurol Clin 2006;24(2):385–403
77. CrimliskHL, Bhatia K, Cope H, David A, Marsden CD, Ron MA. Slater revisited: 6 year follow up study of patients with medically unexplained motor symptoms. BMJ 1998; 316(7131):582–586

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 37

Πολύτιμες Γνώσεις: Ζάλη

PEARLS: DIZZINESS

Barry M. Seemungal, B.Sc., M.R.C.P., Ph.D.,[1]
και Adolfo M. Bronstein, M.D., Ph.D., F.R.C.P.[1]

Αντίθετα με αυτό που συχνά πιστεύεται, η διάγνωση σε έναν ασθενή με ζάλη μπορεί να τεθεί σχετικά άμεσα. Προκειμένου να επιτευχθεί όμως κάτι τέτοιο, ο γιατρός θα πρέπει να είναι ενήμερος ως προς τις παγίδες κατά τη λήψη ιστορικού από ασθενείς με ζάλη, καθώς και να είναι εξοικειωμένος με τις ειδικές τεχνικές εξέτασης, όπως είναι ο χειρισμός Hallpike και η δοκιμασία απότομης στροφής της κεφαλής. Συνοψίζουμε τα σημαντικά ζητήματα της λήψης του ιστορικού και της αντικειμενικής νευρολογικής εξέτασης στον ασθενή με ζάλη και συσχετίζουμε αυτές τις κλινικές πλευρές με τις πιο συχνές διαγνώσεις που προκαλούν στους ασθενείς το σύμπτωμα της ζάλης.

***Λέξεις - Κλειδιά**: ζάλη, αστάθεια, BPPV, αιθουσαία νευρίτιδα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ημικρανικός ίλιγγος, ωτοτοξικότητα*
[Dizziness, dysequilibrium, BPPV, vestibular neuritis, stroke, migrainous vertigo, ototoxicity]

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Θα πρέπει πάντα να τεκμηριώνεται η φύση προέλευσης της ζάλης ενός ασθενούς. Πρόκειται για μια αίσθηση «περιστροφής» ή «αίσθηση επίπλευσης μέσα σε βάρκα» ή «εναιώρησης» ή τίποτα από τα παραπάνω; [1] Η ζάλη που συνοδεύεται από αίσθημα περιστροφής σηματοδοτεί το σύμπτωμα του ιλίγγου. Να σημειωθεί ότι ορισμένοι ασθενείς δεν έχουν την εμπειρία της περιστροφής ή δεν αναφέρουν κάτι τέτοιο, παρά την αληθή αιθουσαία προέλευση της διαταραχής τους (όπως, για παράδειγμα, οι ηλικιωμένοι), οπότε εάν ένας ασθενής δεν περιγράφει περιστροφικό ίλιγγο, η πιθανότητα ύπαρξης αιθουσαίου προβλήματος δεν θα πρέπει να απορρίπτεται εντελώς.

Στον ασθενή σας με ζάλη, θα πρέπει πρώτα να προσπαθείτε να τεκμηριώσετε εάν το πρόβλημα αποτελεί (α) ένα μεμονωμένο επεισόδιο παρατεινόμενου ιλίγγου, (β) επεισοδικό ή υποτροπιάζοντα ίλιγγο / ζάλη ή (γ) χρόνια αίσθηση ζάλης και έλλειψης ισορροπίας.

Σε ασθενείς που εμφανίζονται με χρόνια αίσθηση ζάλης και όχι ιλίγγου, σε συνδυασμό με αστάθεια:

- *Καταρχήν*, θα πρέπει να αποκλειστούν τα συστηματικά και παθολογικά προβλήματα, όπως η αναιμία, οι καρδιακές αρρυθμίες, οι μεταβολικές και ορμονικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της ανεπάρκειας των επινεφριδίων και η λοίμωξη. Αυτό γίνεται εξασφαλίζοντας ότι είναι φυσιολογικά τα ακόλουθα: αρτηριακή πίεση (σε ύπτια και όρθια θέση) και καρδιακή συχνότητα, γενική εξέταση αίματος, μέτρηση ηλεκτρολυτών, ουρίας και ασβεστίου του ορού και εξετάσεις λειτουργίας του θυρεοειδούς.
- *Δεύτερο*, εξασφαλίστε ότι δεν υπάρχει κάποια μόλις υποσημαινόμενη νευρολογική διαταραχή της βάδισης λόγω παρεγκεφαλιδικής αταξίας, προσβολής αισθητικότητας ή ειδικών αισθήσεων ή πυραμιδικής δυσλειτουργίας.
- *Μετά* από τα παραπάνω και μόνο τότε θα πρέπει κανείς να αρχίσει να αξιολογεί τα πιθανά αίτια που σχετίζονται με το αιθουσαίο σύστημα. Ας σημειωθεί, ότι τα υποτροπιάζοντα επεισόδια οξέος ιλίγγου, μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε χρόνιο αίσθημα ζάλης και αστάθειας.

Στον ηλικιωμένο με έλλειψη ισορροπίας ή με ζάλη που δεν προσδιορίζεται με ακρίβεια, το ιστορικό μπορεί να είναι λιγότερο αξιόπιστο σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς.

1. Department of Clinical Neuroscience, Neuro-Otology Section, Charing Cross Hospital, London, United Kingdom.
Address for correspondence and reprint requests: Barry M. Seemungal, B.Sc., M.R.C.P., Ph.D., Department of Clinical Neuroscience, Neuro-Otology Section, Charing Cross Hospital, Fulham Palace Road, London W6 8RF, United Kingdom (e-mail: b.seemungal@imperial.ac.uk).

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 38

Seminars in Neurology
Volume 30, Number 1, Μαρτιος - Απριλιος 2010

Για παράδειγμα, ένας ηλικιωμένος μπορεί να αρνείται την ύπαρξη επεισοδίων απώλειας συνείδησης, παρά τις αντικειμενικές ενδείξεις προς το αντίθετο.[2] Κατά παρόμοιο τρόπο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με αιθουσαία προβλήματα μπορεί να μην παραπονιούνται για ίλιγγο, αλλά μπορεί να προσέλθουν στο ιατρείο για άλλα προβλήματα όπως οι πτώσεις.

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η βασική αντικειμενική εξέταση του ασθενούς με ζάλη περιλαμβάνει:

1. Αξιολόγηση της οφθαλμοκινητικότητας, που περιλαμβάνει: αξιολόγηση για την ύπαρξη στραβισμού, αυτόματου νυσταγμού, διάσπαση των κινήσεων παρακολούθησης του βλέμματος, δυσμετρία των σακκαδικών κινήσεων και διαταραχή του αιθουσο-οφθαλμικού αντανακλαστικού, όπως αξιολογείται μέσω της δοκιμασίας των «οφθαλμών της κούκλας» [doll's eyes test] και της δοκιμασίας απότομης στροφής της κεφαλής [head-thrust test] [3] (Εικόνα 1). Μια απεικόνιση σε βίντεο μπορεί κανείς να βρει στο διαδίκτυο.[4]
2. Οφθαλμοσκόπηση.
3. Ωτοσκόπηση
4. Αξιολόγηση της ακοής (εάν δεν είναι διαθέσιμος ο επίσημος έλεγχός της). Μια απλή και αξιόπιστη δοκιμασία ελέγχου της ακοής παρά την κλίνη αποδείχθηκε πρόσφατα ότι είναι η «σταθμισμένη δοκιμασία διαλογής της ακουστικής λειτουργίας μέσω της τριβής των δακτύλων» [calibrated finger rub auditory screening test]. [5]
5. Δοκιμασία Romberg
6. Ελεύθερη βάδιση και δοκιμασία βάδισης σε ευθεία γραμμή.
7. Χειρισμός Hallpike

Προκειμένου να αξιολογηθεί ο νυσταγμός, ο εξεταστής θα πρέπει να ανασηκώσει το άνω βλέφαρο ώστε να φανεί ο σκληρός κοιτώνας του οφθαλμού και να παρατηρήσει τις κινήσεις των αιμοφόρων αγγείων του τελευταίου. Η οφθαλμοσκόπηση αυξάνει περαιτέρω τη διακριτική ικανότητα ανίχνευσης ενός νυσταγμού. Θα πρέπει κανείς να θυμάται ότι η κατεύθυνση του νυσταγμού που διαπιστώνεται στην οφθαλμοσκόπηση είναι η αντίθετη αυτής που παρατηρείται με συμ-

Εικόνα 1. *Φυσιολογικό (άνω) και παθολογικό (κάτω) αποτέλεσμα της δοκιμασίας απότομης στροφής της κεφαλής. Στις εικόνες κάτω, υπάρχει παθολογία του δεξιού συστήματος οριζόντιου ημικυκλικού σωλήνα (και κατά συνέπεια, αναπληρωματική σακκαδική κίνηση προς τα αριστερά όταν η κεφαλή στραφεί προς την πλευρά του παθολογικού λαβυρίνθου). Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη δυσλειτουργία αιθουσαίου τύπου, μπορεί να διαπιστώνονται παθολογικές αναπληρωματικές σακκαδικές κινήσεις όταν η κεφαλή στραφεί σε αμφότερες τις κατευθύνσεις (από Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. Arch Neurol 1988;45(7):737–739.)*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 39

βατικούς τρόπους, δηλαδή, ένας νυσταγμός που χτυπά προς τα δεξιά στην οφθαλμοσκόπηση ισοδυναμεί με νυσταγμό που χτυπά προς τα αριστερά.[6]

Θα πρέπει να διασφαλίσετε ότι θα προειδοποιήσετε κατάλληλα τον ασθενή σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης ιλίγγου κατά τη διάρκεια του χειρισμού Hallpike. Εξ αιτίας του ότι ο νυσταγμός εμφανίζει το φαινόμενο της κόπωσης και της προσαρμογής, συχνά υπάρχει μόνο μια ευκαιρία παρατήρησης του καλοήθους παροξυσμικού ιλίγγου θέσης [benign paroxysmal positional vertigo (BPPV]. Σε περίπτωση που ο ασθενής κλείσει τα μάτια ή δοκιμάσει αντανακλαστικά να σηκωθεί εξ αιτίας της αιφνίδιας εμφάνισης ιλίγγου, η ευκαιρία αυτή μπορεί να χαθεί!

ΟΞΕΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟΞΕΙΑ ΖΑΛΗ

Μια συχνή αιτία ενός μεμονωμένου επεισοδίου ιλίγγου είναι η αιθουσαία νευρίτιδα (νευρωνίτιδα ή ιογενής λαβυρινθίτιδα), κατά την οποία ο ίλιγγος τυπικά διαρκεί τουλάχιστο μία έως δύο ημέρες. Θα πρέπει όμως πάντα στη διαφορική διάγνωση να συμπεριλαμβάνεται και ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο της παρεγκεφαλίδας. Η δοκιμασία απότομης στροφής της κεφαλής θα είναι φυσιολογική στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο από την παρεγκεφαλίδα, ενώ θα είναι παθολογική ομόπλευρα στην περίπτωση της αιθουσαίας νευρίτιδας (δηλαδή, μετά από μια ταχεία στροφή της κεφαλής προς την πλευρά του προσβεβλημένου λαβυρίνθου, ο ασθενής θα πραγματοποιεί μια σακκαδική κίνηση αναπλήρωσης, ώστε να καθηλώσει εκ νέου το βλέμμα στη μύτη του εξεταστή, γεγονός που υποδηλώνει υπολειτουργικότητα του αιθουσο-οφθαλμικού αντανακλαστικού). Στην περίπτωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από την παρεγκεφαλίδα, οι απότομες στροφές της κεφαλής δεν θα συνοδεύονται από αναπληρωματική σακκαδική κίνηση. Η αταξία κατά τη βάδιση δεν είναι ιδιαίτερα έντονη στην αιθουσαία νευρίτιδα, ενώ μπορεί να είναι εκσεσημασμένη στην περίπτωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από την παρεγκεφαλίδα.

Τα συνηθέστερα αίτια επεισοδικού ή υποτροπιάζοντος ιλίγγου είναι ο BPPV και ο ημικρανικός ίλιγγος (αιθουσαία ημικρανία, σχετιζόμενη με ημικρανία ζάλη).[7] Ο καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος θέσης διαγιγνώσκεται πραγματοποιώντας το χειρισμό Hallpike. Ο συνηθέστερος τύπος BPPV είναι, με μεγάλη διαφορά, η παραλλαγή εκ του οπίσθιου ημικυκλικού σωλήνα, κατά την οποία ο γιατρός θα παρατηρήσει στροφικό νυσταγμό με τον άνω πόλο του οφθαλμού, να χτυπά κατά την ταχεία φάση του νυσταγμού προς την κατεύθυνση του αυτιού που βρίσκεται προς τα κάτω.

Ο νυσταγμός τυπικά παρουσιάζει λανθάνοντα χρόνο (θα πρέπει να επιμένει κανείς στη διερεύνηση για την ύπαρξη νυσταγμού μέχρι και για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα πριν ζητήσει από τον ασθενή να ανακαθίσει στην εξεταστική κλίνη), εμφανίζει προσαρμοστικότητα (εάν εμφανίζεται νυσταγμός, θα πρέπει κανείς να αναμείνει 60 δευτερόλεπτα, προκειμένου να διαπιστώσει εάν αυτός εξαφανίζεται) και κοπωσιμότητα (με την επανάληψη του χειρισμού Hallpike, ο νυσταγμός θα πρέπει να είναι σημαντικά μειωμένος εφ' όσον πρόκειται για BPPV).

Κατά τη διάγνωση του BPPV, θα πρέπει να διερευνηθεί η ύπαρξη ενός ιστορικού εμφάνισης ιλίγγου βραχείας διάρκειας κατά τη στροφή του σώματος σε πλάγια θέση στο κρεβάτι. Το ζήτημα αυτό απομακρύνει επίσης το ενδεχόμενο ορθοστατικής υπότασης, ως αιτίας της ζάλης.

Η τεκμηρίωση της διάρκειας του επεισοδίου ιλίγγου είναι πολύ σημαντική. Ζητήστε από τον ασθενή να συγκεντρώσει την προσοχή του στο στροφικό στοιχείο των συμπτωμάτων του και ακολούθως, ρωτήστε τον πόσο ακριβώς έχει διαρκέσει το αίσθημα. Είναι σημαντικό να γίνει το παραπάνω, διότι το οποιοδήποτε έντονο αιθουσαίο επεισόδιο συχνά ακολουθείται από μη ειδικό αίσθημα ζάλης / αστάθειας που μπορεί να διαρκεί αρκετές ώρες. Επομένως, μπορεί ορισμένοι ασθενείς να μη διακρίνουν το βραχύ επεισόδιο ιλίγγου από την πιο μακροχρόνια φάση διαταραχής ισορροπίας και επομένως, με τον παραπάνω τρόπο θα δώσουν μια λανθασμένη απάντηση ως προς τη μακροχρονιότητα του επεισοδίου του ιλίγγου.

Ο καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος θέσης διαρκεί δευτερόλεπτα, η νόσος του Meniere διαρκεί ώρες, η ημικρανία διαρκεί από λεπτά έως και μία έως δύο ημέρες και η αιθουσαία νευρίτιδα διαρκεί τουλάχιστον 2 ημέρες.

Εάν υποπτεύεστε BPPV σε ασθενή του οποίου τα επεισόδια διαρκούν «1-2 λεπτά», ζητήστε από τον ασθενή να φανταστεί ένα επεισόδιο. Ακολούθως, μπορείτε να μετρήσετε φωναχτά «1, 2, 3...», ζητώντας από τον ασθενή να σας σταματήσει από το μέτρημα, όταν στη φαντασία του υποχωρήσει το πολύ δυνατό αίσθημα περιστροφικής ζάλης. Οι ασθενείς με BPPV, συνήθως θα σταματήσουν το μέτρημα κατά τα 6 έως 10 δευτερόλεπτα.

Σε ασθενή με οξύ (ή χρόνιο) ίλιγγο, θα πρέπει πάντα να πραγματοποιείται ο χειρισμός Hallpike, για τις εξής δύο αιτίες:

1. Μπορεί κανείς να θέσει τη διάγνωση BPPV η οποία δεν έχει ανακύψει κατά τη λήψη του ιστορικού.
2. Ο νυσταγμός θέσης μπορεί να οφείλεται σε κεντρικές βλάβες, περίπτωση κατά την οποία μπορεί να μην υπάρχει λανθάνων χρόνος, προσαρμοστικότητα ή κοπωσιμότητα.

Οι ασθενείς με προέχουσα την αταξία κατά τη βάδιση λόγω δυσλειτουργίας της παρεγκεφαλίδας συχνά θα εμφανίζουν νυσταγμό θέσης που χτυπά προς τα κάτω.

Θα πρέπει πάντα να διενεργείται διερεύνηση σχετικά με την ύπαρξη κεφαλαλγίας ή άλλων χαρακτηριστικών της ημικρανίας, όπως είναι η φωτοφοβία και η φωνοφοβία, κατά τη διάρκεια των επεισοδίων του ιλίγγου. Η κεφαλαλγία μπορεί να συνοδεύει τον ίλιγγο σε τρεις περιπτώσεις:

1. Ως μέρος ενός επεισοδίου ημικρανικού ιλίγγου[7]
2. Λόγω πρωτοπαθών αιθουσαίων διαταραχών, που μπο-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 40

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

ρεί να πυροδοτούν μια ημικρανική κεφαλαλγία [8, 9] (διότι η ενεργοποίηση του αιθουσαίου συστήματος είναι γνωστό ότι αποτελεί εκλυτικό παράγοντα ημικρανίας)

3. Λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από την παρεγκεφαλίδα (συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) [10].

Επομένως, δεν θα πρέπει κανείς να φτάνει αυθαίρετα στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός ιλίγγου και ημικρανίας ισούται με αιθουσαία ημικρανία! Στο παραπάνω, μπορεί να βοηθήσει η διακρίβωση της χρονολογικής σειράς των συμβαμάτων. Θα πρέπει πάντα να αποκλείονται τα πιθανά υποκείμενα αίτια ιλίγγου, όπως ο BPPV και η νόσος του Meniere. Σε ασθενείς με μεμονωμένο οξύ ίλιγγο και κεφαλαλγία, η διαφορική διάγνωση γίνεται μεταξύ ημικρανίας και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου της παρεγκεφαλίδας. Η κλινική διάκριση μεταξύ αυτών των δύο καταστάσεων μπορεί να είναι δύσκολη, επομένως είναι χρήσιμη η εκτέλεση νευροαπεικονιστικού ελέγχου, όταν υπάρχει αμφιβολία (στη βιβλιογραφία παρέχονται προτάσεις για τα κριτήρια επιτέλεσης νευροαπεικονιστικού ελέγχου στον οξύ ίλιγγο[1]).

Ο οξύς ίλιγγος, χωρίς αυτόματο νυσταγμό και με φυσιολογική δοκιμασία απότομης στροφής της κεφαλής, αποκλείει ως αιτία τη λαβυρινθίτιδα (αιθουσαία νευρίτιδα).

Η διάγνωση αιθουσαίας νευρίτιδας θα πρέπει να επαναξιολογείται στην περίπτωση που ο ασθενής εξακολουθεί να μην μπορεί να σταθεί όρθιος κατά την τέταρτη ημέρα. Θα πρέπει τότε να συλογαριάζονται και τα κεντρικά αίτια.

Στην οξεία αιθουσαία νευρίτιδα, θα πρέπει πάντα να διενεργείται ωτοσκόπηση ώστε να αξιολογηθεί η ύπαρξη φυσαλίδων που παραπέμπουν σε λοίμωξη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα.

Στο μεμονωμένο ίλιγγο (δηλαδή, στον ίλιγγο χωρίς πρόσθετα νευρολογικά συμπτώματα ή συμπτώματα από την ακοή), η θετική δοκιμασία απότομης στροφής της κεφαλής υποδηλώνει περιφερική λαβυρινθική δυσλειτουργία και επομένως, εφ' όσον δεν υπάρχουν άλλα σημεία, είναι καθησυχαστική.

Στον οξύ ίλιγγο που συνοδεύεται από απώλεια ακοής, θα πρέπει να λογαριάζονται τρία ζητήματα:

1. Η νόσος του Meniere: το ιστορικό στην περίπτωση αυτή είναι συνήθως τυπικό και σπάνια προκαλείται διαγνωστική σύγχυση.
2. Φλεγμονώδεις ή αγγειιτιδικές διεργασίες: στην περίπτωση αυτή, υπάρχει ο κίνδυνος μιας επακόλουθης απώλειας της ακουστικής και αιθουσαίας λειτουργίας και ενδείκνυται η επείγουσα νοσηλεία για θεραπεία με χορήγηση κορτικοστεροειδών σε υψηλή δόση.
3. Ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που αφορά την πρόσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία [anterior inferior cerebellar artery: AICA]. Η AICA αιματώνει (μέσω της έσω ακουστικής αρτηρίας) τον περιφερικό λαβύρινθο και των κοχλία. Υπάρχουν συνήθως πρόσθετα νευρολογικά σημεία, όπως ομόπλευρη πάρεση του προσωπικού νεύρου (τύπου κάτω κινητικού νευρώνα), υπαισθησία του προσώπου, σύνδρομο Horner, παρεγκεφαλιδική αταξία, αντίπλευρη ημιπάρεση και ημιυπαισθησία.

Στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο από την παρεγκεφαλίδα που εμφανίζεται με μεμονωμένο ίλιγγο, μπορεί να υπάρχουν ελάχιστα σημεία (ελάχιστος ή καθόλου νυσταγμός και φυσιολογική δοκιμασία απότομης στροφής της κεφαλής), αν και είναι συνήθης η παρεγκεφαλιδική αταξία της βάδισης.[1]

Θα πρέπει πάντα να πραγματοποιείται άμεσος απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI) σε ασθενείς που εμφανίζονται με την αιτίαση της (συνήθως παροδικής) αντιστροφής [inversion] της οπτικής εικόνας. Αίτιο αυτής της κατάστασης μπορεί να είναι και η ισχαιμία του στελέχους.[11]

Σε ασθενείς με πρόσφατη (ημέρες έως εβδομάδες) κρανιοεγκεφαλική κάκωση που αιτιώνται ζάλης, θα πρέπει να πάντα να γίνεται ενεργητική διερεύνηση για ημικρανία και BPPV,[12] καθώς για τις διαγνώσεις αυτές υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες.

Τα κατασταλτικά του λαβυρίνθου μπορεί να χορηγηθούν για ένα οξύ αιθουσαίο πρόβλημα μόνο για διάστημα 2 έως 3 ημερών. Η χρόνια θεραπεία με τέτοια φάρμακα μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της ισορροπίας και να καθυστερήσει την ανάρρωση.

Οι ασθενείς που περιγράφουν οξύ βραχείας διάρκειας ίλιγγο κατά την αλλαγή πλευράς του σώματος στο κρεβάτι, η οποία εμφανίζεται με συνέπεια μόνο προς τη μια πλευρά, εάν η δοκιμασία Hallpike αποβαίνει αρνητική, χρειάζεται να υποβληθούν και στο χειρισμό Epley ή Semont.13

ΧΡΟΝΙΑ ΖΑΛΗ

Τα κατασταλτικά του λαβυρίνθου δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την αντιμετώπιση της χρόνιας ζάλης. Δεν βοηθούν, ενώ ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν παρκινσονισμό εξ αιτίας αυτών των φαρμάκων.

Τα τρία πράγματα που πρέπει να κάνει κανείς για τους ασθενείς με χρόνια ζάλη είναι:

1. Η αντιμετώπιση ενός υποκείμενου υποτροπιάζονται ιλίγγου, όπως είναι ο BPPV ή ο ίλιγγος ημικρανικού χαρακτήρα.
2. Ο προσδιορισμός και η αντιμετώπιση των πιθανών παραγόντων που προκαλούν περιπλοκές, όπως είναι η κατάθλιψη ή το αυχενικό άλγος.
3. Η παραπομπή του ασθενούς προς αιθουσαία αποκατάσταση.

Προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι ασθενείς με χρόνια ζάλη, χρειάζεται ειδικός στην αποκατάσταση του αιθουσαίου συστήματος. Ο ειδικός αυτός μπορεί να προ-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 41

έρχεται από το χώρο της φυσικοθεραπείας, της ακοολογίας ή της εργασιοθεραπείας, ενώ μπορεί να υπάρχουν και γιατροί που ασχολούνται με αυτόν τον τομέα. Αυτό που στα αλήθεια μετράει είναι η όρεξη με την οποία ασχολούνται με αυτό το αντικείμενο. Βασικό ζήτημα για την αποκατάσταση των διαταραχών ισορροπίας είναι η κατανόηση του ότι ο έλεγχος της ισορροπίας έχει να κάνει με αλληλεπίδραση μεταξύ πολλών αισθητικών και κινητικών συστημάτων. Επομένως, στόχος της αποκατάστασης είναι να μεγιστοποιηθεί η φυσική ικανότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος να αντιρροπεί βλάβες που εμφανίζονται στο αιθουσαίο σύστημα.

Στους ασθενείς με χρόνια ζάλη, θα πρέπει πάντα να γίνεται ερώτηση σχετικά με προηγούμενα (ή τρέχοντα) επεισόδια οξέος ιλίγγου, καθώς η θεραπεία ενός επιπροστιθέμενου οξέος προβλήματος του τύπου του ιλίγγου (όπως ο υποτροπιάζον BPPV ή η ημικρανία) μπορεί να θεραπεύσει και τα χρόνια συμπτώματα ιλίγγου.

Είναι ιδιαίτερα δύσκολο για τους ηλικιωμένους ασθενείς να αποκλειστεί η ορθοστατική υπόταση που συνοδεύεται από προσυγκοπτικά επεισόδια ή συμπτώματα, το αίσθημα αστάθειας λόγω διαταραχής της βάδισης και η υπολειπόμενη ζάλη λόγω μιας διαταραχής του αιθουσαίου συστήματος. Μια προσέγγιση είναι να ρωτήσει κανείς τον ασθενή εάν εντοπίζει το πρόβλημα στο κεφάλι ή στα πόδια του. Μια διαταραχή βάδισης είναι πιο πιθανό να εκλαμβάνεται από τον ασθενή ως πρόβλημα των ποδιών, ενώ τα αιθουσαία συμπτώματα είναι πιο πιθανό να αναφέρονται ως πρόβλημα του κεφαλιού. Ας σημειωθεί ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς, ιδίως αυτοί που λαμβάνουν πολλαπλές φαρμακευτικές αγωγές, μπορεί να εμφανίζουν σημαντική ορθοστατική υπόταση, χωρίς τα κλασικά συμπτώματα του προσυγκοπτικού επεισοδίου. Επομένως, η έλλειψη ενός τέτοιου ιστορικού δεν είναι επαρκής για να αποκλείσει την ορθοστατική υπόταση. [15, 16]

Σε οποιοσδήποτε ασθενή εμφανίζει το σύμπτωμα της ζάλης μετά από λήψη εξιτηρίου από εντατική μονάδα θεραπείας θα πρέπει να λογαριάζεται η περίπτωση της ωτοτοξικότητας από γενταμικίνη. [17] Η ζάλη που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς μπορεί στην πραγματικότητα να είναι ταλαντοψία (μετακίνηση της οπτικής εικόνας) κατά τις κινήσεις της κεφαλής.

Στο 90% των περιπτώσεων ωτοτοξικότητας από γενταμικίνη με απώλεια της αιθουσαίας λειτουργίας δεν θα συνυπάρχει κώφωση. [18] Οι περισσότερες περιπτώσεις αιθουσαίας τοξικότητας από αμινογλυκοσίδες με διατήρηση της ακοής συχνά διαλάθουν της διάγνωσης.[19] Ο τυπικός ασθενής με αιθουσαία ανεπάρκεια λόγω αμινογλυκοσίδης θα νοσηλεύεται στη μονάδα εντατικής θεραπείας, εμφανίζοντας ταυτόχρονα και νεφρική ανεπάρκεια. Εάν δεν χορηγείται κατασταλτική αγωγή, το 20% αναφέρουν την εμπειρία αυτόματου επεισοδικού ιλίγγου[18] για λίγες ημέρες, με διάρκεια των επεισοδίων μεταξύ λεπτών έως ωρών. Αυτό είναι ένα ανεξήγητο φαινόμενο, καθώς η ταυτόχρονη αμφοτερόπλευρη απώλεια της αιθουσαίας λειτουργίας δεν θα έπρεπε να προκαλεί ίλιγγο (εφόσον ο ίλιγγος υποδηλώνει ανισορροπία μεταξύ δεξιού και αριστερού αιθουσαίου συστήματος). Τα επεισόδια ιλίγγου υποχωρούν μετά από λίγες ημέρες και η αιθουσαία λειτουργία μειώνεται. Σε όλους τους ασθενείς με αιθουσαία τοξικότητα λόγω αμινογλυκοσίδης, η προσπάθεια αποκατάστασης και κινητοποίησης επηρεάζεται σοβαρά, λόγω της έλλειψης ισορροπίας κατά τη βάδιση και της ταλαντοψίας κατά τις κινήσεις της κεφαλής, που συχνά αποτελούν ανικανότητα. Σε ορισμένες περιπτώσεις χορηγούνται κατασταλτικά του λαβυρίνθου, τα οποία επηρεάζουν αρνητικά περαιτέρω την ισορροπία. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί λανθασμένα να τεθεί η διάγνωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου της παρεγκεφαλίδας. Η διάγνωση γίνεται εύκολα κλινικά μέσω της δοκιμασίας απότομης στροφής της κεφαλής 3 και επιβεβαιώνεται μέσω της δοκιμασίας θερμικού ερεθισμού.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΟΤΥΠΟΥ

Contrary to common belief, making a diagnosis in the patient with dizziness can be relatively straightforward. To do so, the clinician must be aware of the pitfalls in taking a history from the dizzy patient as well as be familiar with specific examination techniques, such as the Hallpike maneuver and the head thrust test. We summarize the important aspects of history taking and examination in the dizzy patient and relate these clinical aspects to the most common diagnoses that cause patients to complain of dizziness.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Seemungal BM, Bronstein AM. A practical approach to acute vertigo. Pract Neurol 2008;8(4):211–221
2. Tan MP, Kenny RA. Cardiovascular assessment of falls in older people. Clin Interv Aging 2006;1(1):57–66
3. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. Arch Neurol 1988;45(7):737–739
4. ''How to do it'' examination videos: Available at: http://www.imperial.ac.uk/medicine/balance/research
5. Torres-Russotto D, Landau WM, Harding GW, Bohne BA, Sun K, Sinatra PM. Calibrated finger rub auditory screening test (CALFRAST). Neurology 2009;72(18): 1595–1600
6. Zee DS. Ophthalmoscopy in examination of patients with vestibular disorders. Ann Neurol 1978;3(4):373–374
7. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. Neurology 2001;56(4):436–441
8. Seemungal B, Rudge P, Davies R, Gresty M, Bronstein A. Three patients with migraine following caloric-induced vestibular stimulation. J Neurol 2006;253(8):1000–1001
9. Murdin L, Davies RA, Bronstein AM. Vertigo as a migraine trigger. Neurology 2009;73(8):638–642
10. Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S, Lang W, Lalouschek W. Headache at stroke onset in 2196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 2005;36(2):e1–e3
11. Steiner I, Shahin R, Melamed E. Acute ''upside down'' reversal

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 42

of vision in transient vertebrobasilar ischemia. Neurology 1987;37(10):1685–1686
12. Gordon CR, Levite R, Joffe V, Gadoth N. Is posttraumatic benign paroxysmal positional vertigo different from the idiopathic form? Arch Neurol 2004;61(10):1590–1593
13. Haynes DS, Resser JR, Labadie RF, et al. Treatment of benign positional vertigo using the Semont maneuver: efficacy in patients presenting without nystagmus. Laryngoscope 2002;112(5):796–801
14. Bronstein AM, Lempert T, Seemungal BM. Chronic dizziness: a practical approach. Pract Neurol 2009. In press
15. Low PA, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, et al. Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. Mayo Clin Proc 1995;70(7):617–622
16. Arbogast SD, Alshekhlee A, Hussain Z, McNeeley K, Chelimsky TC. Hypotension unawareness in profound orthostatic hypotension. Am J Med 2009;122(6):574–580
17. Seemungal BM, Bronstein AM. Aminoglycoside ototoxicity:vestibular function is also vulnerable. BMJ 2007;335(7627): 952
18. Ishiyama G, Ishiyama A, Kerber K, Baloh RW. Gentamicinototoxicity: clinical features and the effect on the human vestibulo-ocular reflex. Acta Otolaryngol 2006;126(10): 1057–1061
19. Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM.Bilateral loss of vestibular function. Acta Otolaryngol Suppl 1995;(suppl 520 Pt 2):247–250

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΠΡΟΣ ΑΝΑΓΝΩΣΗ

Bronstein AM, Lempert T. Dizziness: A Practical Approach to Diagnosis and Management. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2007

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 43

Πολύτιμες Γνώσεις: Νευρομυϊκές Διαταραχές

PEARLS: NEUROMUSCULAR DISORDERS

Steven A. Greenberg, M.D.[1]

Στην παρούσα ανασκόπηση συζητούνται και απεικονίζονται ποικίλες σύντομες και κλινικές παρατηρήσεις που βοηθούν στην αξιολόγηση ασθενών με νευρομυϊκές διαταραχές. Αυτές περιλαμβάνουν τα χαρακτηριστικά των εστιακών νευροπαθειών, συμπεριλαμβανομένου του νευρολογικού συνδρόμου θωρακικής εξόδου, της φαινόμενης αδυναμίας της άκρας χειρός στην κατανομή του ωλένιου νεύρου στα πλαίσια νευροπάθειας του κερκιδικού νεύρου, των διαφορών στην κινητικότητα της ωμοπλάτης μεταξύ της νευροπάθειας του μακρού θωρακικού νεύρου και της νευροπάθειας του νωτιαίου κλάδου του παραπληρωματικού νεύρου, καθώς και της παράλυσης του διαφράγματος στα πλαίσια τμηματικής πάρεσης εξ αιτίας έρπητα ζωστήρα. Στα πιθανά διαγνωστικά σφάλματα περιλαμβάνεται η λανθασμένη διάγνωση όγκου ενός νεύρου στα πλαίσια πολυεστιακής κινητικής πολυνευροπάθειας, στη λανθασμένη διάγνωση συνδρόμου Guillain -Barre λόγω της ψευδούς αναστολής αγωγιμότητας που μπορεί να παρατηρηθεί στα πλαίσια αγγειιτιδικής πολυνευροπάθειας, καθώς και η λανθασμένη διάγνωση ανιούσας παράλυσης λόγω συνδρόμου Guillain -Barre ενώ πρόκειται για παράλυση των κάτω άκρων στα πλαίσια μυελοπάθειας. Μια έντονα εστιακού τύπου μυϊκή αδυναμία των μυών των άκρων μπορεί να συμβεί και στα πλαίσια της γενικευμένης μυασθένειας, κατά τρόπο παρόμοιο με την πιο οικεία στο νευρολόγο εστιακή προσβολή κρανιακών μυών. Συζητείται η διακύμανση της πορείας των συμπτωμάτων, εκτός της κοπωσιμότητας, στα πλαίσια της γενικευμένης μυασθένειας. Δίνεται έμφαση στην παρουσίαση του μυασθενικού συνδρόμου Lambert -Eaton, ως μιας στάσιμης υποξείας μυοπάθειας. Επίσης, αναδεικνύονται τα πρότυπα μυϊκής αδυναμίας στη μυοσίτιδα από έγκλειστα σωμάτια και στην προσωπο-ωμο-βραχιόνιο μυϊκή δυστροφία.

Λέξεις - Κλειδιά: *Σύνδρομο θωρακικής εξόδου, σύνδρομο Guillain -Barre, ωμοπλάτη, γενικευμένη μυασθένεια, πολυεστιακή κινητική πολυνευροπάθεια.*

ΕΣΤΙΑΚΕΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

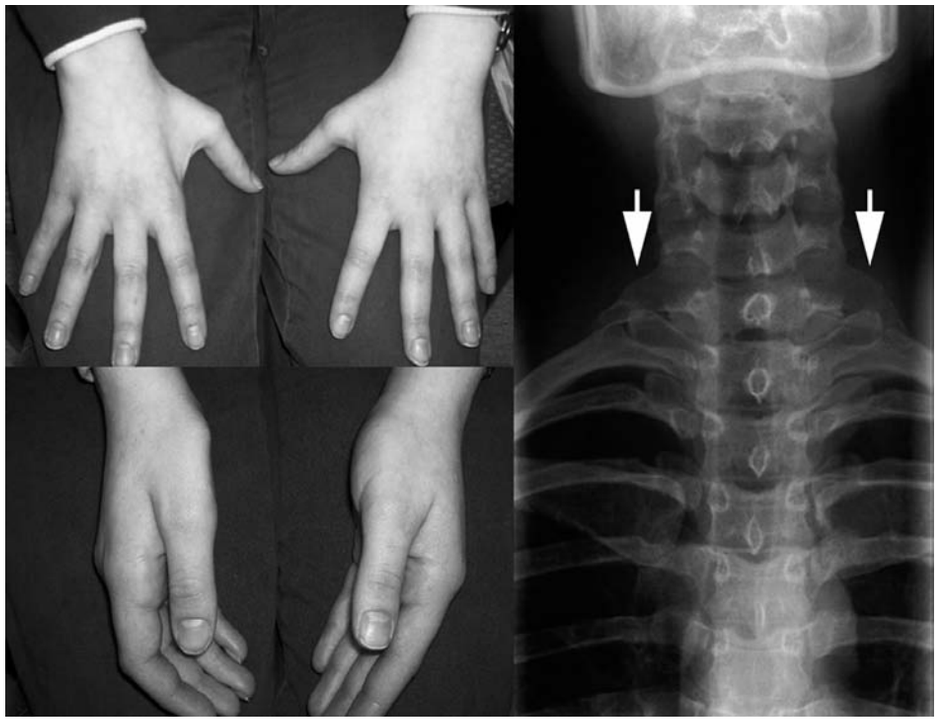
• Νευρολογικό σύνδρομο θωρακικής εξόδου

- Το σύνδρομο αυτό δεν έχει καμία σχέση με διάφορα ανεπαρκώς προσδιοριζόμενα σύνδρομα άλγους, αιμωδίας και υποκειμενικής μυϊκής αδυναμίας στο βραχίονα, που συχνά αποδίδονται σε βλάβες των δομών που διέρχονται μέσω της θωρακικής εξόδου, όπως είναι το βραχιόνιο πλέγμα. Το εν λόγω σύνδρομο είναι μια βραδέως επιδεινούμενη διαταραχή της αισθητικής και κινητικής λειτουργίας του κάτω στε-

1 Harvard Medical School, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Children's Hospital Informatics Program, Boston, Massachusetts.
Address for correspondence and reprint requests: Steven A. Greenberg, M.D., Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Children's Hospital Informatics Program, 75 Francis Street,Boston, MA 02115 (e-mail: sagreenberg@partners.org).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:28–34. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244992.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 44

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010



Εικόνα 1. *Νευρολογικό σύνδρομο θωρακικής εξόδου. Ατροφία του δεξιού πρώτου ραχιαίου μεσόστεου μυός και των μυών του θέναρος σε ασθενή με αμφοτερόπλευρη διόγκωση της εγκάρσιας απόφυσης Α7 (βέλη) και της παρουσίας «αυχενικών πλευρών» που αρθρώνονται με αυτές τις αποφύσεις. (ανατύπωση κατόπιν αδείας από Greenberg SA. Neurologic thoracic outlet syndrome. Neurology 2002;59:E3.)*

λέχους ή της μέσης χορδής του βραχιονίου πλέγματος, τυπικά χωρίς τη συνοδεία άλγους (εκτός από την εμφάνιση μυϊκών επώδυνων σπασμών στον πήχη ή στην άκρα χείρα) ή με συμπτώματα που ποικίλουν ανάλογα με τη θέση του άνω άκρου.[1] Χαρακτηριστική είναι η μυϊκή αδυναμία των μυών του θέναρος και των μεσόστεων, συχνά με σχετική απουσία συμμετοχής του απαγωγού του μικρού δακτύλου. Η μαγνητική τομογραφία του βραχιονίου πλέγματος συνήθως δεν οδηγεί στη διάγνωση, ενώ καλύτερα θα πρέπει να σκεφτεί κανείς την πραγματοποίηση ακτινογραφίας θώρακος σε προσθιοπίσθια (φας) λήψη με τον ασθενή σε υπερέκταση του αυχένα ή η καταγραφή της κινητικότητας της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε ταινία, με την προσοχή να επικεντρώνεται ειδικά στην παρουσία διόγκωσης της εγκάρσιας απόφυσης του σπονδύλου Α7, ο οποίος ορισμένες φορές πραγματοποιεί άρθρωση με μια ατελή πρόσθετη (αυχενική) πλευρά (Εικόνα 1).[2] Η διάγνωση αυτή θα πρέπει να θεωρείται πιθανή όταν συνυπάρχει ατροφία των μυών του θέναρος και του πρώτου ραχιαίου μεσόστεου μαζί με διαταραχή αισθητικότητας στην έσω πλευρά της άκρας χειρός και του πήχη.

- Οξεία νευροπάθεια του κερκιδικού νεύρου

  - Η αιφνίδια εκδήλωση μυϊκής αδυναμίας του καρπού και της έκτασης του καρπού και των δακτύλων που εμφανίζεται στα πλαίσια της οξείας νευροπάθειας και του κερκιδικού νεύρου (για παράδειγμα, η «παράλυση του σαββατόβραδου») μπορεί να εκληφθεί λανθασμένα ως οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ως μια διαταραχή που εντοπίζεται εγγύτερα, όπως είναι η βραχιόνιος πλεγματοπάθεια. Αυτό συμβαίνει διότι εκτός από την προφανή και χαρακτηριστική μυϊκή αδυναμία των εκτεινόντων του καρπού και των δακτύλων, στα πλαίσια μιας πάρεσης του κερκιδικού νεύρου, συχνά θα παρατηρηθεί μια μυϊκή αδυναμία που φαινομενικά εντοπίζεται στους μύες που νευρώνονται από το ωλένιο νεύρο, δηλαδή στους απαγωγούς των δακτύλων[3] και ορισμένες φορές, διαταραχή της μυϊκής ισχύος κατά την κάμψη του αγκώνα, που αποδίδεται σε μυϊκή αδυναμία... του δικεφάλου μυός. Η παραπάνω «ψευδοαδυναμία» των ωλένιων μυών, είναι αποτέλεσμα της μηχανικής δυσκολίας που δημιουργείται στους απαγωγούς των δακτύλων όταν τα δάχτυλα βρίσκονται σε κάμψη, σε σχέση με ό,τι όταν βρίσκονται σε έκταση. Η αδυναμία κατά την

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:18 PM Page 45

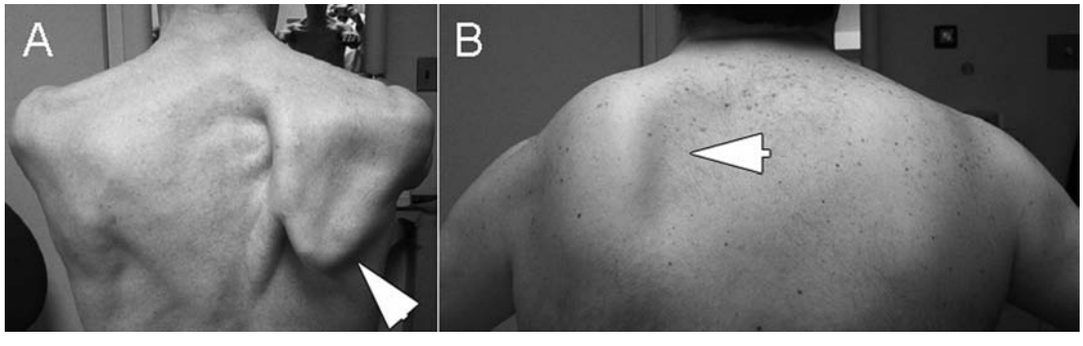
κάμψη του αγκώνα οφείλεται στη συμμετοχή του βριαχιονοκερκιδικού μυός. Προκειμένου να τεκμηριωθεί η άθικτη λειτουργία του ωλένιου νεύρου, θα πρέπει να ελεγχθεί η προσαγωγή των δακτύλων, όπως μέσω του βραχέος προσαγωγού του αντίχειρα, ενώ τοποθετώντας αμφότερους τους πήχεις σε γωνία 90 μοιρών σε σχέση με τους αγκώνες, μπορεί να επισκοπηθεί συγκριτικά η τροφικότητα του βριαχιονοκερκιδικού μυός και ακολούθως, τοποθετώντας τους πήχεις στη μέση θέση μεταξύ πλήρους πρηνισμού και πλήρους υπτιασμού, ζητείται από τον ασθενή να κάμψει τους βραχίονες έναντι αντίστασης, αναμένοντας μια ορατή μείωση της προπέτειας του βριαχιονοκερκιδικού μυός κατά τη σύσπασή του, στην προσβεβλημένη πλευρά.

• Πτερυγοειδής ωμοπλάτη λόγω εστιακής νευροπάθειας

- Η εικόνα της πτερυγοειδούς ωμοπλάτης [scapular winging] οφείλεται σε εστιακές νευροπάθειες που προσβάλουν το μακρό θωρακικό νεύρο, το νωτιαίο κλάδου του παραπληρωματικού νεύρου ή το ραχιαίο νεύρο της ωμοπλάτης. Όχι συχνά, έχει αναφερθεί η εμφάνιση πτερυγοειδούς ωμοπλάτης στα πλαίσια ριζιτικής συνδρομής A7.[4] Η πτερυγοειδής ωμοπλάτη μπορεί επίσης να εμφανιστεί στα πλαίσια γενικευμένων νευρομυικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αφορούν νεύρα (για παράδειγμα, νωτιαία μυατροφία λόγω μεταλλάξεων στο PLEKHG5), διαταραχών της νευρομυϊκής σύναψης (για παράδειγμα, μεταλλάξεις στο COLQ που προκαλούν σύνδρομο συγγενούς μυασθένειας) ή διαταραχών σε επίπεδο μυών (για παράδειγμα, προσωπο-ωμο-βραχιόνιος μυϊκή δυστροφία).

Η εικόνα της ωμοπλάτης κατά την πρεμία και κατά την απαγωγή του βραχίονα ή κατά την πρόσθια κάμψη του βραχίονα διαφέρει, μεταξύ της νευροπάθειας του μακρού θωρακικού και της νευροπάθειας του νωτιαίου κλάδου του παραπληρωματικού νεύρου. Στις βλάβες του μακρού θωρακικού νεύρου και κατά τη μυϊκή αδυναμία του πρόσθιου οδοντωτού μυός, οι σχετιζόμενες με το μυ αυτό κινήσεις του βραχίονα οδηγούν σε εκσεσημασμένη οπίσθια μετατόπιση της ωμοπλάτης προς τα πίσω και έσω, καθώς οι μη αντιροπούμενες δράσεις της έσω και της κατώτερης μοίρας του τραπεζοειδούς προσπαθούν να ελαχιστοποιήσουν τη μετατόπιση προς τα πίσω (Εικόνα 2A).

Η πτερυγοειδής ωμοπλάτη εξ αιτίας βλαβών του νωτιαίου κλάδου του παραπληρωματικού νεύρου οφείλεται στην αδυναμία της έσω ή της κάτω μοίρας του τραπεζοειδούς. Ο νωτιαίος κλάδος του παραπληρωματικό νεύρου παρέχει εννεύρωση στην άνω, τη μέση και την κάτω μοίρα του τραπεζοειδούς και οι κλάδοι αυτοί μπορεί να προσβληθούν και μεμονωμένα. Η μυϊκή αδυναμία της άνω μοίρας του τραπεζοειδούς προκαλεί πτώση της ωμοπλάτης αλλά όχι την εικόνα της πτερυγοειδούς ωμοπλάτης. Η μυϊκή αδυναμία της έσω ή της κάτω μοίρας του τραπεζοειδούς παράγει την εικόνα της πτερυγοειδούς ωμοπλάτης, η οποία είναι πολύ διαφορετική από αυτή που εμφανίζεται λόγω αδυναμίας του πρόσθιου οδοντωτού μυός. Υπάρχει μόνο ελαφρά μετατόπιση της ωμοπλάτης προς τα πίσω και η ωμοπλάτη μπορεί να κινηθεί προς τα άνω, λόγω



Εικόνα 2. *Διαφορετικές μορφές πτερυγοειδούς ωμοπλάτης (A). Η νευροπάθεια του μακρού θωρακικού νεύρου εμφανίζεται με συμμετοχή της οπίσθιας και έσω μοίρας της ωμοπλάτης κατά την κάμψη του βραχίονα προς τα μπροστά, λόγω αδυναμίας του πρόσθιου οδοντωτού μυός. Η έσω και κάτω μοίρα του τραπεζοειδούς, που προσπαθεί να ελαχιστοποιήσει την οπίσθια μετατόπιση της ωμοπλάτης, τη μετακινεί προς τα έσω και έτσι, είναι ορατή μια έκδηλη σύσπαση της κάτω μοίρας του τραπεζοειδούς μυός. (B) Μερική νευροπάθεια του νωτιαίου κλάδου του παραπληρωματικού νεύρου, όπως φαίνεται στη ράχη του ασθενούς. Η μυϊκή αδυναμία της έσω μοίρας του τραπεζοειδούς, με άθικτη τη λειτουργικότητα της άνω μοίρας, οδηγεί σε μετακίνηση της ωμοπλάτης προς τα έξω (εξ αιτίας της ελεύθερης δράσης του πρόσθιου οδοντωτού) και προς τα άνω (εξ αιτίας της ελεύθερης δράσης της άνω μοίρας του τραπεζοειδούς) κατά τη διάρκεια της απαγωγής του βραχίονα.*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 46

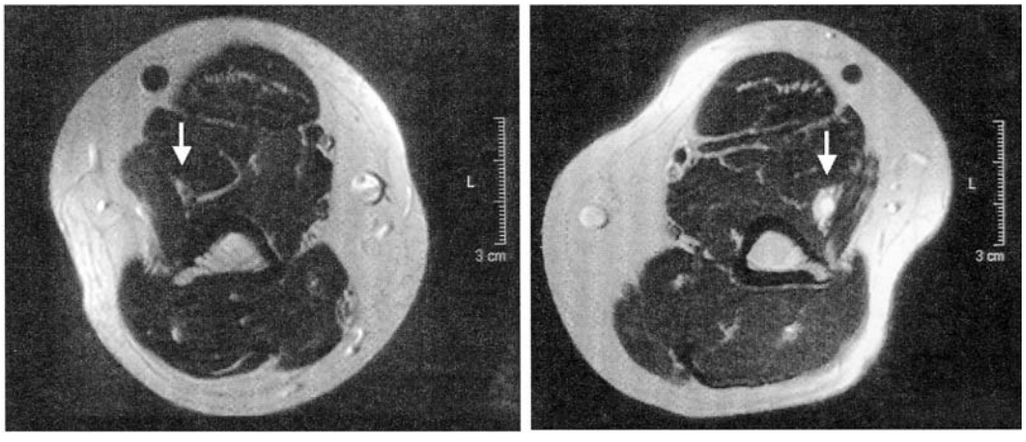
Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

Εικόνα 3. *Εστιακή ερπητική πάρεση με μονόπλευρη παράλυση του ημιδιαφράγματος (αριστερά). Εξάνθημα (δεξιά). Ανάσπαση του ημιδιαφράγματος (βέλος).*

της μη αντιροπούμενης δράσης της άνω μοίρας του τραπεζοειδούς, ενώ το κάτω όριο της ωμοπλάτης μετακινείται προς τα έξω (Εικόνα 2Β).

• Τμηματική πάρεση από έρπητα ζωστήρα

- Εκτός από το ορατό εξάνθημα στο δέρμα, ο έρπης ζωστήρας μπορεί επίσης να προκαλέσει εξωμυελικές βλάβες στους αισθητικούς και κινητικούς νευράξονες ή και ενδομυελική βλάβη στο νωτιαίο μυελό. Όταν το σύνδρομο αυτό συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία τμηματικής κατανομής, ονομάζεται τμηματική ερπητική πάρεση [segmental zoster paresis]. Όταν εμφανίζεται στα αυχενικά μυελοτόμια, αυτό μπορεί ορισμένες φορές να προκαλέσει ασυμπτωματική μονόπλευρη παράλυση του διαφράγματος.[5] Προκειμένου να ελέγξει κανείς την ομόπλευρη ανύψωση του ημιδιαφράγματος σε τέτοιες συνθήκες, θα πρέπει να πραγματοποιήσει απλή ακτινογραφία θώρακα (Εικόνα 3).



Δεξιό κερκιδικό νεύρο Αριστερό κερκιδικό νεύρο

Εικόνα 4. *Πολυεστιακή κινητική πολυνευροπάθεια λανθασμένα εκλαμβανόμενη ως όγκος νεύρου λόγω της μαγνητικής τομογραφίας. Αυξημένο μέγεθος και αυξημένη ένταση σήματος στην ακολουθία Τ2 του αριστερού κερκιδικού νεύρου (τα βέλη δείχνουν τη διόγκωση αριστερά συγκριτικά με δεξιά, του κερκιδικού νεύρου) στη μεσότητα του βραχίονα, σε ασθενή που παρουσιάζει εικόνα υπερδραστηριότητας κινητικών μονάδων, χαρακτηριστική της πολυεστιακής κινητικής πολυνευροπάθειας, αλλά όχι παραισθησίες ή διαταραχή αισθητικότητας που είναι χαρακτηριστική ενός όγκου νεύρου. Για τον ασθενή αυτό είχε προγραμματιστεί διενέργεια βιοψίας νεύρου εξ αιτίας της ακτινολογικής εικόνας, η οποία όμως ακυρώθηκε.*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 47

15 έτη στάσιμης μυϊκής αδυναμίας

7 ώρες μετά την πρώτη έγχυση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης

Εικόνα 5. *Ταχεία απάντηση μιας μακροχρόνιας παράλυσης λόγω πολυεστιακής κινητικής πολυνευροπάθειας, κατόπιν θεραπείας με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (αριστερά). Μετά από 15 έτη στάσιμης μυϊκής αδυναμίας συγκεκριμένων καμπτήρων μυών των δακτύλων υπήρχε ταχεία ανάταξη (δεξιά), ώρες μετά από την πρώτη ενδοφλέβια έγχυση ανοσοσφαιρίνης.*

ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

- Πολυεστιακή κινητική πολυνευροπάθεια εσφαλμένα διαγνωσμένη ως όγκος νεύρου[6]

  - Η πολυεστιακή κινητική πολυνευροπάθεια μπορεί αρχικά να εκληφθεί εσφαλμένα ως όγκος του νεύρου, στη μαγνητική τομογραφία (Εικόνα 4) και να οδηγήσει τελικά στην εκτέλεση ακρείαστης βιοψίας νεύρου. Αυτό το σφάλμα γίνεται όταν δίνεται υπερβολική σημασία στις απεικονιστικές εξετάσεις, που θα δείξουν μια εστιακή διόγκωση του νεύρου με μεταβολές παρόμοιες με αυτές που απαντώνται στα πλαίσια όγκων, ενώ δίνεται πολύ μικρή προσοχή στην κλινική εικόνα. Η πολυεστιακή κινητική πολυνευροπάθεια μπορεί να εμφανιστεί στην κατανομή ενός μεμονωμένου νεύρου, ως σύνδρομο υπερδραστηριότητας κινητικών μονάδων (επώδυνοι μυϊκοί σπασμοί και δεσμιδώσεις, σύνδρομο που σχεδόν ποτέ δεν θα εμφανιστεί στα πλαίσια ενός όγκου νεύρου ή ως μυϊκή αδυναμία χωρίς συμπτώματα από την αισθητικότητα. Οι μεμονωμένοι όγκοι των περιφερικών νεύρων τυπικά οδηγούν σε παραισθησίες κατά την ψηλάφηση (δηλαδή, συμπτώματα μετά από τη μηχανική διέγερση της περιοχής) και επιδεινούμενη βλάβη, κυρίως αισθητική και λιγότερο κινητική.

- Πολυεστιακή κινητική πολυνευροπάθεια αντιμετωπιζόμενη με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

  - Η απάντηση ορισμένων ασθενών με πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια στη θεραπεία με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη είναι πιθανώς η πιο εντυπωσιακή εμπειρία που θα έχουν οι νευρολόγοι που εξειδικεύονται στις νευρομυϊκές παθήσεις κατά την πορεία της καριέρας τους και ορισμένες φορές έχει διαγνωστική αξία. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ή πλήρους παράλυσης στην εστιακή κατανομή ενός νεύρου, για διάστημα δεκαετιών, μπορεί να εμφανίσουν μερική ανάρρωση λίγες ώρες μετά την πρώτη απλή έγχυση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και πλήρη ανάρρωση μετά από μερικές επαναλήψεις της θεραπείας (Εικόνα 5).

- «Ανιούσα παράλυση» του συνδρόμου Guillain-Barre

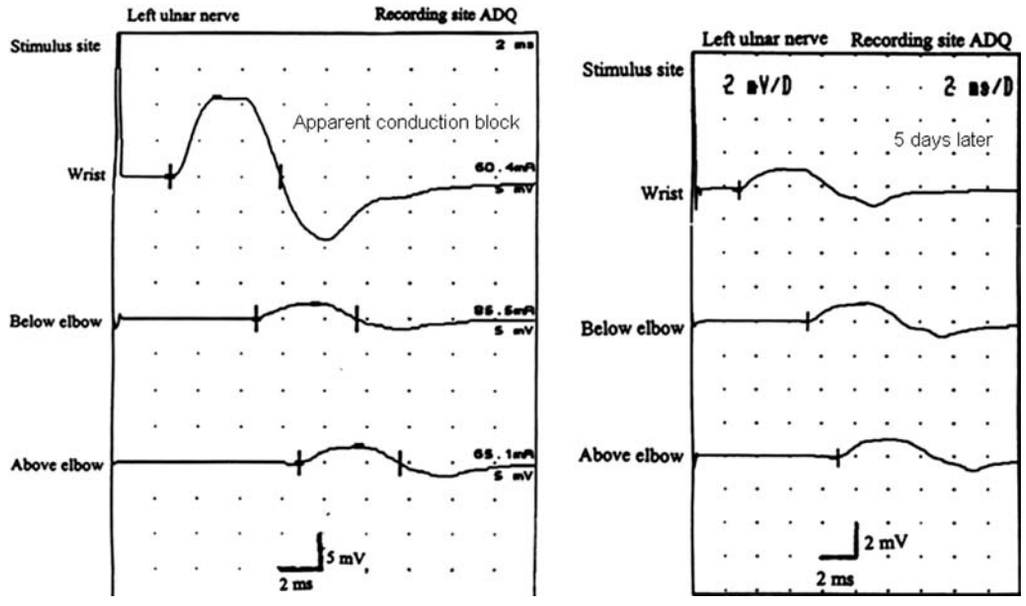
  - Το σύνδρομο Guillain-Barre συχνά λογαριάζεται ως μια κλινική εικόνα ανιούσας παράλυσης. Η φράση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε παρεξήγηση, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς που αναζητούν ιατρική συμβουλή εμφανίζοντας έντονη αδυναμία των κάτω άκρων, χωρίς όμως αισθητικές ή κινητικές εκδηλώσεις από τα άνω άκρα ή από τις κρανιακές συζυγίες, τελικά δεν θα αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν ανιούσα παράλυση λόγω συνδρόμου Guillain-Barre, αλλά συνήθως εμφανίζουν μυελοπάθεια. Η πιθανότητα μυελοπάθειας όταν αυτού του είδους τα συμπτώματα και σημεία περιορίζονται στα κάτω άκρα, είναι σημαντικό να λογαριαστεί χωρίς καθυστέρηση.

- Αγγειιτιδική πολυνευροπάθεια και ψευδοαναστολή αγωγιμότητας

  - Ορισμένες φορές, μια επιθετική αγγειιτιδική πολυνευροπάθεια εκλαμβάνεται λανθασμένα ως σύνδρο-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 48

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010



Εικόνα 6. *Ψευδοαναστολή αγωγιμότητας στα πλαίσια αγγειιτιδικής νευροπάθειας, λανθασμένα εξειλημμένης ως αναστολή της αγωγιμότητας στα πλαίσια συνδρόμου Guillain-Barre. Μια ταχέως εξελισσόμενη συμμετρική γενικευμένη μυϊκή αδυναμία θεωρήθηκε ότι πιθανώς οφείλεται σε σύνδρομο Guillain-Barre και οι αρχικές εξετάσεις των ταχυτήτων αγωγής (αριστερά) έδειξαν εικόνα αναστολής αγωγιμότητας, με πτώση του ύψους του συμπαγούς μυϊκού δυναμικού ενεργείας που καταγράφεται από τον απαγωγό του μικρού δακτύλου και αφορά το ωλένιο νεύρο αριστερά, κατά τον ερεθισμό από τον πήχη, σε σύγκριση με τον ερεθισμό από τον καρπό (δεξιά). Πέντε ημέρες αργότερα, η επαναληπτική εξέταση έδειξε ότι το εκλυόμενο με τον ερεθισμό σε περιφερική θέση συμπαγές μυϊκό δυναμικό ενεργείας είχε μειωθεί στον ίδιο βαθμό όπως και κατά τον ερεθισμό από τον πήχη, εξ αιτίας ανεπάρκειας της νευρομυϊκής διαβίβασης, λόγω αξονικής εκφύλισης η οποία εμφανίστηκε ως συνέπεια ενός εμφράκτου του νεύρου.*

μο Guillain-Barre. [7,8] Η ταχέως εξελισσόμενη προσβολή δίδει την εντύπωση μιας συμμετρικής μη εξαρτώμενης από το μήκος των νεύρων πολυνευροπάθειας, ενώ οι μελέτες κινητικής και αισθητικής αγωγιμότητας των νεύρων μπορεί να ερμηνευτούν ως «παρουσία αναστολής αγωγιμότητας», εύρημα που υπό την παραπάνω κλινική εικόνα θεωρείται διαγνωστικό του συνδρόμου Guillain-Barre. Ωστόσο, ένα οξύ έμφρακτο του νεύρου που θα υποβληθεί σε εξέταση εντός των 2-3 πρώτων ημερών έως μιας εβδομάδας μπορεί επίσης να δώσει ευρήματα που τυπικά θα ερμηνευτούν ως «αναστολή αγωγιμότητας» αλλά η φύση των οποίων ξεκαθαρίζει κατά την επαναληπτική εξέταση, λίγες ημέρες αργότερα, ως οφειλόμενη σε αξονική βλάβη. Αυτό ονομάζεται «ψευδοαναστολή αγωγιμότητας» [pseudoconduction block] (Εικόνα 6). Η αναγνώριση της παραπάνω οντότητας χρειάζεται υψηλό δείκτη υποψίας, με συνυπολογισμό των ακολούθων: παρουσία πυρετού (το σύνδρομο Guillain-Barre είναι μεταλοιμώδες και σπάνια μόνο οι ασθενείς εμφανίζουν πυρετό), ιστορικό πολυεστιακής συμμετοχής αρχικά η οποία ταχέως γίνεται διάχυτη, εικόνα ασύμμετρου και εστιακού άλγους άκρου που συνοδεύει την εστιακή μυϊκή αδυναμία, κινητικές ταχύτητες αγωγής που παρουσιάζουν μόνο «αναστολή αγωγιμότητας» αλλά όχι και εστιακή επιβράδυνση ή χρονική διασπορά, που είναι συνοδά χαρακτηριστικά μιας απομυελίνωσης.

- Υπαισθησία της άκρας χειρός ταυτόχρονα με υπαισθησία του άκρου ποδός ή προηγούμενη αυτής

  - Οι συνήθεις άπω συμμετρικές πολυνευροπάθειες σχετίζονται με διαταραχές αισθητικότητας και ξεκινούν από τα μεγάλα δάχτυλα των κάτω άκρων επεκτεινόμενες στην πάροδο του χρόνο σε όλο τον άκρο πόδα, στα σφυρά και στο κάτω άκρο. Συχνά, τα άνω άκρα προσβάλλονται όταν η υπαισθησία των κάτω άκρων έχει φτάσει στη μεσότητα ή στην άνω μοίρα του κάτω άκρου (και το πρότυπο αυτό αναφέρεται ως «εξαρτώμενο από το μήκος των νεύρων» [length-dependent]). Όταν η υπαισθησία ξεκινά στα κάτω άκρα και στην άκρα χείρα κατά τον ίδιο χρόνο ή με πολύ μικρή χρονική διαφορά (μοτίβο που συχνά αναφέρεται ως «μη

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 49

Εικόνα 7. *Ασύμμετρη μυϊκή αδυναμία των καμπτήρων των δακτύλων, που προσβάλει τόσο τον επιπολής καμπτήρα των δακτύλων (που κάμπτει τις εγγύς φάλαγγες) όσο και τον εν τω βάθει καμπτήρα των δακτύλων (που κάμπτει τις άπω φάλαγγες), σε ασθενή με μυοσίτιδα με έγκλειστα σωμάτια.*

εξαρτώμενο από το μήκος των νεύρων»), θα πρέπει κανείς να λογαριάζει την απομυελινωτική πολυνευροπάθεια ή την αυχενική μυελοπάθεια. Το σύνδρομο Guillain-Barre και η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια παρουσιάζουν συχνά αυτό τον τύπο κλινικής εικόνας ως προς τα συμπτώματα από την αισθητικότητα.

ΜΥΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Προσβολή των καμπτήρων των δακτύλων και του τετρακέφαλου στα πλαίσια μυοσίτιδας με έγκλειστα σωμάτια

  - Η μυοσίτιδα από έγκλειστα σωμάτια είναι μια διάγνωση που συχνά τίθεται καθυστερημένα, η οποία για αρκετά χρόνια πριν τεθεί με σωστό τρόπο, λαμβάνει τη διαγνωστική ετικέτα της «στάσιμης πολυμυοσίτιδας». Ένα ξεχωριστό μοτίβο της μυοσίτιδας από έγκλειστα σωμάτια, που με αξιοπιστία τη διακρίνει από την πολυμυοσίτιδα, είναι αυτό της σημαντικής ασύμμετρης μυϊκής αδυναμίας κατά την κάμψη των δακτύλων (Εικόνα 7) και του τετρακέφαλου μυός. [9,10] Ιδιαίτερα χρήσιμη μπορεί να είναι η σύγκριση των δελτοειδών με τους καμπτήρες των δακτύλων. Οι πρώτοι θα εμφανίζουν σοβαρότερη μυϊκή αδυναμία στα πλαίσια της πολυμυοσίτιδας, ενώ οι δεύτεροι, θα είναι πιο σοβαρά προσβλεβλημένοι στα πλαίσια της μυοσίτιδας από έγκλειστα σωμάτια.

- Πρότυπο μυϊκής αδυναμίας στην προσωπο-ωμο-βραχιόνιο μυϊκή δυστροφία.

  - Η μυϊκή αδυναμία των μυών του προσώπου, η πτερυγοειδής ωμοπλάτη και η μυϊκή αδυναμία του δικεφάλου είναι τα τρία ξεχωριστά χαρακτηριστικά που δίνουν την ονομασία στην οντότητα προσωπο-ωμο-βραχιόνιος μυϊκή δυστροφία [facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSHD]. Η συμμετοχή του δικεφάλου και του θώρακα (Εικόνα 8Α, που παρουσιάζει σημαντική ασύμμετρη ατροφία των θωρακικών μυών) είναι συχνά σημαντική, αντίθετα με τη σχετική απουσία συμμετοχής των δελτοειδών (αν και η απαγωγή του βραχίονα μπορεί να δίδει την εντύπωση μυϊκής αδυναμίας

Εικόνα 8. *Προσωπο-ωμο-βραχιόνιος μυϊκή δυστροφία. (Α) Ασύμμετρη αμφοτερόπλευρη μυϊκή ατροφία των θωρακικών μυών, με την εμφάνιση του σημείου της «μασχαλιαίας πτυχής» [axillary crease] στη δεξιά πλευρά του θώρακα. (Β) Σημείο Beevor (αριστερά): ασθενής σε ύπτια θέση με την κεφαλή στο ίδιο επίπεδο, σε πρεμία. Παρατηρήστε το στυλό στο ύψος του ομφαλού. Δεξιά, με την κάμψη του αυχένα, παρατηρείται μετακίνηση του ομφαλού προς τα άνω.*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 50

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

Εικόνα 9. *Εστιακή μυϊκή αδυναμία άκρου, στα πλαίσια γενικευμένης μυασθένειας. Απεικονίζεται η μυική αδυναμία του εκτείνοντος το 5ο δάκτυλο δεξιά (βέλος).*

τους, εξ αιτίας της κακής καθήλωσης της ωμοπλάτης). Ένα άλλο εύρημα της αντικειμενικής νευρολογικής εξέτασης είναι το σημείο Beevor, δηλαδή η κίνηση του ομφαλού προς τα άνω, σε ασθενή που βρίσκεται σε ύπτια θέση και κάμπτει τον αυχένα (Εικόνα 8Β), η οποία οφείλεται σε μυϊκή αδυναμία των κατώτερων κοιλιακών μυών.

ΝΟΣΟΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ

- Εστιακή αδυναμία άκρου στα πλαίσια γενικευμένης μυασθένειας

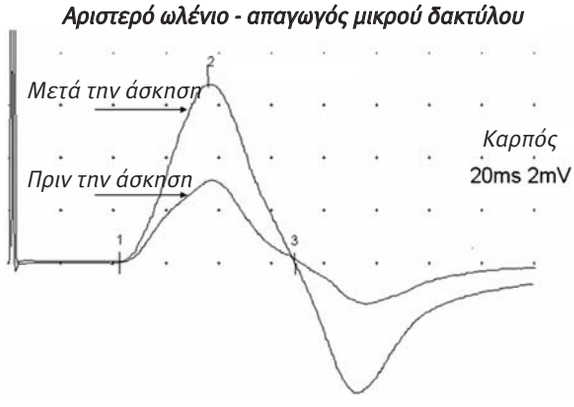
  - Αν και οι νευρολόγοι είναι πολύ εξοικειωμένοι με την εμφάνιση εστιακής μυϊκής αδυναμίας στην κατανομή κρανιακών συζυγιών, στα πλαίσια της γενικευμένης μυασθένειας, όπως η μονόπλευρη βλεφαρόπτωση ή μονόπλευρη μυϊκή αδυναμία του άνω ορθού, μια παρόμοιου τύπου εστιακότητα στα άκρα εγείρει επιφυλάξεις σχετικά με τη διάγνωση. Κάτι τέτοιο όμως δεν θα πρέπει να γίνεται, διότι υπάρχουν ασθενείς που εμφανίζουν εκσεσημασμένη εστιακή μυϊκή αδυναμία άκρου όπως, (Α) μεμονωμένη σοβαρή μυική αδυναμία του ενός τρικεφάλου με φυσιολογικούς όλους τους υπόλοιπους μύες του άνω άκρου αμφοτερόπλευρα ή (Β) μυϊκή αδυναμία ενός μεμονωμένου εκτείνοντος δακτύλου χωρίς να συμμετέχουν οι υπόλοιποι. (Εικόνα 9).

- Κοπωσιμότητα της μυϊκής αδυναμίας κατά τη γενικευμένη μυασθένεια

  - Η απώλεια της ικανότητας διατήρησης σταθερής της μυϊκής ισχύος κατά τη διάρκεια της αντικειμενικής εξέτασης ονομάζεται συχνά κοπωσιμότητα και θεωρείται ότι είναι ένα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σημείο ύπαρξης γενικευμένης μυασθένειας. Ωστόσο, σχεδόν όλες οι μορφές κινητικής αδυναμίας περιλαμβάνουν μια απώλεια της ικανότητας διατήρησης σταθερής της μυϊκής ισχύος, όπως διαπιστώνεται στα πλαίσια της νόσου του άνω κινητικού νευρώνα, των διαταραχών της κινητικής μονάδας και της μυοπάθειας. Ένα τυπικό παράδειγμα αποτελεί η «πάρεση πρηνιστή» [pronator drift], που είναι χαρακτηριστική των βλαβών του ανώτερου κινητικού νευρώνα, αν και ορισμένες φορές αυτό μπορεί να οφείλεται σε απώλεια αισθητικότητας. Κάτι που βοηθά περισσότερο από την κοπωσιμότητα κατά τη διάρκεια της πορείας αξιολόγησης ενός ασθενούς, είναι η εμφάνιση διακυμανσιμότητας, η οποία επισημαίνεται από τη διαφορά μεταξύ στιγμιαίων εκτιμήσεων της μυϊκής ισχύος σε διαφορετικές ώρες της ημέρας. Ο οφθαλμός μπορεί να παραμένει πλήρως ανοικτός κατά την έναρξη της εξέτασης, ενώ αργότερα μπορεί να παρουσιάζει μερική πτώση ή το αντίθετο, η μπορεί να υπάρχει ιστορικό σημαντικής διακύμανσης των συμπτωμάτων από την κινητικότητα στις διαφορετικές ώρες της ημέρας, με τα παραπάνω να είναι πολύ πιο ειδικά για τη γενικευμένη μυασθένεια.

- Έλλειψη διακύμανσης της αδυναμίας στα πλαίσια μυασθενικού συνδρόμου Lambert-Eaton [Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS]

  - Αν και το LEMS είναι νόσος της νευρομυϊκής σύναψης, οι ασθενείς με LEMS δεν θα εμφανίσουν κυμαινόμενη μυϊκή αδυναμία. Εξ αιτίας του ότι πολλοί νευρολόγοι έχουν αρκετά μεγαλύτερη εμπειρία με τη γενικευμένη μυασθένεια, μπορεί να θεωρήσουν ότι μια ένδειξη για την παρουσία LEMS θα είναι και η διακύμανση της μυϊκής ισχύος. Ωστόσο, το σύνδρομο αυτό συχνά εμφανίζεται περισσότερο σαν μια υπο-



Εικόνα 10. *Ευόδωση μετά από άσκηση, στα πλαίσια μυασθενικού συνδρόμου Lambert-Eaton. Ένα μικρού ύψους συμπαγές μυικό δυναμικό ενεργείας από τον απαγωγό του μικρού δακτύλου και το ωλένιο νεύρο αυξάνεται κατά 75% μετά από 10΄΄ άσκησης.*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 51

ξεία μυοπάθεια, με προοδευτική μη κυμαινόμενη αδυναμία των κάτω και άνω άκρων και με δυσαυτονομία.[11] Σε οποιοδήποτε ασθενή εμφανίζει μια τέτοια υποξεία μυοπάθεια θα πρέπει να λογαριάζεται και το LEMS και θα πρέπει να ζητούνται οι ηλεκτροδιαγνωστικές εξετάσεις που αφορούν τον αμφοτερόπλευρο έλεγχο του μέσου και του ωλένιου νεύρου, πριν και μετά 10΄΄ άσκησης, ώστε να ανιχνευθεί το φαινόμενο της ευόδωσης [facilitation] (Εικόνα 10).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΟΤΥΠΟΥ

Various brief clinical observations helpful in the evaluation of patients with neuromuscular disorders are discussed and illustrated. These include features of focal neuropathies, including the neurologic thoracic outlet syndrome, apparent ulnar nerveinnervated hand weakness in radial neuropathies, scapula movement in long thoracic compared with spinal accessory neuropathies, and diaphragm paralysis in segmental zoster paresis. Potential diagnostic errors include multifocal motor neuropathy mistaken for nerve tumor, the pseudoconduction block of vasculitic neuropathy leading to a diagnosis of Guillain-Barreï syndrome, and leg paralysis in myelopathy mistaken for early ascending paralysis in Guillain-Barreï syndrome. Very focal weakness of limb muscles occurs in myasthenia gravis, similar to the more familiar focal cranial muscle involvement. Fluctuation, not fatigability, in myasthenia gravis is discussed. The presentation of Lambert-Eaton myasthenic syndrome as a nonfluctuating subacute myopathy is emphasized. Patterns of weakness in inclusion body myositis and facioscapulohumeral muscular dystrophy are illustrated.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilbourn AJ. Thoracic outlet syndromes. Neurol Clin 1999;17(3):477–497
2. Greenberg SA. Neurologic thoracic outlet syndrome. Neurology 2002;59:E3
3. Sadeh M, Gilad R, Dabby R, Blumen SC. Apparent weakness of ulnar-innervated muscles in radial palsy. Neurology 2004;62(8):1424–1425
4. Makin GJ, Brown WF, Ebers GC. C7 radiculopathy: importance of scapular winging in clinical diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49(6):640–644
5. Bahadir C, Kalpakcioglu AB, Kurtulus D. Unilateral diaphragmatic paralysis and segmental motor paresis following herpes zoster. Muscle Nerve 2009;38(2):1070–1073
6. Van Es HW, Van den Berg LH, Franssen H, et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. Neurology 1997;48(5):1218–1224
7. Ng KK, Yeung HM, Loo KT, Chan HM,Wong CK, Li PC. Acute fulminant neuropathy in a patient with Churg-Strauss syndrome. Postgrad Med J 1997;73(858):236–238
8. Suggs SP, Thomas TD, Joy JL, Lopez-Mendez A, Oh SJ. Vasculitic neuropathy mimicking Guillain-Barreï syndrome. Arthritis Rheum 1992;35(8):975–978
9. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. Ann Neurol 1996;40(4):581–586
10. Badrising UA, Maat-Schieman ML, van Houwelingen JC, et al. Inclusion body myositis. Clinical features and clinical course of the disease in 64 patients. J Neurol 2005;252(12): 1448–1454
11. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. Brain 1988;111(Pt 3):577–596

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 52

Πολύτιμες Γνώσεις: Μυασθένεια

PEARLS: MYASTHENIA

Michael Benatar, M.B.Ch.B., M.S., D.Phil.[1]

Η «σοβαρή μυασθένεια» είναι τυπικά μια επίκτητη αυτοάνοση διαταραχή κατά την οποία τα αντισώματα στρέφονται εναντίον των δομικών συστατικών της νευρομυϊκής σύναψης, πιο συχνά έναντι του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Οι κλινικές εκδηλώσεις της μυϊκής αδυναμίας των σκελετικών μυών είναι ευρέος φάσματος. Οι ασθενείς πιο συχνά αναφέρουν μια αναδυόμενη με την κόπωση μυϊκή αδυναμία. Οι μύες που συνηθέστερα προσβάλλονται είναι οι ανελκτήρες του βλεφάρου και οι εξωφθάλμιοι μύες, οδηγώντας στα συμπτώματα της βλεφαρόπτωσης και της διπλωπίας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιορίζονται μόνο στους οφθαλμούς (οφθαλμική μυασθένεια) ή να αντανακλούν μια μυϊκή αδυναμία προμπικικής κατανομής, κατανομής στα άκρα ή κατανομής στους αναπνευστικούς μύες (γενικευμένη μυασθένεια). Η διάγνωση βασίζεται στο χαρακτηριστικό ιστορικό και στο εύρημα της αναδυόμενης με την κόπωση μυϊκής αδυναμίας κατά την αντικειμενική εξέταση και μπορεί να υποστηριχθεί από διαγνωστικές εξετάσεις, όπως η ανίχνευση αυξημένου τίτλου αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης ή έναντι των ειδικών ως προς τους μύες υποδοχέων της κινάσης της τυροσίνης (MuSK), θετική δοκιμασία Tensilon, μείωση του ύψους της απάντησης στο βραδύ επαναληπτικό ερεθισμό των νεύρων και παθολογική αστάθεια κατά την ηλεκτρομυογραφία μονήρους μυϊκής ίνας. Το άρθρο αυτό παρουσιάζει μια σειρά πολύτιμων γνώσεων που βοηθούν στην κλινική και εργαστηριακή διάγνωση της σοβαρής μυασθένειας, δίνοντας έμφαση στα ουσιώδη χαρακτηριστικά από το ιστορικό, στα συχνά και χαρακτηριστικά ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση και στις πιθανές παγίδες κατά τη χρήση των επικουρικών διαγνωστικών εξετάσεων.

Λέξεις-Κλειδιά: *Επίκτητη αυτοάνοση σοβαρή μυασθένεια, κλινική εξέταση, διαγνωστικές εξετάσεις [Acquired autoimmune myasthenia gravis, clinical examination, diagnostic tests]*

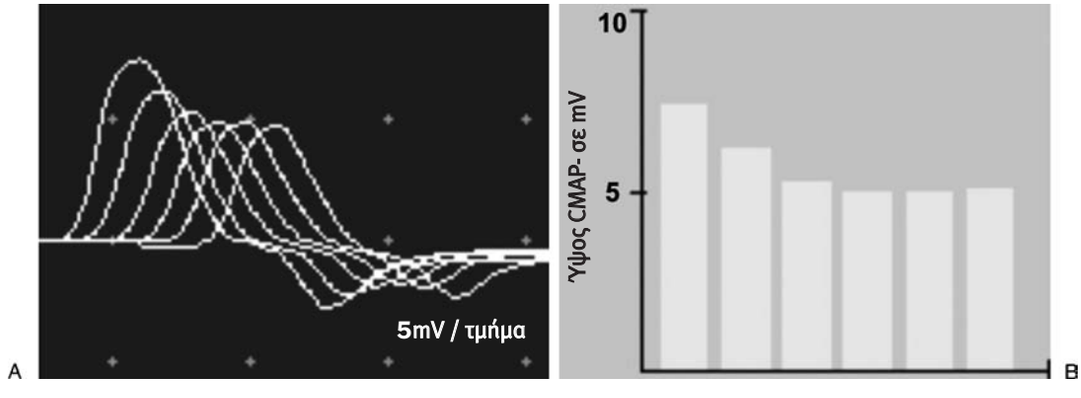
- Κατά τη λήψη του ιστορικού ενός ασθενούς με υποψία διαταραχής της νευρομυϊκής σύναψης, θα πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της κόπωσης και της αναδυόμενης με την κόπωση [fatigable] μυϊκής αδυναμίας. Η κόπωση είναι ένα μη ειδικό σύμπτωμα ενώ η αναδυόμενη με την κόπωση μυϊκή αδυναμία υποδηλώνει έντονα μια διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης.
- Η αναδυόμενη με την κόπωση μυϊκή αδυναμία είναι σύμπτωμα και σημείο τόσο στη σοβαρή μυασθένεια [myasthenia gravis, στο εξής: μυασθένεια] όσο και στο μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton. Αν και οι ασθενείς με μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton μπορεί

1 Emory University School of Medicine and School of Public Health, Atlanta, Georgia.
Address for correspondence and reprint requests: Michael Benatar, M.B.Ch.B., M.S., D.Phil., Emory University School of Medicine and School of Public Health, Woodruff Memorial Building, Suite 6000, 101 Woodruff Circle, Atlanta, GA 30322 (e-mail: michael.benatar@emory.edu).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:35–37. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.* *Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244999.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 53

να εμφανίζουν παροδική βελτίωση της μυϊκής ισχύος τους μετά από σύντομης διάρκειας άσκηση, εξακολουθούν να αναφέρουν αναδυόμενη με την κόπωση μυϊκή αδυναμία.

- Περίπου το 80% των ασθενών με μυασθένεια παρουσιάζουν προσβολή των εξοφθάλμιων μυών και βλεφαρόπτωση, αλλά τα σημεία αυτά δεν είναι πάντα παρόντα.[1]
- Η κλινική εικόνα της κυμαινόμενης, ασύμμετρης εξωτερικής οφθαλμοπληγίας, της βλεφαρόπτωσης και της αδυναμίας κατά τη σύγκλιση των οφθαλμών είναι σχεδόν παθογνωμονική για τη μυασθένεια.[2]
- Η επίκτητη, μεμονωμένη, ανώδυνη βλεφαρόπτωση είναι σχεδόν πάντα σημείο μυασθένειας.
- Η μυασθένεια μπορεί να μιμηθεί την πάρεση της κρανιακής συζυγίας III (με απουσία προσβολής της κόρης), της κρανιακής συζυγίας IV ή της κρανιακής συζυγίας VI.[3,4]
- Η μυασθένεια μπορεί να μιμηθεί τη μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη υπερπυρηνική πάρεση οφθαλμικών μυών, καθώς και την ψευδο-διαπυρηνική οφθαλμοπληγία [pseudointernuclear ophthalmoplegia]. [5,6]
- Αν και κατά τη μυασθένεια μπορεί να εμφανιστεί αδυναμία της προσαρμογής και κόπωση της ίριδας, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και υποκλινικές ανωμαλίες της κόρης, η συμμετοχή της κόρης θα πρέπει να οδηγεί κάποιον σε διάγνωση διαφορετική από αυτή της μυασθένειας.[7]
- Η μυασθένεια είναι η μόνη διαταραχή που προκαλεί περιορισμό του εύρους των κινήσεων των εξοφθάλμιων μυών, με διατήρηση όμως φυσιολογικής ταχύτητας των σακκαδικών κινήσεων, για το αντίστοιχο εύρος.[8]
- Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με μυασθένεια αναφέρουν ότι η βλεφαρόπτωση ή η διπλωπία τους επιδεινώνεται κατά την πορεία της ημέρας, ένα μικρό ποσοστό ασθενών αναφέρουν ότι τα συμπτώματα αυτά είναι παρόντα κατά την αφύπνιση και μειώνονται ή υφίενται κατά την πορεία της ημέρας.[9]
- Η αδυναμία των άκρων κατά τη μυασθένεια έχει πιο συχνά κεντρομελική κατανομή, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί και μια μυϊκή αδυναμία που κυριαρχεί στις περιφερικές θέσεις.[10]
- Αλλά πρότυπα μυϊκής αδυναμίας που συχνά απαντώνται κατ τη μυασθένεια είναι η προτίμηση της μυϊκής αδυναμίας στους καμπτήρες παρά στους εκτείνοντες μύες του αυχένα και η μεγαλύτερη μυϊκή αδυναμία στους εκτείνοντες παρά στους καμπτήρες του αγκώνα.
- Η μεμονωμένη μυϊκή αδυναμία των αναπνευστικών μυών μπορεί να αποτελεί την αρχική εκδήλωση μυασθένειας, αλλά αυτό είναι εξαιρετικά σπάνιο.[1]
- Η αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη μυασθένεια απαιτεί πράξεις αρκετά περισσότερες από την απλή κλινική εκτίμηση που περιλαμβάνει τη μέτρηση του ρυθμού αναπνοών και τη διαπίστωση της χρήσης των επικουρικών αναπνευστικών μυών. Η μέτρηση της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας [forced vital capacity: FVC] και της αρνητικής εισπνευστικής δύναμης [negative inspiratory force: NIF] μπορεί να αποκαλύψει σημαντική προσβολή των αναπνευστικών μυών ακόμη και αν απουσιάζουν συμπτώματα ή σημεία από την εξέταση παρά την κλίνη.
- Τα οφθαλμικά και αναπνευστικά συμπτώματα που είναι σχετικά συχνά στη μυασθένεια απαντώνται λιγότερο συχνά στα πλαίσια του μυασθενικού συνδρόμου Lambert-Eaton. Ένα χρήσιμο σημείο περί μιας αμφοτερόπλευρης αλλά ασύμμετρης βλεφαρόπτωσης είναι το σημείο της «ενισχυμένης βλεφαρόπτωσης» [enhanced ptosis sign],



Εικόνα 1. *Προοδευτική μείωση του ύψους του συμπαγούς μυικού δυναμικού ενεργείας, ως απάντηση σε επαναληπτικό ερεθισμό του νεύρου συχνότητας 3-Hz. (A) Οι κυματομορφές των CMAP . (B) Διάγραμμα του ύψους των CMAP. Σημειώστε την αρχική μείωση του ύψους της απάντησης μεταξύ του πρώτου και του τέταρτου ερεθίσματος και την ακόλουθη ελαφρά αύξηση του ύψους του CMAP κατά το πέμπτο και έκτο ερέθισμα. Αυτή η αρχική μείωση ακολουθούμενη από αύξηση παράγει το κλασικό σχήμα «φακέλου» [envelope shape] κατά τον επαναληπτικό νευρικό ερεθισμό, που βοηθά στη διάκριση της αληθούς μείωσης, από κάποιο είδος παράσιτου ή τεχνικού σφάλματος κατά την εξέταση.*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 54

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

κατά το οποίο η παθητική ανύψωση του κατά τα φαινόμενα μεμονωμένου παρετικού βλεφάρου προκαλεί την πτώση του αντίπλευρου. Το σημείο αυτό, ωστόσο, δεν είναι ειδικό για τη μυασθένεια.

- Τα συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ξηροφθαλμία, ξηροστομία και ορθοστατική υπόταση) είναι πολύ συχνά (περίπου 60%) κατά το μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton και η παρουσία τους παρέχει χρήσιμες ενδείξεις για τη διάγνωση, σε ασθενείς με υποψία διαταραχής της νευρομυϊκής σύναψης.[11]
- Οι ασθενείς που εμφανίζουν αντισώματα τα οποία στρέφονται εναντίον των ειδικών για τους μύες υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης [muscle-specific receptor tyrosine kinase: MuSK] θα εμφανίζουν και χαρακτηριστικό φαινότυπο. Είναι συνηθέστερα νεότερης ηλικίας (‹40 ετών) γυναίκες, με κυριαρχία της οφθαλμικής και προμηκικής συμμετοχής και συχνές αναπνευστικές κρίσεις. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάζουν σχετική ανθεκτικότητα στια ωφέλιμες δράσεις των αναστολέων ακετυλοχολινονεστεράσης.[12,13]
- Ο ορολογικός έλεγχος των αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον των υποδοχέων ακετυλοχολίνης παραμένει ο βασικός πυλώνας της διάγνωσης της μυασθένειας. τα αντισώματα που συνηθέστερα μετριούνται είναι τα δεσμευτικά [binding] αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης. Η ειδικότητα της ύπαρξης αυτών των αντισωμάτων είναι εξαιρετικά υψηλή (›98%) αλλά η ευαισθησία τους είναι σχετικά χαμηλή (περίπου 85% για τη μυασθένεια και περίπου 44% για την οφθαλμική μυασθένεια).[14]
- Το πλήρες σύνολο αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης περιλαμβάνει και τα ανασταλτικά [blocking] και τα τροποποιητικά [modulating] αντισώματα, καθώς και τα αντισώματα έναντι των γραμμωτών μυών [antistriational antibodies]. Το εύρημα ενός αυξημένου τίτλου ανασταλτικών αντισωμάτων επί απουσίας δεσμευτικών αντισωμάτων πιθανώς αντιπροσωπεύει ένα ψευδώς - θετικό αποτέλεσμα, αλλά μια μειοψηφική ομάδα ασθενών με μυασθένεια μπορεί να παρουσιάζουν τροποποιητικά αντισώματα ενώ απουσιάζουν τα δεσμευτικά αντισώματα.[15] Τα αντισώματα έναντι των γραμμωτών μυών δεν αποτελούν τύπο αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (σ.τ.μ.: σχετιζόμενα με αυτά αντιγόνα είναι η τιτίνη και ο υποδοχέας της τριανοδίνης) και η παρουσία τους δεν αφορά την πιθανότητα παρουσίας της ίδιας της μυασθένειας, αλλά εγείρει την πιθανότητα ενός υποκείμενου θυμώματος (ιδίως σε νεότερους ασθενείς).
- Η «δοκιμασία της παγοκύστης» [ice pack test] μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διάγνωση της οφθαλμικής μυασθένειας, αλλά θα πρέπει να ερμηνεύεται ως θετική μόνο όταν υπάρχει μια ξεκάθαρη και αναμφισβήτητη βελτίωση της βλεφαρόπτωσης (κατά τουλάχιστον 2 χιλιοστά) μετά από εφαρμογή μιας παγοκύστης στο προσβεβλημένο βλέφαρο για διάστημα 2 λεπτών. Η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτής της δοκιμασία; δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.
- Το πιο σημαντικό τεχνικό ζήτημα κατά τη διενέργεια της δοκιμασίας Tensilon είναι η ανάγκη ύπαρξης ενός αναμφισβήτητου σημείου έκβασης, προκειμένου να κριθεί η επιτυχία ή η αποτυχία της δοκιμασίας. Τα ακόλουθα δύο είναι τα πιο αξιόπιστα καταληκτικά σημεία (για τη δοκιμασία απαιτείται μόνο το ένα: (1) εντυπωσιακή βελτίωση ή υποχώρηση της βλεφαρόπτωσης και (2) άμεση παρατήρηση της αύξησης της μυϊκής ισχύος σε τουλάχιστον 1 παρετικό εξοφθάλμιο μυ.
- Η ευαισθησία του επαναληπτικού ερεθισμού των νεύρων για τη διάγνωση της μυασθένειας είναι σχετικά χαμηλή.[14] Η ευαισθησία αυτή βελτιώνεται εάν ελεγχθεί ένας μυς που παρουσιάζει αδυναμία και μελετώντας μερικά ζεύγη νεύρων - μυών, συμπεριλαμβανομένων και κεντρομελικών μυών, όπως ο τραπεζοειδής ή ο ρινικός [nasalis] μυς.
- Ο επαναληπτικός ερεθισμός των νεύρων εμφανίζει πολλές τεχνικές δυσκολίες. Το σχήμα φακέλου του πρότυπου μείωσης, κατά το οποίο το ύψος του συμπαγούς δυναμικού ενεργείας αρχικά μειώνεται, αλλά ακολούθως αυξάνεται, είναι μια πολύ χρήσιμη ένδειξη για την πράγματι βιολογική προέλευση μιας παρατηρούμενης απάντησης μείωσης (Εικόνα 1 A και B). Η ικανότητα διόρθωσης της μείωσης μετά από βραχεία περίοδο (10 δευτερόλεπτα) μέγιστης σύσπασης είναι μια άλλη χρήσιμη ένδειξη για τη βιολογική προέλευση μιας απάντησης μείωσης.
- Τα αντισώματα έναντι των MuSK δεν σχετίζονται σχεδόν ποτέ με την αμιγώς οφθαλμική μυασθένεια.[16]
- Το ηλεκτροδιαγνωστικό εύρημα της διάχυτης μείωσης των υψών των κινητικών απαντήσεων, σε συνδυασμό με ένα κατάλληλο κλινικό πλαίσιο, θα πρέπει να ωθεί το γιατρό προς τη σκέψη του μυασθενικού συνδρόμου Lambert -Eaton. Η κατάλληλη επόμενη ηλεκτροδιαγνωστική πράξη είναι να προσδιοριστεί εάν τα ύψη των CMAP αυξάνονται μετά από βραχύ διάστημα (10 δευτερόλεπτα) διατηρούμενης μέγιστης μυϊκής σύσπασης.
- Η ευαισθησία της ηλεκτρομυογραφίας μονήρους μυϊκής ίνας [single fiber electromyography: SFEMG] για τη διάγνωση της μυασθένειας είναι υψηλή, αλλά δεν αγγίζει το 100%. [14,17,18] Επομένως, παρά την ύπαρξη μιας φυσιολογικής εξέτασης με SFEMG, η μυασθένεια μπορεί να εξακολουθεί να είναι η σωστή διάγνωση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Myasthenia gravis is typically an acquired autoimmune disorder in which antibodies are directed at structural components of the neuromuscular junction, most commonly the nicotinic acetylcholine receptor. The clinical manifestations of skeletal muscle weakness are broad. Patients most

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 55

often report fatigable muscle weakness. The eyelid levators and extraocular muscles are most commonly affected, resulting in symptoms of ptosis and diplopia. Symptoms may be confined to the eyes (ocular myasthenia) or reflect bulbar, limb, or respiratory muscle weakness (generalized myasthenia). The diagnosis is based on a characteristic history and the finding of fatigable muscle weakness on examination, and may be supported by diagnostic tests such as finding elevated titers of acetylcholine receptor or muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) antibodies, a positive Tensilon test, a decremental response on slow repetitive nerve stimulation, and abnormal jitter on single fiber electromyography. This article presents a series of pearls to aid in the clinical and laboratory diagnosis of myasthenia gravis, emphasizing key historical features, common and characteristic findings on examination, and potential pitfalls in the use of ancillary diagnostic studies

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. Ann N Y Acad Sci 1987;505:472–499
2. Evoli A, Tonali P, Bartoccioni E, Lo Monaco M. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. Acta Neurol Scand 1988;77(1):31–35
3. Rush JA, Shafrin F. Ocular myasthenia presenting as superior oblique weakness. J Clin Neuroophthalmol 1982;2(2):125–127
4. Spoor TC, Shippman S. Myasthenia gravis presenting as an isolated inferior rectus paresis. Ophthalmology 1979;86(12): 2158–2160
5. Glaser JS. Myasthenic psuedo-internuclear ophthalmoplegia. Arch Ophthalmol 1966;75(3):363–366
6. Davis TL, Lavin PJ. Pseudo one-and-a-half syndrome with ocular myasthenia. Neurology 1989;39(11):1553
7. Glaser J, Siatkowski RM. Infranuclear disorders of eye movement. In: Glaser J, ed. Neuroophthalmology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:405–409
8. Leigh R, Zee D. The Neurology of Eye Movements. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2006:439–444
9. Oosterhuis H. Myasthenia Gravis. Groningen, The Netherlands: Groningen Neurological Press; 1997
10. Werner P, Kiechl S, Lo§scher W, Poewe W, Willeit J. Distal myasthenia gravis frequency and clinical course in a large prospective series. Acta Neurol Scand 2003;108(3):209–211
11. O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. Neurology 1998;50(1):88–93
12. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003;126(Pt 10):2304–2311
13. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM,McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. Neurology 2003;60(12):1978–1980
14. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2006;16(7):459–467
15. Howard FM Jr, Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1987;505:526–538
16. Chan JW, Orrison WW. Ocular myasthenia: a rare presentation with MuSK antibody and bilateral extraocular muscle atrophy. Br J Ophthalmol 2007;91(6):842–843
17. Benatar M, Hammad M, Doss-Riney H. Concentric-needle single-fiber electromyography for the diagnosis of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2006;34(2):163–168
18. Costa J, Evangelista T, Conceicüa?o I, de Carvalho M. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis—relative sensitivity of different muscles. Clin Neurophysiol 2004;115(12):2776–2782

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 56

Πολύτιμες Γνώσεις: Μυελοπάθεια

PEARLS: MYELOPATHY

Neeraj Kumar, M.D.[1]

Τόσο οι γενικοί νευρολόγοι όσο και οι νευρολόγοι που έχουν ένα ευρύ φάσμα ενδιαφερόντων σε υποειδικότητες συχνά καλούνται να αξιολογήσουν ασθενείς με διαταραχές του νωτιαίου μυελού. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, έχουν υπάρξει σημαντικές πρόοδοι στην κατανόησή μας σχετικά με ένα ευρύ φάσμα διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα, λοιμωδών, μεταβολικών, κληρονομικών, παρανεοπλασματικών και συμπιεστικών μυελοπαθειών. Πρόοδος έχει υπάρξει τόσο στην ταξινόμηση όσο και στην αντιμετώπιση των αγγειακών δυσπλασιών του νωτιαίου μυελού. Οι επεμβάσεις αορτικής αναδόμησης έχουν οδηγήσει και σε αυξημένη συχνότητα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων από το νωτιαίο μυελό. Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί το σκληραίο αρτηριοφλεβώδες συρίγγιο, ως αιτία μιας προϊούσας μυελοπάθειας. Στο παρελθόν, περιστατικά μη λοιμώδους φλεγμονώδους μυελοπάθειας έχουν συχνά ταξινομηθεί ως ιδιοπαθής εγκάρσια μυελίτιδα. Η πρόοδος στη νευροαπεικόνιση και η ανακάλυψη ενός δείκτη στον ορό που έχει τη μορφή αντισώματος, δηλαδή της ανοσοσφαιρίνης G για την οπτική νευρομυελίτιδα (NMO-IgG) έχουν επιτρέψει πιο ειδικές διαγνώσεις, όπως είναι η πολλαπλή σκλήρυνση και η οπτική νευρομυελίτιδα. Η παθολογία που υποδηλώνει απομυελινωτική νόσο στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI) είναι γνωστό ότι έχει υψηλή προγνωστική ικανότητα για τη μετατροπή σε πολλαπλή σκλήρυνση, σε ασθενή ο οποίος εμφανίζει εγκάρσια μυελίτιδα («κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο»). Η επίκτητη ανεπάρκεια χαλκού μπορεί να προκαλέσει μια κλινική εικόνα η οποία μιμείται την υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση που παρατηρείται και στην ανεπάρκεια βιταμίνης B12. Σε ασθενείς με μυελοπάθεια από ανεπάρκεια χαλκού, αναφέρεται συχνά ιστορικό χειρουργικής επέμβασης κατά της παχυσαρκίας. Η γενετική έχει δώσει ώθηση στην κατανόησή μας σχετικά με το πολύπλοκο πεδίο των κληρονομικών μυελοπαθειών. Σήμερα αναγνωρίζονται τρεις κληρονομικοί φαινότυποι μυελοπάθειας: ο κυρίως παρεγκεφαλιδικός (για παράδειγμα, αταξία του Friedreich), ο κυρίως κινητικός (για παράδειγμα, κληρονομική σπαστική παραπάρεση) και ο φαινότυπος της λευκοδυστροφίας (για παράδειγμα, αδρενομυελονευροπάθεια). Η αξιολόγηση των μυελοπαθειών όταν δεν διαπιστώνονται παθολογικά ευρήματα στην απεικόνιση του νωτιαίου μυελού είναι μια συχνά απαντώμενη διαγνωστική πρόκληση. Το άρθρο αυτό παρουσιάζει ορισμένες «πολύτιμες κλινικές γνώσεις» για την αξιολόγηση και αντιμετώπιση των παθήσεων του νωτιαίου μυελού, υπό το πρίσμα των παραπάνω πρόσφατων εξελίξεων.

***Λέξεις-Κλειδιά**: Μυελοπάθεια, αγγειακή, φλεγμονώδης, μεταβολική, κληρονομική, συμπιεστική. [Myelopathies, vascular, inflammatory, metabolic, hereditary, compressive]*

1 Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.
Address for correspondence and reprint requests: Neeraj Kumar, M.D., Department of Neurology, Mayo Clinic, Bldg E-8 A, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905 (e-mail: kumar.neeraj@mayo.edu).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:38–43. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.*
Tel: +1(212) 584-4662.
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244993.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 57

- Η αγγειακή νόσος που προσβάλει το νωτιαίο μυελό διαφέρει από αυτήν που προσβάλει τα εγκεφαλικά αγγεία, κατά μερικούς τρόπους. Η προσβολή των αιμοφόρων αγγείων του νωτιαίου μυελού από αθηροσκλήρυνση ή θρόμβωση είναι σχετικά ασυνήθης. Ενός εμφράκτου του νωτιαίου μυελού σπάνια προηγείται παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο του νωτιαίου μυελού. Το άλγος (ριζιτικό ή σπλαχνικό) αποτελεί συχνά συνοδό χαρακτηριστικό. Στην ισχαιμία του νωτιαίου μυελού, μπορεί να χρειαστούν μερικές ώρες μέχρι την εμφάνιση του μέγιστου ελλείμματος. Κατά την οξεία φάση, μπορεί να υπάρχει κατακράτηση ούρων. Τέλος, η σωματική δραστηριότητα μπορεί να αποτελέσει εκλυτικό παράγοντα ενός οξέος εμφράκτου του νωτιαίου μυελού (αυτή η συσχέτιση είναι ιδιαίτερα ισχυρή εάν υπάρχει μηχανικής φύσης νόσο του νωτιαίο μυελού). [1]
- Το έμφρακτο του νωτιαίου μυελού είναι πολύ λιγότερο συχνό από το εγκεφαλικό έμφρακτο. Οι επεμβάσεις αποκατάστασης αορτικών ανευρυσμάτων, ιδίως όταν επιπλέκονται από υποτασικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της εγχείρησης, αποτελούν συχνό αίτιο εμφράκτου του νωτιαίου μυελού. Συχνά το αίτιο του εμφράκτου του νωτιαίου μυελού δεν προσδιορίζεται. Η εντόπιση ενός εμφράκτου του νωτιαίου μυελού μπορεί συχνά να απέχει πολύ από τη θέση της αγγειακής απόφραξης. [2]
- Ένα σκληραίο αρτηριοφλεβώδες συρίγγιο [dural arteriovenous fistula] του νωτιαίου μυελού προκαλεί μια βραδέως προϊούσα μυελοπάθεια, η οποία συχνά επιδεινώνεται κατά βήματα.[3] Με την όρθια θέση μπορεί να συσχετίζονται υποτροπιάζοντα επεισόδια μυϊκής αδυναμίας, ενώ μια αιμορραγία ή μια θρόμβωση μπορεί να οδηγήσει σε οξεία επιδείνωση. Ο μηχανισμός της βραδέως προϊούσας μυελοπάθειας αφορά τη φλεβική συμφόρηση. Η φλεβική συμφόρηση συχνά οδηγεί σε μη ειδικά συμπτώματα, τα οποία με τη σειρά τους καθυστερούν τη διάγνωση. Κατά το χρόνο κατά τον οποίο ο ασθενής με σκληραίο αρτηριοφλεβώδες συρίγγιο του νωτιαίου μυελού θα εμφανίσει νευρολογικά ελλείμματα, η μαγνητική τομογραφία (MRI) σχεδόν πάντα θα είναι παθολογική. Διαπιστώνονται επιμήκεις, εκτεταμένες, με ασαφή όρια, κεντρικές ενδομυελικές βλάβες υψηλής έντασης σήματος, στις T2-ακολουθίες (Εικόνα 1). Τα διατεταμένα αγγεία πέριξ του νωτιαίου μυελού μπορεί να απεικονίζονται με τη μορφή φαινομένου κενού λόγω της αιματικής ροής στις T2-ακολουθίες (Εικόνα 1). Τα αγγεία πέριξ του νωτιαίου μυελού, εάν είναι μικρά, μπορεί να απεικονιστούν μόνο κατόπιν χορήγησης παραμαγνητικού υλικού. Μια αυτόματη θρόμβωση αυτών μπορεί να αποτρέψει την απεικόνισή τους. Τα φαινόμενα κενού που σχετίζονται με τα αγγεία πέριξ του νωτιαίου μυελού θα πρέπει να διακριθούν από το τεχνικό σφάλμα κατά την απεικόνιση που προκαλούν οι παλμοί του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) [pulsation artifact]. Στην οπτική νευρομυελίτιδα, σε ενδομυελικούς όγκους και στα έμφρακτα του νωτιαίου μυελού, μπορεί επίσης να διαπιστωθούν επιμήκεις και εκτεταμένες ενδομυελικές μεταβολές σήματος.
- Η εγκάρσια μυελίτιδα είναι μια εστιακή φλεγμονώδης διαταραχή του νωτιαίου μυελού. Τα διαγνωστικά κριτήρια για την οξεία εγκάρσια μυελίτιδα προτείνουν ότι η επιδείνωση πρέπει να φτάσει στο χειρότερο σημείο της μεταξύ 4 ωρών και 21 ημερών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. [4,5] Η ισχαιμική μυελοπάθεια μπορεί να μιμηθεί την εγκάρσια μυελίτιδα, διότι η ισχαιμία του νωτιαίου μυελού μπορεί να επιδεινωθεί για ώρες μέχρι να σταθεροποιηθεί στο μέγιστο βαθμό ελλείμματος. Σε ασθενείς με εγκάρσια μυελίτιδα, η παρουσία αλλοιώσεων της λευκής ουσίας στην MRI εγκεφάλου αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για τη μελλοντική ανάπτυξη πολλαπλής σκλήρυνσης [multiple sclerosis: MS]. Η ιδιοπαθής εγκάρ-

Εικόνα 1. *Οβελιαίες τομές T2-ακολουθίας από μαγνητική τομογραφία της θωρακικής μοίρας του νωτιαίου μυελού, που παρουσιάζει επιμήκεις, με ασαφή όρια, κεντρικές ενδομυελικές περιοχές αυξημένης έντασης σήματος (βέλη), λόγω φλεβικής συμφόρησης, η οποία είναι απότοκος ενός σκληραίου αρτηριοφλεβώδους συριγγίου. Ας σημειωθεί επίσης η παρουσία διατεταμένων και οφιοειδών αγγείων πέριξ του νωτιαίου μυελού, που απεικονίζονται με τη μορφή κενού ροής αίματος στη ραχιαία πλευρά του νωτιαίου μυελού (διακεκομμένο βέλος).*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 58

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

Εικόνα 2 *(Α) Οβελιαία και εγκάρσια (ένθετη εικόνα) μαγνητική τομογραφία ακολουθίας Τ2, από ασθενή με οπτική νευρομυελίτιδα (ΝΜΟ) που δείχνει κεντρικές, επιμήκεις, εκτεταμένες βλάβες της αυχενικής και της θωρακικής μοίρας που καταλαμβάνουν έκταση μεγαλύτερη από 3 σπονδυλικά σώματα (βέλος). Μια τέτοιου είδους βλάβη μπορεί να εμφανιστεί και στην ιδιοπαθή εγκάρσια μυελίτιδα, αλλά εξακολουθεί να υποδηλώνει μια διαταραχή του φάσματος της ΝΜΟ, με ύπαρξη μελλοντικού κινδύνου για υποτροπή. (Β) Οβελιαία εικόνα MRI ακολουθίας Τ2 που παρουσιάζει δύο χωριστές βλάβες βραχείας έκτασης (βέλη), χαρακτηριστικές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ). Η εγκάρσια τομή (ένθετη εικόνα) απεικονίζει την ασύμμετρη φύση και την περιφερική εντόπιση της κατώτερης αυχενικής βλάβης. (η εικόνα 2Β έχει προσαρμοστεί κατόπιν άδειας από Wingerchuk DM. Spinal cord, root, and plexus disorders. Continuum Lifelong Learning Neurol 2008;14(3):36–57. Copyright 2008, American Academy of Neurology. All rights reserved).*

σια μυελίτιδα αποτελεί διάγνωση αποκλεισμού.

- Η μυελίτιδα μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση σε μια εξελισσόμενη μηνιγγο-εγκεφαλίτιδα. Η παρουσία πυρετού και μεταβολών της νοητικής κατάστασης αποτελούν ενδείξεις προς μια λοιμώδη αιτία της μυελίτιδας. Μια συνυπάρχουσα εγκεφαλοπάθεια μπορεί και να αποκρύπτει τις εκδηλώσεις της μυελοπάθειας. Άλλα στοιχεία που υποδηλώνουν λοίμωξη ως την αιτία μιας μυελίτιδας περιλαμβάνουν την πρόσφατη ή ενεργό λοίμωξη, την παρουσία εξανθήματος ή λεμφαδενοπάθειας, την κατάσταση ανοσοκαταστολής και τις σημαντικές φλεγμονώδεις μεταβολές στο ΕΝΥ. [6] Μια λοιμώδης αιτία θα πρέπει πάντα να λογαριάζεται σε όλους τους ασθενείς με οξεία μυελίτιδα. Η λοιμώδης μυελίτιδα μπορεί να συσχετίζεται με ιούς (HIV, λεμφοτρόπος ιός των Τ-κυττάρων του ανθρώπου, ερπητοϊοί, όπως ο ιός της ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα, πικορναϊοί, όπως ο ιός της πολυομυελίτιδας, φλαβο-ιοί, όπως ο ιός του Δυτικού Νείλου), βακτήρια, σπειροχαίτες ή μυκοβακτήρια. Σπάνια μπορεί να οφείλεται σε παρασιτικούς ή μυκητιασικούς παράγοντες. Η οξεία μυελίτιδα σε ασθενή με AIDS υποδηλώνει μια ταυτόχρονη λοίμωξη από άλλο παράγοντα.
- Στους ασθενείς με οπτική νευρομυελίτιδα (ΝΜΟ) μπορεί να ανιχνεύονται πολλά διαφορετικά αντισώματα, τα οποία υποδηλώνουν μια αυτοάνοση προδιάθεση.[7] Οι διαταραχές του συνδετικού ιστού μπορεί να προκαλέσουν μυελοπάθειες, αλλά οι πρώτες θα πρέπει να διαγιγνώσκονται με βάση τα πρότυπα ρευματολογικά κριτήρια, παρά με την παρουσία των αυτοαντισωμάτων μόνο.
- Σε ασθενείς με οπτική νευρομυελίτιδα [neuromyelitis optica: NMO] μπορούν να ανιχνευθούν αρκετά διαφο-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 59

ρετικά αυτοαντισώματα στον ορό, τα οποία υποδηλώνουν μια προδιάθεση προς την ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου. Οι διαταραχές του συνδετικού ιστού μπορεί να προκαλέσουν μυελοπάθεια, αλλά θα πρέπει η διάγνωσή τους να τίθεται με βάση τα πρότυπα ρευματολογικά κριτήρια και όχι αποκλειστικά με την παρουσία των αυτοαντισωμάτων. Η οπτική νευρομυελίτιδα δεν αποτελεί παραλλαγή της ΠΣ. Είναι μια ξεχωριστή φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος. [8] Η αναλογία γυναικών προς άντρες είναι 9 :1 για την ΝΜΟ, σε σύγκριση με την αναλογία 2:1 που υπάρχει στην ΠΣ. Η ηλικία έναρξης είναι κατά μια δεκαετία αργότερα για την ΝΜΟ (τέλη της δεκαετίας των τριάντα) σε σύγκριση με την ΠΣ (τέλη της δεκαετίας των είκοσι). Η οπτική νευρομυελίτιδα διαπιστώνεται συνηθέστερα σε άτομα μη λευκής φυλής παρά σε άτομα της λευκής φυλής. Τα επεισόδια μυελίτιδας στην ΝΜΟ συνήθως προκαλούν σοβαρά ελλείμματα σε σύγκριση με ό,τι στην ΠΣ. Οι παροξυσμικοί δυστονικοί σπασμοί είναι συνηθέστεροι στην ΝΜΟ, σε σχέση με ό,τι στην ΠΣ. Στην ΝΜΟ, η επέκταση των αυχενικών βλαβών εντός του στελέχους μπορεί να προκαλεί λύγκα (λόξυγκα) και αναπνευστική ανεπάρκεια. Μια βλάβη του νωτιαίου μυελού στα πλαίσια ΝΜΟ είναι κεντρική και εκτείνεται σε πάνω από 3 σπονδυλικά σώματα (Εικόνα 2Α). Η βλάβη αυτή μπορεί και να διασπαστεί σε βραχύτερα τμήματα, που φαίνεται ότι δεν συνέχονται, μερικές εβδομάδες αργότερα και επομένως, ο χρόνος διενέργειας της απεικονιστικής εξέτασης του νωτιαίου μυελού σε σχέση με το επεισόδιο μυελίτιδας αποτελεί σημαντικό παράγοντα που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν. Στην ΠΣ, οι βλάβες του νωτιαίου μυελού είναι βραχύτερες, ασύμμετρες και πιο περιφερικής εντόπισης (Εικόνα 2Β).

- Η υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση είναι ο όρος που παραδοσιακά έχει αποδοθεί στη μυελονευροπάθεια που εμφανίζεται στα πλαίσια ανεπάρκειας της βιταμίνης Β12 (κοβαλαμίνης). Κατά την αντικειμενική νευρολογική εξέταση, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ενδείξεις συμμετοχής των ραχιαίων μυελικών δεσμών, της φλοιονωτιαίας οδού και των περιφερικών νεύρων. Η επίκτητη ανεπάρκεια χαλκού μπορεί να προκαλέσει ταυτόσημη κλινική και νευροαπεικονιστική (MRI) εικόνα (Εικόνα 3).[9] Δεν είναι ξεκάθαρο εάν η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος μπορεί μεμονωμένα να προκαλεί μυελονευροπάθεια. Αν και έχει αναφερθεί ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης Ε προκαλεί μια παρόμοια κλινική εικόνα, πιο συχνά υπάρχουν ενδείξεις συμμετοχής των παρεγκεφαλιδικών οδών. Η οξεία λοίμωξη από HIV μπορεί να μην είναι άμεσα υπεύθυνη για τη μυελοπάθεια που παρατηρείται σε ασθενείς με AIDS. Η μυελοπάθεια από τον ιό HIV έχει συσχετιστεί με δυσλειτουργία των οδών του κεντρικού νευρικού συστήματος που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Β12. Το μονοξείδιο του αζώτου παράγει μη αναστρέψιμη οξείδωση του πυρήνα κοβαλτίου που φέρει η κοβαλαμίνη και καθιστά τη μεθυλοκοβαλαμίνη ανενεργή. Η τοξικότητα από μονοξείδιο του αζώτου μπορεί λοιπόν επίσης να οδηγήσει σε υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση. [10]
- Αν και η μέτρηση της κοβαλαμίνης του ορού χρησιμοποιείται ευρέως ως εργαλείο αρχικού διαγνωστικού ελέγχου, συνοδεύεται από τεχνικά προβλήματα και προβλήματα ερμηνείας, ενώ δεν διαθέτει ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση ανεπάρκειας κοβαλαμίνης. Η κοβαλαμίνη του ορού μπορεί να είναι φυσιολογική σε ορισμένους ασθενείς με ανεπάρκεια κοβαλαμίνης. Χρήσιμα για τη διάγνωση ασθενών με ανεπάρκεια κοβαλαμίνης είναι τα αυξημένα επίπεδα μεθυλομαλονικού οξέος και ολικής ομοκυστεΐνης. Τα επίπεδα μεθυλομαλονικού οξέος έχουν ευαισθησία τουλάχιστον ισοδύναμη με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης για τη διάγνωση της ανεπάρκειας κοβαλαμίνης, αλλά τα πρώτα διαθέτουν ανώτερη ειδικότητα. Οι μεταβολικές ενδείξεις ανεπάρκειας κοβαλαμίνης, από την άλλη, μπορεί να μην συνοδεύονται από κλινικές εκδηλώσεις. Αυτή η υποκλινική ανεπάρκεια κοβαλαμίνης είναι ιδιαίτερα συνήθης στους ηλικιωμένους και η κλινική σημασία της δεν είναι καθόλου κατανοητή. [11] Η παρουσία χαμηλών επιπέδων κοβαλαμίνης δεν υποδηλώνει απαραιτή-

Εικόνα 3 *Οβελιαία και εγκάρσια τομή (ένθετο) Τ2-ακολουθίας της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) σε ασθενή με μυελοπάθεια από ανεπάρκεια χαλκού που δείχνει αυξημένη ένταση σήματος στην περιοχή των ραχιαίων δεσμών του αυχενικού νωτιαίου μυελού (βέλος).*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 60

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

τως ότι υπάρχει σημαντική ανεπάρκεια κοβαλαμίνης σε μεταβολικό επίπεδο. Ένα χαμηλό επίπεδο κοβαλαμίνης σε συσχέτιση με νευρολογικές εκδηλώσεις, επίσης δεν υποδηλώνει σχέση αιτίου-αποτελέσματος.

- Το μονοξείδιο του αζώτου («αέριο του γέλιου») είναι ένα εισπνεόμενο φάρμακο της γενικής αναισθησίας που εξ αιτίας των ευφοριογόνων ιδιοτήτων του, μπορεί να γίνει αντικείμενο κατάχρησης από ιατρικό προσωπικό ή άλλους.
- Η υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση λόγω τοξικότητας από μονοξείδιο του αζώτου μπορεί να οφείλεται σε χρόνια έκθεση ή ακόμη και μετά από μια μεμονωμένη έκθεση σε άτομα όπου συνυπάρχει ανεπάρκεια κοβαλαμίνης η οποία δεν είναι γνωστή. [10,12] Η μυελονευροπάθεια λόγω του μονοξειδίου του αζώτου θα πρέπει να λογαριάζεται σε ασθενή που αναπτύσσει νευρολογικά συμπτώματα μετά από χειρουργικές ή οδοντιατρικές επεμβάσεις («παραισθησίες εκ της αναισθησίας» [anesthesia paresthetica]). [10] Η έναρξη των συμπτωμάτων μπορεί να καθυστερήσει για εβδομάδες.
- Η συνηθέστερη εκδήλωση της επίκτητης ανεπάρκειας χαλκού είναι η μυελοπάθεια ή η μυελονευροπάθεια, που μοιάζει με την υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση η οποία διαπιστώνεται στην ανεπάρκεια κοβαλαμίνης.[13] Η ανεπάρκειες χαλκού και κοβαλαμίνης μπορεί και να συνυπάρχουν. Οι αιματολογικές εκδηλώσεις της επίκτητης ανεπάρκειας χαλκού περιλαμβάνουν αναιμία και ουδετεροπενία. Τα τυπικά ευρήματα από το μυελό των οστών περιλαμβάνουν μια μετατόπιση προς τα αριστερά, ως προς την ωρίμανση των κοκκιοκυττάρων και των ερυθροκυττάρων, με κενοτοπιώδη εικόνα του κυτταροπλάσματος στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς και της μυελοειδούς σειράς και παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί λανθασμένα να διαγιγνωστούν ως πάσχοντες από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Οι αιματολογικές εκδηλώσεις δεν είναι πάντα παρούσες όταν υπάρχουν νευρολογικές εκδηλώσεις. Συχνά, το αίτιο ανεπάρκειας χαλκού παραμένει άγνωστο. Από τις γνωστές αιτίες πρόκλησης επίκτητης ανεπάρκειας χαλκού, η συνηθέστερη είναι το ιστορικό γαστρικής επέμβασης. Η υπέρμετρη κατανάλωση ψευδαργύρου μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια χαλκού. Ο ψευδάργυρος αποτελεί συμπλήρωμα που χορηγείται άνευ ιατρικής συνταγής και χρησιμοποιείται συχνά για ποικιλία λόγων, όπως, για παράδειγμα, η πρόληψη του κοινού κρυολογήματος. Η εκτεταμένη χρήση κρεμών για άτομα που φέρουν τεχνητές οδοντοστοιχίες και που περιέχουν ψευδάργυρο μπορεί επίσης να προκαλέσει ανεπάρκεια χαλκού. [14] Ο ψευδάργυρος προκαλεί ρύθμιση προς τα άνω της παραγωγής μεταλλοθειονίνης από τα εντεροκύτταρα. Η μεταλλοθειονίνη είναι μια ενδοκυττάρια ουσία που συμμετέχει σε μεταβολικές οδούς και ο χαλκός έχει υψηλότερη συγγένεια δέσμευσης για τη μεταλλοθειονίνη, σε σχέση με ό,τι ο ψευδάργυρος. Έτσι, ο χαλκός εκτοπίζει τον ψευδάργυρο από τη μεταλλοθειονίνη, δεσμεύεται κατά προτίμηση με αυτή και παραμένει στα εντεροκύτταρα, με συνέπεια να απεκκρίνεται με τα κόπρανα καθώς τα εντερικά κύτταρα αποπίπτουν στον εντερικό αυλό.
- Οι νευρολογικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας βιταμίνης Ε περιλαμβάνουν ένα προοδευτικά εξελισσόμενο νωτιαιο-παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο με δυσλειτουργία των φλοιονωτιαίων οδών και περιφερική πολυνευροπάθεια. [9] Πρόσθετα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν δυσλειτουργία των ραχιαίων δεσμών του νωτιαίου μυελού, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, μυοπάθεια και παρέσεις βλέμματος. Ο φαινότυπος είναι παρόμοιος με αυτόν της αταξίας του Friedreich. Τα επίπεδα βιταμίνης Ε του ορού εξαρτώνται από τη συγκέντρωση λιπιδίων στον ορό. Η υπερλιπιδαιμία ή η υπολιπιδαιμία μπορούν με ανεξάρτητο τρόπο να αυξάνουν, ή να μειώνουν, αντίστοιχα, τα επίπεδα βιταμίνης Ε στον ορό, χωρίς αυτό να αντανακλά αντίστοιχες μεταβολές στα επίπεδα της βιταμίνης στους ιστούς. Σε ασθενείς με νευρολογικές εκδηλώσεις λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης Ε, τα επίπεδα βιταμίνης Ε στον ορό συχνά είναι μη ανιχνεύσιμα. Η ανεπάρκεια βιταμίνης Ε μπορεί να συνυπάρχει με ανεπάρκεια χαλκού. [15]
- Κατά την προσέγγιση μιας πιθανώς κληρονομικής μυελοπάθειας, θα πρέπει να γίνει μια προσπάθεια ένταξής της σε έναν φαινότυπο, κυρίως παρεγκεφαλιδικό (του τύπου της αταξίας του Friedreich) ή κυρίως κινητικό, με δυσλειτουργία των ραχιαίων δεσμών του νωτιαίου μυελού (του τύπου της κληρονομικής σπαστικής παραπληγίας) ή τέλος, σε ένα φαινότυπο προσβολής της λευκής ουσίας ή λευκοδυστροφίας (όπου μπορεί να υπάρχει προσβολή των περιφερικών νεύρων, της όρασης, της ακοής, της παρεγκεφαλίδας ή των νοητικών λειτουργιών). [16] Εξαιρουμένων ορισμένων κληρονομικών σπαστικών παραπληγιών, η μυελοπάθεια σπάνια αποτελεί τη μόνη εκδήλωση κληρονομικής μυελοπάθειας. Η μυελοπάθεια μπορεί να αποτελεί την πρώτη ή την κυρίαρχη εκδήλωση κατά τη διάρκεια ενός σταδίου εξέλιξης της νόσου. Οι περισσότερες κληρονομικές μυελοπάθειες θα συνοδεύονται από κάποιου βαθμού συμμετοχή και θέσεων εκτός του νωτιαίου μυελού.
- Η κληρονομική σπαστική παραπληγία μπορεί να ξεκινήσει σε οποιαδήποτε ηλικία, από την πρώτη παιδική έως και την 8η δεκαετία ζωής. Η κύρια νευρολογική διαταραχή είναι αμφοτερόπλευρη, συμμετρική, σπαστικού τύπου μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων με ελαφρά δυσλειτουργία των ραχιαίων δεσμών του νωτιαίου μυελού προς τα κάτω άκρα. [17] Συχνό σύμπτωμα είναι η επιτακτικότητα της ούρησης. Υπεραντανακλαστικότητα των άνω άκρων μπορεί επίσης να παρατηρηθεί, αλλά οι ασθενείς γενικά δεν αναφέρουν συμπτώματα σχετιζόμενα με τα άνω άκρα. Η επιπλεγμένη κληρονομική σπαστική παραπληγία είναι όρος που αναφέρεται σε σπαστική

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 61

παραπάρεση η οποία συνοδεύεται από άλλα χαρακτηριστικά (νοητική υστέρηση, άνοια, δυσαρθρία, εξωπυραμιδικά χαρακτηριστικά, αταξία, περιφερική πολυνευροπάθεια, ιχθύωση, κώφωση, καταρράκτες, οπτική ατροφία, αμφιβληστροειδοπάθεια, μυϊκή ατροφία, επιληπτικές κρίσεις). Μπορεί να μην υπάρχει πάντα οικογενειακό ιστορικό (για παράδειγμα, λόγω ανεπαρκούς καταγραφής ή μειωμένης διεισδυτικότητας, λόγω νέων μεταλλάξεων, λόγω πρόωρου θανάτου του γονέα - φορέα της νόσου ή λόγω ατελούς διάγνωσης).

- Σε σποραδικές περιπτώσεις μυελοπάθειας, είναι σημαντικό να αποκλειστούν τα μη γενετικά αίτια σπαστικότητας.
- Τόσο η πρωτοπαθής πλάγια σκλήρυνση όσο και η κληρονομική σπαστική παραπληγία μπορεί να εκδηλωθούν με βάδιση σπαστικού τύπου. Εάν η επιδείνωση συσχετίζεται με συμμετοχή της ομιλίας και διαταραχή της κατάποσης, τότε πιθανότερη διάγνωση γίνεται η πρωτοπαθής πλάγια σκλήρυνση. Η έννοια της «φαινομενικά σποραδικής σπαστικής παραπληγίας» ως μιας μεταβατικής διάγνωσης, είναι μια χρήσιμη οντότητα. [18] Εάν προσδιοριστεί κάποια παθογόνος μετάλλαξη σε γονίδιο της κληρονομικής σπαστικής παραπληγίας, τότε η διάγνωση μεταβάλλεται σε κληρονομική σπαστική παραπληγία. Εάν η διαταραχή εξελιχθεί ώστε να προσβάλει την ομιλία, την κατάποση και τα άνω άκρα, τότε η διάγνωση μεταβάλλεται σε πρωτοπαθή πλάγια σκλήρυνση. Η συνεχιζόμενη παρακολούθηση μπορεί να αποκαλύψει κάποια άλλη εναλλακτική διάγνωση, όπως η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση.
- Η διάκριση της κληρονομικής σπαστικής παραπληγίας από τη φυλοσύνδετη αδρενομυελονευροπάθεια μπορεί κλινικά να είναι αδύνατη. [19] Οι μισές γυναίκες φορείς της αδρενομυελονευροπάθειας αναπτύσσουν σπαστική παραπάρεση. Σε σύγκριση με την αδρενομυελονευροπάθεια των αντρών, η νόσος που εμφανίζεται σε συμπτωματικές γυναίκες ετεροζυγώτες είναι ελαφρύτερη, ξεκινά αργότερα στη ζωή και επιδεινώνεται με πιο βραδύ ρυθμό. Στις γυναίκες είναι σπάνια η εγκεφαλική ή η επινεφριδιακή συμμετοχή. Το 20% των φορέων παρουσιάζουν φυσιολογική συγκέντρωση πλάσματος των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλύσου, ενώ η γενετική ανάλυση μπορεί να απαραίτητη για να τεθεί η διάγνωση. [19]
- Η αταξία του Friedreich θα πρέπει να λογαριάζεται σε όλους τους ασθενείς με σποραδική ή κληρονομούμενη με υπολειπόμενο τρόπο μυελοπάθεια η οποία συνοδεύεται από αταξία, εκτός από αυτούς όπου υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ελαιο-γεφυρο-παρεγκεφαλιδικής ατροφίας στην MRI. Όλο και περισσότερο αναγνωρίζονται άτυπες μορφές της κλινικής εικόνας της αταξίας του Friedreich. [20] Σε αυτές περιλαμβάνονται ασθενείς με ηπιότερους φαινοτύπους, μεγαλύτερη ηλικία έναρξης και διατήρηση των αντανακλαστικών. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να μην εμφανίζουν τα μη νευρολογικά σημεία της αταξίας του Friedreich, όπως οι σκελετικές εκδηλώσεις (ιπποποδία, σκολίωση) ή η μυοκαρδιοπάθεια.
- Αν και το άλγος λόγω βλαβών του νωτιαίου μυελού αποτελεί συχνά σύμπτωμα, η παρουσία επιδεινούμενου άλγους στην ύπτια θέση είναι ένα δυνητικά ανησυχητικό εύρημα, υποδηλώνοντας μεταστατική νόσο ή πρωτοπαθή προσβολή της σπονδυλικής στήλης από νεόπλασμα. [21]
- Η συχνότητα του επισκληρίδιου αποστήματος του νωτιαίου μυελού βαίνει αυξανόμενη. Οι περισσότεροι ασθενείς με επισκληρίδιο απόστημα του νωτιαίου μυελού θα εμφανίζουν κάποια υποκείμενη νόσο (σακχαρώδης διαβήτης, κατάχρηση ενδοφλέβιων φαρμάκων, αλκοολισμός, λοίμωξη), κάποια ανατομική διαταραχή ή επέμβαση της σπονδυλικής στήλης ή πιθανώς μια τοπική ή συστηματική πηγή λοίμωξης. Μπορεί να μην είναι εμφανής η κλασική τριάδα της οσφυαλγίας, του πυρετού και του νευρολογικού ελλείμματος. [22] Επί απουσίας νευρολογικών ελλειμμάτων, η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει.
- Η χρόνια μυελοπάθεια με φυσιολογική MRI του νωτιαίου μυελού συχνά ανήκει στην κατηγορία των περιπτώσεων κληρονομικής, μεταβολικής ή εκφυλιστικής αιτιολογίας. Μπορεί να υπάρχει διάχυτη ατροφία του νωτιαίου μυελού ή άλλα μη ειδικά ευρήματα. Πρόσθετα ζητήματα που μπορεί κανείς να σκεφτεί περιλαμβάνουν τα εξής:[23]
  - Η νευροαπεικόνιση είναι επαρκούς ποιότητας (χωρίς κινητικά παράσιτα, παράσιτα από τους παλμούς του ΕΝΥ, μαγνήτης χαμηλής ισχύος, ανοιχτός μαγνητικός τομογράφος, διάταση του κεντρικού σωλήνα);
  - Μήπως οι εικόνες λήφθηκαν πολύ πρώιμα ή πολύ όψιμα;
  - Υπάρχουν ενδείξεις μόλις υποσημαινόμενης εστιακής ατροφίας που μπορεί να υποδηλώνει μια προηγηθείσα απομυελίνωση;
  - Χορηγήθηκε παραμαγνητικό υλικό σε καταστάσεις όπου υπήρχε υποψία φλεγμονώδους μυελοπάθειας;
  - Μήπως η βλάβη είναι πολύ μικρή ώστε να φανεί στην MRI;
  - Μήπως μια συμπιεστικού τύπου βλάβη δεν έχει διαγνωστεί (επισκληρίδια λιπωμάτωση, δυναμική συμπίεση που μπορεί να είναι εμφανής μόνο σε εξετάσεις κάμψης - έκτασης);
  - Υπάρχει προηγούμενο ιστορικό ακτινοβολίας (υποξείας ή βραδείας έναρξης ελλείμματα στα πλαίσια όψιμης μυελοπάθειας από ακτινοβολία);
  - Είναι στα αλήθεια μυελοπάθεια; Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται: διαταραχές του εγκεφάλου (παραοβελιαίο μηνιγγίωμα, θρόμβωση της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, αγγειακός παρκινσονισμός, κεντρική γεφυρική μυελινόλυση), γαγγλιοπάθεια (σύνδρομο Sjogren, τοξικότητα από βιταμίνη Β6, παρανεοπλασματικές

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 62

Seminars in Neurology
Volume 30, Number 1, Μαρτιος - Απριλιος 2010

διαταραχές) και διαταραχές των περιφερικών νεύρων (οξεία ή χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια).
- Υπάρχουν ενδείξεις επιπολής σιδήρωσης;
- Μήπως το αίτιο δεν είναι οργανικό;

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Both general neurologists and neurologists with a broad spectrum of subspecialty interests are often asked to evaluate patients with disorders of the spinal cord. Over the past decade, there have been significant advances in our understanding of a wide spectrum of immune-mediated, infectious, metabolic, hereditary, paraneoplastic, and compressive myelopathies. Advances have been made in the classification and management of spinal vascular malformations. Aortic reconstruction surgery has led to an increased incidence of spinal cord stroke. It is important to recognize a dural arteriovenous fistula as a cause of progressive myelopathy. In the past, noninfectious inflammatory myelopathies have frequently been categorized as idiopathic transverse myelitis. Advances in neuroimaging and discovery of a serum antibody marker, neuromyelitis optica-immunoglobulin G (NMO-IgG), have allowed more specific diagnoses, such as multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Abnormalities suggestive of demyelinating disease on brain magnetic resonance imaging (MRI) are known to be highly predictive of conversion to multiple sclerosis in a patient who presents with a transverse myelitis (“clinically isolated syndrome”). Acquired copper deficiency can cause a clinical picture that mimics the subacute combined degeneration seen with vitamin B12 deficiency. A history of bariatric surgery is commonly noted in patients with copper deficiency myelopathy. Genetics has advanced our understanding of the complex field of hereditary myelopathies. Three hereditary myelopathy phenotypes are recognized: predominantly cerebellar (e.g., Friedreich’s ataxia), predominantly motor (e.g., hereditary spastic paraparesis), and a leukodystrophy phenotype (e.g., adrenomyeloneuropathy). Evaluation of myelopathies when no abnormalities are seen on spinal cord imaging is a commonly encountered diagnostic challenge. This article presents some ‘‘clinical pearls’’ in the evaluation and management of spinal cord diseases in context of these recent developments.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Novy J, Carruzzo A, Maeder P, Bogousslavsky J. Spinal cord ischemia: clinical and imaging patterns, pathogenesis, and outcomes in 27 patients. Arch Neurol 2006;63(8):1113–1120
2. Masson C, Pruvo JP, Meder JF, et al. Spinal cord infarction: clinical and magnetic resonance imaging findings and short term outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(10):1431–1435
3. Atkinson JL, Miller GM, Krauss WE, et al. Clinical and radiographic features of dural arteriovenous fistula, a treatable cause of myelopathy. Mayo Clin Proc 2001;76(11):1120–1130
4. Kaplin AI, Krishnan C, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA. Diagnosis and management of acute myelopathies. Neurologist 2005;11:2–18
5. Krishnan C, Kaplin AI, Pardo CA, Kerr DA, Keswani SC. Demyelinating disorders: update on transverse myelitis. Curr Neurol Neurosci Rep 2006;6(3):236–243
6. Wingerchuk D. Infectious and inflammatory myelopathies. Continuum Lifelong Learning Neurol (Spinal Cord, Root, and Plexus Disorders) 2008;14(3):36–57
7. McKeon A, Lennon VA, Jacob A, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. Muscle Nerve 2009;39(1):87–90
8. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2007;6(9):805–815
9. Kumar N. Metabolic and toxic myelopathies. Continuum Lifelong Learning Neurol (Spinal Cord, Root, and Plexus Disorders) 2008;14(3):91–115
10. Kinsella LJ, Green R. ‘Anesthesia paresthetica’: nitrous oxide-induced cobalamin deficiency. Neurology 1995;45(8):1608–1610
11. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112(6):2214–2221
12. Singer MA, Lazaridis C, Nations SP, Wolfe GI. Reversible nitrous oxide-induced myeloneuropathy with pernicious anemia: case report and literature review. Muscle Nerve 2008;37(1):125–129
13. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). Mayo Clin Proc 2006;81(10):1371–1384
14. Nations SP, Boyer PJ, Love LA, et al. Denture cream: an unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. Neurology 2008;71(9):639–643
15. Henri-Bhargava A, Melmed C, Glikstein R, Schipper HM. Neurologic impairment due to vitamin E and copper deficiencies in celiac disease. Neurology 2008;71(11):860–861
16. Fink J. Hereditary myelopathies. Continuum Lifelong Learning Neurol (Spinal Cord, Root, and Plexus Disorders) 2008;14(3):58–70
17. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia. Curr Neurol Neurosci Rep 2006;6(1):65–76
18. Fink JK. Sporadically occurring neurologic disease: HSP genes and apparently sporadic spastic paraplegia. Neurology 2008;71(19):1468–1469
19. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:140–151
20. Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst SM, Geschwind DH. Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. Arch Neurol 2005;62(12):1865–1869
21. Fogelson JKW. Compressive and traumatic myelopathies. Continuum Lifelong Learning Neurol (Spinal Cord, Root, and Plexus Disorders) 2008;14(3):116–133
22. Darouiche RO. Spinal epidural abscess. N Engl J Med 2006; 355(19):2012–2020
23. Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. Semin Neurol 2008;28(1):105–120

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 63

Πολύτιμες Γνώσεις: Απώλεια Όρασης

PEARLS: VISUAL LOSS

Wayne T. Cornblath, M.D.[1]

Ο κλινικός γιατρός που αξιολογεί ασθενή με απώλεια όρασης αντιμετωπίζει μια μεγάλη αρχική διαφορική διάγνωση. Χρησιμοποιώντας μια συστηματική προσέγγιση για τη λήψη του ιστορικού της παρούσας νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ανασκόπησης των συστημάτων, της αντικειμενικής νευρολογικής εξέτασης και του ελέγχου που θα ακολουθήσει, μπορούν να αποφευχθούν αρκετές πιθανές παγίδες, ενώ μπορεί να παραχθεί ένας πιο βραχύς διαφοροδιαγνωστικός κατάλογος. Το άρθρο αυτό χρησιμοποιεί αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις για να παρουσιάσει μια ποικιλία πολύτιμων γνώσεων ως προς το ιστορικό, την αντικειμενική εξέταση και τον παρακλινικό έλεγχο, στη διάγνωση της αιτίας μια απώλειας όρασης.

Λέξεις-Κλειδιά: *Οπτική νευροπάθεια, οπτική νευρίτιδα, ισχαιμική οπτική νευροπάθεια, απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς, περιμετρία, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, σχετικό έλλειμμα προσαγωγού μοίρας της κόρης*

[Optic neuropathy, optic neuritis, ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, perimetry, giant cell arteritis, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, relative afferent pupillary defect]

Κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς με απώλεια όρασης, η λογική προσέγγιση και εστίαση σε μερικές «πολύτιμες γνώσεις» θα επιτρέψει στο γιατρό να φτάσει σωστή διάγνωση με ταχύτητα και ακρίβεια και να αποφύγει τις παγίδες. Το άρθρο αυτό καταρχήν ανασκοπεί τις πολύτιμες γνώσεις κατά τη διαδικασία λήψης του ιστορικού και ακολούθως παρουσιάζει τις πολύτιμες γνώσεις κατά την αντικειμενική εξέταση ενώ τέλος, ολοκληρώνεται με τις πολύτιμες γνώσεις που αφορούν τον παρακλινικό έλεγχο.

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Κατά τη λήψη του ιστορικού από ασθενή με απώλεια όρασης, ο γιατρός θα πρέπει να είναι ενήμερος για μερικά βασικά ζητήματα που δεν είναι πάντοτε αυτονόητα. Κατά πρώτο, είναι αναγκαίο να προσδιοριστεί εάν η απώλεια όρασης αφορά τον ένα ή τους δύο οφθαλμούς. Οι ασθενείς με ομώνυμη ημιανοψία συχνά αναφέρουν ότι η απώλεια όρασης τους εντοπίζεται μόνο στον ένα οφθαλμό. Έχουν πολύ καθαρή επίγνωση της απώλειας του κροταφικού ημιπεδίου, αλλά τυπικά δεν συνειδητοποιούν ότι και το ρινικό πεδίο στον αντίπλευρο οφθαλμό επίσης απουσιάζει, λόγο της αλληλοεπικάλυψης που υπάρχει με το άθικτο ρινικό πεδίο από τον άλλο οφθαλμό. Ακόμη και αν ο ίδιος ο ασθενής έχει ελέγξει μόνος του κάθε οφθαλμό του ξεχωριστά, συχνά δεν αναγνωρίζεται ότι λείπει από τον οφθαλμό το ρινικό ημιπεδίο.

• Το σύμπτωμα της απώλειας όρασης «στον ένα οφθαλ-

1 Departments of Ophthalmology and Visual Sciences and Neurology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.
Address for correspondence: Wayne T. Cornblath, M.D., Professor, Departments of Ophthalmology and Visual Sciences and Neurology, University of Michigan, 1000 Wall Street, Ann Arbor, MI 48105 (e-mail: wtc@med.umich.edu); reprints are not available from the author.
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:44–50. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.* *Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244997.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 64

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

μό» απαιτεί την υποβολή του ασθενούς σε προσεκτικές ερωτήσεις σχετικά με την απώλεια όρασης στον άλλο οφθαλμό, συμπεριλαμβανομένου του αιτήματος προς τον ασθενή να καλύψει με το χέρι το «κακό μάτι» του κατά τη διάρκεια λήψης του ιστορικού και να εκτιμήσει την όραση στο «καλό μάτι», καθώς οι ασθενείς με ομώνυμη ημιανοψία μπορεί να αναφέρουν μονόπλευρη απώλεια όρασης.

Η παροδική απώλεια όρασης αποτελεί συχνό σύμπτωμα και έχει δύο ευρείες κατηγορίες πιθανών διαγνώσεων: ισχαιμία και ημικρανιακά φαινόμενα. Η απόφαση του κατά πόσον μια παροδική απώλεια όρασης είναι ισχαιμικής ή ημικρανικής προέλευσης εναπόκειται κατά μεγάλο βαθμό στο εάν η απώλεια όρασης είναι θετικό ή αρνητικό φαινόμενο. Η ισχαιμική παροδική απώλεια όρασης είναι τυπικά ένα αρνητικό φαινόμενο ενώ η ημικρανική παροδική απώλεια όρασης είναι τυπικά θετικό φαινόμενο. Συχνά αναφερόμενα θετικά οπτικά φαινόμενα περιλαμβάνουν: το «μεσαιωνικό τείχος» (τειχωψία) [fortification spectra], τα χρώματα του ουρανίου τόξου, τις αστραπές και λάμψεις, την τρεμάμενη όραση [shimmering vision] παρόμοια με το φαινόμενο που προκαλείται από το θερμότητα στην άσφαλτο κατά το καλοκαίρι και τις γκρίζες ή λευκές κηλίδες στη όραση, παρόμοια με την αντανάκλαση των φώτων των αυτοκινήτων στην ομίχλη ή των φώτων του αεροπλάνου όταν περνά μέσα από σύννεφα. Η ημικρανία είναι ένα φαινόμενο που εδράζεται στο φλοιό και επομένως τα συμπτώματα είναι παρόντα σε αμφότερους τους οφθαλμούς. Ωστόσο, εξαιτίας του ότι τα οπτικά συμπτώματα της ημικρανίας εμφανίζονται με τους οφθαλμούς ανοιχτούς ή κλειστούς, ακόμη και άνθρωποι που εκπαιδεύονται στην αυτοπαρατήρηση θα έχουν δυσκολία να αποφασίσουν κατά πόσον τα θετικά φαινόμενα εμφανίστηκαν στον ένα ή στους δύο οφθαλμούς. Όταν ο ασθενής φαίνεται να περιγράφει αρνητικά οπτικά φαινόμενα, αλλά το ιστορικό του δεν είναι ξεκάθαρο, μπορεί να γίνει μια προσπάθεια για να αναπαραχθεί το επεισόδιο, χαμηλώνοντας τα φώτα του εξεταστικού δωματίου ή σβήνοντας τα εντελώς και ρωτώντας εάν αυτό που έγινε μοιάζει με την παρούσα κατάσταση. Η προσπάθεια αυτή μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα χρήσιμη.

- Όταν δίδεται ένα ιστορικό παροδικών οπτικών φαινομένων, η παροχή κοινών οπτικών εμπειριών προς σύγκριση μπορεί να βοηθήσει τον ασθενή να περιγράψει καλύτερα είτε τα θετικά είτε τα αρνητικά οπτικά φαινόμενα.

Όταν ένας ασθενής έχει εμφανίσει αιφνίδια έναρξη της απώλειας όρασης, θα πρέπει να διαλευκανθούν οι ακριβείς λεπτομέρειες για τις συνθήκες υπό τις οποίες έγινε το επεισόδιο. Εάν ο ασθενής αναφέρει: «την περασμένη Τρίτη έπαψα να βλέπω από το δεξί μάτι μου» οι ερωτήσεις που θα πρέπει να τεθούν είναι: «όταν για πρώτη φορά παρατηρήσατε ότι δεν βλέπατε τι δραστηριότητα είχατε; η απώλεια όρασης πώς ξεκίνησε, μήπως ξυπνήσατε με αυτήν; πως καταλάβατε ποιο μάτι είχε το πρόβλημα»; Χρειάζεται να γίνει μια διάκριση, με κριτικό τρόπο, μεταξύ της αιφνίδιας έναρξης απώλειας όρασης, σε αντιδιαστολή με την αιφνίδια ανακάλυψη της απώλειας όρασης, διότι η διαφορική διάγνωση αυτών των καταστάσεων είναι εντελώς διαφορετική

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ένας άντρας ηλικίας 45 ετών παραπέμφθηκε για αξιολόγηση λόγω δεξιάς οπτικής νευρίτιδας. Παρατήρησε την αιφνίδια έναρξη απώλειας της όρασής του κατά την προηγούμενη εβδομάδα. Όταν ερωτήθηκε πως ανακάλυψε την απώλεια όρασης, ανέφερε ότι καθώς οδηγούσε το ποδήλατο του, κοίταξε πάνω από το δεξιό ώμο του ώστε να δει πίσω του και συνειδητοποίησε ότι το δεξί του μάτι δεν έβλεπε καθόλου καλά. Κατά την εξέταση, εμφάνιζε δεξιά οπτική νευροπάθεια.

Όταν κοιτούσε πάνω από το δεξιό ώμο του, ο αριστερός οφθαλμός του κοιτούσε τη μύτη του και έτσι έβλεπε μόνο με το δεξιό οφθαλμό. Σε αντίθεση με την αιφνίδια έναρξη όραση, εδώ πρόκειται για την αιφνίδια ανακάλυψη μιας μονόπλευρης απώλειας όρασης όταν αυτή κατέστη όταν ο ασθενής κατέστη «μονόφθαλμος» με τυχαίο τρόπο. Ένα παρόμοιο παράδειγμα έχει να κάνει με έναν ασθενή ο οποίος οδηγούσε, όταν μπήκε κάποιο έντομο μέσα στο μάτι του. Καθώς το έτριβε, κατάλαβε ότι ο άλλος οφθαλμός είχε φτωχή όραση. Όταν υπάρχει μια συμπιεστικού τύπου οπτική νευροπάθεια (ο τελευταίος ασθενής εμφάνιζε σβάννωμα που συμπίεζε το οπτικό νευρο), ο ασθενής συχνά δεν είναι ενήμερος για τη βαθμιαία απώλεια όρασης του. Μόνο όταν θα συγκρίνει με άμεσο τρόπο την όραση από τους δύο οφθαλμούς, θα συνειδητοποιήσει ότι υπάρχει μεταβολή στην όραση του και θα υποθέσει ότι αυτό έγινε αιφνιδίως. Μια τυπική περιγραφή αιφνίδιας έναρξης απώλειας όρασης θα ήταν ο ασθενής που ξυπνά και διαπιστώνει με τα δύο μάτια του ότι υπάρχει κάποια μεταβολή της όρασης του. Ο ασθενής ακολούθως καλύπτει το κάθε μάτι του και σημειώνει π.χ. ότι το δεξιό είναι φυσιολογικό, ενώ το αριστερό έχει διαφορετική όραση.

- Ζητήστε από τον ασθενή να περιγράψει την ακριβή αλληλουχία συμβάντων όταν ανακάλυψε για πρώτη φορά την απώλεια όρασης, ώστε να γίνει διάκριση μεταξύ της αιφνίδιας έναρξης απώλειας όρασης έναντι της αιφνίδιας ανακάλυψης απώλειας όρασης. Ειδικότερα, ζητήστε από τον ασθενή να αναφέρει πιθανούς χειρισμούς ή δραστηριότητες που θα μπορούσαν με τυχαίο τρόπο να έχουν επιφέρει μονοφθάλμια όραση.

Ο χρόνος της απώλειας όρασης είναι επίσης σημαντι-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 65

κό στοιχείο. Η απώλεια όρασης σημειώνεται κατά την αφύπνιση ή σημειώθηκε κατά τη διάρκεια της ημέρας; Οι ασθενείς με ισχαιμική οπτική νευροπάθεια ή οπτική νευρίτιδα τυπικά αναφέρουν ότι η απώλεια όρασης εμφανίζεται κατά την αφύπνιση. Οι ασθενείς με ισχαιμικά συμβάματα από τον αμφιβληστροειδή, με απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς ή με απόφραξη αρτηριακού κλάδου του αμφιβληστροειδούς, θα αναφέρουν ότι η απώλεια όρασης εμφανίστηκε κάποια τυχαία ώρα μέσα στην ημέρα.

- Η ισχαιμική οπτική νευροπάθεια και η οπτική νευρίτιδα σημειώνονται για πρώτη φορά κατά την αφύπνιση, ενώ τα ισχαιμικά συμβάματα από τον αμφιβληστροειδή μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε ώρα της ημέρας.

Σε ασθενή με σύμπτωμα από τη όραση, είναι ουσιαστική σημασίας η λεπτομερής λήψη φαρμακολογικού ιστορικού. Αν και τυπικά θεωρούμε ότι τα πιθανότερα σχετιζόμενα στοιχεία είναι οι πρόσφατες μεταβολές στα φάρμακα που λαμβάνονται, υπάρχουν αρκετά φάρμακα που προκαλούν τοξική οπτική νευροπάθεια αρκετούς μήνες μετά από τη χρήση τους. Δύο συχνά παραδείγματα είναι η αμιοδαρόνη και η αιθαμβουτόλη.[1] Επιπρόσθετα, οι μεταβολές της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να καταστήσουν τοξική μια προηγουμένως αβλαβή δοσολογία ενός φαρμάκου. Η οπτική τοξικότητα από τη διγοξίνη μπορεί να αναπτυχθεί μετά από έτη χρήσης της χωρίς καμία μεταβολή στη δοσολογία και με επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.[2] Οι απότομες αυξήσεις στη φαρμακευτική αγωγή κατά της αρτηριακής υπέρτασης με συνοδό απότομη μείωση της αρτηριακής πίεσης έχουν συσχετιστεί με πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια μη αρτηριτιδικού τύπου.[3] Τέλος, ορισμένα φάρμακα κατά της ακμής που συσχετίζονται με το σύνδρομο ψευδο-όγκου του εγκεφάλου (καλοήθης ενδοκράνια υπέρταση) μπορεί συχνά να μην συμπεριλαμβάνονται στον κατάλογο φαρμάκων που θα αναφερθεί από τον ασθενή, διότι ο τελευταίος μπορεί να θεωρεί ότι το φάρμακο που λαμβάνει για την ακμή δεν αξίζει αναφοράς.[4,5]

- Όταν ανασκοπούμε τον κατάλογο φαρμάκων που λαμβάνονται από τον ασθενή, θα πρέπει να σιγουρευόμαστε ότι η δοσολογία, οι πρόσφατες μεταβολές της δοσολογίας, η διάρκεια της θεραπείας και τα ακριβή ονόματα των φαρμάκων καταγράφονται πλήρως. Μην αποδέχεστε την αναφορά «χάπι για την πίεση» ή «χάπι για την καρδιά». Ρωτήστε ειδικά σχετικά με οποιαδήποτε άλλα συνταγογραφούμενα φάρμακα (όπως φάρμακα κατά της ακμής ή αντισυλληπτικά), καθώς και για φάρμακα που λαμβάνονται άνευ ιατρικής συνταγής ή για συμπληρώματα.

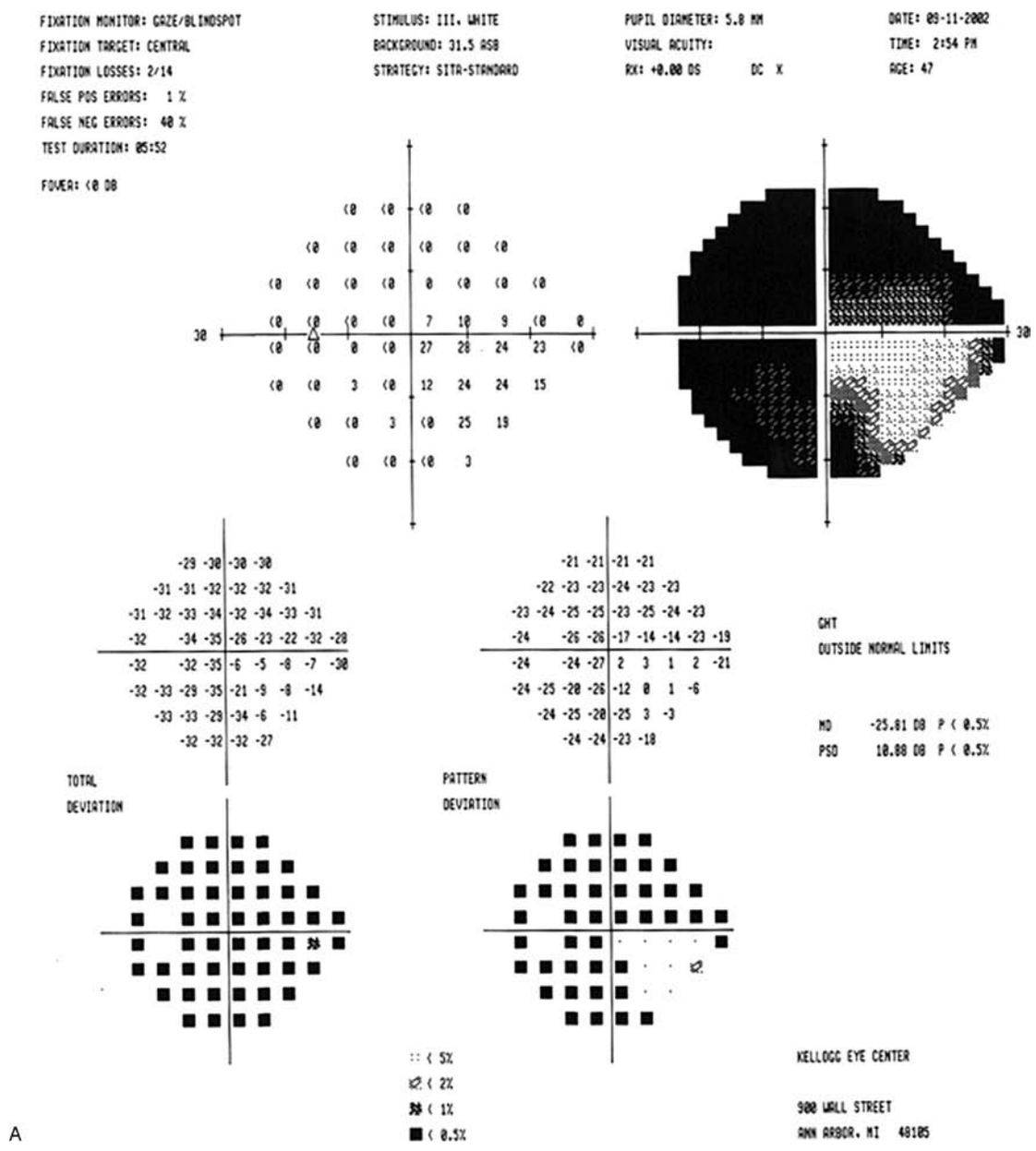
Η ανασκόπηση των συστημάτων συχνά θεωρείται ότι απαιτείται μόνο για λόγους μιας ολοκληρωμένης εξέτασης, αλλά χωρίς να έχει σχεδόν καμία χρησιμότητα. Ωστόσο, σε ασθενής με απώλεια όρασης, η ανασκόπηση των συστημάτων είναι σημαντική. Αρκετά συστηματικά συμπτώματα μπορεί να αποτελούν σημαντικά στοιχεία για την καθοδήγηση της διαγνωστικής διαδικασίας, αλλά ο ασθενής τυπικά δεν θα αναφέρει από μόνος του αυτά τα συμπτώματα, καθώς υποκειμενικά δεν βλέπει πώς μπορεί αυτά να συνδέονται με το πρόβλημα στην όρασή του. Τα δύο πεδία όπου τα συνοδά συστηματικά συμπτώματα είναι κρίσιμης σημασίας είναι: (1) συμπτώματα γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών με απώλεια όρασης και (2) συμπτώματα σχετιζόμενα με δυσλειτουργία της υπόφυσης σε ασθενή οποιασδήποτε ηλικίας με απώλεια όρασης. Όταν η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα αποτελεί μια πιθανότητα, η ανασκόπηση των συστημάτων θα πρέπει να περιλαμβάνει: εμφάνιση κεφαλαλγίας νέας έναρξης, ευαισθησία στη περιοχή του τριχωτού της κεφαλής, κοπωσιμότητα των μασητήρων (άλγος ή μυϊκή αδυναμία κατά τη μάσηση, ιδίως στις σκληρές τροφές), συμπτώματα ρευματικής πολυμυαλγίας, απώλεια σωματικού βάρους, κώφωση / κακουχία, πυρετό και νυχτερινές αφιδρώσεις.

Εικόνα 1. *Φωτογραφία από βυθοσκόπηση του δεξιού οφθαλμού, με οπή της ωχράς κηλίδας [macular hole].*

Όταν λογαριάζεται η πιθανότητα μιας διεργασίας που προσβάλει την περιοχή του οπτικού χιάσματος, θα πρέπει από τον ασθενή να ληφθούν οι εξής πληροφορίες: ακανόνιστη εμμηνορρυσία ή μη αναμενόμενη έναρξη εμμηνόπαυσης, μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας (σε άντρες ή σε γυναίκες),στυτική δυσλειτουργία, γαλακτόρροια (σε άντρες ή σε γυναίκες), μεταβολή στο μέγεθος της άκρας χειρός, στο μέγεθος των υποδημάτων ή στα χαρακτηριστικά του προσώπου και αίσθηση κρύου όταν όλοι οι άλλοι ζεσταίνονται.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 66

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010



Εικόνα 2. *Οπτικά πεδία Humphrey 24-2. (Α) Διάχυτο έλλειμμα στον αριστερό οφθαλμό.*

- Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα και η συμπίεση του οπτικού χιάσματος που σχετίζεται με βλάβες της υπόφυσης αποτελούν σημαντικά αίτια απώλειας όρασης και η λήψη προσεκτικού ιστορικού για τα σχετιζόμενα συμπτώματα που δεν έχουν να κάνουν με την όραση αποτελεί συχνά το κλειδί για να τεθεί η διάγνωση.

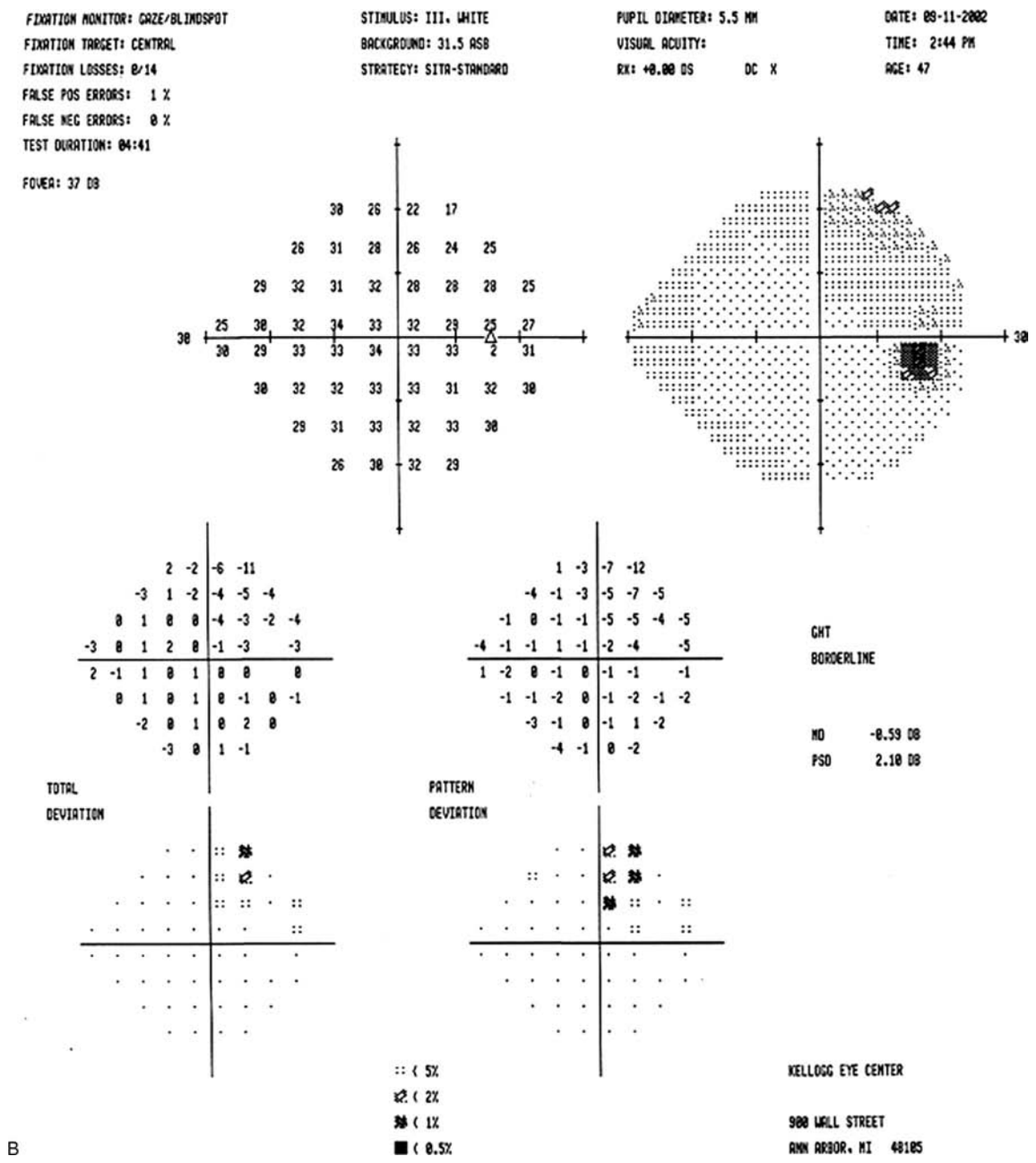
Αφότου έχετε ρωτήσει σχετικά με συστηματικά συμπτώματα της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας, μην ξεχνάτε ότι η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και χωρίς άλλα συμπτώματα, πέραν της απώλειας όρασης.

- Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα μπορεί να προκαλέσει απώλεια όρασης χωρίς άλλα συστηματικά συμπτώματα. Αυτό ονομάζεται «συγκαλυμμένη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα».

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Μετά από τη λήψη ενός πλήρους ιστορικού που λαμβά-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 67



Εικόνα 2 (συνέχεια). *(Β) Δεξιός οφθαλμός με έλλειμμα ημιανοπτικού τύπου από το άνω κροταφικό πεδίο.*

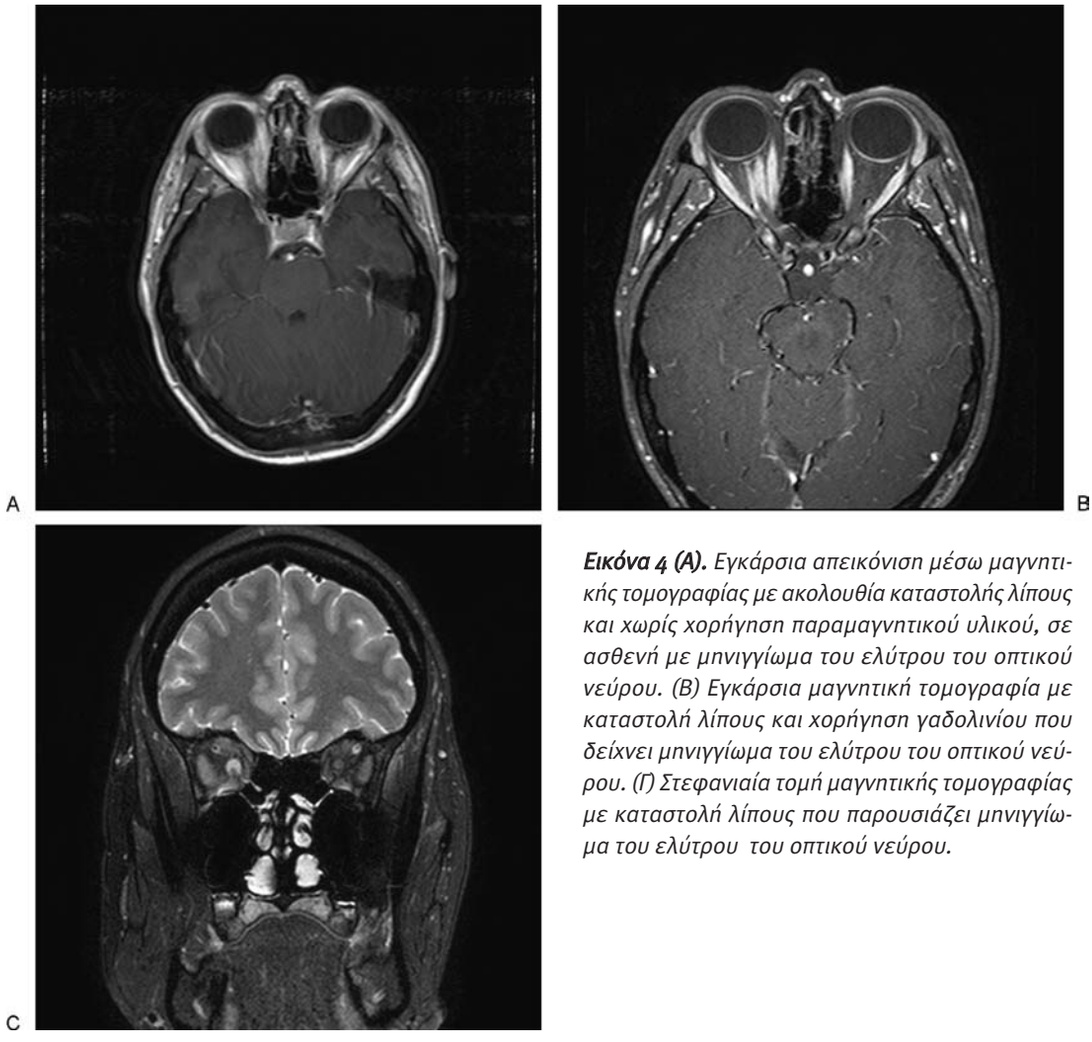
νει υπόψιν τις πολύτιμες γνώσεις που συζητούνται παραπάνω, έρχεται η ώρα για την εξέταση του ασθενούς χρησιμοποιώντας μεθόδους που θα αποφύγουν πρόσθετες παγίδες. Η αξιολόγηση ενός ασθενούς με μονόπλευρη απώλεια όρασης περιλαμβάνει έναν μακρύ κατάλογο πιθανοτήτων:

1. Διαθλαστικές ανωμαλίες
2. Ανωμαλίες της διαθλαστικής συσκευής (διαταραχές του κερατοειδούς, διαταραχές της διαύγειας του φακού, διαταραχές της διαύγειας του υαλοειδούς σώματος)
3. Βλάβες του αμφιβληστροειδούς ή της ωχράς κηλίδας
4. Οπτική νευροπάθεια
5. Λειτουργική απώλεια όρασης
6. Αμβλυωπία

Ωστόσο, από τον παραπάνω πιθανώς εξαντλητικό για το νευρολόγο κατάλογο, ο τελευταίος θα πρέπει κυρίως

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 68

Εικόνα 3. *(Α) Φωτογραφία οφθαλμοσκόπησης από το δεξιό οφθαλμό με μαλακό εξίδρωμα προς τα κροταφικά και άνω του οπτικού δίσκου. (Β) Φωτογραφία από βυθοσκόπηση του αριστερού οφθαλμού που παρουσιάζει οίδημα του οπτικού δίσκου.*



Εικόνα 4 (Α). *Εγκάρσια απεικόνιση μέσω μαγνητικής τομογραφίας με ακολουθία καταστολής λίπους και χωρίς χορήγηση παραμαγνητικού υλικού, σε ασθενή με μηνιγγίωμα του ελύτρου του οπτικού νεύρου. (Β) Εγκάρσια μαγνητική τομογραφία με καταστολή λίπους και χορήγηση γαδολινίου που δείχνει μηνιγγίωμα του ελύτρου του οπτικού νεύρου. (Γ) Στεφανιαία τομή μαγνητικής τομογραφίας με καταστολή λίπους που παρουσιάζει μηνιγγίωμα του ελύτρου του οπτικού νεύρου.*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:19 PM Page 69

να ενδιαφερθεί για το εάν η απώλεια όρασης προέρχεται από οπτική νευροπάθεια (νευροπάθεια του οπτικού νεύρου). Προκειμένου να ξεχωρίσει κανείς γρήγορα την οπτική νευροπάθεια από τα άλλα αιτία μονόπλευρης απώλειας όρασης, ο ασθενής θα πρέπει να εξεταστεί για την παρουσία σχετικού ελλείμματος της προσαγωγού μοίρας του φωτοκινητικού αντανακλαστικού της κόρης [relative afferent pupillary defect: RAPD]. Η RAPD είναι παρούσα στη μονόπλευρη ή στην ασύμμετρη οπτική νευροπάθεια. Όταν η οπτική νευροπάθεια είναι αμφοτερόπλευρη και συμμετρική δεν θα εμφανίζεται RAPD. Ένα διαθλαστικό σφάλμα δεν θα προκαλεί RAPD. Οι ανωμαλίες της διαθλαστικής συσκευής δεν θα προκαλούν RAPD, εκτός από την οξεία και πολύ μεγάλη αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος (τέτοια ώστε να εμποδίζει τη θέαση του οπτικού δίσκου κατά την οφθαλμοσκόπηση), ακόμη όμως και σε αυτή την περίπτωση, η RAPD θα είναι μόνο παροδική, υποχωρώντας μέσα σε λίγες ημέρες. Οι περισσότερες ανωμαλίες του αμφιβληστροειδούς δεν θα προκαλέσουν RAPD, με τις μόνες εξαιρέσεις να είναι η απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς και η πλήρης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Ως προς όλες τις πρακτικές πλευρές, η αμβλυωπία δεν προκαλεί RAPD.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Μια γυναίκα ηλικίας 60 ετών με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισε απώλεια όρασης στο δεξιό οφθαλμό. Η αντικειμενική εξέταση έδειξε φυσιολογική αντιδραστικότητα της κόρης στο φως, χωρίς δυσλειτουργία της προσαγωγού μοίρας. Η βυθοσκόπηση, κατόπιν μυδρίασης, έδειξε μια οπή της ωχράς κηλίδας (Εικόνα 1).

- Η παρουσία RAPD επιβεβαιώνει την παρουσία μονόπλευρης ή ασύμμετρης οπτικής νευροπάθειας. Αντίστροφα, η απουσία RAPD επιβεβαιώνει την απουσία μονόπλευρης ή ασύμμετρης οπτικής νευροπάθειας.

Η απώλεια όρασης στον ένα οφθαλμό, ακόμη και όταν εμφανίζεται RAPD σε αυτό τον οφθαλμό, απαιτεί την προσεκτική εξέταση και του άλλου, ιδιαίτερα με αυτοματοποιημένη περιμετρία, ώστε να προσδιοριστεί το διάγραμμα της απώλειας όρασης. Ακόμα και όταν από τον ασθενή ζητηθεί η εναλλακτική κάλυψη κάθε οφθαλμού και ο αντίστοιχος έλεγχος, μπορεί να συνυπάρχει απώλεια όρασης στον ασυμπτωματικό οφθαλμό, κάτι που ιδιαίτερα σχετίζεται με μόλις υποσημαινόμενες μεταβολές των οπτικών πεδίων.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ένας άντρας ηλικίας 40 ετών παραπέμφθηκε για αξιολόγηση οπισθοβολβικής νευρίτιδας. Είχε παρατηρήσει για μία εβδομάδα άλγος στους οφθαλμούς, ενώ από 4 ημερών είχε εμφανίσει απώλεια όρασης στον αριστερό οφθαλμό του. Η αντικειμενική εξέταση έδειξε οπτική οξύτητα 20 / 100 στον αριστερό οφθαλμό και αριστερή RAPD. Η προσεκτική όμως εξέταση των οπτικών πεδίων έδειξε ένα έλλειμμα του άνω κροταφικού πεδίου στο δεξιό οφθαλμό (Εικόνα 2).

Η αντικειμενική εξέταση του «φυσιολογικού» οφθαλμού στην παραπάνω περίπτωση έδειξε ένα ασυμπτωματικό έλλειμμα του κροταφικού οπτικού πεδίου, το οποίο, σε συνδυασμό με την οπτική νευροπάθεια στον άλλο οφθαλμό, είναι διαγνωστικό, ενός «οπτικού σκοτώματος της συμβολής»: έλλειμμα κροταφικού οπτικού πεδίου στο δεξιό οφθαλμό και οπτική νευροπάθεια στον αριστερό οφθαλμό από βλάβη στη συμβολή μεταξύ αριστερού οπτικού νεύρου και χιάσματος). Ανασκοπώντας το ιστορικό του, το άλγος του οφθαλμού δεν επιδεινωνόταν με τις οφθαλμικές κινήσεις, όπως θα ανέμενε κανείς στην οπτική νευρίτιδα. Η απεικόνιση του τουρκικού εφιππίου αποκάλυψε την παρουσία αιμορραγίας στην υπόφυση.[6]

- Η εξέταση του συμπτωματικού ή «φυσιολογικού» οφθαλμού σε ασθενή που αναφέρει μονόπλευρη απώλεια της όρασης προσδιορίζει την πλήρη έκταση της απώλειας όρασης και εντοπίζει τη βλάβη. Κατά παρόμοιο τρόπο, η λεπτομερής εξέταση της όρασης στον οφθαλμό που κλινικά δεν συμμετέχει στα συμπτώματα μπορεί να αναδείξει σημεία μιας συστηματικής νόσου.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ένας άντρας ηλικίας 84 ετών παραπονέθηκε για οξεία, σοβαρή απώλεια όρασης στον αριστερό οφθαλμό του. Η προσεκτική ανασκόπηση των συστημάτων αποκάλυψε ότι δεν υπήρχαν συμπτώματα συμβατά με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Ο αριστερός οφθαλμός είχε ικανότητα όρασης σε επίπεδο μέτρησης δακτύλων μόνο. Ο δεξιός οφθαλμός παρουσίαζε οπτική οξύτητα 20 / 20, με φυσιολογική εξέταση αυτοματοποιημένης περιμετρίας. Στη βυθοσκόπηση κατόπιν μυδρίασης, ο αριστερός οφθαλμός παρουσίαζε οίδημα του οπτικού νεύρου, ενώ ο δεξιός οφθαλμός εμφάνιζε ένα μαλακό εξίδρωμα (Εικόνα 3).

Τα μαλακά εξιδρώματα, που αντιστοιχούν σε έμφρακτα του στρώματος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς, τυπικά είναι ασυμπτωματικά και υποδηλώνουν μια πιο συστηματική αγγειακή διεργασία, όπως είναι η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.[7]

- Μια πλήρης εξέταση του ασυμπτωματικού οφθαλμού μπορεί να αναδείξει ευρήματα που υποδηλώνουν συστηματική νόσο.

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Μετά από τη λήψη του ιστορικού και την αντικειμενική εξέταση, συχνά παραγγέλλονται πρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις, απεικονιστικές εξετάσεις ή βιοψίες. Εδώ, ο για-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 70

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

τρός που δεν είναι σχετικά γνώστης του αντικειμένου μπορεί να πέσει σε καινούργιες παγίδες.

Κατά την αξιολόγηση ασθενούς για γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) είναι μια ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση. Ωστόσο, έως και το 24% των ασθενών με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα μπορεί να εμφανίζουν φυσιολογική ΤΚΕ. Η προσθήκη της μέτρησης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στις εργαστηριακές εξετάσεις αυξάνει τις πιθανότητες επίτευξης σωστής διάγνωσης.[8]

- Κατά την αξιολόγηση της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας θα πρέπει να παραγγέλλονται τόσο η ΤΚΕ όσο και η CRP. Εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο η μία εξέταση, επιλέξτε την CRP.

Στην περίπτωση που η ΤΚΕ και η CRP έχουν βρεθεί αυξημένες, παραγγέλλεται βιοψία της κροταφικής αρτηρίας ώστε να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. Εδώ, υπάρχουν δυο παγίδες. Η πρώτη, ότι το 1 έως 3 % των ασθενών με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα μπορεί να εμφανίζει αρνητικό αποτέλεσμα βιοψίας στη μια πλευρά, αλλά θετικό στην άλλη.[9] Όταν λοιπόν υπάρχει υψηλός δείκτης κλινικο-εργαστηριακής υποψίας, θα ζητηθεί η διενέργεια βιοψίας και στην άλλη πλευρά. Δεύτερο, εξαιτίας της πιθανότητας να χαθούν κάποιες βλάβες, η βιοψία θα πρέπει να περιλαμβάνει επαρκές μήκος ιστού, ο οποίος θα πρέπει να τύχει της κατάλληλης επεξεργασίας. Έχει προταθεί ως ελάχιστο μήκος αυτό των 1ο χιλιοστών, ενώ το δείγμα της βιοψίας θα πρέπει να υποστεί επεξεργασία με πολλαπλές τομές ώστε να αποφευχθεί η παράβλεψη κάποιας βλάβης.[10]

Σε κάθε εργαστήριο, θα πρέπει να υπάρχει συνεννόηση, με το μορφή πρωτοκόλλου, της διαδικασίας που ακολουθεί ο παθολογοανατόμος, ώστε να προσδιορίζεται ο τρόπος επεξεργασίας των δειγμάτων.

- Ένα δείγμα με ελάχιστο μήκος 1ο χιλιοστών θα πρέπει να ληφθεί και να γίνει αντικείμενο επαρκούς επεξεργασίας κατά τη βιοψία κροταφικής αρτηρίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, απαιτείται και μια δεύτερη βιοψία από την άλλη πλευρά.

Εφόσον κριθεί ότι είναι απαραίτητος ο νευροαπεικονιστικός έλεγχος, υπάρχουν ορισμένες πρόσθετες παγίδες. Θα πρέπει να ζητηθεί ο κατάλληλος νευροαπεικονιστικός έλεγχος. Η μαγνητική τομογραφία οφθαλμικού κόγχου περιλαμβάνει τις στεφανιαίες και εγκάρσιες λεπτές τομές, με ακολουθία καταστολής λίπους, στον εγκέφαλο, ενώ η απλή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου δεν περιλαμβάνει τέτοιες τομές. Η χρήση γαδολινίου μπορεί επίσης να αυξήσει τη διαγνωστική ευαισθησία.[11] Ένα μηνιγγίωμα του ελύτρου του οπτικού νεύρου ίσως δεν καταστεί ορατό μέσα στο περικογχικό λίπος, εάν πραγματοποιηθεί MRI χωρίς καταστολή λίπους και χωρίς γαδολίνιο (Εικόνα 4). Όταν υπάρχει η υποψία οπτικής νευροπάθειας, θα απαιτηθεί μια λεπτομερής εξέταση των κόγχων με καταστολή λίπους και χορήγηση παραμαγνητικού υλικού.

- Θα πρέπει να ζητηθεί ο νευροαπεικονιστικός έλεγχος που κρίνεται κατάλληλος για την περιοχή και για την υποτιθέμενη διάγνωση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

The clinician who is evaluating a patient with visual loss faces a large initial differential diagnosis. By taking a systematic approach to the history of the present illness, including reviewing systems, examination, and subsequent testing, several potential pitfalls will be avoided, and a brief differential diagnosis list can be generated. This article uses illustrative cases to present a variety of history, examination, and testing pearls for diagnosing the source of visual loss.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Paul H. Phillips' toxic and deficiency optic neuropathies. In: Miller NR, Newman NJ, Biousse V, Kerrison JB, eds. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. 6th ed. Philadelphia,PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:447–463
2. Wolin MJ. Digoxin visual toxicity with therapeutic blood levels of digoxin. Am J Ophthalmol 1998;125(3):406–407
3. Hayreh SS. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. Curr Opin Ophthalmol 1999;10(6):474–482
4. Chiu AM, Chuenkongkaew WL, Cornblath WT, et al. Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. Am J Ophthalmol 1998;126(1):116–121
5. Friedman DI, Gordon LK, Egan RA, et al. Doxycycline and intracranial hypertension. Neurology 2004;62(12):2297–2299
6. David NJ. Pituitary apoplexy goes to the bar: litigation for delayed diagnosis, deficient vision, and death. J Neuroophthalmol 2006;26(2):128–133
7. Melberg NS, Grand MG, Dieckert JP, et al. Cotton-wool spots and the early diagnosis of giant cell arteritis. Ophthalmology 1995;102(11):1611–1614
8. Parikh M, Miller NR, Lee AG, et al. Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proven giant cell arteritis. Ophthalmology 2006;113(10): 1842–1845
9. Hall S, Persellin S, Lie JT, O'Brien PC, Kurland LT, Hunder GG. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. Lancet 1983;2(8361):1217–1220
10. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Ann Intern Med 2003;139(6):505–515
11. Wolintz RJ, Trobe JD, Cornblath WT, Gebarski SS, Mark AS, Kolsky MP. Common errors in the use of magnetic resonance imaging for neuro-ophthalmic diagnosis. Surv Ophthalmol 2000;45(2):107–114

Πολύτιμες Γνώσεις: Νυσταγμός

PEARLS: NYSTAGMUS

Janet C. Rucker, M.D.[1]

Ο νυσταγμός είναι μια απρόκλητη επαναληπτική κίνηση των οφθαλμών που προκαλείται από βραδείες μετατοπίσεις τους. Η κλινική αξιολόγηση του νυσταγμού απαιτεί εξοικείωση με τις λειτουργικές κατηγορίες οφθαλμικών κινήσεων, με τους τύπους επίκτητου νυσταγμού και με τη διαφορική διάγνωση του κάθε τύπου, καθώς και την ικανότητα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ του επίκτητου νυσταγμού και του βρεφικού νυσταγμού, καθώς και των σακκαδικών παρεμβολών.

Λέξεις - Κλειδιά: *Νυσταγμός, ταλαντοψία, σακκαδικές παρεμβολές*
[Nystagmus, oscillopsia, saccadic intrusions]

Ο νυσταγμός ορίζεται ως μια απρόκλητη επαναληπτική παλινδρομική κίνηση των οφθαλμών που προκαλείται από βραδείες μετατοπίσεις τους από την επιθυμητή θέση τους. Το οπτικό αντίστοιχο της επακόλουθης υπέρμετρης κίνησης της ωχράς κηλίδας είναι μια αίσθηση μετακίνησης των οπτικών αντικειμένων, η οποία ονομάζεται «ταλαντοψία». Η κλινική αξιολόγηση του νυσταγμού απαιτεί εξοικείωση με τις λειτουργικές κατηγορίες οφθαλμικών κινήσεων, με τους τύπου επίκτητου νυσταγμού και με τη διαφορική διάγνωση των συνηθισμένων εντοπίσεων μιας βλάβης, καθώς και των αιτίων για κάθε τύπο (Πίνακας 1), καθώς και την κλινική ικανότητα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ επίκτητου και βρεφικού νυσταγμού (με έναρξη κατά τη βρεφική ηλικία, που επισήμως ονομάζεται «συγγενής νυσταγμός»), καθώς και από άλλους τύπους παθολογικών απρόκλητων οφθαλμικών κινήσεων (όπως οι σακκαδικές παρεμβολές [saccadic intrusions]). Οι λειτουργικές κατηγορίες οφθαλμικών κινήσεων περιλαμβάνουν τις κινήσεις παρακολούθησης [smooth pursuit], τις σακκαδικές κινήσεις [saccades], τη συζυγή κινητικότητα [vergence], τον οπτοκινητικό νυσταγμό και τις αιθουσαίες κινήσεις των οφθαλμών [vestibular eye movements]. Μια πλήρης συζήτηση αυτών των οφθαλμικών κινήσεων και του τρόπου με τον οποίο κάθε διαταραχή μπορεί να σχετίζεται με παθολογικό επίκτητο νυσταγμό ξεφεύγει από τους σκοπούς αυτού του άρθρου, αλλά μπορεί να βρεθεί σε πηγές που καλύπτουν εμπεριστατωμένα το θέμα του νυσταγμού.[1,2] Ο ακριβής χαρακτηρισμός του τύπου του νυσταγμού και η διάκριση μεταξύ χαρακτηριστικών του επίκτητου έναντι του βρεφικού νυσταγμού συχνά απαιτεί ποσοτικές καταγραφές της οφθαλμικής κινητικότητας. Ωστόσο, το άρθρο αυτό επικεντρώνεται στην αξιολόγηση παρά την κλίνη, στο ιστορικό και στην αντικειμενική νευρολογική εξέταση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΟΛΥΤΙΜΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

- Υπάρχουν δύο τύποι επίκτητου νυσταγμού: ο διφασικός νυσταγμός [jerk] και ο εκκρεμοειδής νυσταγμός [pendular]. Ο διφασικός νυσταγμός συνίσταται σε επαναλαμβανόμενες βραδείες μετατοπίσεις των οφθαλμών που ακολουθούνται από διορθωτικές ταχείες κινήσεις προς την αντίθετη κατεύθυνση. Ο εκκρεμοειδής νυσταγμός συνίσταται σε βραδείες ταλαντώσεις χωρίς να υπάρχει ταχύ διορθωτικό συστατικό. Αμφότεροι οι

1 Departments of Neurology and Ophthalmology, The Mount Sinai Medical Center, New York, New York.
Address for correspondence and reprint requests: Janet C. Rucker, M.D., Associate Professor, Departments of Neurology and Ophthalmology, The Mount Sinai Medical Center, One Gustave L. Levy Place, Box 1052, New York, NY 10029 (e-mail: janet.rucker@mssm.edu).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:51–53. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244994.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 72

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

Πίνακας 1. Συχνοί τύποι επίκτητου νυσταγμού αι τυπικές εντοπίσεις της βλάβης ή αιτίες

Νυσταγμός επαγόμενος από τη θέση του βλέμματος
Φυσιολογικός
Παθολογικός
Φάρμακα (αντιεπιληπτικά, ηρεμιστικά)
Αλκοόλ
Δομικές βλάβες στο νευρωνικό μηχανισμό διατήρησης του βλέμματος [gaze-holding]
Νυσταγμός δευτεροπαθής απώλειας όρασης
Νόσος του οπτικού νεύρου (συνήθως απομυελινωτική, οπότε ο νυσταγμός είναι συνήθως εκκρεμοειδής)
Νόσος του αμφιβληστροειδούς (ο νυσταγμός είναι συχνά διφασικός)
Επίκτητος εκκρεμοειδής νυσταγμός
Νοσήματα της μυελίνης του κεντρικού νευρικού συστήματος
Πολλαπλή σκλήρυνση
Νόσος Pelizaeus Merzbacher
Κατάχρηση τολουένης
Οφθαλμοϋπερώιος τρόμος [oculopalatal tremor] (η κυριαρχία κάθετου νυσταγμού είναι πιο συχνή)
Νόσος του Whipple (νυσταγμός σύγκλισης - απόκλισης των οφθαλμών)
Αιθουσαίος νυσταγμός
Περιφερικός
Κεντρικός
Νυσταγμός που χτυπά προς τα κάτω
Βλάβες της παρεγκεφαλίδας ή της κρανιοαυχενικής συμβολής
Φάρμακα (αντιεπιληπτικά, αλκοόλ, λίθιο)
Νυσταγμός που χτυπά προς τα άνω
Βλάβες του προμήκους -λιγότερο συχνά της παρεγκεφαλίδας ή του μεσεγκεφάλου
Στροφικός νυσταγμός
Περιοδικός εναλλασσόμενος νυσταγμός
Βλάβες του οζίου της παρεγκεφαλίδας και της παρεγκεφαλιδικής σταφυλής
Νυσταγμός τύπου τραμπάλας [see-saw]
Βλάβες του μεσεγκεφάλου ή της υπερεφιππιακής περιοχής
Εκούσιος «νυσταγμός» (πιο τυπικά, εκούσια ξεσπάσματα μικρών σακκαδικών ταλαντώσεων)

τύποι μπορεί να έχουν οριζόντιο, κάθετο ή/και στροφικό συστατικό.

- Αν και η βραδεία φάση του διφασικού νυσταγμού είναι που αποτελεί το παθολογικό στοιχείο του, ο νυσταγμός ονομάζεται σύμφωνα με την κατεύθυνση της ταχείας φάσης (δηλαδή, ο νυσταγμός που χτυπά προς τα δεξιά προκαλείται από τις παθολογικές βραδείες μετατοπίσεις των οφθαλμών προς την αριστερή πλευρά του ασθενούς με τη διορθωτική ταχεία φάση προς τα δεξιά).
- Δεν είναι όλοι οι επίκτητοι νυσταγμοί παθολογικοί. Ο επαγόμενος από την ακραία θέση του βλέμματος νυσταγμός [gaze-evoked nystagmus] είναι ένα επίκτητος διφασικός νυσταγμός που εμφανίζεται μόνο στις πολύ έκκεντρες θέσεις του βλέμματος. Μπορεί να είναι φυσιολογικός ή παθολογικός. Ο φυσιολογικός διφασικός νυσταγμός τυπικά εμφανίζεται μόνο στην ακραία δεξιά ή αριστερή ή οριζόντια θέση του βλέμματος, υποχωρεί όταν ο οφθαλμός μετακινηθεί προς μια λιγότερο ακραία θέση, δεν διαρκεί επί πολύ και έχει μικρό ύψος και υψηλή συχνότητα (μικρές και ταχείες κινήσεις). Ο παθολογικός επαγόμενος από τη θέση του βλέμματος νυσταγμός, αντίθετα, είναι διατηρούμενος, έχει μεγαλύτερο ύψος και μπορεί να είναι παρών και σε κάθετες θέσεις του βλέμματος (συνηθέστερα στην άνω θέση και σπανιότερα στη κάτω θέση).
- Η διάγνωση του βρεφικού νυσταγμού συνήθως τίθεται κατά τη βρεφική ηλικία, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί σε ενήλικες.[3]

ΠΟΛΥΤΙΜΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Η χρονιότητα του νυσταγμού αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό που λαμβάνεται από το ιστορικό. Ένα νυσταγμός που διαρκεί από μακρού, ιδίως εάν έχει παρατηρηθεί και κατά την παιδική ηλικία, μπορεί να υποδηλώνει βρεφικό νυσταγμό, παρά έναν παθολογικό και επίκτητο νυσταγμό. Ο χρόνος έναρξης ενός επίκτητου νυσταγμού μπορεί να υποδηλώνει την υποκείμενη αιτιολογία του. Ένα παράδειγμα αυτού είναι η έναρξη κάθετου εκκρεμοειδούς νυσταγμού, εντός εβδομάδων ή μηνών μετά από ένα οξύ έμφρακτο του οπίσθιου εγκεφαλικού βόθρου. Σε αυτό το σενάριο, ο εξεταστής θα πρέπει να υποπτευθεί την ύπαρξη οφθαλμο-υπερώιου τρόμου και να εξετάσει την υπερώα για κινήσεις που συγχρονίζονται με το νυσταγμό καθώς και να διενεργήσει μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου προκειμένου να διαπιστώσει αυξημένη ένταση σήματος στην ακολουθία T2 καθώς και υπερτροφία, στην περιοχή της κάτω ελαίας.[4]
- Οι επιπτώσεις του νυσταγμού για την όραση μπορεί να βοηθήσουν διαγνωστικά, ως προς το ότι οι ασθενείς με επίκτητο νυσταγμό, ιδίως όταν ο τύπος του νυσταγμού έχει να κάνει με εμφάνιση του κατά την κεντρική θέση του βλέμματος, τείνει να έχουν το βίωμα της ταλαντοψίας. Οι ασθενείς με βρεφικό νυσταγμό δεν αναφέρουν ταλαντοψία ή αναφέρουν ταλαντοψία σε πολύ μικρό βαθμό.
- Η παρουσία συσχετιζόμενων νευρολογικών συμπτωμά-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 73

των και σημείων συχνά ταυτοποιεί την αιτιολογία του νυσταγμού. Ορισμένα παραδείγματα είναι:

- Νυσταγμός αξίας έναρξης που συνοδεύεται από ημιπάρεση, δυσαρθρία και διπλωπία υποδηλώνει έμφρακτο του στελέχους.
- Η οξεία έναρξη επαγόμενου από τη θέση του βλέμματος νυσταγμού ή νυσταγμού που χτυπά προς τα άνω, με συνοδό σύγχυση και παρεγκεφαλιδική αταξία, υποδηλώνει εγκεφαλοπάθεια του Wernicke.
- Ο χρόνιος νυσταγμός που χτυπά προ τα κάνω με βραδέως προϊούσα αταξία μπορεί να υποδηλώνει νωτιαιο-παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, δυσπλασία Chiari ή τοξίκωση από λίθιο.
- Οποιοσδήποτε τύπος επίκτητου νυσταγμού σε συνθήκες πολυεστιακής και υποτροπιάζουσας νευρολογικής νόσου υποδηλώνει πολλαπλή σκλήρυνση.

ΠΟΛΥΤΙΜΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Η παρουσία ή απουσία στροφής ή απόκλισης της κεφαλής κατά την ηρεμία θα πρέπει να σημειώνεται (καθώς και να διερευνάται μέσα από το ιστορικό). Η επιθεώρηση παλιών φωτογραφιών μπορεί να προσφέρει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια κάποιας παθολογικής θέσης της κεφαλής. Ένα συχνό χαρακτηριστικό του βρεφικού νυσταγμού είναι η παρουσία μιας «νεκράς θέσης», δηλαδή μιας θέσης του βλέμματος κατά την οποία ο νυσταγμός ελαχιστοποιείται ή εξαφανίζεται. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενής με βρεφικό νυσταγμό μπορεί να υιοθετήσουν μια θέση στροφής η απόκλισης της κεφαλής ώστε οι οφθαλμοί τους να βρίσκονται στη νεκρά θέση.[5] Αντίστροφα, ο επίκτητος νυσταγμός δεν συσχετίζεται με ύπαρξη νεκράς θέσης και επομένως είναι λιγότερο πιθανό να συσχετίζεται και με απόκλιση της κεφαλής. Ένα πρόσθετο ενδεικτικό στοιχείο που υποδηλώνει βρεφικό νυσταγμό είναι η παρουσία ταλαντώσεων της κεφαλής, αν και κατά περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν παλινδρομικές κινήσεις της κεφαλής στα πλαίσια επίκτητων παθήσεων όπως είναι η πολλαπλή σκλήρυνση.
- Η πλήρης αντικειμενική εξέταση του οπτικού συστήματος μπορεί να προσφέρει χρήσιμες ενδείξεις ως προς τη αιτία του νυσταγμού. Ο εκκρεμοειδής νυσταγμός σε ορισμένες περιπτώσεις είναι άμεσο επακόλουθο μιας απώλειας της όρασης, συχνά στα πλαίσια απομυελινωτικής νόσου του οπτικού νεύρου.[6,7] Ο διφασικός νυσταγμός μπορεί να εμφανιστεί σε συνθήκες νόσου του αμφιβληστροειδούς.[8]
- Ο προσδιορισμός των μεταβολών στο εύρος και στη συχνότητα του νυσταγμού στις διαφορές θέσεις του βλέμματος, τόσο όταν το βλέμμα επικεντρώνεται σε απόσταση όσο και σε κοντινές θέσεις, είναι ουσιώδους σημασίας. Τόσο ο νυσταγμός περιφερικού αιθουσαίου τύπου όσο και ο νυσταγμός κεντρικού αιθουσαίου τύπου (για παράδειγμα, νυσταγμός που χτυπά προς τα κάτω και νυσταγμός που χτυπά προς τα άνω) τείνουν να επιδεινώνονται (δηλαδή το εύρος τους να αυξάνεται) όταν ο ασθενής στρίβει το βλέμμα προς την κατεύθυνση της ταχείας φάσης. Η επιδείνωση ενός διφασικού νυσταγμού που χτυπά προς τα κάτω όταν το βλέμμα στρέφεται προς τα κάτω (και ιδιαίτερα όταν στρέφεται προς τα κάτω και πλαγίως) βοηθά στην επιβεβαίωση του ότι πρόκειται για νυσταγμό που χτυπά προς τα κάτω. Ένας νυσταγμός που επάγεται από τη θέση του βλέμματος θα είναι παρών μόνο στις έκκεντρες θέσεις του βλέμματος. Ο βρεφικός νυσταγμός τείνει να διατηρεί τα χαρακτηριστικά του ανεξάρτητα από την κατεύθυνση του βλέμματος (για παράδειγμα ένας οριζόντιος βρεφικός νυσταγμός παραμένει οριζόντιος κατά την άνω θέση του βλέμματος), χαρακτηριστικό που δεν είναι τυπικό ενός επίκτητου νυσταγμού.
- Η καθήλωση του βλέμματος καταστέλλει τον αιθουσαίο νυσταγμό αλλά συνήθως δεν καταστέλλει τις άλλες μορφές νυσταγμού. Η υποχώρηση που προκαλεί η καθήλωση του βλέμματος αξιολογείται καλύτερα παρά την κλίνη με τον εξεταστή να παρατηρεί τη μια ωχρά κηλίδα για την εμφάνιση νυσταγμού, με το οφθαλμοσκόπιο ενώ παράλληλα κλείνει το βλέφαρο του άλλου οφθαλμού. Εδώ πρόκειται για την ίδια μορφή που εφαρμόζεται κατά τη χρήση των δίοπτρων του Frenzel, διότι δεν είναι μόνο η μεγέθυνση των οφθαλμών που επιτρέπει την καλύτερη αξιολόγηση από τον εξεταστή, αλλά και η καταστολή της καθήλωσης που μπορεί να ενισχύσει έναν αιθουσαίο νυσταγμό.
- Η εξέταση με το οφθαλμοσκόπιο μπορεί επίσης να αποκαλύψει έναν νυσταγμό χαμηλού ύψους σε ασθενή που αναφέρει το σύμπτωμα της ταλαντοψίας και στον οποίο δεν προσδιορίζεται νυσταγμός κατά τη διάρκεια της κανονικής αντικειμενικής εξέτασης της οφθαλμοκινητικότητας. Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι καθώς με το οφθαλμοσκόπιο επισκοπείται η οπίσθια επιφάνεια του βολβού, η αληθής κατεύθυνση του νυσταγμού θα είναι η αντίθετη από αυτή που παρατηρείται μέσα από το οφθαλμοσκόπιο.
- Η παρατεταμένη παρατήρηση του νυσταγμού (ιδίως του οριζόντιου διφασικού νυσταγμού) για μερικά λεπτά είναι ουσιώδης προκειμένου να μη χαθεί η διάγνωση ενός επίκτητου περιοδικού εναλλασσόμενου νυσταγμού [periodic alternating nystagmus: PAN],[9] του οποίου η κατεύθυνση αντιστρέφεται, με περιοδικό τρόπο (για παράδειγμα, αρχικά χτυπά προς τα δεξιά και ακολούθως χτυπά προς τα αριστερά), ανά 60 έως 90 δευτερόλεπτα. Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ο PAN, καθώς έχει εντοπιστική αξία (οζίο της παρεγκεφαλίδας) και απαντά εξαιρετικά σε θεραπεία με βακλοφαίνη.[10]

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 74

Seminars in Neurology
Volume 30, Number 1, Μαρτιος - Απριλιος 2010

ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΓΙΑ ΕΠΙΚΤΗΤΟ ΝΥΣΤΑΓΜΟ Η ΓΙΑ ΚΑΠΟΙΑ ΑΛΛΗ ΑΠΡΟΚΛΗΤΗ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΚΙΝΗΣΗ;

- Ο νυσταγμός θα πρέπει να διακριθεί από άλλες παθολογικές απρόβλεπτες οφθαλμικές κινήσεις, με συνηθέστερες στην κατηγορία αυτή, τις σακκαδικές παρεμβολές. Αντίθετα με το νυσταγμό κατά τον οποίο η αρχική παθολογική κίνηση του οφθαλμού είναι η βραδεία μετατόπιση αυτού σε σχέση με τον επιθυμητό οπτικό στόχο, η αρχική παθολογική οφθαλμική κίνηση στις σακκαδικές παρεμβολές είναι μια ταχύτατη κίνηση του οφθαλμού που παρεμβάλλεται στην καθήλωση του βλέμματος.
- Οι πιο συχνές σακκαδικές παρεμβολές περιλαμβάνουν τα τινάγματα με μορφή τετραγωνικού κύματος [square wave jerks], τις μακροσακκαδικές ταλαντώσεις [macrosaccadic oscillations], τον οπτικό πτερυγισμό [ocular flutter] και τον οψόκλονο [opsoclonus]. Ο χαρακτηρισμός της συγκεκριμένης σακκαδικής παρεμβολής μπορεί να είναι ανακριβής εάν δεν διενεργηθεί μια ποσοτική καταγραφή της οφθαλμοκινητικότητας, αλλά συνήθως η διάκριση από το νυσταγμό μπορεί να γίνει παρά την κλίνη. Ο νυσταγμός τείνει να είναι ιδιαίτερα ρυθμική και επαναληπτική κίνηση ταλάντωσης, ενώ οι σακκαδικές παρεμβολές συχνά εμφανίζονται σε ακανόνιστα διαστήματα.
- Τα τινάγματα με μορφή τετραγωνικού κύματος είναι μικρές και συζυγείς σακκαδικές κινήσεις που μετακινούν ταχέως τους οφθαλμούς από τη θέση καθήλωσης με εξίσου ταχεία επαναφορά τους σε αυτήν. Συχνά αποτελούν φυσιολογικό εύρημα, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ μπορεί να εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα σε νευρολογικά νοσήματα, όπως στην προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση. Οι μακροσακκαδικές ταλαντώσεις είναι ξεσπάσματα οριζόντιων σακκαδικών κινήσεων με ένα παρεμβαλλόμενο μεταξύ τους διάστημα διάρκειας 200 χιλιοστών του δευτερόλεπτου, που κάνει τους οφθαλμούς να ταλαντώνονται γύρω από τη θέση καθήλωσης.
- Το χαρακτηριστικό του οπτικού πτερυγισμού και του οψοκλόνου είναι ότι δεν έχουν κάποιο παρεμβαλλόμενο διάστημα μεταξύ των σακκαδικών κινήσεων. Με άλλα λόγια, αποτελούνται από παλινδρομικές σακκαδικές κινήσεις. Οι σακκαδικές κινήσεις εμφανίζονται μόνο κατά την οριζόντια κατεύθυνση, στην περίπτωση του οπτικού πτερυγισμού, ενώ εμφανίζονται σε όλες τις κατευθύνσεις στα πλαίσια του οψοκλόνου. Οι δύο συνηθέστερες αιτιολογίες του πτερυγισμού και του οψοκλόνου περιλαμβάνουν την ιογενή και την παρανεοπλασματική εγκεφαλίτιδα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Nystagmus is a spontaneous, repetitive movement of the eyes caused by slow eye drifts. Clinical evaluation of nystagmus requires familiarity with the functional classes of eye movements, the types of acquired nystagmus and a differential diagnosis for each type, and the ability to differentiate acquired nystagmus from infantile nystagmus and saccadic intrusions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Leigh RJ, Zee DS. The Neurology of Eye Movements. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2006
2. Leigh RJ, Rucker JC. Nystagmus and related ocular motility disorders. In: Miller NR, Newman NJ, Biousse V, Kerrison JB, eds. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1133–1173
3. GrestyMA, Bronstein AM, Page NG, Rudge P. Congenitaltype nystagmus emerging in later life. Neurology 1991;41(5):653–656
4. Nakada T, Kwee IL. Oculopalatal myoclonus. Brain 1986;109(Pt 3):431–441
5. Stevens DJ, Hertle RW. Relationships between visual acuity and anomalous head posture in patients with congenital nystagmus. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2003;40(5): 259–264, quiz 297–298
6. Barton JJ, Cox TA. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: clinical observations and the role of optic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56(3):262–267
7. Leigh RJ, Thurston SE, Tomsak RL, Grossman GE, Lanska DJ. Effect of monocular visual loss upon stability of gaze. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989;30(2):288–292
8. Sampangi R, Chaudhuri Z, Menon V, Saxena R. Cone-rod dystrophy and acquired dissociated vertical nystagmus. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2005;42(2):114–116
9. Cohen B, Helwig D, Raphan T. Baclofen and velocity storage: a model of the effects of the drug on the vestibuloocular reflex in the rhesus monkey. J Physiol 1987;393:703–725
10. Halmagyi GM, Rudge P, Gresty MA, Leigh RJ, Zee DS. Treatment of periodic alternating nystagmus. Ann Neurol 1980;8(6):609–611

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 75

Πολύτιμες Γνώσεις: Διπλωπία

PEARLS: DIPLOPIA

Deborah I. Friedman, M.D., M.P.H.[1]

Η διπλωπία μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια οφθαλμικών και νευρολογικών διαταραχών ή διαταραχών των εξοφθάλμιων μυών. Η προσέγγιση στους ασθενείς με διπλωπία απαιτεί συστηματικό έλεγχο του ιστορικού και συστηματική διενέργεια αντικειμενικής νευρολογικής εξέτασης. Υπάρχουν πολλές δυσκολίες κατά την αξιολόγηση της διπλωπίας, οι οποίες μπορεί να ποικίλουν, από τη νοητική κατάσταση του ασθενούς μέχρι τα λεπτά σημεία της αντικειμενικής εξέτασης. Το άρθρο αυτό παρέχει μια προσέγγιση για τη λήψη ιστορικού και την εξέταση σε τέτοιους ασθενείς, εξηγώντας τη λογική και τη διαφορική διάγνωση ποικίλων κλινικών εικόνων. Τα συνήθη αιτία μονοφθάλμιας και διοφθάλμιας διπλωπίας εξετάζονται ανάλογα με το πρότυπο διπλωπίας που περιγράφεται από τον ασθενή. Η αντικειμενική εξέταση και η ερμηνεία των ευρημάτων της παρουσιάζονται ενσωματώνοντας τη λογική «ανάποδα και κατοπτρικά» [σ.τ.μ.: αφορά τη μετατροπή των πραγματικών εικόνων στις ανάποδες και κατοπτρικές, σε επίπεδο αμφιβληστροειδούς]. Η ανασκόπηση αυτή προσφέρει μερικές πολύτιμες γνώσεις, εκ των οποίων ορισμένες ίσως είναι ανεκτίμητες, ως προς την αξιολόγηση των ασθενών που εμφανίζουν συμπτώματα διπλωπίας, καθώς και εκείνων που παρουσιάζουν διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας αλλά δεν αρθρώνουν αναλόγως τα συμπτώματα τους.

Λέξεις -Κλειδιά: *Διπλωπία, διαπυρηνική οφθαλμοπληγία, ράβδος του Maddox, κάθετη απόκλιση οφθαλμών.*
[Diplopia, internuclear ophthalmoplegia, Maddox rod, skew deviation]

Η αξιολόγηση τη διπλωπίας μπορεί να είναι ένα ιδιαίτερα αγχογόνο καθήκον, ακόμη και για τον πιο έμπειρο νευρολόγο. Στην πραγματικότητα, οι περισσότεροι οφθαλμίατροι δεν έχουν άνεση με τη διάγνωση των διαταραχών της όρασης που αφορούν τις απαγωγές οδούς. Οι νευρολόγοι, από την άλλη, εκπαιδεύονται στην αξιολόγηση συμπτωμάτων εντός ενός συγκεκριμένου πλαισίου και επομένως η διπλωπία συχνά μένει «στο κενό». Επιπρόσθετα, δεν είναι νευρολογικά όλα τα αίτια διπλωπίας. Η εξέταση της οφθαλμοκινητικότητας δεν είναι πάντα εύκολη στη διενέργεια της. Ο ασθενής μπορεί να μην έχει την ικανότητα συνεργασίας με τον εξεταστή, λόγω, για παράδειγμα, του ότι εμφανίζει σύγχυση, εγκεφαλοπάθεια ή βρίσκεται σε κωματώδη κατάσταση. Τέλος, μερικές φορές, ένα πρόβλημα από την οφθαλμοκινητικότητα δεν είναι εμφανές κατά τη συνήθη καθημερινή εξέταση. Το κλειδί για να τεθεί η διάγνωση σε αυτούς τους ασθενείς είναι η μεθοδολογική προσέγγιση εκ μέρους του γιατρού.

ΛΗΨΗ ΤΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Καθώς ο ασθενής περιγράφει το ιστορικό του, θα γίνουν πιο εμφανείς οι ανατομικές συσχετίσεις και η διαφορική

1 University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York.
Address for correspondence and reprint requests: Deborah I. Friedman, M.D., M.P.H., Professor, Ophthalmology and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, 601 Elmwood Avenue, Box 659, Rochester, NY 14642 (e-mail: Deborah_Friedman@urmc.rochester.edu).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:54–65. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.* *Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244995.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 76

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

Πίνακας 1. Εντόπιση των διαταραχών οφθαλμοκινητικότητας [13,14]

Διαταραχή κινητικότητας	Άλλα σχετιζόμενα ευρήματα	Εντόπιση (σύνδρομο)
Κρανιακή συζυγία III, IV, VI	Ομόπλευρη υπαισθησία στην κατανομή της κρανιακής συζυγίας V1 (και πιθανώς και της V2)	Σπραγγώδης κόλπος
Κρανιακή συζυγία III, IV, VI	Ομόπλευρη οπτική νευροπάθεια	Σπραγγώδης κόλπος / κορυφή του κόγχου
Κρανιακή συζυγία VI	Ομόπλευρη υπαισθησία προσώπου	Βάση του κρανίου -κανάλι του Dorello
Επίκτητη μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πάρεση του έσω ορθού	Βραδείες σακκαδικές κινήσεις κατά την προσαγωγή του οφθαλμού. Μπορεί να συνυπάρχει κάθετη απόκλιση των οφθαλμών	Έσω επιμήκης δεσμίδα στο μεσεγκέφαλο ή στη γέφυρα (διαπυρηνική οφθαλμοπληγία)
Αμφοτερόπλευρη πάρεση της προς τα άνω βλεμματικής κίνησης	Νυσταγμός σύγκλισης-ανάσπασης, ανάσπαση του βλεφάρου, διχασμένη απάντηση της κόρης στο φως και στην προσαρμογή	Ραχιαίος μεσεγκέφαλος (σύνδρομο Parinaud)
Ακούσια απόκλιση αμφότερων των οφθαλμών προς τα κάτω («ο ασθενής κοιτά την άκρη της μύτης του»)	Σύγκλιση, μύση	Θάλαμος
Αμφοτερόπλευρος περιορισμός της απαγωγής και μονοφθάλμια πάρεση της προσαγωγής	Ομόπλευρη αδυναμία προσωπικών μυών	Πυρήνας της κρανιακής συζυγίας VI και παραγεφυρικός δικτυωτός σχηματισμός (σύνδρομο «ένα και μισό» [one-and-a-half syndrome])
Εκσεσημασμένη αμφοτερόπλευρη εσωτροπία	Απόκλιση του βλέμματος προς τα κάτω («σημείο ηλιοβασιλέματος»)	Οπίσθιος θάλαμος
Αμφοτερόπλευρη πάρεση της βλεμματικής κίνησης προς τα κάτω με μονοφθάλμια πάρεση της κίνησης προς τα άνω		Αμφοτερόπλευρη μεσεγκεφαλική-διεγκεφαλική περιοχή (κάθετο σύνδρομο ένα και μισό)
Αμφοτερόπλευρη πάρεση της βλεμματικής κίνησης προς τα άνω και μονοφθάλμιο έλλειμμα της κίνησης προς τα κάτω		Θάλαμο-μεσεγκεφαλική βλάβη ομόπλευρα προς την πάρεση του βλέμματος προς τα κάτω (κάθετο σύνδρομο ένα και μισό)
Αμφοτερόπλευρη προσβολή της III	Πρόπτωση, μπορεί να προσβάλλονται οι κρανιακές συζυγίες IV, V, VI, κεφαλαλγία	Υπερεφιππιακή βλάβη (για παράδειγμα, αιμορραγία της υπόφυσης)
Μονοφθάλμια πάρεση της βλεμματικής κίνησης προς τα άνω	Ο αντίπλευρος χτυπά προς τα πάνω, κάτω από το άνω βλέφαρο, μπορεί να συνυπάρχει ομόπλευρη υπερτροπία και βλεφαρόπτωση, ενώ το φαινόμενο του Bell είναι άθικτο εάν το αίτιο είναι υπερπυρηνικό	Περιορισμός του κάτω ορθού, πάρεση του άνω ορθού, συγγενές έλλειμμα υπερπυρηνικής ανύψωσης βλέμματος (διπλή πάρεση ανελκτήρων)
Κρανιακή συζυγία III	Αντίπλευρη ημιπάρεση	Μεσεγκέφαλος (σύνδρομο Weber)
Κρανιακή συζυγία VI	Ομόπλευρη αδυναμία προσωπικών μυών, αντίπλευρη ημιπληγία	Βάση της γέφυρας (σύνδρομο Millard-Gubler)
Κρανιακή συζυγία VI	Ομόπλευρη αδυναμία προσωπικών μυών, αντίπλευρη αταξία και υπαισθησία	Γεφυρική καλύπτρα (σύνδρομο Foville)
Κρανιακή συζυγία VI	Ομόπλευρη αδυναμία προσωπικών μυών	Γέφυρα (δεσμίδα της κρανιακής συζυγίας VI)
Κρανιακή συζυγία VI	Ομόπλευρη αδυναμία προσωπικών μυών και απώλεια ακοής	Γεφυροπαρεγκεφαλιδική γωνία

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 77

Πίνακας 1. Εντόπιση των διαταραχών οφθαλμοκινητικότητας [13,14] (συνέχεια)

Διαταραχή κινητικότητας	Άλλα σχετιζόμενα ευρήματα	Εντόπιση (σύνδρομο)
Κρανιακή συζυγία VI	Ομόπλευρη αδυναμία προσωπικών μυών, ενδεχομένως ομόπλευρη μυϊκή αδυναμία του προσώπου, υπαισθησία στην κατανομή της κρανιακής συζυγίας V1	Κορυφή του λιθοειδούς οστού (σύνδρομο Gradenigo)
Κρανιακή συζυγία VI	Ομόπλευρη απώλεια ροής δακρύων και ερεθισμός του οφθαλμού, υπαισθησία κατανομής κρανιακής συζυγίας V1	Σφηνοϋπερώιος (πτερυγο-υπερώιος) βόθρος
Αμφοτερόπλευρη πάρεση VI	Οίδημα οπτικής θηλής, κεφαλαλγία	Αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης
Κρανιακή συζυγία VI, αμφοτερόπλευρη πάρεση απαγωγής	Ομόπλευρη πάρεση κρανιακής συζυγίας VII	Πυρήνας κρανιακής συζυγίας VI, παραγεφυρικός δικτυωτός σχηματισμός και έσω επιμήκης δεσμίδα (σύνδρομο ένα και μισό)
Κάθετη απόκλιση οφθαλμών	Ομόπλευρο σύνδρομο Horner, υπαισθησία προσώπου, αταξία άκρου, δυσαρθρία, δυσφαγία, αντίπλευρη απώλεια της αισθητικότητας του άκρου στο άλγος και στη θερμοκρασία	Έξω μοίρα του προμήκους (σύνδρομο Wallenberg)

διάγνωση. Το άρθρο αυτό επικεντρώνεται στην κλινική αξιολόγηση του ασθενούς. Ο Πίνακας 1 ανασκοπεί την εντόπιση των συνδρόμων που συμπεριλαμβάνουν διπλωπίας και άλλα νευρολογικά σημεία. Τα πιο συχνά αίτια διπλωπίας που αποδίδονται στις κρανιακές συζυγίες III, IV και VI στους ενήλικες συνοψίζονται στον Πίνακα 2 και για τα παιδιά, στον Πίνακα 3.

- Τρεις βασικές ερωτήσεις που τίθενται κατά τη διάρκεια του ιστορικού προς τον ασθενή, βοηθούν στον προσδιορισμό της κατεύθυνσης των οφθαλμών και μπορούν να οδηγήσουν σε μια διαφορική διάγνωση βασισμένη στην ανατομία:

  1. Είναι η διπλωπία μονοφθάλμια ή διοφθάλμια;
  2. Οι εικόνες εμφανίζονται διπλές με οριζόντια ή κάθετη διάταξη;
  3. Η διπλωπία επιδεινώνεται σε κάποια συγκεκριμένη κατεύθυνση του βλέμματος; Οι ερωτήσεις αυτές και η λογική της κάθε μιας συζητούνται ξεχωριστά στις επόμενες παραγράφους.

1. Είναι η διπλωπία μονοφθάλμια ή διοφθάλμια;

Αυτό το βασικό ερώτημα θα σας προφυλάξει από την απώλεια σημαντικού χρόνου και προσπαθείας, αξιολογώντας έναν ασθενή, όταν το πρόβλημα τελικά δεν είναι νευρολογικής φύσης. Το τέχνασμα για να έχετε μια πράγματι χρήσιμη απάντηση σε αυτό το ερώτημα είναι οι φράσεις που θα χρησιμοποιήσετε. Η έκφραση «εξαφανίζεται η διπλή όραση όταν κλείνεις το ένα μάτι;» δεν επαρκεί και η απάντηση σε αυτή μπορεί να σας παραπλανήσει. Ο ασθενής με μονοφθάλμια διπλωπία η οποία υποχωρεί όταν αυτός κλείνει τον προσβεβλημένο οφθαλμό, κάτι που άλλωστε το κάνει αυτοματικά για να αποφύγει τη διπλωπία, μπορεί να απαντήσει καταφατικά στην παραπάνω ερώτηση. Αντίθετα, μπορείτε να ρωτήσετε, «εξαφανίζεται η διπλή όραση όταν κλείνεις το κάθε μάτι;» ή «μήπως η διπλή όραση φεύγει όταν κλείνεις είτε το ένα είτε το άλλο μάτι;». Συχνά, θα θέσω την παραπάνω ερώτηση με αμφότερους τους τρόπους. Όταν ο ασθενής δεν είναι σίγουρος (προκαλεί έκπληξη ο αριθμός των ασθενών που δεν έχουν επιχειρήσει το παραπάνω από μόνοι τους), θα πρέπει να ζητηθεί το κλείσιμο του κάθε οφθαλμού κατά τη διάρκεια της συνέντευξης, ώστε να ελεγχθεί το παραπάνω.

- Η *μονοφθάλμια διπλωπία* αποτελεί οφθαλμιατρικής φύσης πρόβλημα. Η συνηθέστερη αιτία της είναι η ξηροφθαλμία. Εάν ο κερατοειδής δεν λιπαίνεται ομοιόμορφα, οι εικόνες δεν διαθλώνται σωστά και το αντικείμενο μπορεί να φαίνεται διπλό ή και πολλαπλό. Άλλα προβλήματα του κερατοειδούς χιτώνα, παθολογία του φακού και παθολογία του αμφιβληστροειδούς μπορούν επίσης να προκαλέσουν μονοφθάλμια διπλωπία. Τα προβλήματα του αμφιβληστροειδούς μπορεί επίσης να προκαλέσουν μεταμορφοψία ή παραμόρφωση των οπτικών εικόνων. Η μεταμορφοψία κεντρικής αιτιολογίας (για παράδειγμα, τα «κύματα θερμότητας» [heat waves] στα πλαίσια αύρας της ημικρανίας) δεν είναι μονοφθάλμια. Η «τριπλή όραση» ή οι πολλαπλές εικόνες είτε αποτελούν οφθαλμιατρικό πρόβλημα είτε η βάση τους δεν είναι οργανική. Ας σημειωθεί ότι οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν μονοφθάλμια διπλωπία σε αμφότερους τους οφθαλμούς.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 78

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

Πίνακας 2. Αίτια επίκτητων παρέσεων κρανιακών συζυγιών σε ενήλικες [15]

Κοινό κινητικό νευρο (III) N=1130	Τροχιλιακό νεύρο (IV) N=578	Απαγωγό νευρο (VI) N=1918
Απροσδιόριστο (270)	Απροσδιόριστο (186)	Απροσδιόριστο (503)
Αγγειακό (225)	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση (169)	Άλλο (417)
Ανεύρυσμα (179)	Αγγειακό (103)	Νεόπλασμα (413)
Κρανιοεγκεφαλική κάκωση (166)	Άλλο (87)	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση (287)
Άλλο (149)	Ανεύρυσμα (5)	Ανεύρυσμα (58)
Νεόπλασμα (141)	Νεόπλασμα (28)	Αγγειακό (240)

- Αν και η μονοφθάλμια διπλωπία αποτελεί πρόβλημα του οφθαλμού, η ξηροφθαλμία συχνά συνοδεύει τη θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, καθώς και εκφυλιστικές παθήσεις, όπως η νόσος του Parkinson και η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση [progressive supranuclear palsy: PSP], καταστάσεις οι οποίες συσχετίζονται με μείωση των σκαρδαμυγμών. Στους ασθενείς αυτούς, η κλινική εικόνα γίνεται ακόμα πιο πολύπλοκη λόγο του ότι συχνά παρουσιάζεται διοφθάλμια διπλωπία. Επομένως, μια μονοφθάλμια διπλωπία μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση υποκατάστατων δακρύων, αλλά ο ασθενής μπορεί να εξακολουθήσει να βλέπει διπλά εφόσον δεν αντιμετωπιστεί η έλλειψη ευθυγράμμισης των οφθαλμών. Φάρμακα, όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τα διουρητικά, μπορεί να επιδεινώνουν τη μονοφθάλμια διπλωπία λόγω ξηροφθαλμίας ή και να την προκαλούν εξαρχής.
- Η μονοφθάλμια διπλωπία δεν είναι νευρολογικής φύσης πρόβλημα και επομένως, ο ασθενής μπορεί να παραπεμφθεί με ασφάλεια προς ένα οφθαλμίατρο.
- Η *διοφθάλμια διπλωπία* έχει να κάνει με έλλειψη ευθυγράμμισης των οφθαλμών η οποία μπορεί να έχει νευρολογική αιτιολογία ή όχι. Η διοφθάλμια διπλωπία αφορά την εμφάνιση ψευδών ειδώλων των εικόνων ή θόλωση της όρασης που υποχωρούν όταν ο ένας οφθαλμός καλυφθεί.

2. Οι εικόνες εμφανίζονται διπλές με οριζόντια ή κάθετη διάταξη;

Ο όρος «κάθετη διάταξη» είναι ελαφρώς παραπλανητικός. Εξ αίτιας του ότι οι οφθαλμοί είναι τοποθετημένοι οριζόντια στο κρανίο, ακόμα και στην κάθετη διπλωπία θα υπάρχει και οριζόντιο συστατικό. Έτσι, καμία εικόνα δεν είναι ακριβώς επάνω από μια άλλη. Κατά συνέπεια η «διαγώνια» διπλωπία θεωρείται ότι είναι κάθετη. Η διπλωπία στην οποία υπάρχει οποιαδήποτε κάθετη συνιστώσα στην έλλειψη ευθυγράμμισης των οφθαλμών θεωρείται κάθετη. Η οριζόντια διπλωπία αποτελεί το σωστό όρο που θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν οι εικόνες είναι στα αλήθεια η μια πλάι στην άλλη. Γενικά, όταν στον ασθενή τίθεται το παραπάνω ερώτημα, βοηθά η αναπαράσταση από τον εξεταστή, χρησιμοποιώντας τα χέρια του και κρατώντας τα προς τα πάνω, το ένα πλάι στο άλλο σε οριζόντιο επίπεδο προκειμένου να αναπαραστήσει την οριζόντια διπλωπία και ακολούθως, κρατώντας το ένα πιο ψηλά από το άλλο προκειμένου να αναπαραστήσει την κάθετη διπλωπία.

Ένας ασθενής με παρατηρητικότητα ίσως έχει τη ικανότητα να διακρίνει και να αναφέρει ποιο είναι το μάτι του που βλέπει το ψευδές είδωλο. Αυτή η πληροφορία μπορεί να είναι δύσκολη στην ερμηνεία της, αλλά ας θυμόμαστε ότι όταν αξιολογούμε τη διπλωπία, πολλά από τα ζητήματα κατά το ιστορικό και την αντικειμενική νευρολογική εξέταση ερμηνεύονται με τρόπο «ανάποδα και

Πίνακας 3. Αίτια επίκτητων παρέσεων κρανιακών συζυγιών σε παιδιά. [16,17]

Κοινό κινητικό νευρο (III) N=39	Τροχιλιακό νεύρο (IV) N=21	Απαγωγό νευρο (VI) N=99
Τραυματισμός (16)	Τραύμα (8)	Τραύμα (40)
Απροσδιόριστο (7)	Άλλο (7)	Νεόπλασμα (20)
Νεόπλασμα (6)	Απροσδιόριστο (4)	Άλλο (17)
Μετεγχειρητικό (3)	Υδροκέφαλος (2)	Απροσδιόριστο (17)
Οφθαλμοπληγική ημικρανία (3)		Ιογενής λοίμωξη (5)
Άλλο (4)		

*Η συνηθέστερη αιτία πάρεσης της κρανιακής συζυγίας IV ήταν, σύμφωνα με τη σειρά του Holmes,[17] η συγγενής πάρεση, καθώς ευθυνόταν για τις 11 από τις 13 αναφερόμενες περιπτώσεις.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 79

κατοπτρικά». Αυτή η συλλογιστική ακολουθείται κατά την ερμηνεία των παρατηρήσεων του ασθενούς ως προς τη θέση των οφθαλμών. Ο ασθενής περιγράφει πού πέφτει στον αμφιβληστροειδή του η εικόνα, η οποία είναι αναποδογυρισμένη και βρίσκεται πίσω από τη θέση του οφθαλμού. Για παράδειγμα, εάν ο οφθαλμός αποκλίνει προς τα κάτω (υποτροπία), η εικόνα που θα βλέπει ο οφθαλμός θα εμφανίζεται στην κορυφή. Ο ασθενής που περιγράφει «χιασμένη» οριζόντια διπλωπία (δηλαδή, ότι ο δεξιός οφθαλμός βλέπει την εικόνα προς τα αριστερά και το αντίστροφο) ουσιαστικά δηλώνει ότι οι οφθαλμοί του είναι στραμμένοι προς τα έξω (εξωτροπία). Η «μη χιασμένη» διπλωπία (ο δεξιός οφθαλμός βλέπει την εικόνα προς τα δεξιά και το αντίστροφο) υπονοεί ότι οι οφθαλμοί είναι στραμμένοι προς τα μέσα (εσωτροπία). Εάν ο δεξιός οφθαλμός βλέπει την κάτω εικόνα, τότε ο δεξιός οφθαλμός είναι αυτός που βρίσκεται ψηλότερα ή αντίστοιχα, ο αριστερός οφθαλμός βρίσκεται χαμηλότερα. Αν και είναι χρήσιμο να γνωρίζει κανείς τις σχετικές θέσεις του κάθε οφθαλμού με βάση τη περιγραφή της εικόνας από τον ασθενή, η σχετική θέση των οφθαλμών μεταξύ τους δεν υπαγορεύει το ποιος οφθαλμός έχει παθολογική θέση.

- Η οριζόντια διπλωπία υπονοεί μειωμένη δράση των έσω ή των έξω ορθών μυών. Η διαφορική διάγνωση της οριζόντιας διπλωπίας περιλαμβάνει τη μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πάρεση του απαγωγού νεύρου (ή του έξω ορθού), τη διαπυρνική οφθαλμοπληγία [internuclear ophthalmoplegia: INO], τον περιορισμό των κινήσεων των οριζόντια δρώντων μυών και την απώλεια της αντιστάθμισης μιας προϋπάρχουσας οριζόντιας φορίας (εσωφορία ή εξωφορία). Οι κάθετα δρώντες μύες είναι ο άνω και ο κάτω ορθός και ο άνω και ο κάτω λοξός. Οι αιθουσαίες οδοί στο στέλεχος ρυθμίζουν επίσης την κάθετη ευθυγράμμιση των οφθαλμών, καθώς πορεύονται μέσα από την έσω επιμήκη δεσμίδα.
- Η κάθετη διπλωπία υποδηλώνει μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πάρεση των κρανιακών συζυγιών III ή IV, κάθετη απόκλιση των οφθαλμών (με ή χωρίς INO),[1] περιορισμό των κινήσεων των κάθετα δρώντων μυών ή παύση της αντιστάθμισης μιας προϋπάρχουσας κάθετης φορίας. Ορισμένες καταστάσεις συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση τόσο της κάθετης όσο και της οριζόντιας διπλωπίας, συμπεριλαμβανομένων της μυασθένειας, [2,3] της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας,[4] της εγκεφαλοπάθειας του Wernicke, του συνδρόμου Guillain-Barre και του συνδρόμου Miller Fisher, των τραυμάτων και του συνδρόμου Parinaud (του ραχιαίου μεσεγκεφάλου).[5]
- Ο ασθενής μπορεί να περιγράφει ότι κάποια εικόνα είναι κεκλιμένη ή περιεστρεμμένη. Η «λοξή» ή «στροφική» διπλωπία υποδηλώνει πάρεση του τροχιλιακού νεύρου, μυοκυμία του άνω λοξού ή κάποια από τα αίτια που προκαλούν κάθετη διπλωπία.
- Η ερώτηση του εάν οι εικόνες βρίσκονται διευθετημένες οριζόντια ή κάθετα σχεδόν πάντα αποδίδει, όπως περιγράφτηκε παραπάνω, ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς που εμφανίζουν έναν μικρό βαθμό προϋπάρχουσας κάθετης απουσίας ευθυγράμμισης (φορίας) μπορεί να εμφανίσουν μια δευτερογενή κατάρρευση της λειτουργίας σύνθεσης των εικόνων από τους δύο αμφιβληστροειδείς στο κάθετο επίπεδο εφόσον χαθεί η οριζόντια σύνθεση [fusion]. Για παράδειγμα, σε ορισμένες περιπτώσεις, ένας ασθενής με πάρεση απαγωγού νεύρου περιγράφει κάθετη διπλωπία, παρά οριζόντια, εφόσον προϋπήρχε κάποια υποκείμενη κάθετη φορία η οποία έπαψε να συγκαλύπτεται.[6]

3. Η διπλωπία επιδεινώνεται σε κάποια συγκεκριμένη κατεύθυνση του βλέμματος;

- Οι εικόνες παρουσιάζουν τη μέγιστη απόσταση τους στη κατεύθυνση δράσης του παρετικού μυός. Για παράδειγμα, κάποιος με πάρεση του δεξιού απαγωγού νεύρου, η οποία επηρεάζει τη δράση του δεξιού έξω ορθού μυός, θα περιγράφει οριζόντια διπλωπία η οποία επιδεινώνεται στη δεξιά θέση του βλέμματος. Στην αριστερή θέση του βλέμματος μπορεί η όραση να είναι κανονική. Η διπλωπία θα είναι χειρότερη για τα αντικείμενα που βρίσκονται σε απόσταση, σε σχέση με τα κοντινά. Οι οφθαλμοί εκ φύσεως συγκλίνουν όταν βλέπουμε έναν κοντινό στόχο, γεγονός που προκαλεί εσωτροπία. Η πάρεση του απαγωγού νεύρου προκαλεί εσωτροπία, διότι ο αδύναμος έξω ορθός μυς δεν αντιτίθεται κατά τον ίδιο τρόπο πλέον στη δράση του λειτουργικά ακέραιου έσω ορθού. Φυσιολογικά, προκειμένου να κοιτάζουν σε απόσταση οι οφθαλμοί θα πρέπει να είναι αρκετά ευθυγραμμισμένοι (σε ορθοφορία). Εάν υπάρχει κάποια υποκείμενη εσωτροπία, ο εγκέφαλος προσπαθεί να προκαλέσει μια σχετική εξωτροπία, ώστε να διατηρήσει τη φυσιολογική ευθυγράμμιση, το οποίο συνήθως δεν είναι επαρκές, όποτε ο ασθενής βλέπει διπλά.
- Ασθενής με πάρεση του τροχιλιακού νεύρου που επηρεάζει τη λειτουργία του άνω λοξού μυός θα περιγράφει κάθετη διπλωπία, συχνά με τη μια εικόνα να βρίσκεται υπό γωνία. Εάν ο ασθενής μπορεί να προσδιορίσει ποιος οφθαλμός βλέπει την εικόνα υπό γωνία ή την κατώτερη εικόνα (ας θυμηθούμε ότι η κατώτερη εικόνα έχει να κάνει με τον οφθαλμό που βρίσκεται ψηλότερα),θα γνωρίζουμε ποια εικόνα προέρχεται από τον προσβεβλημένο οφθαλμό. Εξ αίτιας του ότι ο άνω λοξός μυς κινεί τον οφθαλμό προς τα κάτω (ιδίως όταν αυτός βρίσκεται σε έσω θέση) αλλά και το στρέφει, η διπλωπία θα είναι μέγιστη όταν ο ασθενής κοιτά προς τα κάτω και προς τη μύτη του ή όταν στρέφει το βλέμμα προς τα κάτω.

Υπάρχουν και ορισμένες άλλες ερωτήσεις που βοηθούν στον προσδιορισμό της αιτιολογίας της διπλωπίας:

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 80

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

• Μήπως η διπλωπία είναι κυμαινόμενου βαθμού;

Εδώ, αυτό που σκέφτεται κανείς είναι η μυασθένεια. Η κλασική περιγραφή των συγγραμμάτων για τη μυϊκή αδυναμία στα πλαίσια μυασθένειας είναι ότι τα συμπτώματα είναι καλύτερα τις πρωινές ώρες και επιδεινώνονται με την πάροδο της ημέρας. Δυστυχώς, οι περισσότεροι ασθενείς δεν εμπίπτουν σε αυτό το σχήμα, ενώ ορισμένοι μπορεί ακόμα και να περιγράφουν διπλωπία κατά την αφύπνιση. Ωστόσο, η διπλωπία (και η βλεφαρόπτωση, εφόσον συνυπάρχει) της μυασθένειας συνήθως επιδεινώνονται με τη δραστηριότητα και βελτιώνονται με την ανάπαυση. Παραδειγματικές περιγραφές ή περιπτώσεις της διπλωπίας στα πλαίσια μυασθένειας είναι:

1. «Η διπλωπία μου έρχεται και φεύγει».
2. «Ορισμένες φορές βλέπω δύο κανονικές εικόνες, ενώ κάποιες άλλες φορές μπορώ να καταλάβω ότι βλέπω μια κανονική εικόνα και ένα είδωλο».
3. Δεν υπάρχει τρόπος απάντησης στη βασική ερώτηση υπ' αριθμό 2 («οι εικόνες είναι μεταξύ του χωρισμένες οριζόντια ή κάθετα;»): «Η διπλωπία μου είναι ορισμένες φορές οριζόντια και ορισμένες φορές κάθετη».
4. «Όσο περισσότερο ..... (εδώ μπαίνει μια δραστηριότητα που απαιτεί οπτική προσοχή, όπως το διάβασμα, η χρήση υπολογιστή, η εργασία σε κοντινή απόσταση, η παρακολούθηση τηλεόρασης), τόσο χειρότερα γίνομαι».
5. «Βελτιώνομαι εάν κλείσω τα μάτια μου για λίγο (ή αν κοιμηθώ)».

Η διπλωπία κυμαίνεται σε όλη τη διάρκεια της ημέρας. Ορισμένες φορές είναι ελάχιστη, ενώ άλλες φορές τα αντικείμενα βρίσκονται σε μεγάλη απόσταση μεταξύ τους. Η κυμαινόμενη διπλωπία δεν είναι ειδική για τη μυασθένεια, καθώς η διπλωπία και από άλλα αίτια μπορεί να επιδεινώνεται όταν ο ασθενής κουράζεται ή μετά από άσκηση, κάτι που συμβαίνει και με τα άλλα συμπτώματα νευρολογικών νόσων. Για παράδειγμα, η άσκηση μπορεί να επιδεινώνει παροδικά τη διπλωπία η οποία προκαλείται από μια απομυελινωτική νόσο.

• Εμφανίζει ο ασθενής βλεφαρόπτωση;

Οι διαταραχές που προκαλούν διπλωπία και βλεφαρόπτωση μπορεί να εντοπίζονται στον εγκέφαλο, να αφορούν το κοινό κινητικό νευρο (III), τη νευρομυική σύναψη, τα περιφερικά νεύρα ή τους μύες. Εδώ περιλαμβάνεται η μυασθένεια (βλέπε παραπάνω), η χρόνια προϊούσα εξωτερική οφθαλμοπληγία [chronic progressive external ophthalmoplegia: CPEO], το σύνδρομο Kearns-Sayre, το σύνδρομο Guillain Barre και η παραλλαγή Miller Fisher. Παραδείγματα διαταραχών που προσβάλουν το κοινό κινητικό νευρο είναι η μικροαγγειακού τύπου πάρεση, το ανεύρυσμα του οπίσθιου αναστομωτικού κλάδου του κύκλου του Willis, κάποια διεργασία που προσβάλει τον πυρήνα του κοινού κινητικού νεύρου στο μεσεγκέφαλο (προκαλώντας αμφοτερόπλευρη βλεφαρόπτωση με αντίπλευρη αδυναμία του άνω ορθού), η αιμορραγία της υπόφυσης, η φλεγμονώδης ή απομυελινωτική κρανιακή νευροπάθεια και η οφθαλμοπληγική ημικρανία.

• Υπάρχει πρόπτωση του βολβού;
Οι ερωτήσεις που θα φέρουν στην επιφάνεια αυτό το σύμπτωμα περιλαμβάνουν τις εξής:

1. Έχετε παρατηρήσει μήπως ότι κάποιο μάτι σας κλείνει μόνο του;
2. Μήπως τα μάτια σας φαίνονται στον καθρέφτη να βγαίνουν προς τα έξω ή να είναι μεγαλύτερα από πριν;
3. Σας είπε κανείς ότι η εικόνα των ματιών σας έχει αλλάξει;

Ας σημειωθεί, ότι η ανάσπαση του βλεφάρου μπορεί να προκαλεί παρόμοια συμπτώματα. Η πρόπτωση του βολβού υποδηλώνει μια διεργασία εντοπιζόμενη είτε μέσα στον κόγχο είτε ακριβώς πίσω από αυτόν, όπως ο όγκος, η αιμορραγία, η λοίμωξη ή η αγγειακή δυσπλασία του κόγχου, η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, το καρωτιδο-σπραγγώδες συρίγγιο ή το σκληραίο συρίγγιο, ο φλεγμονώδης ψευδοόγκος του κόγχου ή η αιμορραγία (αποπληξία) της υπόφυσης.

• Μήπως ο ασθενής ακούει κάποιο φύσημα;
Σκεφτείτε σχετικά με κάποια αγγειακή δυσπλασία, όπως καρωτιδο-σπραγγώδες συρίγγιο, σκληραία αρτηριοφλεβώδη επικοινωνία ή αρτηριοφλεβώδη δυσπλασία. Με την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης μπορεί να εμφανιστούν σφυγμώδεις εμβοές.

• Υπάρχει συμφόρηση του οφθαλμού;
Ο ασθενής μπορεί να παρατηρήσει ότι «το μάτι του είναι κόκκινο, πρησμένο, ή διογκωμένο». Σκεφτείτε το καρωτιδο-σπραγγώδες συρίγγιο, την αρτηριοφλεβώδη επικοινωνία ή την αγγειακή δυσπλασία (από αυξημένη φλεβική πίεση), τη θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια και το φλεγμονώδη ψευδοόγκο του κόγχου.

• Υπάρχει ανάσπαση βλεφάρου;
Παρόμοια με την πρόπτωση, οι ασθενείς με ανάσπαση του βλεφάρου μπορεί να περιγράφουν ότι «τα μάτια τους είναι πολύ γουρλωμένα» ή ότι οι άλλοι άνθρωποι πιστεύουν πως γουρλώνουν τα μάτια σε αυτούς. Η ανάσπαση του βλεφάρου συχνά οδηγεί σε ξηροφθαλμία, όποτε οι ασθενείς μπο-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:20 PM Page 81

ρεί να περιγράφουν ερυθρότητα, δυσφορία, ερεθισμό, καυσαλγία, κνησμό, δακρύρροια ή αίσθηση ξένου σώματος στο μάτι τους. Οι διαταραχές που σχετίζονται με ανάσπαση του βλεφάρου περιλαμβάνουν το σύνδρομο Parinaud, τη θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια και την PSP.

• Υπάρχει ιστορικό στραβισμού κατά την παιδική ηλικία;
Έχει ειπωθεί ποτέ στον ασθενή ότι είχε ένα «τεμπέλικο μάτι» ή ότι τα μάτια του αλληθώριζαν; Θυμάται να βλέπει διπλά ή να κάνει ασκήσεις για τα μάτια όταν ήταν παιδί;

• Υπάρχει ιστορικό επέμβασης σε κάποιον οφθαλμικό μυ;
Ένας στραβισμός που έχει προηγουμένως αντιμετωπιστεί μπορεί αργότερα στη ζωή να εμφανιστεί εκ νέου με τη μορφή της διπλωπίας. Η αντικειμενική εξέταση μπορεί επίσης να επηρεαστεί εάν έχουν προηγηθεί χειρουργικές επεμβάσεις για στραβισμό, προκαλώντας κάποιο ασύνηθες μοτίβο οφθαλμοκινητικότητας όταν συνδυαστούν με κάποια νέα παθολογική επεξεργασία. Ένα ιστορικό στραβισμού μπορεί, από την άλλη, να είναι παραπλανητικό, διότι τα άτομα με στραβισμό κατά την παιδική ηλικία μπορεί να αναπτύξουν κάποια άσχετη νευροοφθαλμική διαταραχή αργότερα στη ζωή τους.

• Τα μάτια βλέπουν μια διαφορετική μεταξύ τους εικόνα;
Εάν η εικόνα από τον ένα οφθαλμό είναι μεγαλύτερη από αυτήν που προέρχεται από τον άλλο ή εάν οι εικόνες φαίνονται παραμορφωμένες, ο ασθενής μπορεί να πάσχει από κάποιο μη διαγνωσμένο διαθλαστικό σφάλμα ή από διαταραχή της ωχράς κηλίδας.

• Μήπως ο ασθενής περιγράφει ότι η όραση του κοντά είναι καθαρή ενώ θολώνει ή μετατρέπεται σε διπλή στη απόσταση;
Το παραπάνω υποδηλώνει σπασμό του αντανακλαστικού της σύγκλισης ή της προσαρμογής, φαινόμενο το οποίο γενικά είναι μη οργανικής φύσης.

• Υπάρχει ιστορικό στροφής ή πλάγιας κλίσης της κεφαλής (ραιβόκρανου);
Οι συγγενείς διαταραχές που γενικά δεν προκαλούν διπλωπία μπορεί στην πάροδο των ετών να παύσουν να αντιρροπούνται και να εμφανιστεί η διπλωπία. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η συγγενής πάρεση του τροχιλιακού νεύρου. Χρήσιμα στοιχεία μπορεί να προέλθουν από φωτογραφίες. Οι ασθενείς μπορεί να θυμούνται ότι ο φωτογράφος (ή ο γονιός) πάντα τους ζητούσε να ισιώσουν το κεφαλή τους ή ότι σε μια σειρά, ήταν το μόνο άτομο του οποίου το κεφάλι ξεχώριζε από την ευθεία. Εάν είναι δυνατό, προσπαθήστε να δείτε παλιές φωτογραφίες, ιδίως ομαδικές, από ομάδες ή από σχολικές τάξεις. Το σύνδρομο Duane, το οποίο λανθασμένα εκλαμβάνεται ορισμένες φορές ως πάρεση του απαγωγού ή ως διαπυρνική οφθαλμοπληγία, δεν προκαλεί διπλωπία και σπάνια παύει να αντισταθμίζεται με την πάροδο της ηλικίας. Το σύνδρομο Duane είναι μια ιδιοπαθής και συγγενής κατάσταση με μειωμένη ή απούσα την εννεύρωση του έξω ορθού μυός από το απαγωγό νευρο, η οποία συνοδεύεται από παθολογική εννεύρωση του έξω ορθού από κάποιο κλάδο του κοινού κινητικού νεύρου. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Duane είναι ο περιορισμός της απαγωγής, η διεύρυνση της βλεφαρικής σχισμής στην προσπάθεια απαγωγής και η ανάσπαση του βολβού με στένωση της βλεφαρικής σχισμής κατά την προσπάθεια προσαγωγής. Η λεπτομερής προσοχή στη θέση του βλεφάρου κατά τη διάρκεια οριζόντιων κινήσεων παρακολούθησης είναι ουσιώδους σημασίας για την αναγνώριση αυτής της οντότητας. Αντίθετα με την πάρεση του απαγωγού νεύρου, οι οφθαλμοί στην κεντρική θέση παραμένουν ευθυγραμμισμένοι ή σχεδόν ευθυγραμμισμένοι, στα πλαίσια του συνδρόμου Duane, παρά την πλήρη έλλειψη απαγωγής. Οι ασθενείς προσαρμόζονται σε αυτό το σύνδρομο από την παιδική ηλικία τους, στρέφοντας την κεφαλή προς την πλευρά του αδύναμου έξω ορθού μυός. Μια κάθετη απόκλιση των οφθαλμών μπορεί να συνοδεύεται από αυχενική δυστονία και ραιβόκρανο.[7]

• Υπάρχουν συμπτώματα ή ιστορικό ενός όγκου της υπόφυσης;
Μια διεργασία στις προσαγωγές οπτικές οδούς σπάνια προκαλεί διπλωπία. Ο ασθενής με αμφικροταφική ημιανοψία μπορεί να αναπτύξει είτε οριζόντια είτε κάθετη διπλωπία εάν πάψει να συγκαλύπτεται κάποια υποκείμενη οριζόντια ή κάθετη φορία. Η απώλεια της οπτικής εισόδου από τα κροταφικά οπτικά πεδία όταν το βλέμμα καθηλώνεται σε κοντινά αντικείμενα, φαινόμενο γνωστό ως «ολίσθηση ημιπεδίου» [hemifield slide], διαταράσσει την ικανότητα του εγκεφάλου να ευθυγραμμίσει τους οφθαλμούς με βάση την είσοδο από μη αντιστοιχούντα μεταξύ τους οπτικά πεδία. Μια παρόμοια διεργασία ορισμένες φορές εμφανίζεται σε ασθενείς με μερική αμφοτερόπλευρη απώλεια όρασης λόγω άλλων καταστάσεων.

• Οι οφθαλμοί του ασθενούς στοχεύουν σε εντελώς διαφορετικές κατευθύνσεις. Γιατί ο ασθενής δεν βλέπει διπλά;
Υπάρχουν μερικοί λόγοι για τους οποίους κάποιος με κακή ευθυγράμμιση των οφθαλμών μπορεί να μην παραπονιέται για διπλωπία. Μπορεί το ένα μάτι να έχει φτωχή όραση, όποτε ο ασθενής είναι συνηθισμένος στη χρήση της μονοφθάλμιας όρασης. Ο ασθενής μπορεί να εμφάνιζε κακή ευθυγράμμιση των οφθαλμών του (στραβισμό) από την παιδική ηλικία και να μην έχει αναπτύξει ποτέ στερεοσκοπική όραση. Για παράδειγμα, εάν οι οφθαλμοί στρέφονται προς τα έξω, ο ασθενής μπορεί να εναλλάσσει την καθήλωση σε οπτικούς στόχους μετα-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 82

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

ξύ του ενός και του άλλου οφθαλμού. Οι ασθενείς με συγγενή πάρεση του τροχιλιακού νεύρου ή με σύνδρομο Duane προσαρμόζονται με τη χρήση μιας αντιρροπιστικής θέσης της κεφαλής και μπορεί ποτέ να μην έχουν διπλωπία. Ορισμένοι ασθενείς με οξεία διπλωπία και εκσεσημασμένη έλλειψη ευθυγράμμισης των οφθαλμών μπορεί να καταστέλλουν τη μια εικόνα. Το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία.

• Η κατάσταση ξεκίνησε αιφνιδίως;
Το ερώτημα αυτό δεν βοηθάει ιδιαίτερα. Η διπλωπία σχεδόν πάντα ξεκινά αιφνιδίως, είτε προϋπήρχε είτε όχι. Ωστόσο, η προοδευτική επιδείνωση μια διπλωπίας στην πάροδο εβδομάδων ή περισσότερο υποδηλώνει χωροκατακτητική επεξεργασία.

Η ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Εδώ είναι το δύσκολο κομμάτι, όποτε χρειάζεται κανείς να πάρει βαθιά ανάσα και να ψάχνει για το δάσος και όχι για τα δέντρα. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι η εξέταση της οφθαλμοκινητικότητας αποτελεί απλώς ένα τμήμα της νευρο-οφθαλμικής εξέτασης και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα για να τεθεί μια διάγνωση. Ο έλεγχος της οπτικής οξύτητας, η εξέταση των κορών, ο έλεγχος των οπτικών πεδίων, η εξωτερική επισκόπηση και η οφθαλμοσκόπηση απαιτούνται συνολικά, στα πλαίσια μιας αξιολόγησης.

Τα τρία βασικά χαρακτηριστικά της αντικειμενικής εξέτασης είναι η γενική επισκόπηση, η γενική εξέταση της οφθαλμοκινητικότητας και η πιο λεπτομερής εξέταση ώστε να προσδιοριστεί το πρότυπο της έλλειψης ευθυγράμμισης των οφθαλμών.

1. Παρατήρηση του ασθενούς

• Η θέση της κεφαλής του ασθενούς μπορεί να δώσει σημαντικά στοιχεία σχετικά με το υποκείμενο πρόβλημα. Μια πλάγια κλίση της κεφαλής (τυπικά προς την αντίπλευρη από την πάρεση πλευρά) υποδηλώνει πάρεση του τροχιλιακού νεύρου. Ο ασθενής μπορεί να εφαρμόζει μια στροφή της κεφαλής για να προσαρμοστεί στην πάρεση του απαγωγού νεύρου, στο σύνδρομο Duane ή στη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία. Οι παλιές φωτογραφίες, καλούμενες χαριτολογώντας και «τομογραφία FAT» (τομογραφία του οικογενειακού άλμπουμ φωτογραφιών [family album tomography]) αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για αυτή την αξιολόγηση. Οι ασθενείς με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια μπορεί να παρουσιάζουν κλίση της κεφαλής προς τα πίσω (έτσι ώστε πάντα να κοιτούν προς τα κάτω) προκειμένου να προσαρμοστούν στον περιορισμό της λειτουργίας των κάτω ορθών. Η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση προκαλεί τυπικά ένα «έκπληκτο» ή «ανήσυχο» βλέμμα του ασθενούς, ενώ μπορεί να υπάρχει οπισθόκρανο λόγω υπερτονίας του αυχένα παρά λόγω οφθαλμικού αιτίου. Η έκφραση έκπληξης προκαλείται από την ανάσπαση των βλεφάρων και την υπερλειτουργία του μετωπιαίου μυός, με ανύψωση των οφρύων. Τόσο η PSP όσο και η νόσος του Parkinson συσχετίζονται με υπομιμία του προσώπου και μειωμένο ρυθμό σκαρδαμυγμών, κάτι που γενικά μπορεί να γίνει αντιληπτό κατά τη συνομιλία με τον ασθενή. Οι ασθενείς με νόσο του Parkinson, αντίθετα με αυτούς με PSP, δεν εμφανίζουν εκφράσεις στο πρόσωπο (πρόσωπο δίκην προσωπείου) και τα βλέφαρα τους βρίσκονται σε φυσιολογική θέση.
• Πολλοί ασθενείς γρήγορα συνειδητοποιούν ότι η διπλωπία τους ανακουφίζεται όταν κλείσουν το ένα μάτι τους, είτε με το χέρι είτε μόνιμα με κάποια γάζα. Η συντριπτική πλειονότητα, από ένστικτο, θα κλείσει τον οφθαλμό με την παθολογική κινητικότητα. Ωστόσο, αυτό δεν είναι μια ασφαλής υπόθεση. Ακολουθούν μερικοί λόγοι για τους οποίους ένας ασθενής μπορεί να κλείσει το φυσιολογικό οφθαλμό:

1. Ένας επαγγελματίας υγείας, με καλές προθέσεις, αλλά με ανεπαρκή γνώση του προβλήματος, τους ζήτησε να εναλλάσσουν τον οφθαλμό που καλύπτουν. Αυτό δεν χρειάζεται, καθώς στους ενήλικες δεν μπορεί να αναπτυχθεί αμβλυωπία εξ αίτιας μονόπλευρης κάλυψης του οφθαλμού.
2. Η όραση είναι πολύ καλύτερη στον οφθαλμό με το πρόβλημα κινητικότητας, για άσχετους λόγους.
3. Ο παθολογικός οφθαλμός μπορεί να είναι ο κυρίαρχος. Η κυριαρχία των οφθαλμών συνήθως αντανακλά και την κατάσταση ως προς τη δεξιοχειρία. Προκειμένου να βλέπουμε τον κόσμο με τρεις διαστάσεις, ο κυρίαρχος οφθαλμός βλέπει την εικόνα στην αληθή θέση της ενώ ο μη κυρίαρχος τη βλέπει σε ελαφρώς διαφορετική γωνία. Το αιθουσαίο σύστημα, χρησιμοποιώντας οπτικά προσαγόμενα σήματα από τον κυρίαρχο οφθαλμό, προσαρμόζεται ανάλογα. Όταν προσπαθούν να δουν τον κόσμο με το μη κυρίαρχο οφθαλμό, ορισμένοι ασθενείς θα εμφανίσουν ζάλη, αστάθεια, έλλειψη προσανατολισμού και δυσκολία στον κριτικό υπολογισμό των αποστάσεων στο χώρο.

2. Το «δάσος» - η εξέταση οφθαλμοκινητικότητας

• Η εξέταση της οφθαλμοκινητικότητας έχει 5 μείζωνα συστατικά, που στο σύνολο τους βοηθούν στην αξιολόγηση της διπλωπίας:
1. Γενική επιθεώρηση για ορατή έλλειψη ευθυγράμμισης ή παθολογική κινητικότητα του κάθε οφθαλμού στην κεντρική θέση (ευθεία μπροστά).
2. Το εύρος των οφθαλμικών κινήσεων με αμφότερους τους οφθαλμούς (συζυγείς κινήσεις) και / ή με κάθε

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 83

οφθαλμό ξεχωριστά (μεμονωμένες κινήσεις), που στο σύνολό τους συχνά αναφέρονται ως «εξοφθάλμια κινητικότητα»).
3. Αξιολόγηση των κινήσεων παρακολούθησης (συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου του οπτοκινητικού νυσταγμού παρά την κλίνη).
4. Έλεγχος των σακκαδικών κινήσεων.
5. Παρατήρηση για την παρουσία νυσταγμού ή άλλων παθολογικών κινήσεων των οφθαλμών.

- Πριν ζητηθεί από τους ασθενείς να πραγματοποιήσουν ασκήσεις της εξοφθάλμιας κινητικότητας, θα πρέπει να τους ζητηθεί να κοιτάξουν ευθεία μπροστά, σε απόσταση, ώστε να επισκοπηθούν οι οφθαλμοί τους. Είναι στραμμένοι προς τα μέσα ή προς τα έξω; Μήπως κάποιος οφθαλμός βρίσκεται εμφανώς πιο πάνω από τον άλλο; Χρησιμοποιήστε το κέντρο της κόρης ως σημείο αναφοράς, διότι οι ασυμμετρίες των βλεφάρων μπορεί να προκαλούν μια ψευδή εικόνα έλλειψης ευθυγράμμισης των οφθαλμών. Υπάρχουν παθολογικές κινήσεις των οφθαλμών στην κεντρική θέση, όπως νυσταγμός ή σακκαδικές παρεμβολές;
- Οι εξοφθάλμιες κινήσεις συνήθως ελέγχονται σε αμφότερους οφθαλμούς (συζυγείς κινήσεις) ζητώντας από τον ασθενή να παρακολουθήσει το δάκτυλο του εξεταστή. Εάν ο ασθενής εμφανίζει τύφλωση ή έχει πολύ κακή όραση, μπορείτε να του ζητήσετε να κοιτάξει προς συγκεκριμένη κατεύθυνση (δηλαδή, αριστερά, δεξιά, πάνω και κάτω). Όταν ο ασθενής (ή ο εξεταστής!) έχει τόσο θολή εικόνα λόγω της διπλωπίας ώστε δεν μπορεί να διατηρήσει σταθερά τη συγκέντρωση του, μπορεί να είναι πιο χρήσιμο να ελεγχθεί ο κάθε οφθαλμός χωριστά.
- Κατά την εξέταση των οριζόντιων και των κάθετων οφθαλμικών κινήσεων, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα περισσότερα άτομα μπορούν να απάγουν τους οφθαλμούς τους μέχρι τη θέση όπου το σκληροκερατοειδικό όριο φτάνει στον έξω κανθό των βλεφάρων. Αυτό σημαίνει ότι μπορούν να «εξαφανίσουν το σκληρό χιτώνα» και κατά την απαγωγή του οφθαλμού, αυτός να μην φαίνεται. Τα άτομα με υψηλό βαθμό μυωπίας παρουσιάζουν μεγάλη διάμετρο του βολβού και κατά την πλήρη απαγωγή η προσαγωγή μπορεί να εμφανίζουν παραμονή ένα έως δύο χιλιοστών σκληρού. Εξ αίτιας του ότι ο έσω κανθός είναι λίγο πιο βαθιά και πιο προέχων σε σχέση με τον έξω κανθό, με τη φυσιολογική προσαγωγή μπορεί να παραμένει ένας βαθμός θέασης του σκληρού. Η έκταση της φυσιολογικής προς τα άνω κίνησης είναι λίγο πιο δύσκολο να εκτιμηθεί, αλλά σε όλες τις ηλικίες θα πρέπει κανείς να περιμένει ότι τουλάχιστον η κίνηση προς τα κάτω θα πρέπει να είναι πλήρης. Με την πάροδο της ηλικίας είναι φυσικό να χάνεται ένας βαθμός της κίνησης προς τα άνω, ιδίως όταν η ηλικία ξεπερνά τα 70 έτη, κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της απώλειας της φυσιολογικής παλλαισθησίας.
- Για να καταγραφούν τα ευρήματα του ελέγχου της οφθαλμοκινητικότητας, υπάρχουν αρκετές μέθοδοι. Το πιο χρήσιμο σύστημα κατά εμένα είναι η περιγραφή σε «ποσοστά του φυσιολογικού» για τις οριζόντιες και κάθετες βλεμματικές κινήσεις, ενώ κάποιες φορές χρησιμοποιώ και το βαθμό παραμονής ορατού σκληρού χιτώνα κατά την απαγωγή, εάν κάτι τέτοιο υπάρχει. Για παράδειγμα, μια μερική πάρεση του απαγωγού νεύρου μπορεί να επιτρέπει το 70% της φυσιολογικής απαγωγής ή ένας ασθενής με μόλις υποσημαινόμενο έλλειμμα απαγωγής μπορεί να αφήνει ορατό 1 χιλιοστό σκληρού χιτώνα στον προσβεβλημένο οφθαλμό. Άλλες κλίμακες χρησιμοποιούν ένα σύστημα από το -4 έως το +4, με το ο να αντιστοιχεί στο φυσιολογικό (οι αρνητικοί αριθμοί αντιπροσωπεύουν υπολειτουργικότητα, ενώ οι θετικοί υπερλειτουργικότητα) ή μετρούν την έκταση των οφθαλμικών κινήσεων σε χιλιοστά.
- Οι «ακρογωνιαίας σημασίας» θέσεις που πρέπει να ελεγχτούν από τον νευρολόγο είναι οι κινήσεις προς τα κάτω και προς τα έσω (προς την κορυφή της μύτης). Οι κινήσεις αυτές είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση της λειτουργίας του τροχιλιακού νεύρου. Το να διαπιστώσει κανείς διαφορές μεταξύ της ικανότητας των δύο οφθαλμών να κοιτούν προς τα κάτω και έσω μπορεί να αποβεί δύσκολο. Μια χρήσιμη τεχνική είναι να ζητηθεί από τον ασθενή να εναλλάσσει το βλέμμα του προς τα κάτω και έσω με τον αριστερό και με το δεξιό οφθαλμό, συγκρίνοντας την κίνηση προς τα κάτω του κάθε οφθαλμού κατά την απαγωγή του. Οι κινήσεις παρακολούθησης ελέγχονται ζητώντας από τον ασθενή να παρακολουθήσει το δάκτυλο που κινείται αργά από τη μια πλευρά στην άλλη και κάθετα. Οι ασθενείς με τύφλωση μπορούν να ελεγχθούν εάν τους ζητηθεί να ακολουθήσουν το δάκτυλο ενώ ταυτόχρονα το κρατούν (δραστηριότητα που αποτελεί συνάρτηση και της ιδιοαισθητικότητας). Οι οφθαλμικές κινήσεις θα πρέπει να είναι ομαλές και να ρέουν χωρίς διακοπές ή διορθωτικές σακκαδικές κινήσεις. Προκειμένου να αποφθεχθεί η χρήση πρόσθετων οφθαλμικών κινήσεων εξ αίτιας έλλειψης συγκέντρωσης, απαιτείται πλήρης συνεργασία του ασθενούς. Οι ασθενείς με άνοια συχνά έχουν δυσκολία να συνεργαστούν στην εξέταση των κινήσεων παρακολούθησης.
- Οι σακκαδικές κινήσεις ελέγχονται καλύτερα παρά την κλίνη ζητώντας από τον ασθενή να κοιτάζει εναλλάξ το δείκτη και τη μύτη του εξεταστή, με το δείκτη να είναι τοποθετημένος προς τα έξω σε σχέση με τη μύτη του εξεταστή στο ίδιο οριζόντιο επίπεδο. Καθώς ο ασθενής επιτελεί τη δραστηριότητα, ο εξεταστής κρατά το βλέμμα του στο ρινικό εφίππιο, έτσι ώστε να αντιληφθεί εάν οι οφθαλμοί κινούνται συγχρονισμένα και με ακρίβεια. Βοηθά η μεταβολή της θέσης του δείκτη από δοκιμασία σε δοκιμασία, έτσι ώστε η σακκαδική κίνηση να μην είναι προβλέψιμη. Ο έλεγχος των σακκαδι-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 84

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

κών κινήσεων είναι εξαιρετικά σημαντικός εάν κανείς ελέγχει για την ύπαρξη διαπυρηνικής οφθαλμοπληγίας, διότι ένα σημείο χαρακτηριστικό της διαταραχής είναι οι βραδείες προσαγωγές σακκαδικές κινήσεις, που μπορεί να είναι και το μόνο εύρημα κατά την αντικειμενική εξέταση. Οι κάθετες σακκαδικές κινήσεις ελέγχονται κατά παρόμοιο τρόπο και είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ελεγχθούν σε όλους τους ασθενείς με παρκινσονισμό, διότι οι ασθενείς με PSP, πριν αναπτύξουν κάθετη οφθαλμοπληγία, μπορεί να εμφανίζουν βραδείες κάθετες σακκαδικές κινήσεις, όποτε και η διάγνωση της κατάστασης αυτής θα τεθεί πρωιμότερα. Μια φυσιολογική σακκαδική κίνηση οφείλει να είναι ταχεία και ακριβής. Εάν μπορεί ο εξεταστής να παρακολουθήσει την κίνηση που υποτίθεται ότι είναι σακκαδική, τότε αυτή πιθανότατα είναι βραδεία. Διάφορες νευροεκφυλιστικές παθήσεις και διαταραχές της παρεγκεφαλίδας μπορεί να προκαλέσουν ανακρίβεια των σακκαδικών κινήσεων, με υπερμετρία ώστε ο στόχος να υπερπηδάται (τυπικά στην παρεγκεφαλιδική νόσο) ή υπομετρία ώστε οι οφθαλμοί να μην φτάνουν ποτέ σε αυτόν. Μια ομώνυμη ημιανοψία προκαλεί υπομετρία των σακκαδικών κινήσεων προς το τυφλό ημιπεδίο. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει απώλεια όρασης, κρατήστε το δείκτη του με το ένα χέρι και τον αντίπλευρο αντίχειρά του με το άλλο χέρι σας. Μεταβάλλοντας τη θέση των χεριών σας (και αντίστοιχα των δακτύλων του ασθενούς), μπορείτε να του ζητήσετε να κοιτάζει εναλλάξ το δείκτη του και τον αντίχειρα του.

- Ο νυσταγμός και οι παθολογικές οφθαλμικές κινήσεις μπορούν να διαπιστωθούν σε οποιαδήποτε θέση του οφθαλμού, αλλά θα πρέπει κανείς να θυμάται να περιμένει αρκετό χρόνο για να τις ανακαλύψει. Εκτός από το βρεφικό (συγγενή) νυσταγμό, είναι πάντα παθολογική κατάσταση η εμφάνιση νυσταγμού στην κεντρική θέση του βλέμματος, οπότε θα πρέπει ο ασθενής να κρατηθεί για μερικά δευτερόλεπτα με το βλέμμα του να κοιτά μπροστά. Στην ακραία θέση απαγωγής, δεν είναι παθολογική η εμφάνιση ενός λεπτού και υψηλής συχνότητας οριζόντιου ή στροφικού νυσταγμού. Ο νυσταγμός και οι άλλες διαταραχές κινητικότητας ξεφεύγουν από τους σκοπούς αυτού του άρθρου. Η καλύτερη στρατηγική είναι να περιγραφεί αυτό που παρατηρείτε (για παράδειγμα, νυσταγμός που χτυπά προς τα αριστερά στην αριστερή θέση του βλέμματος, στροφικός νυσταγμός με φορά παράλληλη με αυτή των δεικτών του ρολογιού στην κεντρική θέση του βλέμματος). Η άμεση οφθαλμοσκόπηση είναι πολύ χρήσιμη στην αξιολόγηση ελαφρών διαταραχών της οφθαλμοκινητικότητας στην κεντρική θέση οι οποίες δεν είναι εμφανείς. Θα πρέπει κανείς να λαμβάνει υπόψιν την αρχή «ανάποδα και κατοπτρικά»). Εάν παρατηρείτε την ταχεία κίνηση του αμφιβληστροειδούς προς τα αριστερά του ασθενούς κατά τη διάρκεια της οφθαλμοσκόπησης, τότε ο βολβός κινείται με την ταχεία φάση προς τα δεξιά. Καθώς κοιτάτε προς την πίσω έσω επιφάνεια του οφθαλμού, η διαταραχή της οφθαλμικής κίνησης θα πρέπει να περιγραφτεί από την πρόσθια πλευρά του οφθαλμού, με τη δεξιά ή την αριστερή πλευρά του ασθενούς ως αναφορά. Ο χαρακτηρισμός των στροφικών κινήσεων ως ωρολογιακών ή αντιωρολογιακών αναφέρεται στον εξεταστή.

3. «Τα δέντρα» - μέθοδοι διερεύνησης του προβλήματος όταν η ανωμαλία δεν εμφανής όταν κανείς κοιτά το δάσος

Αυτό το στάδιο εξέτασης είναι και το πιο δύσκολο, ακόμη και για όσους έχουν πολύ ισχυρό κίνητρο. Οι στρατηγικές που είναι διαθέσιμες σε ένα νευρολογικό ιατρείο ή σε μια εξέταση παρά την κλίνη περιλαμβάνουν τον έλεγχο του φωτοκινητικού αντανακλαστικού, τη δοκιμασία κάλυψης των οφθαλμών και τον έλεγχο ανόμοιων οπτικών εικόνων [dissimilar image testing]. Με τις πρώτες δύο μεθόδους τείνουν να είναι πιο εξοικειωμένοι οι οφθαλμίατροι, ενώ οι νευρολόγοι γενικά προτιμούν τον έλεγχο ανόμοιων εικόνων. Ανεξάρτητα από τη στρατηγική που θα επιλεγεί, όλες αυτές οι μέθοδοι ενσωματώνουν την αρχή «ανάποδα και κατοπτρικά».

- Ο έλεγχος του φωτοκινητικού αντανακλαστικού δίνει μια γενική ιδέα για τα κατά πόσο οι οφθαλμοί, στην κεντρική θέση του βλέμματος, παραμένουν ευθυγραμμισμένοι.

Καθώς ο ασθενής κοιτά προς ένα μακρινό στόχο, φωτίστε απευθείας τους οφθαλμούς του ασθενούς και κοιτάξτε την αντανάκλαση του φωτός σε σχέση με το κέντρο του κερατοειδούς (το κέντρο του κερατοειδούς είναι συνήθως και το κέντρο της κόρης). Εάν η αντανάκλαση είναι μετατοπισμένη προς τα έξω, ο οφθαλμός είναι στραμμένος προς τα μέσα (εσωτροπία). Ο οφθαλμός είναι στραμμένος προς τα έξω (εξωτροπία), εάν η αντανάκλαση είναι μετατοπισμένη προς τα έσω. Κάθε χιλιοστό απόκλισης από το κέντρο αντιστοιχεί σε περίπου 7 βαθμούς ή 15 πρισματικές διοπτρίες απόκλισης.

- Ο έλεγχος κάλυψης των οφθαλμών είναι πολύ χρήσιμος για τη διάγνωση της διπλωπίας όταν δεν υπάρχει εμφανής πάρεση οφθαλμού.

Ο έλεγχος κάλυψης [cover testing] των οφθαλμών απαιτεί μια καλή καθήλωση του βλέμματος από τον ασθενή. Ο έλεγχος διακόπτει τη διοφθάλμια σύνθεση των εικόνων και θα φέρει στην επιφάνεια μια υποκείμενη έλλειψη ευθυγράμμισης που μπορεί να μην είναι εμφανής κατά την επισκόπηση. Με τον ασθενή να καθηλώνει το βλέμμα του σε μακρινό στόχο, καλύψτε τον ένα οφθαλμό του με ειδικά γυαλιά ή με το χέρι σας. Όταν η κάλυψη αφαιρείται ο καλυμμένος οφθαλμός θα κινηθεί ώστε

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 85

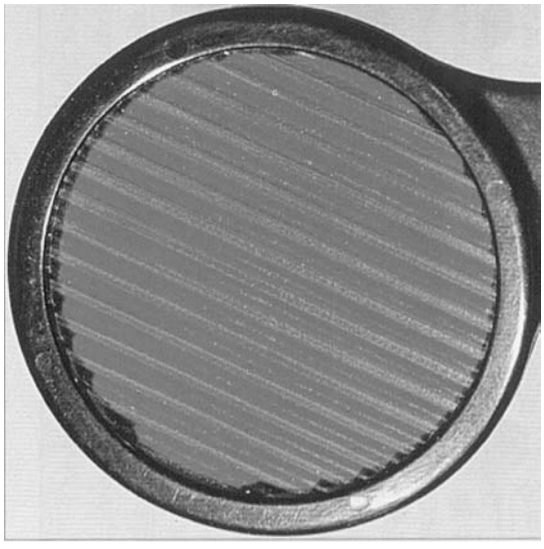
να επανέλθει στην καθήλωση. Εάν οι οφθαλμοί είναι στραμμένοι προς τα έξω (εξωτροπία) αυτός που μόλις αποκαλύπτεται θα μετακινηθεί προς τα έσω (θα κάνει προσαγωγή) ώστε να καθηλωθεί εκ νέου ο στόχος. Εάν οι οφθαλμοί ήταν στραμμένοι προς τα έσω (εσωτροπία), μόλις αποκαλυφθεί, ο οφθαλμός θα μετακινηθεί προς τα έξω για να επανέλθει στην καθήλωση.

Ο έλεγχος εναλλακτικής κάλυψης των οφθαλμών [alternate cover testing] απαιτεί επίσης μεγάλη συνεργασία του ασθενούς και είναι χρήσιμος για την αναδείξει μιας φορίας. Η δοκιμασία αποσυνδέει την καθήλωση του βλέμματος, μεγιστοποιεί την έλλειψη ευθυγράμμισης και μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε για μακρινά είτε για κοντινά αντικείμενα. Εναλλακτικά, ο εξεταστής καλύπτει κάθε οφθαλμό εναλλάξ, με ειδικά γυαλιά ή με το χέρι του. Ο οφθαλμός που αποκαλύπτεται θα μετακινηθεί ώστε να επανέλθει στην καθήλωση, όπως συμβαίνει με την κανονική δοκιμασία κάλυψης. Όταν η δοκιμασία συνεχιστεί επαναφέροντας και καταργώντας την κάλυψη εναλλάξ μεταξύ των δύο οφθαλμών, το εύρος της μετατόπισης μπορεί προοδευτικά να γίνει μεγαλύτερο. Το εύρος αυτό μπορεί να ποσοτικοποιήθει εάν τοποθετηθεί ένας ειδικός φακός πάνω από τον ένα οφθαλμό. Η μέτρηση έχει διορθωθεί όταν πλέον ο οφθαλμός παύει να μετακινείται κατά την αποκάλυψη του και την κάλυψη του ετερόπλευρου.

- Μάθετε να χρησιμοποιείτε τη ράβδο του Maddox [Maddox rod] ή ένα κομμάτι γυαλιού κόκκινου χρώματος ώστε να αξιολογείτε τη διπλωπία.

Ο έλεγχος ανόμοιων εικόνων (με ράβδο του Maddox ή ένα κόκκινο γυαλί) διακόπτει τη διοφθάλμια σύνθεση των εικόνων, διότι κάθε οφθαλμός θα βλέπει το φως ως ξεχωριστή εικόνα. Η ράβδος του Maddox αποτελείται από μια σειρά παράλληλων κυλινδρικών φακών που μετατρέπουν έναν εστιακό σημείο φωτός σε γραμμή (Εικόνα 1). Οι κύλινδροι της ράβδου του Maddox είναι γενικά κόκκινοι, ώστε να ενισχύσουν τη διάκριση μεταξύ της κόκκινης γραμμής που θα βλέπει ο ένας οφθαλμός και του άσπρου φωτεινού σημείου που θα βλέπει ο άλλος. Ένας σκέτος κόκκινος φακός (εξίσου καλά μπορεί να λειτουργήσει και ένα τετράγωνο μιας κόκκινης διαφάνειας από αυτές που χρησιμοποιούνται για τη συλλογή εγγράφων) μετατρέπει τη φωτεινή πηγή σε μια εστία κόκκινου φωτός. Ο άλλος οφθαλμός θα βλέπει μια εστία λευκού φωτός.

Η δοκιμασία απαιτεί συνεργασία και παρατηρητικότητα από τον ασθενή, του οποίου η όραση θα πρέπει να είναι επαρκής σε αμφότερους τους οφθαλμούς, ώστε να βλέπει το φως της δοκιμασίας. Είναι χρήσιμο, η ράβδος του Maddox ή ο κόκκινος φακός να τοποθετούνται μπροστά από το δεξιό οφθαλμό, έτσι ώστε να μην υπάρχει αμφιβολία για το ποιος οφθαλμός είναι αυτός που βλέπει



Εικόνα 1. *Ράβδος του Maddox*

την κόκκινη εικόνα (η δοκιμασία είναι ούτως η άλλος αρκετά δύσκολη από μόνη της !).

Το πλεονέκτημα της χρήσης της ράβδου του Maddox είναι ότι μπορείτε με αυτήν εύκολα να αξιολογήσετε την κάθετη και την οριζόντια απόκλιση των οφθαλμών. Ο ασθενής έχει μεγαλύτερη ευκολία να περιγράψει δύο ξεχωριστές εικόνες, προκειμένου να κρίνει το σχετικό προσανατολισμό τους. Οι κυλινδρικοί φακοί περιστρέφουν την εικόνα κατά 90 μοίρες. Όταν οι φακοί της ράβδου είναι προσανατολισμένοι οριζόντια, ο ασθενής θα βλέπει μια κόκκινη γραμμή προσανατολισμένη κάθετα όταν κοιτάει τη φωτεινή πηγή. Με άλλα λόγια, αυτό που βλέπουμε στη ράβδο του Maddox είναι περιεστραμμένο κατά 90 μοίρες σε σχέση με αυτό που βλέπει ο ασθενής. Ο κάθετος προσανατολισμός για τον εξεταστή (οριζόντια γραμμή για τον ασθενή) θα ελέγξει την κάθετη απόκλιση. Ο οριζόντιος προσανατολισμός των φακών της ράβδου του Maddox (που παράγει κάθετη γραμμή για τον ασθενή) θα ελέγξει την οριζόντια απόκλιση. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμο να πραγματοποιήσει κανείς αυτήν τη δοκιμασία πρώτα στον εαυτό του, ώστε να εξοικειωθεί με αυτό που θα βλέπει ο ασθενής.

Για τους σκοπούς της παρουσίασης, οι οδηγίες παρουσιάζονται από την άποψη της ράβδου του Maddox. Εάν χρησιμοποιούμε κόκκινο φακό, ο ασθενής, αντί για κόκκινη γραμμή, θα βλέπει ένα κόκκινο φωτεινό σημείο. Εάν είναι δυνατό, η ράβδος του Maddox θα πρέπει να κρατιέται από τον ίδιο τον ασθενή. Εάν αυτός είναι μυικά αδύναμος, παρουσιάζει τρόμο ή για οποιοιδήποτε λόγο δεν μπορεί να κρατήσει τη ράβδο, ίσως χρειάζεται να χρησιμοποιηθεί κάποιος βοηθός για να την κρατά.

Με την ράβδο του Maddox πάνω από το δεξιό οφθαλμό, ζητείται από τον ασθενή να καθηλώσει το βλέμμα

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 86

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

του σε ένα εστιακό φωτεινό σημείο που κρατάτε στο επίπεδο των οφθαλμών περίπου 1 μέτρο μακριά του. Προκειμένου να ελέγξετε την οριζόντια απόκλιση, διευθετήστε τη ράβδο ώστε οι φακοί να είναι προσανατολισμένοι οριζόντια όπως την κοιτάτε εσείς. Ξεκινώντας με το βλέμμα στην ευθεία (κεντρική θέση), δώστε στο ασθενή την οδηγία να κοιτά το φως με ανοιχτά και τα δύο μάτια του και επιβεβαιώστε ότι βλέπει ένα λευκό φωτεινό σημείο και μια κάθετη κόκκινη γραμμή. Εάν η γραμμή δεν είναι στα αλήθεια κάθετη, προσαρμόστε τον προσανατολισμό των κυλίνδρων έτσι ώστε να φαίνεται ακριβώς κάθετη στον ασθενή. Ρωτήστε τον εάν το σημείο και η γραμμή αγγίζουν το ένα το άλλο (δεν χρειάζεται να επικαλύπτονται πλήρως). Εάν συμβαίνει αυτό, οι οφθαλμοί είναι ευθυγραμμισμένοι. Εάν όχι, ρωτήστε τον ασθενή πού βρίσκεται η κόκκινη γραμμή, όπως τη βλέπει αυτός. Εάν η γραμμή βρίσκεται στα αριστερά (χιασμένες εικόνες), είναι στραμμένοι προς τα έξω και το αντίστροφο. Ρωτήστε πόσο μακριά βρίσκονται μεταξύ τους η γραμμή και το σημείο και ο ασθενής μπορεί να απαντήσει χρησιμοποιώντας ίντσες, εκατοστά ή δείχνοντας αυτή την απόσταση χρησιμοποιώντας τον αντίχειρα και το δείκτη από το ελεύθερο χέρι του. Όταν έχετε προσδιορίσει την απόσταση των εικόνων στην κεντρική θέση, μπορείτε να μετακινήσετε τη φωτεινή πηγή ώστε ο ασθενής να κοιτάξει προς τα δεξιά, προς τα αριστερά ή σε άλλες κατευθύνσεις. Σημειώστε ότι στη ακραία θέση των οριζόντιων βλεμματικών κινήσεων, η μύτη θα καλύπτει τη φωτεινή πηγή και ίσως χρειάζεται η θέση της τελευταίας να προσαρμοστεί ανάλογα.

Ακολούθως, ελέγξτε για την κάθετη ευθυγράμμιση, προσανατολίζοντας τη ράβδο του Maddox, έτσι ώστε εσείς να βλέπετε τους φακούς κάθετα (ο ασθενής βλέπει μια οριζόντια γραμμή). Ρωτήστε εάν το φως και η γραμμή εφάπτονται μεταξύ τους και αν όχι, προσδιορίστε εάν ο ασθενής βλέπει τη γραμμή από πάνω ή από κάτω. Εάν η γραμμή βρίσκεται επάνω, τότε ο δεξιός οφθαλμός (που κοιτά μέσα από τη ράβδο του Maddox) βρίσκεται χαμηλότερα (υποτροπία) εάν η γραμμή βρίσκεται κάτω, τότε ο δεξιός οφθαλμός βρίσκεται υψηλότερα (υπερτροπία).

Ο ασθενής μπορεί να εκφράσει το βαθμό απόστασης των εικόνων μεταξύ του σημείου και της γραμμής, όπως περιγράφτηκε στη παραπάνω παράγραφο. Μπορείτε να προχωρήσετε ώστε να ελέγξετε την κάθετη ευθυγράμμιση με τους οφθαλμούς να κοιτούν και σε άλλες κατευθύνσεις και με κλίσεις της κεφαλής, εφόσον αυτό απαιτείται.

- Οι αποκλίσεις του κάθετου βλέμματος (όπως στην πάρεση του τροχιλιακού νεύρου ή στην κάθετη απόκλιση των οφθαλμών [skew deviation]) ελέγχονται χρησιμοποιώντας την «τη δοκιμασία τριών βημάτων» [three-step test]:
  1. Προσδιορίστε ποιος οφθαλμός είναι υψηλότερα στην κεντρική θέση βλέμματος.
  2. Προσδιορίστε εάν η κάθετη απόσταση είναι μεγαλύτερη στη δεξιά ή στην αριστερή θέση βλέμματος.
  3. Μετρήστε την κάθετη απόσταση τόσο στη δεξιά όσο και στην αριστερή κλίση [tilt] της κεφαλής.

Η δοκιμασία των τριών βημάτων μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας οποιαδήποτε από τις μεθόδους που περιγράφεται παραπάνω, αλλά για το σκοπό αυτό πιο χρήσιμη κρίνεται η ράβδος του Maddox. Για το βήμα 3, πραγματοποιείστε πλάγια κλίση της κεφαλής του ασθενούς κατά 45 μοίρες, προς τη μια κατεύθυνση. Προσπαθήστε η κλίση να είναι αμιγής, πραγματοποιώντας ανάλογη στροφή της κεφαλής στον προσθιοπίσθιο άξονα, εάν είναι δυνατό. Ο ασθενής μπορεί να προσαρμόσει τη ράβδο του Maddox έτσι ώστε να βλέπει τη γραμμή οριζόντια και επομένως να αναφέρει την κάθετη απόκλιση. Η δοκιμασία πραγματοποιείται με πλάγια κλίση της κεφαλής τόσο προς τα δεξιά όσο και προς τα αριστερά.

- Η ράβδος του Maddox σας δείχνει τη θέση κάθε οφθαλμού σε σχέση με τον άλλον.

Αυτό που δεν μπορεί να πει η ράβδος του Maddox είναι ποιος οφθαλμός εμφανίζει την παθολογία. Η ερμηνεία των ευρημάτων με τη ράβδο του Maddox απαιτεί την αναγνώριση των προτύπων ανωμαλιών κινητικότητας των οφθαλμών. Όπως θα υποδηλώνεται σύμφωνα με τις τρεις βασικές ερωτήσεις που θα έχετε θέσει κατά τη διάρκεια λήψης του ιστορικού, η μεγαλύτερη απόσταση των εικόνων θα είναι προς την κατεύθυνση δράσης του παρετικού (ή περιορισμένου) μυός.

Τι είναι φυσιολογικό? Οι οφθαλμοί στους περισσότερους ανθρώπους δεν είναι τέλεια ευθυγραμμισμένοι οριζόντια, όταν χρησιμοποιείται η ράβδος του Maddox. Ωστόσο, το πρότυπο και η έκταση της έλλειψης ευθυγράμμισης θα πρέπει να παραμένουν ίδια σε όλες τις κατευθύνσεις του βλέμματος, ώστε αυτό το φαινόμενο να θεωρηθεί καλοήθης (και πιθανώς συγγενής) κατάσταση. Η συγγενής έλλειψη κάθετης ευθυγράμμισης των οφθαλμών είναι όμως εξαιρετικά ασυνήθης.

- Η δοκιμασία που χρησιμοποιεί τη ράβδο του Maddox μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον έλεγχο ύπαρξης μυασθένειας.

Ορισμένες φορές, οι οφθαλμικές εκδηλώσεις της σοβαρής μυασθένειας είναι ελαφρές. Μπορείτε να ελέγξετε για την ύπαρξη μυασθένειας χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία ένεσης πυριδοστιγμίνης, νεοστιγμίνης ή εφαρμογής παγοκυψέλης, οι οποίες απαιτούν τον προκαταβολικό προσδιορισμό αυτού που θα μετρηθεί, ώστε να προσδιοριστεί η διαφορά κατόπιν της παρέμβασης. Επομένως, η ράβδος του Maddox μπορεί να βοηθήσει στο να ποσοτικοποιήσει την απόκλιση των οφθαλμών πριν και μετά την παρέμβαση.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 87

Αξιολόγηση του κωματώδους ασθενούς

- Αν και ένας ασθενής σε κώμα δεν θα αναφέρει το σύμπτωμα της διπλωπίας, οι διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας είναι συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με κώμα και μπορεί να έχουν ιδιαίτερη εντοπιστική αξία.

Ο οφθαλμοκεφαλικός χειρισμός συχνά αναφέρεται ως χειρισμός τον «ματιών της κούκλας», όρος που είναι ιδιαίτερα παραπλανητικός, διότι τα μάτια στις σύγχρονες κούκλες είναι βαμμένα και δεν κινούνται. Εάν δεν υπάρχει καμία αντένδειξη για τη μετακίνηση του αυχένα, ο εξεταστής χρησιμοποιεί τα χέρια του για να στρίψει την κεφαλή του ασθενούς. Ο στόχος είναι να διεγερθεί το αιθουσαίο σύστημα, μέσω τον ημικύκλιων σωλήνων και να προκληθούν κινήσεις των οφθαλμών σε κατεύθυνση αντίθετη από αυτή της κίνησης της κεφαλής.. Δεν χρειάζεται βίαια κίνηση και ο χειρισμός δεν θα πρέπει να μοιάζει με κινήσεις χειροπράκτη(!) Οι κάθετες κινήσεις της κεφαλής μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο του κάθετου βλέμματος. Καταγράψτε τα ευρήματα σας ανάλογα με την απάντηση των οφθαλμών στον ερεθισμό (για παράδειγμα, «οριζόντιες κινήσεις των οφθαλμών πλήρεις, χρησιμοποιώντας τον οφθαλμοκεφαλικό χειρισμό»).

- Εάν κατά τον οφθαλμοκεφαλικό χειρισμό δεν επιτευχθεί πλήρης στροφή των οφθαλμών, τότε θα πρέπει κανείς να πραγματοποιήσει τον οφθαλμο-αιθουσαίο χειρισμό, που ονομάζεται επίσης και «ψυχρός θερμικός ερεθισμός» [cold calorics].

Όταν ερεθίζεται ο τυμπανικός υμένας με ψυχρό ύδωρ, εφόσον το περιφερικό και το κεντρικό αιθουσαίο σύστημα είναι άθικτο, οι οφθαλμοί θα μετακινηθούν προς την κατεύθυνση του ερεθιζόμενου ωτός (η ακροστοιχίδα COWS για την αγγλική γλώσσα, που σημαίνει «κρύο-αντίπλευρο, ζεστό-ομόπλευρο» [cold-opposite, warm-same]) είναι παραπλανητική εδώ, καθώς αναφέρεται στην κατεύθυνση του νυσταγμού που προκαλείται σε ασθενή που βρίσκεται σε εγρήγορση και όχι στην κατεύθυνση της απόκλισης των οφθαλμών και οι ασθενείς σε κώμα με άθικτο αιθουσαίο σύστημα θα εμφανίζουν απόκλιση των οφθαλμών, αλλά όχι νυσταγμό). Ο διακλυσμός με ψυχρό ύδωρ λειτουργεί κατασταλτικά για το λαβύρινθο προκαλώντας μείωση της τονικής εκπυρσοκρότησης δυναμικών ενεργείας από τον ομόπλευρο λαβύρινθο και σχετική αύξηση της εκπυρσοκρότησης στον αντίπλευρο. Το θερμό ύδωρ είναι ερεθιστικό και έχει την αντίθετη δράση. Εάν το αριστερό ους διακλυσθεί με ψυχρό ύδωρ, ο εγκέφαλος θα λάβει σήμα ότι η κεφαλή στρέφεται προς τα δεξιά και θα αντιρροπεί αυτό μετακινώντας τους οφθαλμούς προς τα αριστερά, φαινόμενο που είναι το φυσιολογικό αιθουσο-οφθαλμικό αντανακλαστικό. Ο διακλυσμός του αριστερού ωτός με ψυχρό ύδωρ είναι το ίδιο με αυτό που θα δει κανείς όταν υπάρχει αριστερή περιφερική αιθουσοπάθεια σε ασθενή σε εγρήγορση (βραδεία φάση νυσταγμού προς τα αριστερά και ταχεία φάση προς τα δεξιά).

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί θερμικός διακλυσμός με ψυχρό ύδωρ, καταρχήν επιθεωρήστε τον ακουστικό πόρο, ώστε να διασφαλίσετε ότι δεν είναι αποφραγμένος από βύσμα και ότι ο τυμπανικός υμένας είναι άθικτος. Ανασηκώστε την κεφαλή του κρεβατιού κατά περίπου 30 μοίρες, ώστε οι έξω ημικυκλικοί σωλήνες να έρθουν σε κάθετη θέση. Τοποθετήστε πετσέτες γύρω από το κεφαλή του ασθενούς ώστε να μην βραχούν τα σεντόνια. Θα χρειαστείτε μια μεγάλη σύριγγα (χωρητικότητας τουλάχιστον 25ml), μια βελόνα τύπου πεταλούδας και νερό το οποίο περιείχε παγάκια. Γεμίστε τη σύριγγα με το κρύο νερό, αφαιρέστε τη βελόνα από την πεταλούδα και προσαρμόστε στη σύριγγα μόνο τον πλαστικό αυλό. Τοποθετήστε τον αυλό μέσα στον ακουστικό πόρο, αρκετά μέσα ώστε το παγωμένο νερό να έλθει σε επαφή με τον τυμπανικό υμένα αμέσως μόλις βγει από τη σύριγγα. Προσέχτε ώστε να μην προκαλέσετε τραυματισμούς του τυμπανικού υμένα κατά τη φάση αυτή. Κρατώντας τους οφθαλμούς ανοιχτούς, εγχύστε ταχέως 20 έως 30 ml ψυχρού ύδατος εντός του ακουστικού πόρου και παρατηρήστε τις οφθαλμικές κινήσεις. Μέχρι να εμφανιστεί απόκλιση των οφθαλμών μπορεί να χρειαστεί ως και ένα λεπτό. Μπορείτε να συνδυάσετε το παραπάνω με οφθαλμοκεφαλικό χειρισμό, ώστε να υπάρξει μέγιστη διέγερση του αιθουσαίου συστήματος. Πριν ελέγξετε την άλλη πλευρά θα χρειαστεί να περιμένετε τουλάχιστον 5 λεπτά. Ο αμφοτερόπλευρος διακλυσμός με ψυχρό ύδωρ διεγείρει την κάθετη απόκλιση των οφθαλμών, ενώ ο αμφοτερόπλευρος διακλυσμός με θερμό ύδωρ διεγείρει την κίνηση των οφθαλμών προς τα άνω.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΝΗΘΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΟΦΘΑΛΜΟΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Η πάρεση του απαγωγού νεύρου μπορεί να είναι μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη και χαρακτηρίζεται από την αδυναμία πλήρους απαγωγής του προσβεβλημένου οφθαλμού. Το αποτέλεσμα είναι η εσωτροπία του, δηλαδή ο προσβεβλημένος οφθαλμός είναι στραμμένος προς τα μέσα. Ο ασθενής θα περιγράφει οριζόντια διπλωπία που επιδεινώνεται κατά την κατεύθυνση του αδύναμου έξω ορθού μυός. Ο έλεγχος με ράβδο του Maddox αναδεικνύει εσωτροπία κατά την κεντρική θέση τη βλέμματος. Το φωτεινό σημείο και η γραμμή έχουν μέγιστη μεταξύ τους απόσταση όταν το βλέμμα είναι στραμμένο προς τον αδύναμο έξω ορθό και είναι κοντινότερα μεταξύ τους όταν το βλέμμα είναι στραμμένο προς την άλλη πλευρά.
- Η διαπυρνική οφθαλμοπληγία συνεπάγεται αδυναμία κατά την προσαγωγή και βραδείες σακκαδικές κινήσεις

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 88

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

προσαγωγής, λόγω μιας διεργασίας που προσβάλει την έσω επιμήκη δεσμίδα, που μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη και συχνά μπορεί να είναι ασύμμετρη, όταν είναι αμφοτερόπλευρη. Όταν μια διαπυρηνική οφθαλμοπληγία είναι πλήρης, δεν υπάρχει καμία κίνηση του ομόπλευρου έσω ορθού μυός, που φέρει τον οφθαλμό προς τη μέση γραμμή. Η διαπυρηνική οφθαλμοπληγία μπορεί να έχει μια πιο ήπια εκδήλωση, με διατήρηση της προσαγωγής αλλά βραδείες προσαγωγές σακκαδικές κινήσεις. Αυτό είναι πλέον εμφανές κατά το συνήθη έλεγχο των σακκαδικών κινήσεων και μπορεί επίσης να διαπιστώνεται και κατά τον έλεγχο του οπτοκινητικού νυσταγμού, ο οποίος ελέγχει την ασυμμετρία στην ταχύτητα επαναφοράς του προσαγόμενου οφθαλμού, μέσω σακκαδικής κίνησης. Η διαπυρηνική οφθαλμοπληγία προκαλεί εξωτροπία η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονη όταν η κατάσταση είναι αμφοτερόπλευρη, φαινόμενο που ονομάζεται αμφοτερόπλευρη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία «με τα μάτια στους τοίχους» [wall eyed].

- Η μυασθένεια μπορεί να μιμηθεί τη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία («ψευδοδιαπυρηνική οφθαλμοπληγία») συμπεριλαμβανομένης της βραδείας σακκαδικής κίνησης προσαγωγής. Ωστόσο, η διαπυρηνική οφθαλμοπληγία δεν θα πρέπει να συγχέεται με τη μερική πάρεση του κοινού κινητικού νεύρου. Στην πρώτη, διαπιστώνεται μεμονωμένη αδυναμία της προσαγωγής και δεν υπάρχει καμία ανατομική θέση κατά μήκος της πορείας του κοινού κινητικού νεύρου που να μπορεί να παράγει ένα τέτοιο έλλειμμα.
- Το κοινό κινητικό νευρο παρέχει εννεύρωση προς τον έσω ορθό, τον άνω και τον κάτω ορθό και τον κάτω λοξό. Ο άνω κλάδος νευρώνει επίσης τον άνω ανελκτήρα του βλεφάρου, ενώ ο κάτω κλάδος νευρώνει την κόρη. Οι ασθενείς με πάρεση του κοινού κινητικού νεύρου αναφέρουν κάθετη διπλωπία (ο άνω λοξός εννευρώνεται από το τροχιλιακό νευρο, επομένως οι μύες της κάθετης οφθαλμοκινητικότητας παρουσιάζουν μεταξύ τους ανισορροπία). Εκτός από την περίπτωση κάποιας διεργασίας εντός του κόγχου, γενικά υπάρχει συμμετοχή όλων των μυών που νευρώνονται από το κοινό κινητικό νευρο, με περιορισμό της προσαγωγής, της άνω κίνησης και της κάτω κίνησης, βλεφαρόπτωση και μυδριασμένη κόρη με φτωχή απαντητικότητα. Η μικροαγγειακή νόσος, που είναι μια συχνή αιτία μεμονωμένης πάρεσης κοινού κινητικού νεύρου στους ηλικιωμένους, μπορεί να εξαιρεί την κόρη. [8] Θα πρέπει κανείς να είναι προσεκτικός με τη διάγνωση της «μερικής πάρεσης κοινού κινητικού νεύρου», καθώς αυτή συχνά δεν είναι διόλου πάρεση κοινού κινητικού, αλλά πρόκειται για διαπυρηνική οφθαλμοπληγία ή για μυασθένεια.
- Η λειτουργία του τροχιλιακού νεύρου ελέγχεται εύκολα στα πλαίσια πάρεσης του κοινού κινητικού νεύρου. Ζητήστε από τον ασθενή να παρακολουθήσει το δάκτυλο σας καθώς το μετακινείτε από την έσω θέση προς την έξω και κάτω (δηλαδή, ο οφθαλμός που ελέγχεται μετακινείται προς τη μύτη και ακολούθως προς τα κάτω). Ο προσβεβλημένος οφθαλμός δεν θα πραγματοποιεί προσαγωγή, αλλά εφόσον το τροχιλιακό νευρο παραμένει ακέραιο, θα παρατηρηθεί έσω στροφή των αιμοφόρων αγγείων του επιπεφυκότα.[9]
- Οι ασθενείς με πάρεση τροχιλιακού νεύρου περιγράφουν κάθετη διπλωπία η οποία επιδεινώνεται στην κάτω βλεμματική θέση. Η εικόνα μπορεί να παρουσιάζει πλάγια στροφή. Δύο χρήσιμες δοκιμασίες για τον έλεγχο είναι η «δοκιμασία του σοβατεπί» [baseboard test] και η «δοκιμασία του βέλους» [arrow test]. Καθώς ο ασθενής κοιτά κάτω, το σοβατεπί του απέναντι τοίχου του δωματίου (ή προς ένα ξύλινο μέτρο που τοποθετείται οριζόντια μπροστά του) θα διαπιστώνει ότι αυτό χωρίζεται στα δύο, με τη μια εικόνα να βρίσκεται οριζόντια και την άλλη υπό μικρή γωνία. Το «βέλος» που σχηματίζεται έτσι από τις δύο εικόνες δείχνει προς την πλευρά του προσβεβλημένου άνω λοξού μυός. Η διοφθάλμια κινητικότητα των οφθαλμών μπορεί να εμφανίζεται φυσιολογική στα πλαίσια της συνήθους εξέτασης και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ο έλεγχος με ανόμοιες εικόνες. Η δοκιμασία των τριών βημάτων δείχνει ότι ο προσβεβλημένος οφθαλμός είναι αυτός που βρίσκεται προς τα άνω. Η κάθετη απόκλιση είναι μεγαλύτερη στην αντίπλευρη θέση βλέμματος και στην ομόπλευρη πλάγια κλίση της κεφαλής. Για παράδειγμα, πάρεση του δεξιού τροχιλιακού και του δεξιού άνω λοξού μυός προκαλεί δεξιά υπερτροπία η οποία επιδεινώνεται στην αριστερή θέση του βλέμματος και στη δεξιά πλάγια κλίση της κεφαλής (που εξηγεί γιατί ο ασθενής από μόνος του κλίνει την κεφαλή προς την άλλη πλευρά). Στην οφθαλμοσκόπηση, μπορεί να υπάρχει στροφή (η ωχρά κηλίδα θα βρίσκεται σε κλίση υπό γωνία σε σχέση με το οπτικό νευρο, παρά οριζόντια προς τα έξω. Εάν χρησιμοποιηθεί η ράβδος του Maddox, ο ασθενής θα χρειάζεται να κρατά τη ράβδο υπό γωνία προκειμένου η γραμμή να εμφανίζεται ευθεία, φαινόμενο που θα αντανακλά το στροφικό στοιχείο του προβλήματος.
- Η κάθετη απόκλιση [skew deviation] των οφθαλμών είναι μια κάθετη απόκλιση μη παραλυτικού τύπου που έχει προπυρηνικά αιτία και συνηθέστερα προκαλείται από διακοπή των αιθουσαίων οδών στο στέλεχος ή στην παρεγκεφαλίδα. Αντίθετα με την πάρεση του τροχιλιακού νεύρου, η έλλειψη ευθυγράμμισης είναι γενικά εμφανής κατά την επισκόπηση και ο ασθενής εμφανίζει κάθετη διπλωπία. Παρατηρείται συχνά κυκλοστροφική απόκλιση [cyclodeviation]. 10 Υπάρχουν δύο τύποι καθετής απόκλισης: η συμμετρική και η ασύμμετρη. Η

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 89

συμμετρική κάθετη απόκλιση παρουσιάζει παρόμοια κάθετη απόσταση των εικόνων σε όλες τις κατευθύνσεις βλέμματος. Από την άλλη, η απόσταση μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε μια συγκεκριμένη θέση του βλέμματος, στα πλαίσια μιας ασύμμετρης κάθετης απόκλισης. Αυτό μπορεί να μοιάζει με την πάρεση του τροχιλιακού νεύρου και ίσως να είναι δύσκολη η διάκριση μόνο επί τη βάση του ελέγχου της οφθαλμοκινητικότητας. Η κάθετη απόκλιση βλέμματος συνοδεύεται και από διαπυρηνική οφθαλμοπληγία ή άλλα νευρολογικά συμπτώματα και σημεία που έχουν σχέση με τη γέφυρα, τον προμήκη ή την παρεγκεφαλίδα. Η νόσος των ωτολιθοφόρων οργάνων μπορεί να προκαλεί κάθετη απόκλιση που σχετίζεται με στροφή των οφθαλμών και κλίση της κεφαλής, φαινόμενο που ονομάζεται «αντίδραση οφθαλμικής κλίσης» [ocular tilt reaction].[10] Η αντίδραση οφθαλμικής κλίσης μπορεί να μοιάζει με την κάθετη απόκλιση ή με την πάρεση του τροχιλιακού νεύρου.[11] Σε βλάβες του μεσεγκεφάλου, ο οφθαλμός που είναι ο ομόπλευρος της βλάβης βρίσκεται ανώτερα («ψηλά-ψηλά»), ενώ σε βλάβες του προμήκους, ο οφθαλμός που είναι ομοπλευρος της βλάβης βρίσκεται χαμηλότερα («χαμηλά-χαμηλά»).

- Η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια μπορεί να εμφανίζεται σε ασθενή με φυσιολογικές θυρεοειδικες ορμόνες στο αίμα και δεν αντανακλά οπωσδήποτε τη λειτουργία του θυρεοειδούς στα πλαίσια νόσου του Graves. Η διπλωπία είναι γενικά κάθετη, οφειλόμενη αρχικά σε περιορισμό του κάτω ορθού και του έσω ορθού. Η οφθαλμική συμμετοχή είναι συχνά ασύμμετρη και μπορεί κατά την αρχική εγκατάσταση της πάθησης να είναι ασύμμετρη. Οι οφθαλμοί τείνουν να αποκλίνουν προς τα κάτω με περιορισμό της απαγωγής, φαινόμενο που προκαλεί εσωτροπία. Άλλα σημεία, όπως η πρόπτωση, η ανάσπαση του βλεφάρου, το οίδημα ή το ερύθημα του βλεφάρου, η υστέρηση κίνησης του βλεφάρου [lid lag] και η ένεση του επιπεφυκότα μπορεί να συνυπάρχουν, σε διάφορους βαθμούς.
- Η υπερπυρηνική πάρεση βλέμματος διαπιστώνεται πιο συχνά στα πλαίσια της προϊούσας υπερπυρηνικης παράλυσης. Πολλοί ασθενείς με την κατάσταση αυτή δεν αναφέρουν διπλωπία, αλλά μπορεί να αναφέρουν μη ειδικά συμπτώματα από την όραση, όπως ανικανότητα να δουν καθαρά ή να διαβάσουν. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί επίσης να παρουσιάζουν ξηροφθαλμία ή ανεπάρκεια σύγκλισης, γεγονός που προκαλεί μονοφθάλμια διπλωπία ή οριζόντια διπλωπία στις κοντινές αποστάσεις. Η αρχική εκδήλωση από την οφθαλμοκινητικότητα είναι η επιβράδυνση των κάθετων σακκαδικών κινήσεων (ας θυμηθούμε ότι μια διαταραχή της κίνησης του βλέμματος προς τα κάτω ποτέ δεν είναι φυσιολογικό εύρημα) ακολουθούμενη από κάθετη οφθαλμοπάρεση, που συμπεριλαμβάνει την κίνηση του βλέμματος προς τα κάτω και βελτιώνεται με έναν κάθετο οφθαλμοκεφαλικό χειρισμό. Οι οριζόντιες οφθαλμικές κινήσεις προσβάλλονται σε πιο όψιμα στάδια. Οι κινήσεις παρακολούθησης προσβάλλονται μετά από τις σακκαδικές κινήσεις, γεγονός που τονίζει την ανάγκη ελέγχου των σακκαδικών κινήσεων, παρά ελέγχου της παρακολούθησης ενός δακτύλου. Ένα χρήσιμο «γνωμικό» για να θυμάται κανείς, είναι το «οι κινήσεις παρακολούθησης γίνονται σακκαδικές κινήσεις και οι σακκαδικές κινήσεις γίνονται κινήσεις παρακολούθησης».
- Άλλα οφθαλμικά χαρακτηριστικά της προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης περιλαμβάνουν την ανάσπαση του βλεφάρου, τη σχετική έλλειψη σκαρδαμυγμών, τον αυτόματο ή αντανακλαστικό βλεφαρόσπασμο, την απραξία ανοίγματος του βλεφάρου και τις σακκαδικές παρεμβολές. Η νόσος του Whipple του κεντρικού νευρικού συστήματος, η φλοιοβασική εκφύλιση και η πολλαπλή ατροφία συστημάτων [12] μπορεί να προκαλούν υπερπυρηνική πάρεση βλέμματος που μοιάζει με αυτή της προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης. Η παραλλαγή Miller Fisher του συνδρόμου Guillain-Barre μπορεί να μιμηθεί οποιαδήποτε διαταραχή οφθαλμοκινητικότητας.

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΟΙ ΟΡΟΙ

Οι οφθαλμίατροι τείνουν να χρησιμοποιούν τη δική τους γλώσσα. Δεν είναι αναγκαίο να είναι κανείς εξοικειωμένος με αυτή αλλά η γνώση ορισμένων όρων βοηθά. Είναι πολύ ευκολότερο και πολύ ακριβέστερο, να περιγράφει κανείς τη διαταραχή οφθαλμοκινητικότητας με την κατάλληλη ορολογία. Επιπρόσθετα, θα είναι κανείς ικανός να κατανοεί της περιγραφές των οφθαλμιάτρων για τα ευρήματα της εξέτασης, όταν υπάρχει επικοινωνία πριν να παραπεμφθεί ο ασθενής προς το νευρολόγο.

Όροι που περιγράφουν τους τύπους κινητικότητας

Κινήσεις παρακολούθησης: ομαλές κινήσεις παρακολούθησης («παρακολουθήστε το δάκτυλο μου»)

Σακκαδική κίνηση: ταχεία κίνηση του οφθαλμού που το μετακινεί από ένα σημείο ενδιαφέροντος σε ένα άλλο («κοιτάξτε το δάχτυλο μου και μετά κοιτάξτε τη μύτη μου»)

Μη συζυγείς κινήσεις: κινήσεις που δίνουν την ικανότητα επικέντρωσης σε αντικείμενα που κινούνται προς το άτομο ή απομακρύνονται από αυτό.

Σύγκλιση: η προσαγωγή αμφότερων των οφθαλμών ώστε να επικεντρωθούν σε κοντινό αντικείμενο. Γενικά, συνοδεύεται από προσαρμογή του φακού και μύση (αντίθετα με την ακροστιχίδα PERRLA [pupils equal, round, reactive to light and accommodation] που αποδίδει την έννοια της προσαρμογής στην κόρη, η κόρη δεν προσαρμόζεται, αλλά πραγματοποιεί μύση.

Απόκλιση: απαγωγή αμφότερων των οφθαλμών (όπως όταν κανείς επαναφέρει τους οφθαλμούς σε μακρινό αντικείμενο, από ένα κοντινό).

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 90

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

Όροι που περιγράφουν τις θέσεις των οφθαλμών

Προσαγωγή: κίνηση του οφθαλμού προς τα έσω (προς τη μύτη)
Απαγωγή: κίνηση των οφθαλμών προς τα έξω (προς το αυτί)
Κεντρική θέση βλέμματος: καθήλωση του βλέμματος ίσια μπροστά σε απόσταση
Μονοφθάλμια κινητικότητα [ductions]: έλεγχος χωριστά της κινητικότητας του κάθε οφθαλμού
Στραβισμός: μη ειδικού τύπου έλλειψη ευθυγράμμισης των οφθαλμών. Γενικά χρησιμοποιείται για να περιγράψει την εσωτροπία ή την εξωτροπία σε παιδιά.
Τροπία: μια παρατηρούμενη έλλειψη ευθυγράμμισης των οφθαλμών
Φορία: μια υποκείμενη έλλειψη ευθυγράμμισης που αναδύεται μόνο κατά των έλεγχο ο οποίος διασπά τη διοφθάλμια σύνθεση των εικόνων

Άλλοι όροι

Βλεφαρόπτωση: χαμηλή θέση του βλεφάρου
Πρόπτωση: προσεκβολή του βολβού προς τα έξω
Ανάσπαση / κατάσπαση βλεφάρου: ο σκληρός χιτώνας είναι ορατός πάνω ή κάτω το εξωτερικό όριο της ίριδας
Φαινόμενο Bell: απόκλιση των οφθαλμών προς τα άνω κατά το κλείσιμο των βλεφάρων από τον εξεταστή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Double vision may arise from ocular, neurologic, or extraocular muscle disorders. The approach to patients with diplopia requires a systematic approach to the history and the physical examination. There are many challenges in the evaluation of diplopia, ranging from the patient's mental status to the fine points of the examination. This article provides a process for interviewing and examining these patients, explaining the rationale and differential diagnosis of various clinical presentations. Common causes of monocular and binocular diplopia are addressed by the pattern of diplopia described by the patient. The examination and the interpretation of examination findings are presented by incorporating the "upside-down-and-backwards" concept. This review offers some Pearls—perhaps even diamonds—on evaluating patients who complain of diplopia, as well as those who have eye movement abnormalities but can't articulate their symptoms.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bronstein AM. Under-rated neuro-otological symptoms: Hoffman and Brookler 1978 revisited. Br Med Bull 2002;63:213–221
2. Cleary M, Williams GJ, Metcalfe RA. The pattern of extraocular muscle involvement in ocular myasthenia. Strabismus 2008;16(1):11–18
3. Kusner LL, Puwanant A, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnosis, treatment, and pathogenesis. Neurologist 2006;12(5):231–239
4. Lee HB, Rodgers IR,Woog JJ. Evaluation andmanagement of Graves' orbitopathy. Otolaryngol Clin North Am 2006;39(5): 923–942, vi
5. Keane JR. The pretectal syndrome: 206 patients. Neurology 1990;40(4):684–690
6. Slavin ML. Hyperdeviation associated with isolated unilateral abducens palsy. Ophthalmology 1989;96(4):512–516
7. Brodsky MC, Donahue SP, Vaphiades M, Brandt T. Skew deviation revisited. Surv Ophthalmol 2006;51(2):105–128
8. Brazis PW. Isolated palsies of cranial nerves III, IV, and VI. Semin Neurol 2009;29(1):14–28
9. Reich SG. Teaching video: is it III alone, or III and IV? Neurology 2007;68(21):E34
10. Galetta SL, Liu GT, Raps EC, Solomon D, Volpe NJ. Cyclodeviation in skew deviation. Am J Ophthalmol 1994;118(4):509–514
11. Donahue SP, Lavin PJ, Hamed LM. Tonic ocular tilt reaction simulating a superior oblique palsy: diagnostic confusion with the 3-step test. Arch Ophthalmol 1999;117(3):347–352
12. Anderson T, Luxon L, Quinn N, Daniel S, Marsden CD, Bronstein A. Oculomotor function in multiple system atrophy: clinical and laboratory features in 30 patients. Mov Disord 2008;23(7):977–984
13. Buracchio T, Rucker JC. Pearls and oy-sters of localization in ophthalmoparesis. Neurology 2007;69(24):E35–E40
14. Silverman IE, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL. The crossed paralyses. The original brain-stem syndromes of Millard-Gubler, Foville, Weber, and Raymond-Cestan. Arch Neurol 1995;52(6):635–638
15. Richards BW, Jones FR Jr, Younge BR. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves. Am J Ophthalmol 1992;113(5):489–496
16. Kodsi SR, Younge BR. Acquired oculomotor, trochlear, and abducent cranial nerve palsies in pediatric patients. Am J Ophthalmol 1992;114(5):568–574
17. Holmes JM, Mutyala S, Maus TL, Grill R, Hodge DO, Gray DT. Pediatric third, fourth, and sixth nerve palsies: a population-based study. Am J Ophthalmol 1999;127(4):388–392

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 91

Πολύτιμες Γνώσεις: Νευρολογικές Επιπλοκές του HIV / AIDS

PEARLS: NEUROLOGIC COMPLICATIONS OF HIV/AIDS

Joseph R. Berger, M.D.[1]

Η κλινική έκδηλη και συχνά σοβαρή νευρολογική νόσος είναι συχνή στα πλαίσια της λοίμωξης από τον HIV τύπου 1. Περίπου οι μισοί από το σύνολο των προσβεβλημένων από τον HIV ασθενών θα αναπτύξουν μια κλινικά σημαντική νευρολογική νόσο, ενώ η συχνότητα με την οποία ανιχνεύονται νευροπαθολογοανατομικές ανωμαλίες σε νεκροψίες υπερβαίνει σε ορισμένες σειρές το 90%, γεγονός που υποδηλώνει ότι συχνά τα νευρολογικά ευρήματα παραβλέπονται. Κάτι που δεν προκαλεί την έκπληξη είναι ότι η προσεκτική νευρολογική εξέταση, ακόμη και εάν δεν αναφέρονται συγκεκριμένα συμπτώματα από τον ασθενή που έχει προσληφθεί από HIV, συχνά αποκαλύπτει τα στοιχεία μιας κεντρικής ή περιφερικής δυσλειτουργίας του νευρικού συστήματος. Αν και τυπικά η νευρολογική νόσος θα εμφανιστεί στα προχωρημένα στάδια και με έντονη ανοσοκαταστολή, μπορεί επίσης να εμφανιστεί και κατά την διάρκεια των πρώιμων σταδίων λοίμωξης. Σε ποσοστό έως και 20% των ατόμων, η νευρολογική νόσος μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση του AIDS. Το φάσμα των νευρολογικών διαταραχών που αποτελούν επιπλοκές της λοίμωξης από HIV είναι εξαιρετικά ευρύ, καθώς μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε τμήμα του νευρικού συστήματος. Επιπρόσθετα, η πολυπλοκότητα της αξιολόγησης του ατόμου που έχει προσβληθεί από HIV και εμφανίζει νευρολογική νόσο αυξάνεται από την σχετικά υψηλή συχνότητα με την οποία μπορεί να εμφανίζονται περισσότερες της μιας νόσοι ταυτόχρονα, εντός του νευρικού συστήματος.

Λέξεις-Κλειδιά: *HIV, AIDS, άνοια, τοξοπλάσμωση, κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, κυτταρομεγαλοϊός, μυελοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια.*
[HIV, AIDS, dementia, toxoplasmosis, cryptococcal meningitis, progressive multifocal leukoencephalopathy, cytomegalovirus, myelopathy, peripheral neuropathy]

• Η προσεκτική κλινική παρατήρηση αποτελεί σημαντική επιδεξιότητα κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς με υποψία λοίμωξης από HIV. Το 20% των προσβεβλημένων από HIV ατόμων εμφανίζουν ως πρώτη εκδήλωση μια νευρολογική διαταραχή. [1] Λόγω του πολύπλευρου τρόπου με τον οποίο ο HIV και οι συνοδές αυτού επιπλοκές μπορούν να προσβάλουν το νευρικό σύστημα, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να προκαλέσουν ιδιαίτερα μεγάλη διαγνωστική σύγχυση στο γιατρό. Τυπικά, αν και αυτό δεν συμβαίνει πάντα, οι νευρολογικές επιπλοκές εμφα-

1 Department of Neurology, University of Kentucky College of Medicine, Lexington, Kentucky.
Address for correspondence and reprint requests: Joseph R. Berger, M.D., Department of Neurology, University of Kentucky, Kentucky Clinic L-445, 740 S. Limestone Street, Lexington, KY 40536-0284 (e-mail: jrbneuro@uky.edu).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:66–70. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.* *Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244996.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 92

Seminars in Neurology
Volume 30, Number 1, Μαρτιος - Απριλιος 2010

νίζονται κατά την διάρκεια των προχωρημένων σταδίων της νόσου, όταν και η ανοσοκαταστολή είναι βαριά. Η προσεκτική γενική αντικειμενική εξέταση του ασθενούς συχνά παρέχει ενδείξεις για την παρουσία του HIV / AIDS. Ο γιατρός θα πρέπει να προσεγγίσει τον ασθενή όπως ο Holmes (ο Sherlock και όχι ο Gordon!). Μεταξύ των ορατών ενδείξεων που μπορεί να είναι εμφανείς στον παρατηρητικό γιατρό και να προτείνουν τη διάγνωση είναι η καχεξία, η ολική αλωπεκία, η τριχωτή λευκοπλακία της στοματικής κοιλότητας, η σοβαρή ουλίτιδα – στοματίτιδα, η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, η μολυσματική τέρμινθος, το σάρκωμα Kaposi και η ονυχομυκητίαση. Σε μια μεγάλη σειρά ασθενών, το 39% των ασθενών που είχαν προσβληθεί από HIV χωρίς να εμφανίσουν το σύνδρομο του AIDS και το 92% των πασχόντων από AIDS εμφάνιζαν βλάβες του δέρματος. [2]

- Η λοίμωξη από τον HIV μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (μήνιγγες, εγκέφαλος, κρανιακές συζυγίες, νωτιαίος μυελός, νευρικές ρίζες, περιφερικά νεύρα και μύες), είτε άμεσα είτε έμμεσα. Η τελευταίου τύπου προσβολή είναι πρωταρχικά, αλλά όχι αποκλειστικά, συνέπεια της επίδρασης στο ανοσοποιητικό σύστημα, που οδηγεί σε μια ευκαιριακή λοίμωξη ή σε ανάπτυξη κακοήθειας. Άλλες καταστάσεις που μπορεί να προσβάλουν το νευρικό σύστημα κατά την διάρκεια μιας λοίμωξης από HIV περιλαμβάνουν τις αγγειακές προσβολές, την νευροτοξικότητα των αντιρετροϊικών ή άλλων φαρμάκων και τις μεταβολικές διαταραχές και τις διαταραχές της θρέψης.
- Περίπου το 50% των ατόμων που προσβάλλονται από τον HIV τελικά θα αναπτύξουν μια συμπτωματική νευρολογική νόσο, [3, 4] ενώ το 90% θα εμφανίζει νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα στην εξέταση μετά θάνατον.
- Ο έρπης ζωστήρας [5] και η πάρεση τύπου Bell [6] μπορεί να είναι οι αρχικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από HIV.

Πίνακας 1. Η κλίμακα άνοιας του HIV, του Power

Μέγιστη βαθμολογία	Βαθμολογία	
		Μνήμη - Καταγραφή. Δώστε τέσσερις λέξεις προς ανάκληση (σκύλος, καπέλο, πράσινο, ροδάκινο). Για την προφορά της κάθε μιας θα πρέπει να μεσολαβεί ένα δευτερόλεπτο. Ακολούθως, ρωτήστε τον ασθενή ώστε να τις επαναλάβει αμέσως μόλις πείτε και τις τέσσερις.
4		**Προσοχή.** Παρατηρείστε τις αντισακκαδικές κινήσεις των οφθαλμών, κατόπιν χορήγησης 20 εντολών. Καταγράψτε τον αριθμό των λαθών (____ λάθη ανά 20 δοκιμές). Βαθμολογήστε ως εξής : ‹ 3 λάθη = 4, 4 λάθη = 3, 5 λάθη = 2, 6 λάθη = 1, › 6 λάθη = 0.
6		**Ψυχοκινητική ταχύτητα.** Ζητήστε από τον ασθενή να γράψει το αλφάβητο με κεφαλαία γράμματα, οριζόντια σε μια σειρά (χρησιμοποιώντας το οπίσθιο μέρος μιας φωτοτυπίας αυτής της σελίδας) και μετρήστε το χρόνο που θα χρειαστεί σε δευτερόλεπτα: _____. Βαθμολογήστε ως εξής : ‹ 21 δευτερόλεπτα = 6, 21 έως 24 δευτερόλεπτα = 5, 24,1 – 27 δευτερόλεπτα = 4, 27,1 έως 30 δευτερόλεπτα = 3, 30,1 έως 33 δευτερόλεπτα =2, 33,1 έως 36 δευτερόλεπτα = 1, › 36 δευτερόλεπτα =0.
4		**Μνήμη - ανάκληση.** Ρωτήστε τις λέξεις που υπαγορεύσατε κατά την δοκιμασία καταγραφής της μνήμης. Δώστε ένα βαθμό για κάθε σωστή απάντηση. Για κάθε λέξη που δεν ανακλήθηκε δώστε μια «βοήθεια» σημασιολογικού τύπου, ως ακολούθως: ένα ζώο (σκύλος), ένα ρούχο (καπέλο), ένα χρώμα (πράσινο), ένα φρούτο (ροδάκινο). Για κάθε σωστή απάντηση που δίνεται κατόπιν βοήθειας, δώστε μισό βαθμό.
2		**Κατασκευή.** Ζητήστε από τον ασθενή να αντιγράψει τον παρακάτω κύβο. Καταγράψτε το χρόνο _____και βαθμολογείστε ως εξής : ‹ 25 δευτερόλεπτα = 2, 25 έως 35 δευτερόλεπτα = 1, ›35 δευτερόλεπτα = 0.
Συνολική βαθμολογία /16		

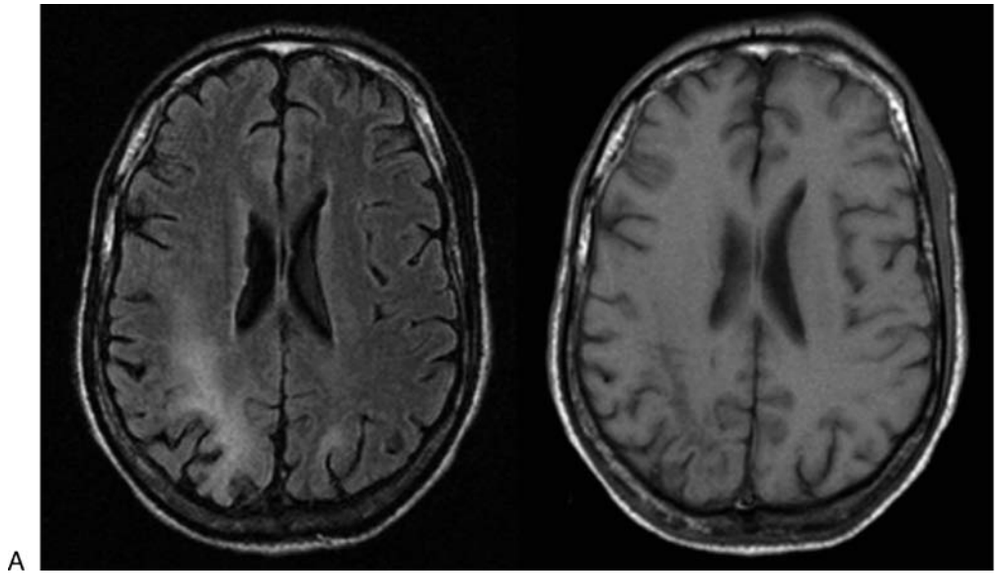
Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 93

Σε γενικές γραμμές, στα άτομα ηλικίας μικρότερης των 50 ετών με κάποια από αυτές τις καταστάσεις χρειάζεται να ληφθεί ένα προσεκτικό ιστορικό, ώστε να προσδιοριστεί εάν βρίσκονται σε κίνδυνο λοίμωξης από HIV ή εναλλακτικά, αυτά να υποβληθούν σε έλεγχο του ορού για την παρουσία του ιού.

- Αν και οι γιατροί έχουν διδαχθεί το νόμο της «διαγνωστικής οικονομίας» (η «λεπίδα του Occam» [Occam's razor]) και προσπαθούν να αποδώσουν όλα τα συμπτώματα και σημεία ενός ασθενούς σε μία μόνο διαταραχή, οι ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HIV συχνά εμφανίζουν περισσότερες από μία νευρολογικές διαταραχές κατά το χρόνο εκδήλωσης της νόσου. Για παράδειγμα, δεν είναι σπάνιο για ασθενείς με άνοια του HIV να εμφανίζουν παράλληλα και μια περιφερική νευροπάθεια ή μυελοπάθεια. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μια φαινομενικά απλή αλλά σοβαρή λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ μόνο αργότερα μπορεί να ανακαλυφθεί ότι εμφανίζουν παράλληλα και άλλες λοιμώξεις. Επομένως, απαιτείται υψηλός βαθμός ολοκληρωμένης προσέγγισης και επαγρύπνησης κατά την αξιολόγηση ασθενούς που έχει προσβληθεί από HIV και εμφανίζει νευρολογική νόσο.
- Η παρουσία της λοίμωξης από HIV, μπορεί να λειτουργεί και ως περισπαστικό της προσοχής στοιχείο, για τη διάγνωση ορισμένων κατά τα άλλα συνηθισμένων και άσχετων με την προσβολή από τον ιό νευρολογικών διαταραχών που μπορεί να εμφανιστούν γενικά στον πληθυσμό, όπως είναι η ημικρανία, η ριζιτική συνδρομή εξ αιτίας κήλης μεσοσπονδυλίου δίσκου και άλλες.
- Οι διαταραχές των νοητικών λειτουργιών είναι μεταξύ των πιο συχνών και σοβαρών νευρολογικών επιπλοκών της λοίμωξης από HIV. Η παραπάνω κατάσταση αναφέρεται ως σχετιζόμενες με τον HIV νευρογνωστικές διαταραχές [HIV-associated neurocognitive disorders: HAND]. Από τότε που κυκλοφόρησαν τα αντιρετροϊικά φάρμακα υψηλής δραστικότητας, η φύση των ελλειμμάτων φαίνεται ότι έχει τροποποιηθεί. [7] Όλο και πιο συχνά, εμφανίζονται ασθενείς με αυτό που έχει ονομαστεί «ήπια γνωστικά ελλείμματα» σε αντίθεση με την επίσημη άνοια. Τα παραπάνω γνωστικά ελλείμματα συχνά παραβλέπονται, εκτός και αν αναζητηθούν με ειδικό τρόπο. Το ιστορικό που λαμβάνεται όχι μόνο από τον ασθενή αλλά επίσης και από τα σημαντικά πρόσωπα αυτού είναι εξαιρετικά σημαντικό για τον προσδιορισμό των ασθενών με νοητικά προβλήματα. Οι διαταραχές της μνήμης, η δυσκολία της βάδισης και η νοητική επιβράδυνση συχνά αποτελούν τα πρώτα συμπτώματα. Εξ αιτίας του ότι η γνωστική δυσλειτουργία που οφείλεται στη λοίμωξη από τον HIV είναι πρωταρχικά μια υποφλοιώδης άνοια, ενδείξεις για την παρουσία της διαταραχής μπορεί να είναι η βραδυφρένεια και η βραδυκινησία. Άλλα συχνά παρατηρούμενα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την υπερανταναλαστικότητα, τα σημεία άρσης της μετωπιαίας αναστολής [frontal release], τον αυξημένο μυϊκό τόνο και τις μόλις υποσημαινόμενες διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας, όπως η παρεμβολή σακκαδικών κινήσεων στις κινήσεις παρακολούθησης. [8]
- Ο λεπτομερής νευροψυχολογικός έλεγχος αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο για την ανίχνευση της σχετιζόμενης με τον HIV νευρογνωστικής διαταραχής, αλλά αυτός επηρεάζεται από ορισμένα μειονεκτήματα, στα οποία περιλαμβάνεται και η διαθεσιμότητα ενός ειδικά εκπαιδευμένου νευροψυχολόγου, καθώς και το κόστος αυτού του ελέγχου. Έχουν προταθεί αρκετές δοκιμασίες για έλεγχο παρά την κλίνη, οι οποίες επιτελούνται εύκολα . Η Κλίμακα Άνοιας του HIV του Power [9], που παρατίθεται στον Πίνακα 1, έχει επικυρωθεί ως χρήσιμο εργαλείο παρά την κλίνη για την αξιολόγηση της παρουσίας της HAND. Έχουν προταθεί βελτιώσεις αυτής της δοκιμασίας και παραλλαγές για μη μορφωμένα άτομα, καθώς και για μη αγγλόφωνους πληθυσμούς. [10]
- Οι ασθενείς με HAND είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στην αναστολή των υποδοχέων ντοπαμίνης. Στην πραγματικότητα η γνωστική δυσλειτουργία τους μπορεί να είναι υποκλινική μέχρι να ξεκινήσουν να λαμβάνουν κάποιο τέτοιου είδους φάρμακο. Φάρμακα όπως η μετοκλοπραμίδη, καθώς και τα τυπικά και άτυπα αντιψυχωτικά, μπορεί να αφήσουν το προσβεβλημένο άτομο καθηλωμένο στο κρεβάτι. Αυτή η κατά τα άλλα μη αναμενόμενη απάντηση σε μικρές δόσεις των παραπάνω φαρμάκων μπορεί να λειτουργήσει και ως μια τυχαία ισχυρή ένδειξη για την παρουσία HAND.
- Τα ψυχιατρικά συμπτώματα και σημεία μπορεί είναι οι κυρίαρχες εκδηλώσεις της HAND και να προηγηθούν της παρουσίας της. Η κατάθλιψη είναι η συνηθέστερη διαταραχή συμπεριφοράς που παρατηρείται. Άλλες παρατηρούμενες διαταραχές συμπεριφοράς περιλαμβάνουν τη συχγυτικοδιεγερτική κατάσταση [delirium], τη μανία και την ψύχωση.
- Η κατάχρηση ουσιών θα πρέπει πάντα να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών που προσβάλλονται από HIV οι οποίοι εκδηλώνουν σημαντικές διαταραχές νοητικών λειτουργιών ή συμπεριφοράς. Η διαλογή των ασθενών ως προς τη χρήση φαρμάκων είναι υποχρεωτική, σε αυτές τις περιπτώσεις.
- Συχνά, μια σχετιζόμενη νευρολογική νόσος μπορεί να συγκαλύπτει την παρουσία ελαφρού έως μέτριου βαθμού γνωστικών ανωμαλιών που εμφανίζονται ως συνέπεια της HAND. Κατά την νεκροψία, έως και το 1/3 των ατόμων που κατέληξαν πάσχοντας από άνοια του HIV εμφανίζουν νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα συμβατά με σχετιζόμενη με τον HIV κενοτοπιώδη μυελοπάθεια [vacuolar myelopathy]. [11] Η συνυπάρχουσα σχετιζόμενη με τον HIV περιφερική πολυνευροπάθεια είναι

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 94

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010



Εικόνα 1. *Μαγνητική τομογραφία προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). (Α) Εικόνα καταστολής σήματος υγρών (FLAIR), που δείχνει ανωμαλίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία του δεξιού βρεγματικού και ινιακού λοβού και ανωμαλία ασαφοποίησης [faint abnormality] αντίπλευρα. (Β) Ακολουθία Τ1 της μαγνητικής τομογραφίας με παρουσία αλλοιώσεων χαμηλής έντασης σήματος στην ίδια περιοχή.*

ακόμη πιο συχνή. Επομένως, η HAND θα πρέπει να λογαριάζεται σε κάθε ασθενή προσβεβλημένο από HIV που εμφανίζεται με νευρολογικές εκδηλώσεις.

- Η ολική γνωστική δυσλειτουργία που συχνά συσχετίζεται με παρουσία ληθαργικής κατάστασης και σύγχυσης, μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της τοξοπλάσμωσης του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αν και συχνά παρατηρούνται εστιακά νευρολογικά ελλείμματα, η απουσία τους μπορεί εσφαλμένα να υποδηλώνει ότι ο ασθενής πάσχει από άνοια του HIV.
- Οι αρχικές νευρολογικές εκδηλώσεις της εγκεφαλίτιδας από τοξόπλασμα μπορεί να είναι μόλις υποσημαινόμενες και παροδικές. [12]
- Η τοξοπλάσμωση του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή ημιχορείας και ημιβαλλισμού. [13, 14] Ο μικροοργανισμός αυτός έχει προτίμηση στην προσβολή των βασικών γαγγλίων, γεγονός που συνεπάγεται τις παραπάνω διαταραχές εξωπυραμιδικής κινητικότητας. Κατά παρόμοιο τρόπο, η τάση του να προσβάλει εν τω βάθει εγκεφαλικές πυρηνικές δομές μπορεί επίσης να οδηγήσει σε σύνδρομα θαλαμικού άλγους.
- Σπάνια, μεμονωμένες εκδηλώσεις μιας εγκεφαλίτιδας από τοξόπλασμα μπορεί να είναι η μηνιγγίτιδα και ο υδροκέφαλος. [15]
- Η ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) δικαιολογείται να γίνει σε όλους τους προσβεβλημένους από HIV ασθενείς που εμφανίζουν κεφαλαλγία και πυρετό. Εκτός από τις συνηθισμένες αναλύσεις, μπορεί να συμπεριληφθεί κυτταρολογική εξέταση του ΕΝΥ, καλλιέργεια για ιούς, βακτήρια και μύκητες, έλεγχος αντιγόνων του κρυπτόκοκκου, αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για ιούς του έρπητα, για τον ιό JC και για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, καθώς και ορολογικές εξετάσεις για την σύφιλη. Ωστόσο, ο HIV μπορεί μεμονωμένα να είναι υπεύθυνος για διαταραχές του ΕΝΥ στις οποίες περιλαμβάνεται η ελαφρά πλειοκυττάρωση (έως και 20 λευκοκύτταρα / mm3), η αύξηση της πρωτεΐνης έως ≤ 65 mg/dL, η ελαφρά υπογλυκαιμία του ΕΝΥ, η παρουσία ολιγοκλωνικών δεσμών και η αυξημένη ανοσοσφαιρίνη τύπου (Ig) G.
- Η κεφαλαλγία και ο πυρετός αποτελούν τις κυρίαρχες εκδηλώσεις της σχετιζόμενης με τον HIV κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Η αυχενική δυσκαμψία, το οίδημα οπτικών θηλών, οι επιληπτικές κρίσεις και τα εστιακά νευρολογικά ευρήματα είναι παρόντα μόνο σε μια μειοψηφία των ασθενών. 16 Κατά παρόμοιο τρόπο, η υπολογιστική τομογραφία (CT), αλλά και η μαγνητική τομογραφία (MRI) συχνά δεν μπορούν να θέσουν τη διάγνωση αυτής της κατάστασης. [16]
- Η εγκεφαλίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) θα πρέπει να λογαριάζεται σε οποιοδήποτε ασθενή εμφανίζεται με υποξεία προϊούσα εγκεφαλοπάθεια. Η νευροπάθεια των κρανιακών συζυγιών και η αταξία συχνά συνοδεύουν την εγκεφαλίτιδα από CMV. Τυπικά, απουσιάζουν τα κλινικά χαρακτηριστικά που στρέφουν την διάγνωση

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:21 PM Page 95

προς την μηνιγγίτιδα. Η προσεκτική εξέταση του οφθαλμικού βυθού για αμφιβληστροειδίτιδα από CMV μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση.

- Η παρουσία περικοιλιακών ενισχυόμενων αλλοιώσεων του επενδύματος καθώς και η ενίσχυση των μηνίγγων, μπορεί να υποδηλώνουν την διάγνωση της εγκεφαλίτιδας από CMV. Οι διαγνωστικές εξετάσεις νευροαπεικόνισης του εγκεφάλου μπορεί να αναδείξουν μια βραδέως προϊούσα κοιλιακή διάταση. Αντίθετα με άλλες ιογενείς λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, το ΕΝΥ μπορεί να παρουσιάζει πολυμορφοπυρηνική πλειοκυττάρωση, [17] αν και μπορεί να κυριαρχούν τα μονοπύρηνα κύτταρα. Υπογλυκαιμία του ΕΝΥ επίσης μπορεί να παρατηρηθεί.
- Η πολυριζομυελίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό εμφανίζεται με παραισθησίες και άλγος που υποδηλώνουν ριζιτική συνδρομή της οσφυϊκής και ιεράς μοίρας. Η υποτονική μυϊκή αδυναμία, με κατάργηση των αντανακλαστικών και η ποικίλου βαθμού απώλεια αισθητικότητας στα κάτω άκρα αντανακλούν την συμμετοχή των νευρικών ριζών. Η κατακράτηση ούρων και η ακράτεια κοπράνων μπορεί να αποτελούν πρώιμα χαρακτηριστικά. Λεπτομηνιγγική ενίσχυση των νευρικών ριζών της οσφυϊκής μοίρας και του μυελικού κώνου μπορεί να παρατηρηθούν στην MRI οσφυϊκής - ιεράς μοίρας.
- Η διαφορική διάγνωση της πολυριζομυελίτιδας στον προσβεβλημένο από HIV ασθενή περιλαμβάνει όχι μόνο το CMV, αλλά επίσης και την λεμφωματώδη μηνιγγίτιδα, τη σύφιλη, την τοξοπλάσμωση, την κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, άλλους ερπητοϊούς και την βακτηριακή μηνιγγίτιδα.
- Η εστιακή μυϊκή αδυναμία, οι διαταραχές της ομιλίας, η γνωστική διαταραχή, η κεφαλαλγία, η διαταραχή της βάδισης, η διαταραχή της όρασης και η ημιυπαισθησία αποτελούν τις πιο συχνές αρχικές εκδηλώσεις της σχετιζόμενης με τον HIV προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας [progressive multifocal leukoencephalopathy: PML]. Παρά το γεγονός ότι αυτή είναι τυπικά μια νόσος της λευκής ουσίας, σε έως και 10% των ασθενών έχουν παρατηρηθεί επιληπτικές κρίσεις κατά την έναρξή της. [18]
- Αν και η ενίσχυση με σκιαγραφικό θεωρείται συχνά ένα άτυπο χαρακτηριστικό της PML (Εικόνα 1) παρατηρείται μόνο έως στο 10% των περιπτώσεων. [18] Η φύση της είναι πάντα ασαφής και περιφερική, εκτός από την περίπτωση παρουσίας του φλεγμονώδους συνδρόμου ανασύστασης του ανοσοποιητικού [immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS], το οποίο μπορεί να είναι πιο παραγωγικό και να σχετίζεται με πιεστικά φαινόμενα.
- Η επανάληψη της οσφυονωτιαίας παρακέντησης δύο εβδομάδες μετά από μια αρχικά αρνητική PCR για τον ιό JC δικαιολογείται. Ενόψει μιας αρνητικής PCR για τον ιό JC, η βιοψία εγκεφάλου παραμένει η εξέταση αναφοράς για την διάγνωση της PML.
- Το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος [primary CNS lymphoma: PCNSL] είναι η συνηθέστερη κακοήθης νόσος που προσβάλει το κεντρικό νευρικό σύστημα στα πλαίσια λοίμωξης από HIV και συνήθως εκδηλώνεται με μεταβολή του επιπέδου συνείδησης και εστιακά νευρολογικά βήματα. Αν και δεν υπάρχουν παθογνωμονικά ευρήματα του PCNSL κατά την νευροαπεικόνιση, μια βλάβη που ενισχύεται ομοιογενώς στην κεντρική φαιά ουσία ή στο μεσολόβιο υποδηλώνει ισχυρά τη νόσο.
- Γενικά, η ενίσχυση κατόπιν χορήγησης παραμαγνητικού υλικού είναι διάχυτη και ομοιογενής, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι δακτυλιοειδής. Η διάκριση της PCNSL από την τοξοπλάσμωση του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να είναι πολύ δύσκολη και μπορεί να εξαρτάται από την παρατήρηση της απάντησης στη θεραπεία με ένα φαρμακευτικό σχήμα φαρμάκων κατά της τοξοπλάσμωσης.
- Η εξέταση σε σχισμοειδή λυχνία μπορεί να είναι χρήσιμη για την εδραίωση της διάγνωσης της PCNSL, καθώς μπορεί να καταδείξει την οφθαλμική επέκτασή της. [19] Αποτελεί επίσης σημαντικό στοιχείο για τη σταδιοποίηση της νόσου.
- Αν και η κενοτοπιώδης μυελοπάθεια αποτελεί τυπικά μια όψιμη εκδήλωση της λοίμωξης από HIV, σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προηγηθεί των άλλων επιπλοκών. Σε άτομα για τα οποία δεν υπάρχει γνώση της λοίμωξης από HIV, η διαταραχή αυτή του νωτιαίου μυελού μπορεί εύκολα να μπερδευτεί με άλλες καταστάσεις. Οι αρχικές εκδηλώσεις είναι η βραδέως προϊούσα δυσκαμψία και μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων, με συνοδό αστάθεια.
- Εξ αιτίας της συνοδού περιφερικής πολυνευροπάθειας, τα αχίλλεια τενόντια αντανακλαστικά είναι συχνά μειωμένα ή απουσιάζουν εντελώς στην κενοτοπιώδη μυελοπάθεια που σχετίζεται με τον HIV, αν και τα επιγονάτια αντανακλαστικά τυπικά είναι ζωηρά και ορισμένες φορές εμφανίζεται και σημείο Babinski, καθώς και σημείο Hoffmann. Το άλμα «κουτσό» στο ένα ή στο άλλο πόδι είναι δύσκολο ή αδύνατο και ο ασθενής επίσης εμφανίζει δυσκολία να παραμείνει με τα πόδια στην ίδια ευθεία και τα μάτια κλειστά.
- Η παρουσία ενός σαφούς επιπέδου αισθητικότητας κατά την εξέταση με βελόνα, κατά μήκος του κορμού, υποδηλώνει άλλη αιτία της μυελοπάθειας και δεν εμφανίζεται στα πλαίσια της κενοτοπιώδους μυελοπάθειας που σχετίζεται με τον HIV.
- Η ακράτεια κύστης και εντέρου γενικά αποτελούν όψιμα χαρακτηριστικά της κενοτοπιώδους μυελοπάθειας που σχετίζεται με τον HIV.
- Η διάκριση της σχετιζόμενης με τον HIV περιφερικής πολυνευροπάθειας από την τοξική πολυνευροπάθεια

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 96

Seminars in Neurology
Volume 30, Number 1, Μαρτιος - Απριλιος 2010

που οφείλεται στη χρήση συγκεκριμένων αντιρετροϊκών φαρμάκων, ιδίως των φαρμάκων «D» δηλαδή της διδανοσίνης (ddI), της ζαλσιταβίνης (ddC) και της σταβουδίνης (d4T), πρακτικά είναι αδύνατη. Αμφότερες εκδηλώνονται με παραισθησία και υπαισθησία στα δάχτυλα των κάτω άκρων και στον άκρο πόδα που τελικά θα επεκταθούν και στα δάχτυλα των άνω άκρων και στην άκρα χείρα, μειωμένη αλγαισθησία και παλλαισθησία στις άπω θέσεις και μειωμένα αχίλλεια αντανακλαστικά. Οι προσβαλλόμενες περιοχές μπορεί να παρουσιάζουν δυσαισθησία ή να εμφανίζουν υπερευαισθησία στην αφή. Το φαρμακολογικό ιστορικό είναι σημαντικό κατά την διάκριση μεταξύ των δύο καταστάσεων. Η διακοπή του φαρμάκου που ευθύνεται για την κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των συμπτωμάτων και να βοηθήσει περαιτέρω την διάγνωση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Clinically apparent and frequently debilitating neurologic disease is common with infection by HIV type 1. Approximately one half of all HIV-infected patients will develop clinically significant neurologic disease, and the frequency with which neuropathologic abnormalities are detected at autopsy in some series exceeds 90%, suggesting that neurologic findings are often overlooked. Not surprisingly, careful neurologic examination, even in the absence of specific complaints by the HIV-infected patient, often reveals evidence of central or peripheral nervous system dysfunction. Although neurologic disease typically occurs with advanced disease and profound immunosuppression, it may also occur during early stages of the infection. In as many as 20% of individuals, neurologic disease is the harbinger of AIDS. The spectrum of neurologic disorders that complicate HIV infection is extremely broad; any part of the neuraxis may be affected. Additionally, the complexity of evaluating the HIV-infected person with neurologic disease is increased by the relatively high frequency with which more than one disease concurrently affects the nervous system.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berger JR, Moskowitz L, Fischl M, Kelley RE. Neurologic disease as the presenting manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. South Med J 1987;80(6):683–686
2. Tzung TY, Yang CY, Chao SC, Lee JY. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection in Taiwan. Kaohsiung J Med Sci 2004;20(5):216–224
3. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. J Neurosurg 1985;62(4):475–495
4. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. Ann Neurol 1983;14(4):403–418
5. Crowe SM. Unusual features of herpes simplex or zoster infection that suggest HIV infection. Med J Aust 1993;158(3):186–187
6. Murr AH, Benecke JE Jr. Association of facial paralysis with HIV positivity. Am J Otol 1991;12(6):450–451
7. Foley J, Ettenhofer M, Wright M, Hinkin CH. Emerging issues in the neuropsychology of HIV infection. Curr HIV/AIDS Rep 2008;5(4):204–211
8. McArthur JC, Sacktor N, Selnes O. Human immunodeficiency virus-associated dementia. Semin Neurol 1999;19(2):129–150
9. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995;8(3):273–278
10. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. AIDS 2005;19(13):1367–1374
11. Petito CK. Review of central nervous system pathology in human immunodeficiency virus infection. Ann Neurol 1988;23(Suppl):S54–S57
12. Wanke C, Tuazon CU, Kovacs A, et al. Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome: diagnosis and response to therapy. Am J Trop Med Hyg 1987;36(3):509–516
13. Nath A, Jankovic J, Pettigrew LC. Movement disorders and AIDS. Neurology 1987;37(1):37–41
14. Cardoso F. HIV-related movement disorders: epidemiology, pathogenesis and management. CNS Drugs 2002;16(10):663–668
15. Nolla-Salas J, Ricart C, D'Olhaberriague L, Galíí F, Lamarca J. Hydrocephalus: an unusual CT presentation of cerebral toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Eur Neurol 1987;27(2):130–132
16. Powderly WG. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. Curr Infect Dis Rep 2000;2(4):352–357
17. de Gans J, Tiessens G, Portegies P, Tutuarima JA, Troost D. Predominance of polymorphonuclear leukocytes in cerebrospinal fluid of AIDS patients with cytomegalovirus polyradiculomyelitis. J Acquir Immune Defic Syndr 1990; 3(12):1155–1158
18. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. J Neurovirol 1998;4(1):59–68
19. Eichler AF, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. Neurosurg Focus 2006;21(5):E15

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 97

Πολύτιμες Γνώσεις: Λοιμώδη Νοσήματα

PEARLS: INFECTIOUS DISEASES

Karen L. Roos, M.D.[1]

Οι νευρολόγοι έχουν αρκετές γνώσεις σχετικά με τα κλασσικά σημεία των λοιμωδών νοσημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Μετά από χρόνια περίθαλψη ασθενών με λοιμώδη νοσήματα, έχουν προσδιοριστεί αρκετά συμπτώματα, σημεία και διαταραχές του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, που είναι χρήσιμες, από καιρό σε καιρό, για τον προσδιορισμό του αιτιολογικού παράγοντα. Τα μαθήματα αυτά, όπως προέρχονται από την εξέταση παρά την κλίνη, ανασκοπούνται στο παρόν άρθρο.

Λέξεις-Κλειδιά: *Ιός απλού έρπητα, νόσος του Lyme, μηνιγγίτιδα, ιογενής εγκεφαλίτιδα*

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Αν και η κλασσική τριάδα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι ο πυρετός, η κεφαλαλγία και η αυχενική δυσκαμψία, οι έμετοι αποτελούν συχνό πρώιμο σύμπτωμα. Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα θα πρέπει να λογαριάζεται σε ασθενή που παρουσιάζει πυρετό, κεφαλαλγία, λήθαργο και εμέτους (χωρίς διάρροια). Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παραπονεθούν για φωτοφοβία. Μια μεταβολή του επιπέδου συνείδησης που ξεκινά με υπνηλία και προχωρεί σε λήθαργο κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης του ασθενούς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών είναι χαρακτηριστικό σημείο της βακτηριακής μηνιγγίτιδας.
- Ο πυρετός (θερμοκρασία ≥ 38°C) εμφανίζεται στο 84% των ενηλίκων με βακτηριακή μηνιγγίτιδα και στο 80 έως το 94% των παιδιών με την ίδια κατάσταση. [1-3] Συχνά, των συμπτωμάτων βακτηριακής μηνιγγίτιδας προηγείται κάποια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κάποια παραρινοκολπίτιδα ή κάποια μέση ωτίτιδα. Το εξάνθημα της μηνιγγοκοκκαιμίας ξεκινά με βλάβες του τύπου των εκχυμώσεων στον κορμό και στα κάτω άκρα στους βλεννογόνους και στον επιπεφυκότα και ορισμένες φορές, στις παλάμες και στα πέλματα. Το εμβόλιο κατά του μηνιγγικόκοκου δεν περιέχει τον ορότυπο Β, ο οποίος είναι υπεύθυνος για το 1/3 των περιπτώσεων μηνιγγοκοκκικής νόσου. Επομένως, το ιστορικό εμβολιασμού δεν αποκλείει τη μηνιγγοκοκκική νόσο.
- Η ιογενής μηνιγγίτιδα είναι ένα σύνδρομο πυρετού, κεφαλαλγίας, ναυτίας, φωτοφοβίας και μηνιγγισμού. Ο ασθενής δεν παρουσιάζει μεταβολή επιπέδου συνείδησης, επιληπτικές κρίσεις ή εστιακά νευρολογικά ελλείμματα.
- Το εξάνθημα στα πλαίσια ιογενούς αιτιολογίας τυπικά περιλαμβάνει το πρόσωπο και το θώρακα αρχικά και ακολούθως επεκτείνεται στα άνω άκρα και στα κάτω άκρα. Αυτό μπορεί να είναι σημαντικό στοιχείο για την αξιολόγηση ασθενούς με πυρετό, κεφαλαλγία και αυχενική δυσκαμψία, ως προς το ότι η μηνιγγίτιδα μπορεί να οφείλεται σε Echo-ιό ή σε Coxsackie-ιό.
- Θα πρέπει να υποπτευόμαστε τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα σε ασθενή που παρουσιάζει για μερικές εβδομάδες κεφαλαλγία, πυρετό και νυχτερινές εφιδρώσεις ή σε ασθενή με σοβαρή κλινική εικόνα που περιλαμβάνει πυρετό, μεταβολή του επιπέδου συνείδησης και εστιακά νευρολογικά ελλείμματα.
- Για να μεταδοθεί η λοίμωξη από τη σπειροχαίτη Borrelia

1 John and Nancy Nelson Professor of Neurology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana.
Address for correspondence and reprint requests: Karen L. Roos, M.D., Indiana University School of Medicine, 550 North University Blvd., Suite 1711, Indianapolis, IN 46202-5124 (e-mail: kroos@iupui.edu).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:71–73. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.* *Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244998.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 98

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

burgdorferi, ο κρότων (τσιμπούρι) της οικογένειας Ixodes θα πρέπει να προσκολληθεί στο δέρμα για τουλάχιστον 24 ώρες. Η προσκόλληση ενός κρότωνα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αφαίρεσή του χρησιμοποιώντας λαβίδα και δεν θα πρέπει αυτός να καίγεται με τη χρήση σπίρτων ή αναπτήρων. Υπάρχουν ασθενείς που αναφέρουν συχνά δήγματα ψύλλων τα οποία φοβούνται ότι μπορεί να προέρχονται από κρότωνες. Η κλασσική εκδήλωση της νόσου του Lyme, το μεταναστευτικό ερύθημα, είναι μια ερυθματώδης βλάβη που μοιάζει με στόχο, διότι έχει ένα χαρακτηριστικό σχήμα συγκεντρικών ωχρών και ερυθρών κύκλων. Η βλάβη μεγαλώνει μέρα με την ημέρα, τυπικά φτάνοντας σε διάμετρο άνω των 5 εκατοστών. Δεν είναι επώδυνη ούτε προκαλεί κνησμό.[4]

- Η κλασσική κλινική εικόνα της μηνιγγίτιδας λόγω της νόσου του Lyme είναι ο πυρετός, η κεφαλαλγία, ο μηνιγγισμός και η φωτοφοβία. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν είτε μονόπλευρη είτε αμφοτερόπλευρη πάρεση προσωπικού νεύρου είτε επώδυνη ριζιτική συνδρομή.
- Μια ριζιτική συνδρομή μπορεί να οφείλεται είτε στον ιό του απλού έρπητα HSV-2 είτε στην Borrelia borgdorferi. Η λοιμώδης αιτιολογία ενός κλινικού συνδρόμου πυρετού, κεφαλαλγίας και διαταραχών των κρανιακών συζυγιών περιλαμβάνουν τη μυκητιασική μηνιγγίτιδα (Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis), τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα, τη συφιλιδική μηνιγγίτιδα, τη νόσο του Lyme και τον HIV.
- Της έναρξης συμπτωμάτων εγκεφαλίτιδας που μεταφέρεται από αρθρόποδα μπορεί να προηγηθεί ένα γριπώδες πρόδρομο σύνδρομο πυρετού, κακουχίας, μυαλγιών, ναυτίας και εμέτων. Το πρόδρομο αυτό σύνδρομο ακολουθείται από κεφαλαλγία, μεταβολή επιπέδου συνείδησης, επιληπτικές κρίσεις και εστιακά νευρολογικά ελλείμματα.
- Οι Flavi-ιοί, που περιλαμβάνουν τον ιό της εγκεφαλίτιδας του St. Louis, τον ιό του Δυτικού Νείλου και τον ιό της Γιαπωνέζικης εγκεφαλίτιδας, μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλίτιδα που συσχετίζεται με σημεία παρκινσονισμού. Ο ασθενής που εμφανίζεται με σύνδρομο που μοιάζει με πολιομυελίτιδα, με οξεία ασύμμετρη χαλαρή μυική αδυναμία, μπορεί να παρουσιάζει λοίμωξη είτε από εντεροιό είτε από τον ιό του Δυτικού Νείλου.
- Ο ιός του απλού έρπητα τύπου 1 προκαλεί εγκεφαλίτιδα με πυρετική κίνηση, κεφαλαλγία ημικρανικού τύπου, σύγχυση, διαταραχές προσανατολισμού, διαταραχές του λόγου, διαταραχές της μνήμης και επιληπτικές κρίσεις. Η λοίμωξη από Listeria monocytogenes, εντεροϊό-71 ή HSV-1 μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή εγκεφαλίτιδας του στελέχους [rhombencephalitis].
- Τα κλασσικά συμπτώματα της εγκεφαλίτιδας από τον ιό ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα είναι η κεφαλαλγία, ο πυρετός, η σύγχυση, η έναρξη επιληπτικών κρίσεων και / ή τα εστιακά νευρολογικά σημεία ή συμπτώματα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ερωτούνται σχετικά με το ιστορικό εμφάνισης έρπητα ζωστήρα στους προηγούμενους μήνες, αλλά επί απουσίας ενός τέτοιου ιστορικού, η πιθανότητα εγκεφαλίτιδας από ιό ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα δεν θα πρέπει να αποκλείεται. Τυπικά, η εγκεφαλίτιδα από τον ιό της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα οφείλεται σε ισχαιμικά και αιμορραγικά έμφρακτα, τόσο στη φλοιώδη όσο και στην υποφλοιώδη φαιά και λευκή ουσία. Επομένως, οι ασθενείς θα εμφανίσουν μεταβολή επιπέδου συνείδησης, νέα εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων ή εστιακά νευρολογικά ελλείμματα. Η αναζωπύρωση του ιού μπορεί να προκαλεί κοιλιίτιδα και περικοιλιίτιδα, με υδροκέφαλο και όταν συμβαίνει αυτό, ο ασθενής εμφανίζει μεταβολή επιπέδου συνείδησης και διαταραχές στη βάδιση.
- Ο κηλιδώδης πυρετός του Rocky Mountain, λόγω λοίμωξης από την Rickettsia rickettsi, εκδηλώνεται με πυρετό, κεφαλαλγία, μεταβολή επιπέδου συνείδησης (λήθαργο, σύγχυση, συγχυτικοδιεγερτική κατάσταση ή κώμα), επιληπτικές κρίσεις και εστιακά νευρολογικά ελλείμματα. Το πετεχειώδες εξάνθημα είναι χαρακτηριστικό του κηλιδώδη πυρετού του Rocky Mountain. Το εξάνθημα του κηλιδώδη πυρετού του Rocky Mountain αποτελείται αρχικά από ροδόχροες κηλίδες διαμέτρου 1 έως 5mm που εμφανίζονται αρχικά στους καρπούς και στα σφυρά και ακολούθως επεκτείνονται κεντρικά, στο θώρακα, στο πρόσωπο και στην κοιλιά. Οι πετεχειώδες βλάβες στη μασχαλιαία χώρα και γύρω από τα σφυρά, συνοδευόμενες από βλάβες στις παλάμες και στα πέλματα, είναι επίσης χαρακτηριστικές του κηλιδώδους πυρετού του Rocky Mountain. Μετά από λίγες ημέρες, οι κηλίδες αλλάζουν χρώμα, από ροζ σε σκούρο κόκκινο έως ιώδες. Άλλα λοιμώδη νοσήματα κατά τα οποία μπορεί να υπάρχει εξάνθημα στις παλάμες και στα πέλματα είναι η σύφιλη και η μηνιγγοκοκαιμία.
- Η προϊούσα πολυεστιακή εγκεφαλοπάθεια εκδηλώνεται με εστιακά νευρολογικά ελλείμματα (συχνά διαταραχές των οπτικών πεδίων, τυπικά ομώνυμη ημιανοψία) και μεταβολές της συμπεριφοράς ή της γνωστικής λειτουργίας.
- Ο μυόκλωνος δεν είναι το πρώτο σημείο της σποραδικής νόσου των Creutzfeldt-Jacob. Η μεμονωμένη γνωστική έκπτωση ή η γνωστική έκπτωση που συνοδεύεται από αταξία συχνά αποτελούν το πρώτο σημείο της. Όταν αναπτύσσεται ο μυόκλονος, στο ΗΕΓ θα υπάρχουν επίσης τα τυπικά περιοδικά συμπλέγματα.
- Όταν ο ασθενής εμφανίζει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και πυρετό, η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, την εγκεφαλίτιδα από ιό ανεμευλογιάς –έρπητα ζωστήρα, τη σύφιλη, τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα και τη μυκητιασική μηνιγγίτιδα.
- Η νόσος του Whipple είναι κλινικό σύνδρομο που περιλαμβάνει απώλεια σωματικού βάρους, διάρροιες, μεταναστευτικές αλθαλγίες, οφθαλμο-μασητηρική [oculomasticatory myorrhythmia] μυορυθμία ή οφθαλμοπροσωπική μυο-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 99

ρυθμία [oculofacial myorrhythmia] των σκελετικών μυών, πάρεση του κάθετου βλέμματος και μεταβολές της νοητικής λειτουργίας.

- Στις ΗΠΑ, οι περισσότερες περιπτώσεις λύσσας οφείλονται σε δήγματα και στο σίελο της νυχτερίδας και οι ασθενείς συχνά δεν είναι ενήμεροι για το ότι έπεσαν θύματα τέτοιου δήγματος. Η οικογένεια και οι φίλοι του ασθενούς θα πρέπει να ερωτηθούν σχετικά με την πιθανότητα έκθεσης του ασθενούς σε νυχτερίδες, συμπεριλαμβανομένου του ύπνου σε δωμάτιο με ανοιχτό παράθυρο χωρίς την ύπαρξη σίτας. Η περίοδος επώασης μπορεί να είναι διάρκειας ακόμη και 3 μηνών. Η λύσσα λόγω δήγματος νυχτερίδας εμφανίζεται με εστιακά νευρολογικά ελλείμματα, χορειακόμορφες κινήσεις, μυόκλονο, επιληπτικές κρίσεις και ψευδαισθήσεις. Οι φοβικοί σπασμοί δεν αποτελούν χαρακτηριστικό κλινικό σημείο της λύσσας από νυχτερίδα.
- Για πολλά λοιμώδη νοσήματα, μια οφθαλμολογική εξέταση μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διάγνωση. Για παράδειγμα, ο οφθαλμίατρος μπορεί να βοηθήσει πολύ στην αξιολόγηση ενός ανοσοκατεσταλμένου ασθενούς με εγκεφαλίτιδα και συνοδό αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό ή χοριοαμφιβληστροειδίτιδα από τοξόπλασμα.

ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟ ΥΓΡΟ

- Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) θα πρέπει να εξετάζεται αμέσως αφότου ληφθεί, διότι τα λευκά αιμοσφαίρια εντός αυτού ξεκινούν να καταστρέφονται μετά από 90 λεπτά. Ένας φυσιολογικός λόγος γλυκόζης ΕΝΥ προς γλυκόζη ορού είναι το 0,6. Όταν ο λόγος αυτός είναι μικρότερος του 0,31, η διάγνωση είναι η βακτηριακή μηνιγγίτιδα στο 70% των περιπτώσεων.
- Το πρώτο φιαλίδιο με ΕΝΥ που λαμβάνεται δεν θα πρέπει να είναι αυτό που θα χρησιμοποιηθεί για τη χρώση κατά Gram, διότι υπάρχει ο κίνδυνος να είναι μολυσμένο με το συνήθη μικροοργανισμό της χλωρίδας του δέρματος, τον Staphylococcus epidermidis (ο οποίος είναι αρνητικός στην κοαγκουλάση). Ο μικροοργανισμός αυτός θα εμφανιστεί ως θετικός Gram κόκκος στη χρώση κατά Gram. Υπάρχει μεγαλύτερη επίγνωση περί του να στέλνεται για τη μέτρηση των κυττάρων οποιοδήποτε άλλο φιαλίδιο εκτός του πρώτου, διότι στο πρώτο φιαλίδιο θα υπάρχουν περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια σε σχέση με τα υπόλοιπα, όταν η οσφυονωτιαία παρακέντηση ήταν τραυματική. Επομένως, το πρώτο φιαλίδιο είναι καταλληλότερο για μέτρηση μόνο της συγκέντρωσης γλυκόζης και του λευκώματος.
- Αρχικά, μπορεί να υπάρχει κυριαρχία των πολυμορφοπύρηνων λεμφοκυττάρων στο ΕΝΥ, στα πλαίσια μηνιγγίτιδας από εντεροϊό, καθώς και στα πλαίσια ιογενών λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος από αρθρόποδα. Στη μηνιγγίτιδα από εντεροιό, υπάρχει μετάβαση σε λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση του ΕΝΥ εντός 24 ωρών. Σε μια ιογενή λοίμωξη μεταδιδόμενη από ανθρώπους, η μετάβαση σε λεμφοκυττάρωση ή μονοπυρηνοκυττάρωση στο ΕΝΥ μπορεί να χρειαστεί μερικές ημέρες.
- Ο ιός του απλού έρπητα τύπου 2 είναι η συνηθέστερη αιτία υποτροπιάζουσας μηνιγγίτιδας, με λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση στο ΕΝΥ και φυσιολογική συγκέντρωση γλυκόζης. Όταν ο HSV-2 είναι το αίτιο μηνιγγίτιδας λόγω αναζωπύρωσής του, η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) στο ΕΝΥ για το HSV-2 μπορεί να μην είναι θετική και ο ασθενής μπορεί να μην έχει ιστορικό βλαβών της γεννητικής χώρας. Θα πρέπει να δοκιμάζεται η πρόληψη της υποτροπιάζουσας λεμφοκυτταρικής μηνιγγίτιδας με προφυλακτική ημερήσια χορήγηση αντιικής θεραπείας, για την καταστολή υποτροπιαζουσών λοιμώξεων από HSV-2, ακόμη και όταν δεν υπάρχει ιστορικό βλαβών της γεννητικής χώρας ή θετική PCR για τον HSV-2 για το ΕΝΥ. Η δοκιμασία PCR στο ΕΝΥ για τον HSV μπορεί να είναι αρνητική κατά τις πρώτες 72 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, στην εγκεφαλίτιδα από τον HSV-1.
- Η συγκέντρωση γλυκόζης στο ΕΝΥ τυπικά είναι ελαφρώς μόνο μειωμένη στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα (35 έως 40 mg / dl). Η δοκιμασία μέτρησης της πρωτεΐνης 14-3-3 στο ΕΝΥ είναι παρόμοια με πολλές δερματολογικές δοκιμασίες ως προς το ότι μπορεί μόνο να θολώσει την κλινική εικόνα. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της πρωτεΐνης 14-3-3 στο ΕΝΥ μπορεί να αποδίδονται, βάσει των αναφορών, σε εγκεφαλίτιδα από HSV, σε πρόσφατο εγκεφαλικό έμφρακτο, σε εκφυλιστικές άνοιες (συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Alzheimer), στην καρκινωματώδη μηνιγγίτιδα και στην ανοξική εγκεφαλοπάθεια. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης στο ΕΝΥ δεν είναι ευαίσθητο, ενώ οι αυξημένες τιμές του δεν είναι ειδικές.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Neurologists have a great deal of knowledge of the classic signs of central nervous system infectious diseases. After years of taking care of patients with infectious diseases, several symptoms, signs, and cerebrospinal fluid abnormalities have been identified that are helpful time and time again in determining the etiological agent. These lessons, learned at the bedside, are reviewed in this article.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. Lancet Neurol 2006;5(2):123–129
2. Valmari P, Peltola H, Ruuskanen O, Korvenranta H. Childhood bacterial meningitis: initial symptoms and signs related to age, and reasons for consulting a physician. Eur J Pediatr 1987;146(5):515–518
3. Gururaj VJ, Russo RM, Allen JE, Herszkowicz R. To tap or not to tap: what are the best indicators for performing a lumbar puncture in an outpatient child? Clin Pediatr (Phila) 1973;12:488–493
4. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease: diagnosis and treatment. Rev Neurol Dis 2009;6(1):4–12

Πολύτιμες Γνώσεις: Κεφαλαλγία

PEARLS: HEADACHE

David W. Dodick, M.D.[1]

Η διάκριση της πρωτογενούς κεφαλαλγίας από τη δευτερογενή κεφαλαλγία είναι ο πρώτος στόχος σε κάθε νέα επαφή με ασθενή που αναφέρει το σύμπτωμα της κεφαλαλγίας. Το ιστορικό είναι το κλειδί για τη διάγνωση των κεφαλαλγιών, καθώς στο 90 % των ασθενών που εμφανίζουν κεφαλαλγία υπεύθυνη κατάσταση είναι μια πρωτογενής διαταραχή κεφαλαλγίας και η εξέταση αποβαίνει φυσιολογική. Το ιστορικό θα πρέπει να λαμβάνεται με ενεργητικό τρόπο, διότι οι ασθενείς δεν δίνουν από μόνοι τους όλες τις σημαντικές πληροφορίες. Σε κάθε ασθενή, θα πρέπει να τίθεται μια συγκεκριμένη σειρά ερωτήσεων, ώστε να υπάρξει η κατάλληλη διαγνωστική αξιολόγηση και να διασφαλιστεί ότι δεν θα παραβλεφθούν ορισμένα αιτία δευτερογενούς κεφαλαλγίας. Φυσικά, ο δεύτερος σκοπός είναι να τεθεί σωστή διάγνωση της πρωτογενούς διαταραχής κεφαλαλγίας. Αν και αυτό εκ πρώτης όψης μπορεί να φαίνεται προφανές και να θεωρηθεί περιττό, το να τεθεί σωστή διάγνωση συχνά δεν αποτελεί προτεραιότητα, ενώ στη σχετική διαδικασία δεν δίνεται η κατάλληλη έμφαση στα πλαίσια των προγραμμάτων προπτυχιακής και μεταπτυχιακής εκπαίδευσης. Η γνώση ορισμένων απλών κανόνων και η χρήση συγκεκριμένων ερωτήσεων θα καταστήσει τη διαδικασία απρόσβλητη από λάθη.

Λέξεις -Κλειδιά: *Κεφαλαλγία, διάγνωση, θεραπεία*
[Headache, diagnosis, treatment]

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Μια συστηματική προσέγγιση κατά τη λήψη του ιστορικού κεφαλαλγίας είναι εύκολη, ευχάριστη (οι νευρολόγοι είναι, αν μη τι άλλο, γιατροί με πάθος για τη διάγνωση) και αφαιρεί από τη διαδικασία τον παράγοντα - τύχη. Υπάρχουν τρεις σκοποί: «διερευνώ τα αιτία δευτερογενούς κεφαλαλγίας» (SNOOP4) [σ.τ.μ.: ακροστιχίδες της αγγλικής γλώσσας], «εστιάζω τη διάγνωση» (PIN) και «θέτω διάγνωση των ΤΑC» (TAC).

1. «Διερευνώ τα αιτία δευτερογενούς κεφαλαλγίας»

Αφιερώστε δύο λεπτά για να ρωτήσετε κάθε ασθενή τις ίδιες ερωτήσεις, που θα εξασφαλίσουν ότι δεν θα χάσετε κάποιο σημαντικό αίτιο δευτερογενούς κεφαλαλγίας. Ο εξεταστής θα πρέπει πρώτα να θέτει το κάθε ερώτημα με μεθοδικό τρόπο, καθώς οι ασθενείς δεν έχουν διαβάσει τα ιατρικά εγχειρίδια και δεν θα δώσουν από μόνοι τους τις σημαντικές πληροφορίες. Αν και όλοι έχουμε δει κατά καιρούς πολλούς διαφορετικούς καταλόγους «κόκκινων επισημάνσεων [red flags] για την κεφαλαλγία», το να θυμάται κανείς την κάθε μια και να ψάχνει για αυτή δεν είναι εύκολο, στα πλαίσια μιας πολυάσχολης ημέρας κλινικού έργου. Η χρήση των ακόλουθων μνημονικών κανόνων το καθιστά απλό.

- Συστηματικά συμπτώματα / σημεία / νοσήματα:
  - Ερωτήσεις: πυρετός, φρίκια (κρυάδες), νυχτερινές

1 Department of Neurology, Mayo Clinic Arizona, Phoenix, Arizona.
Address for correspondence and reprint requests: David W. Dodick, M.D., Department of Neurology, Mayo Clinic Arizona, 5777 East Mayo Blvd., Phoenix, AZ 85054 (e-mail: dodick.david @mayo.edu).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:74–81. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.*
Tel: +1(212) 584-4662.
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245000.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 101

εφιδρώσεις, μυαλγίες, απώλεια σωματικού βάρους.
- Δευτερογενή αίτια: γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, λοίμωξη, κακοήθεια.
- Ερωτήσεις: ιστορικό κακοήθειας, ανοσοκαταστολής, προσβολής από HIV.
- Δευτερογενή αίτια: μεταστατική νόσος, ευκαιριακές λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος.

• Νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία
- Ερωτήσεις: εστιακά ή καθολικά νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία συμπεριλαμβανομένων μεταβολών στη συμπεριφορά ή στη προσωπικότητα. Πάντα ρωτήστε σχετικά με την ύπαρξη διπλωπίας, παροδικών αμαυρώσεων της όρασης και εμβοών με σφυγμώδη χαρακτήρα, ιδίως σε παχύσαρκους ασθενείς (ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση).
- Δευτερογενή αίτια: νεοπλασματική, φλεγμονώδης, λοιμώδης και αγγειακή νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος.

• Αιφνίδια έναρξη (κεραυνοβόλος κεφαλαλγία):
- Ερώτηση: Προσπαθήστε να λάβετε ποσοτική απάντηση και ρωτήστε: «πόσο γρήγορα ο πόνος σας πήγε από το 0 / 10 στο 10 / 10; » Ορισμένες φορές, χτυπήστε τα χέρια σας μεταξύ τους ώστε να δείξετε τι εννοείται με τον όρο «αιφνίδια έναρξη», καθώς αυτός αφορά εγκατάσταση εντός ενός δευτερόλεπτου και εν αιθρία, όπως ένας κεραυνός. Προσέξτε ώστε να μην ρωτήσετε απλώς τον ασθενή εάν ο πόνος του ξεκίνησε απότομα, καθώς αυτό είναι μια αμφιλεγόμενη ποιοτική ερώτηση που είναι ανοιχτή σε παρερμηνείες.
- Δευτερογενή αίτια: αγγειακά (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπαραχνοειδής αιμορραγία, θρόμβωση εγκεφαλικού φλεβώδους κόλπου, σύνδρομο αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης, διαχωριστικό ανεύρυσμα αρτηρίας).

• Έναρξη μετά την ηλικία των 50 ετών:
- Είναι ιδιαίτερα ασυνήθης η έναρξη πρωτογενούς κεφαλαλγίας μετά την ηλικία των 50 ετών.
- Δευτερογενή αίτια: νεοπλασματικά, φλεγμονώδη ή λοιμώδη νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

• Μεταβολή προτύπου (εφόσον υπάρχει προηγούμενο ιστορικό):
- Προοδευτικά εξελισσόμενη κεφαλαλγία, με απώλεια των περιόδων ελεύθερων κεφαλαλγίας.
- Πρόκληση από το χειρισμό Valsalva: δυσπλασία Chiari, δομικές βλάβες που αποφράσουν τη ροή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ), διαρροή ΕΝΥ. Οι περισσότερες μορφές κεφαλαλγίας επιδεινώνονται από το χειρισμό Valsalva, αλλά ορισμένες πρωτογενείς κεφαλαλγίες μπορεί να προκληθούν από αυτό το χειρισμό (για παράδειγμα, πρωτογενής κεφαλαλγία από βήχα). Όλες οι κεφαλαλγίες που προκαλούνται από το χειρισμό Valsalva απαιτούν νευροαπεικονιστικό έλεγχο για την ανάδειξη δευτερογενούς αιτίου.
- Επιδείνωση σε συγκεκριμένες θέσεις (κατά την ύπτια θέση ή κατά την ορθοστασία): ενδοκράνια υπόταση εξαιτίας διαρροής ΕΝΥ, ενδοκράνια υπέρταση ή επιδείνωση με συγκεκριμένες κινήσεις / θέσεις του αυχένα (αυχενογενής κεφαλαλγία)
- Οίδημα οπτικής θηλής: Ρωτήστε σχετικά με αμαυρώσεις της όρασης, διπλωπία ή ελλείμματα οπτικών πεδίων που υποδηλώνουν ενδοκράνια υπέρταση.

2. «Εστιάζω τη διάγνωση»

Δεν αναμένεται από κανέναν να απομνημονεύσει την διεθνή ταξινόμηση των διαταραχών κεφαλαλγίας και τα σχετικά διαγνωστικά κριτήρια, που αφορούν πάνω από 300 αίτια κεφαλαλγίας! [1] Ωστόσο, συμβουλεύουμε έντονα την απομνημόνευση των κριτηρίων ημικρανίας, λογαριάζοντας ότι περίπου το 95% των ασθενών που εμφανίζονται στην κλινική πράξη με πρωτογενή διαταραχή κεφαλαλγίας θα πάσχουν από ημικρανία. Αυτό είναι πραγματικά εύκολο!

ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΧΩΡΙΣ ΑΥΡΑ

1.Τουλαχιστον 5 επεισόδια.
- Αυτό σημαίνει ότι δεν μπορείτε να θέσετε διάγνωση ημικρανίας με βάση ένα ή δύο επεισόδια των οποίων η περιγραφή παραπέμπει σε ημικρανία. Να θυμάστε ότι τα συμπτώματα (όπως η φωτοφοβία, η φωνοφοβία, η ναυτία και οι έμετοι) που θεωρούνται ημικρανικής φύσης δεν είναι ειδικά. Τα συμπτώματα αυτά παρουσιάζονται τακτικά και σε ασθενείς με πολλά διαφορετικά δευτερογενή αίτια (υπαραχνοειδής αιμορραγία, λοιμώδης μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα και τα λοιπά) καθώς και σε διαταραχές πρωτογενούς κεφαλαλγίας διαφορετικές από την ημικρανία (αθροιστική κεφαλαλγία, συνεχής ημικρανία και λοιπά)

2. Επεισόδια που διαρκούν 4 έως 72 ώρες (χωρίς θεραπεία ή με ανεπιτυχείς προσπάθειες θεραπείας).

3.Οποιαδήποτε 2 από τα ακόλουθα:
- Μονόπλευρη εντόπιση (τουλάχιστον 40% των πασχόντων από ημικρανία θα αναφέρουν αμφοτερόπλευρο άλγος).
- Σφυγμώδης χαρακτήρας (50% των πασχόντων από ημικρανία θα αναφέρουν μη σφυγμώδες άλγος).
- Μέτρια ή σοβαρή ένταση (ακόμη και ελαφράς έντασης κεφαλαλγίες μπορεί να είναι ημικρανίες!)
- Επιδείνωση ή πρόκληση από τη συνηθισμένη σωματική δραστηριότητα (άνοδος σκάλας, κινήσεις, σκύψιμο κ.λπ) ή αποφυγή τέτοιων δραστηριοτήτων.

4. Ένα από τα ακόλουθα:
- Ναυτία ή έμετος.
- Φωτοφοβία και φωνοφοβία.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 102

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

Πίνακας 1. Τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτόνομου

Χαρακτηριστικό	Παροξυσμική ημικρανία	SUNCT	Αθροιστική κεφαλαλγία
Αναλογία φύλου (Γ:Α)	2:1	1:2	1:3
Διάρκεια κρίσης	Περίπου 15 λεπτά	Περίπου 1 λεπτό	Περίπου 60 λεπτά
Συχνότητα επεισοδίων *	11	Περίπου 30	1
Προφυλακτική θεραπεία επιλογής	Ινδομεθακίνη	Λαμοτριγίνη	Βεραπαμίλη

*Η συχνότητα των επεισοδίων αφορά περίοδο 24 ωρών.

5. Δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη διαταραχή (σημαίνει ότι έχετε αποκλείσει άλλα δευτερογενή αίτια διότι και εδώ, κάθε μεμονωμένο χαρακτηριστικό δεν είναι ειδικό και δεν υπάρχει ένα μεμονωμένο χαρακτηριστικό που να είναι αναγκαίο ή επαρκές για να τεθεί η διάγνωση της ημικρανίας).

Εάν ο ασθενής πληροί το κριτήριο του άλγους ή των συνοδών συμπτωμάτων, αλλά όχι και τα δύο, η διάγνωση είναι «πιθανή ημικρανία». Για παράδειγμα, μια ελαφρά αμφοτερόπλευρη σφύζουσα κεφαλαλγία που επιδεινώνεται με τη σωματική δραστηριότητα αλλά δεν συσχετίζεται με ναυτία, εμέτους, φωτοφοβία ή φωνοφοβία είναι πιθανώς ημικρανία και όχι κεφαλαλγία τύπου τάσης. Η αποτυχία εκπλήρωσης των κριτηρίων για ημικρανία και για πιθανή ημικρανία στρέφει τη διάγνωση προς την κεφαλαλγία τύπου τάσης και ευθύνεται για το ότι η κεφαλαλγία τύπου τάσης αποτελεί την πιο συχνή εσφαλμένη διάγνωση.

Η κεφαλαλγία τύπου τάσης θα πρέπει στην κλινική πράξη να αποτελεί διάγνωση αποκλεισμού. Αν και έχουμε διδαχτεί ότι η κεφαλαλγία τύπου τάσης είναι η πιο συχνή διαταραχή κεφαλαλγίας στον πληθυσμό, είναι σπάνιο να προσέλθει ένας ασθενής με επεισοδικού τύπου κεφαλαλγία τύπου τάσης σε ιατρείο. Επιπρόσθετα, έως και τα 3/4 των ασθενών με πρωτογενείς ή μεταστατικούς όγκους του εγκεφάλου εμφανίζονται με κεφαλαλγία που πληροί τα κριτήρια για κεφαλαλγία τύπου τάσης.

Για να τεθεί σωστά η διάγνωση της ημικρανίας, υπάρχουν τρεις ερωτήσεις με πολύ υψηλή προγνωστική αξία. Μπορεί κανείς να σκεφτεί την ακροστιχίδα PIN [από το Photophobia, Impairment, Nausea ή την ελληνική ακροστιχίδα «ΦΑΝ», για να «φανεί» η διάγνωση].

- Φωτοφοβία: Σας ενοχλούν τα φώτα όταν εμφανίζετε τον πονοκέφαλό σας;
- Ανικανότητα (λειτουργική έκπτωση): Οι πονοκέφαλοι που έχετε επηρεάζουν την απόδοση της λειτουργικότητάς σας;
- Ναυτία: Αισθάνεστε ναυτία ή ανακατεύεται το στομάχι σας όταν έχετε πονοκέφαλο;

Η θετική απάντηση σε δύο από τα τρία παραπάνω ερωτήματα οδηγεί, αντίστοιχα, σε θετική προγνωστική αξία της τάξης του 93% ή του 98%, για τη διάγνωση ημικρανίας. Είναι σημαντικό να είναι κανείς εξοικειωμένος με τα κριτήρια για τη διάγνωση μιας ημικρανικής αύρας. Συχνή δυσκολία είναι το να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ ημικρανίας με αύρα και παροδικού ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου άλλων δευτερογενών κεφαλαλγιών που σχετίζονται με παροδικά νευρολογικά συμπτώματα.

ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΜΕ ΑΥΡΑ

Τουλάχιστο δύο επεισόδια που πληρούν τα κριτήρια Β - Ε:

Β. Πλήρως αναστρέψιμο σύμπτωμα από την όραση, την αισθητικότητα και / ή την ομιλία, χωρίς μυϊκή αδυναμία.

Γ. Τουλάχιστο δύο από τα ακόλουθα:
- Μονόπλευρα συμπτώματα που περιλαμβάνουν θετικά και / ή αρνητικά χαρακτηριστικά.
- Τουλάχιστον ένα σύμπτωμα αναπτύσσεται βαθμιαία σε διάστημα πάνω από 5 λεπτά και / ή διαφορετικά συμπτώματα που εμφανίζονται σε διαδοχή (για παράδειγμα, συμπτώματα από την όραση ακολουθούμενα από συμπτώματα από την αισθητικότητα ή δυσλειτουργία του λόγου).
- Κάθε σύμπτωμα διαρκεί για πάνω από 5 λεπτά και λιγότερο από 60 λεπτά.

Δ. Η κεφαλαλγία πληροί τα κριτήρια για ημικρανία χωρίς αύρα και ξεκινά κατά τη διάρκεια της αύρας ή την ακολουθεί εντός 60 λεπτών.

Ε. κατάσταση δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη διαταραχή.

3. «Θέτω διάγνωση των ΤΑC»

Ρωτήστε σχετικά με συμπτώματα και σημεία από το αυτόνομο νευρικό σύστημα που αφορούν την κεφαλή. Η ενεργοποίηση των κρανιακών οδών του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού συστήματος κατά τη διάρκεια της κεφαλαλγίας υποδηλώνει την πιθανότητα ύπαρξης τριδυμικής κεφαλαλγίας του αυτόνομου (ΤΑC). Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν την αθροιστική κεφαλαλγία, τη χρόνια παροξυσμική ημικρανία, τη συνεχή ημικρανία και τη βραχείας διάρκειας νευραλγικόμορφη κεφαλαλγία με ένεση του επιπεφυκότα και δακρύρροια (σύνδρομο SUNCT). Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι πιο έντονα ομόπλευρα του άλγους και περιλαμβάνουν δακρύρροια, ένεση του επιπεφυκότα, ρινική συμφόρηση, ρινική καταρροή, σύνδρομο

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 103

Horner, οίδημα προσώπου, ερύθημα και ωχρότητα. Αν και ορισμένα από αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να συσχετίζονται με ημικρανία, στα πλαίσια της τελευταίας είναι γενικά μόλις υποσημαινόμενα και όχι τόσο έντονα, όπως στα πλαίσια των TAC. Επιπρόσθετα, οι TAC έχουν βραχύτερη διάρκεια από την ημικρανία, συσχετίζονται με ομόπλευρη φωτοφοβία και φωνοφοβία σε πάνω από το 50% των περιπτώσεων και, σχεδόν χωρίς να υπάρχει εξαίρεση, είναι αποκλειστικά μονόπλευρες. Τα πιο σημαντικά ερωτήματα που αντιμετωπίζονται για έναν ασθενή με πιθανή TAC είναι το πόσο διαρκεί κάθε επεισόδιο κεφαλαλγίας (κατά μέσο όρο) και πόσο συχνές είναι οι κρίσεις (κατά μέσο όρο) εντός μιας περιόδου 24 ωρών (Πίνακας 1).

ΠΟΛΥΤΙΜΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ TAC

- Δεν υπάρχουν απόλυτες αποφάνσεις αναφορικά με τη συχνότητα ή τη διάρκεια των επεισοδίων. Εμφανίζεται και επικάλυψη μεταξύ των περιόδων που καθορίζονται (για παράδειγμα, υπάρχουν περιπτώσεις αθροιστικής κεφαλαλγίας με πάνω από 8 επεισόδια την ημέρα ή περιπτώσεις παροξυσμικής ημικρανίας με 1 έως 2 επεισόδια ανά ημέρα).
- Το άλγος μπορεί να μην αφορά τον πρώτο κλάδο του τριδύμου καθόλου ή μπορεί να εκτείνεται πέρα από τον πρώτο κλάδο του τριδύμου (για παράδειγμα, στο ινίο, στον αυχένα ή στην περιοχή του ωτός).
- Τα συμπτώματα που κλασικά συσχετίζονται με ημικρανία εμφανίζονται σε σημαντικό αριθμό ασθενών με αθροιστική κεφαλαλγία και με παροξυσμική ημικρανία (όπως φωτοφοβία, φωνοφοβία, ναυτία).
- Η ομόπλευρη φωτοφοβία και φωνοφοβία εμφανίζονται σε έως και 50% των ασθενών με TAC, σε αντίθεση με ποσοστό κάτω του 5% σε ασθενείς με ημικρανία.
- Άλγος μεταξύ των επεισοδίων και αλλοδυνία μπορεί να εμφανιστούν σε πάνω από το 1/3 των ασθενών με οποιαδήποτε μορφή τύπου TAC και συχνά σε ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ημικρανίας.
- Η κατάχρηση φαρμάκων μπορεί να ευθύνεται για κεφαλαλγίες μεταξύ των επεισοδίων σε ασθενείς με TAC, ιδίως σε αυτούς που έχουν ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ημικρανίας.
- Η αποφρακτική άπνοια του ύπνου έχει συσχετιστεί με την αθροιστική κεφαλαλγία σε έως και 50% των ασθενών. Ο προσδιορισμός της αποφρακτικής άπνοια του ύπνου στους ασθενείς με αθροιστική κεφαλαλγία έχει σημαντικές συνέπειες για τη θεραπεία που θα ακολουθηθεί.
- Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με στεφανιαίες τομές συστήνεται για τους ασθενείς που εμφανίζουν αθροιστική κεφαλαλγία ή άλλες μορφές TAC, ώστε να αποκλειστεί η παρουσία βλάβης της υπόφυσης (για παράδειγμα, αδένωμα) ή παραεφιππιακής μάζας που μεγαλώνει βραδέως.
- Οι ασθενείς με επιμένουσα TAC θα πρέπει να υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με πρωτόκολλο απεικόνισης της αγκύλης του τριδύμου, ώστε να αποκλειστεί η περίπτωση συμπίεσης του ομόπλευρου τριδύμου νεύρου από κάποιο αγγείο. Σε ασθενείς με εικόνα TAC έχει περιγραφτεί πολύ καλή απάντηση στη μικροαγγειακή αποσυμπίεση [microvascular decompression].

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Όλοι οι ασθενείς που προσέρχονται με κεφαλαλγία για πρώτη φορά απαιτείται να υποβληθούν σε νευρολογική αντικειμενική εξέταση. Ανάλογα με τις συνθήκες και τον τύπο της κεφαλαλγίας που εκδηλώνουν (για παράδειγμα, κεραυνοβόλος κεφαλαλγία σε τμήμα επειγόντων περιστατικών έναντι υποτροπιαζόντων επεισοδίων κεφαλαλγίας στο ιατρείο), η εξέταση θα επικεντρωθεί σε διαφορετικά ζητήματα. Εξαιτίας του ότι οι περισσότεροι ασθενείς με στερεότυπα υποτροπιάζοντα επεισόδια κεφαλαλγίας που προσέρχονται σε εξωτερικό ιατρείο θα πάσχουν από ημικρανία και θα έχουν φυσιολογική αντικειμενική νευρολογική εξέταση, συστήνεται μια πρακτική αντικειμενική εξέταση που εστιάζεται στον αποκλεισμό δευτερογενών αιτίων και στον προσδιορισμό παραγόντων που μπορεί να κατευθύνουν τη θεραπεία (για παράδειγμα, η ανίχνευση ευαισθησίας του ινιακού νεύρου σε ασθενή με αυχενογενή κεφαλαλγία ή ημικρανία μπορεί να οδηγήσει στην απόφαση αντιμετώπισης με αναισθησιολογικό αποκλεισμό του ινιακού νεύρου.

Ας δούμε ορισμένα ζητήματα αναφορικά με την αυχενογενή κεφαλαλγία. Οι περισσότεροι ασθενείς με ημικρανία και άλλες πρωτογενείς διαταραχές κεφαλαλγίας θα αναφέρουν αυχεναλγία κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου, ενώ σημαντικό ποσοστό των ασθενών με χρόνια ημερήσια κεφαλαλγία θα αναφέρουν αίσθημα δυσφορίας στον αυχένα ή άλγος. Είναι αναγκαίο να διακριθούν οι ασθενείς αυτοί από τους ασθενείς με αληθή «αυχενογενή κεφαλαλγία», αν και εξακολουθεί να αμφισβητείται μεταξύ των ειδικών, σε κάποιο βαθμό, το εάν η οντότητα της αυχενογενούς κεφαλαλγίας πράγματι υπάρχει και αυτό δεν προκαλεί έκπληξη, δεδομένου του ότι η αισθητική εννεύρωση των αυχενικών ιστών παρέχεται από το A2 μυελοτόμιο, υπάρχει δυναμικό πρόκλησης αναφερόμενου άλγους στο ινίο από το A2 μυελοτόμιο και υπάρχει σύγκλιση των προσαγωγών ινών από τον αυχένα εντός του νωτιαίου πυρήνα του τριδύμου νεύρου. Οι ασθενείς με αυχενογενή κεφαλαλγία συνήθως αναφέρουν ιστορικό άλγους στον αυχένα που προηγείται της διαταραχής κεφαλαλγίας και θα περιγράφουν αναφερόμενο άλγος το οποίο προκαλείται από συγκεκριμένες κινήσεις του αυχένα. Η πραγματοποίηση αναισθησιολογικής αναστολής (μπλοκ) του έσω κλάδου του A2 μυελοτομίου ή της μεσοσπονδύλιας αρθρικής επιφάνειας μπορεί να είναι ένας διαγνωστικός αλλά και θεραπευτικός χειρισμός σε αυτούς τους ασθενείς.

Η ινιακή νευραλγία συνεχίζει να είναι μια οντότητα που

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 104

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

διαγιγνώσκεται υπέρμετρα, περισσότερο σε ιατρεία πόνου και από ειδικότητες γιατρών εκτός νευρολογίας. Το ινιακό άλγος είναι συχνό στις πρωτογενείς επεισοδικές διαταραχές κεφαλαλγίας και στη χρόνια ημερήσια κεφαλαλγία και εάν απουσιάζει η εμφάνιση ενός διαξιφιστικού, βραχείας διάρκειας, παροξυσμικού άλγους, που χαρακτηρίζει τη νευραλγία, θα πρέπει να αποφεύγεται ο πειρασμός της διάγνωσης μιας ινιακής νευραλγίας.

Τα ακόλουθα βήματα αποτελούν ένα δείγμα μιας αντικειμενικής εξέτασης σε εξωτερικό ασθενή με κεφαλαλγία, διάρκειας 5 λεπτών:

- Έλεγχος ζωτικών σημείων: σε κάθε ασθενή χρειάζονται (μέτρηση αρτηριακής πίεσης, καρδιακής συχνότητας, θερμοκρασίας και δείκτη μάζας σώματος).
- Έλεγχος κεφαλής και αυχένα:
  - Ψηλάφηση (βάση κρανίου, κροταφογναθικές διαρθρώσεις, κροταφικές αρτηρίες, πλάγιες αρθρικές επιφάνειες αυχενικών σπονδύλων, περικράνιοι μύες, παραρίνιοι κόλποι).
  - Ακρόαση (ακρόαση της κεφαλής, των κόγχων και του αυχένα).
- Διενέργεια εστιασμένης αντικειμενικής νευρολογικής εξέτασης:
  - Συνομιλία με τον ασθενή (αξιολόγηση νοητικής κατάστασης) παρατήρηση της βάδισης
  - Έλεγχος κρανιακών συζυγιών (βυθός, οπτικά πεδία, οφθαλμοκινητικότητα, ασυμμετρία προσώπου, υπερώα / γλώσσα).
  - Εξέταση άνω κινητικών νευρώνων (μυϊκή ισχύς εκτεινόντων των άνω άκρων και καμπτήρων των κάτω άκρων, τενόντια αντανακλαστικά, απάντηση πέλματος).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Απεικονιστικές εξετάσεις

Η διενέργεια υπολογιστικής τομογραφίας (CT) διαθέτει περιορισμένη αξία για την αξιολόγηση ρουτίνας ασθενών που εμφανίζουν κεφαλαλγία. Στις εξαιρέσεις περιλαμβάνεται η ανίχνευση παθολογίας από τους παραρίνιους κόλπους ή τα οστά και η υποψία ενδοκράνιας αιμορραγίας (υπαραχνοειδούς, υποσκληρίδιου αιματώματος, επισκληρίδιου αιματώματος, ενδοπαρεγχυματικής). Ωστόσο, θα πρέπει να θυμόμαστε ότι για τις παραπάνω παθολογικές καταστάσεις η μαγνητική τομογραφία έχει παρόμοια ευαισθησία ή και περισσότερη και δεν εκθέτει τον ασθενή σε ακτινοβολία. Επομένως, η μαγνητική τομογραφία αποτελεί την πρότυπη περίθαλψη αναφορικά με την αξιολόγηση πιθανών δευτερογενών αιτίων μιας κεφαλαλγίας. Ακολουθεί ένας κατάλογος αιτίων δευτερογενούς κεφαλαλγίας που μπορεί να μην φανούν σε μια υπολογιστική τομογραφία.

- *Αγγειακή νόσος*
  - Σακοειδή ανευρύσματα
  - Υπαραχνοειδής αιμορραγία
  - Αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες (ιδίως στον οπίσθιο βόθρο)
  - Διαχωριστικά ανευρύσματα της καρωτίδας ή των σπονδυλικών αρτηριών
  - Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
  - Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβωδών κόλπων
  - Αγγειίτιδα
  - Σύνδρομο αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης
- *Νεοπλασματική νόσος*
  - Νεοπλάσματα του παρεγχύματος ή εκτός του παρεγχύματος (ιδίως στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο)
  - Μηνιγγική καρκινωμάτωση
  - Όγκοι και αιμορραγίες υπόφυσης
  - Μεταστατικοί όγκοι του εγκεφάλου
- Βλάβες της εγκεφαλοπρομηκικής συμβολής
  - Δυσπλασία Chiari
  - Μηνιγγίωμα του ινιακού τρίματος
  - Ακουστικό σβάννωμα
- Λοιμώξεις
  - Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα
  - Εγκεφαλίτιδα και εγκεφαλικό απόστημα
- Άλλα
  - Διαρροή ΕΝΥ (ενδοκράνια υπόταση)
  - Ενδοκράνια υπέρταση
  - Ιδιοπαθής υπερτροφική παχυμηνιγγίτιδα

Από τα παραπάνω, ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται για τα αγγειακά αιτία. Πολλές από αυτές τις διαταραχές απαιτούν την απεικόνιση των εγκεφαλικών αγγείων επιπρόσθετα της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου. Για τις διαταραχές αυτές είναι πολύ ευαίσθητη η μη επεμβατική αγγειογραφία, συμπεριλαμβανόμενης της CT-αγγειογραφίας και της μαγνητικής αγγειογραφίας (MRA). Επομένως, σε οποιονδήποτε ασθενή εμφανίζει κεραυνοβόλο κεφαλαλγία ανεξάρτητα από τον εκλυτικό παράγοντα (σεξουαλική επαφή, σωματική άσκηση κλπ), με φυσιολογική CT εγκεφάλου και εξέταση ΕΝΥ, θα πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και μη επεμβατική αγγειογραφία των ενδοκράνιων και εξωκράνιων αγγείων.

Υπό συγκεκριμένες περιστάσεις, θα πρέπει να λογαριάζονται και οι ακόλουθες πρόσθετες διαγνωστικές εξετάσεις:

- Ημικρανία με αύρα και αλλοιώσεις υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία, ασυμπτωματικό ή συμπτωματικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
  - Γενετικός έλεγχος για το σύνδρομο μυοπάθειας, εγκεφαλοπάθειας, γαλακτικής οξέωσης και επεισοδίων που μοιάζουν με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes:

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 105

MELAS), εγκεφαλική αυτοσωματική κυρίαρχη αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια [cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CADASIL] (σε συνδυασμό ή όχι και με βιοψία δέρματος) και αγγειοπάθεια του αμφιβληστροειδούς με εγκεφαλική λευκοδυστροφία [retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy: RVCL]. Η αγγειοπάθεια του αμφιβληστροειδούς με εγκεφαλική λευκοδυστροφία περιλαμβάνει σύνδρομα που προγενέστερα αναφέρονταν ως «εγκεφαλο-αμφιβληστροειδική αγγειοπάθεια» [cerebroretinal vasculopathy: CRV]. Επίσης, γενετικός έλεγχος για κληρονομική αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια και για το σύνδρομο της κληρονομικής ενδοθηλιοπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας, νεφροπάθειας και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy and stroke: HERNS).[2] Αυτό είναι ένα πρόσφατα περιγεγραμμένο νευροαγγειακό σύνδρομο που προσβάλει κυρίως τον αμφιβληστροειδή και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

- Το πιο προέχον σύμπτωμα είναι η αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία συχνά είναι δύσκολο να διακριθεί από τη διαβητική ή την υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν διαταραχές των νοητικών λειτουργιών, κατάθλιψη, ημικρανία (κυρίως χωρίς αύρα) και εστιακά νευρολογικά συμπτώματα στα πιο όψιμα στάδια της νόσου. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου θα αναδείξει χαρακτηριστικές χωροκατακτητικές ενδοεγκεφαλικές βλάβες που ενισχύονται με το παραμαγνητικό υλικό. Μπορεί να συνυπάρχουν και αρκετά συστηματικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας, του φαινομένου Raynaud και της αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σωλήνα. Το γονίδιο που προκαλεί τη νόσο είναι αυτό που κωδικεύει την 3′-5′ εξωνουκλεάση TREX1 και παράγει μια πρωτεΐνη η οποία πιθανώς συμμετέχει σε αυτοάνοσες διεργασίες και σε ένα ειδικό τύπο κυτταρικής απόπτωσης που επάγεται από τα κυτταροτοξικά Τ-κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα-φονείς. Η τρέχουσα θεωρία είναι ότι η δυσλειτουργία του TREX1 ή η λειτουργία του TREX1 εντός λανθασμένου κυτταρικού περιγράμματος εξαιτίας κακής εντόπισης, μπορεί να οδηγήσει στη συσσώρευση ενδιάμεσων παραγώγων του DNA εντός των κυττάρων, γεγονός που προκαλεί παθολογική απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος και να προκαλεί νόσο. Η διαταραχή έχει συσχετιστεί με το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Σε ασθενείς με συμπτώματα ή εργαστηριακές ενδείξεις συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, θα πρέπει να λογαριάζεται η διάγνωση της RCVL ή της ημικρανίας.
- Γενική εξέταση αίματος, αξιολόγηση της πηκτικότητας, τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης, τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), το εκχυλιζόμενο πυρηνικό αντιγόνο (ENA) και τα αντισώματα έναντι της διπλής έλικας του DNA.
- Έμμεση οφθαλμοσκόπηση, αγγειογραφία με φθοριοσεΐνη, ακοόγραμμα (για παράδειγμα σύνδρομο Susac).
- Εξέταση του ΕΝΥ και αγγειογραφία με καθετήρα (υποψία αγγειίτιδας του κεντρικού νευρικού συστήματος).
- Διακρανιακό υπερηχογράφημα Doppler με αντίθεση ή υπερηχοκαρδιογράφημα (ενώ εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενο το κατά πόσο ένα ανοιχτό ωοειδές τρήμα έχει αιτιολογική συσχέτιση με την ημικρανία με αύρα ή με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Ωστόσο, σε ασθενείς που παρουσιάζουν ημικρανία με αύρα και ασυμπτωματικά έμφρακτα του εγκεφάλου, ιδίως εάν συνυπάρχει μια υποκείμενη διαταραχή πηκτικότητας, η παραπάνω εξέταση μπορεί να έχει κάποια αξία.

Σημειώστε: Δεν χρειάζεται να αξιολογούνται περαιτέρω όλοι οι ασθενείς με ημικρανία και αλλοιώσεις αυξημένης έντασης σήματος στη λευκή ουσία. Οι πάσχοντες από ημικρανία φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αλλοιώσεων αυξημένης έντασης σήματος στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (αύξηση περίπου κατά τέσσερις φορές, με βάση μετανάλυση των μελετών).

- Ηλικιωμένοι με κεφαλαλγία πρόσφατης έναρξης, ιδίως όταν το ιστορικό υποδηλώνει υπνική κεφαλαλγία. Η υπνική κεφαλαλγία είναι μια πρωτογενής διαταραχή κεφαλαλγίας που συνήθως εκδηλώνεται σε ηλικιωμένους άνω της ηλικίας των 60 ετών και εμφανίζεται μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου. Χαρακτηρίζεται από μέτριας έντασης κεφαλαλγία, συνήθως χωρίς ημικρανικά συμπτώματα ή συμπτώματα από το αυτόνομο, που διαρκεί περίπου 2 ώρες και υποτροπιάζει σχεδόν κάθε νύχτα. Μερικές ενδοκράνιες βλάβες, συμπεριλαμβανομένων των όγκων του οπίσθιου βόθρου, έχουν περιγραφτεί σε ασθενείς που εκδηλώνουν διαταραχή κεφαλαλγίας η οποία έχει τυπικούς χαρακτήρες για υπνική κεφαλαλγία, χωρίς παράλληλα να υπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία.

  - Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου όπως αναφέρθηκε παραπάνω.
  - Γενική εξέταση αίματος, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών.
  - Έμμεση οφθαλμοσκόπηση, μέτρηση ενδοφθάλμιας πίεσης, γωνιοσκόπηση. Η γωνιοσκόπηση, που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση ύπαρξης ρηχής πρόσθιας γωνίας μεταξύ ίριδας-κερατοειδούς ή συνεχειών [synechiae] που σχετίζονται με το υποξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, θα πρέπει να ζητείται ειδικά, διότι η εξέταση αυτή δεν επιτελείται στα πλαίσια της τακτικής οφθαλμιατρικής αξιολόγησης. Οι ασθενείς με γλαύκωμα δεν αναφέρουν στο σύνολο τους συμπτώματα από την όραση, οπότε χρειάζεται υψηλός βαθμός κλινικής υποψίας σε ηλικιωμένους που εμφανίζουν κεφαλαλ-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 106

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

γίες που μοιάζουν με ημικρανία ή με κεφαλαλγία τύπου τάσης και εμφανίζονται όταν ο φωτισμός είναι χαμηλός ή κατά τη νύχτα, καθώς τότε οι κόρες εμφανίζουν μυδρίαση και μια ήδη στενή γωνία μεταξύ ίριδας και κερατοειδούς μειώνεται σε εύρος ακόμη περεταίρω.

- Απλές ακτινογραφίες της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, μαγνητική τομογραφία της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.
- Οξυμετρία κατά τη νύχτα, 24ωρη περιπατητική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (στην περίπτωση νυχτερινών κεφαλαλγιών).

ΣΥΝΤΟΜΕΣ ΠΟΛΥΤΙΜΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

- Σε ασθενή με αυστηρής μονόπλευρης εντόπισης συνεχή κεφαλαλγία χωρίς δευτερογενές ενδοκράνιο ή φλεγμονώδες αίτιο, θα πρέπει κανείς να λογαριάζει τη συνεχή ημικρανία, τη χρόνια ημικρανία και την αυχενογενή κεφαλαλγία. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει χορηγείται δοκιμαστικά για βραχύ χρονικό διάστημα ινδομεθακίνη, 25-75mg 3 φορές την ημέρα σε συγχορήγηση με το γεύμα, για διάστημα και έως 7 ημερών. Ο ασθενής με συνεχή ημικρανία θα επιστρέψει να σας ευχαριστήσει.
- Στις παχύσαρκες γυναίκες νεαρής ηλικίας, πάντα θα πρέπει να λογαριάζεται η ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση, ακόμη και εάν οι κεφαλαλγίες φαίνεται να είναι ημικρανίες και ακόμη και όταν δεν περιγράφεται διπλωπία, παροδική αμαύρωση της όρασης ή σφυγμώδεις εμβοές.
- Αν και οι νυχτερινές κεφαλαλγίες ή η κεφαλαλγίες κατά την αφύπνιση μπορούν να εμφανιστούν στην ημικρανία, στις ΤΑΟ και μπορεί να αποτελούν υπνική κεφαλαλγία, θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση και έλεγχος για αποφρακτική άπνοια κατά τον ύπνο και για νυχτερινή αρτηριακή υπέρταση.
- Σε ηλικιωμένους ασθενείς με κεφαλαλγία πρόσφατης έναρξης, θα πρέπει κανείς πάντα να λογαριάζει την κεφαλαλγία στα πλαίσια στηθάγχης καθώς και την περίπτωση προειδοποιητικών κεφαλαλγιών, πρόδρομων μια συμπτωματικής εγκεφαλικής ισχαιμίας, ιδίως σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η κεφαλαλγία κατά τη σωματική άσκηση σε ηλικιωμένους μπορεί να αποτελεί εκδήλωση στηθάγχης, καθώς το άλγος μπορεί να αναφέρεται στην κάτω γνάθο, στον κρόταφο ή στην περικογχική περιοχή, ακόμη και αν απουσιάζει από το θώρακα ή τα άνω άκρα. Επίσης, η κεφαλαλγία που προηγείται της ρήξης ενός ενδοκράνιου ανευρύσματος δεν είναι η μόνη περίπτωση προειδοποιητικής κεφαλαλγίας. Κεφαλαλγία μπορεί να εμφανιστεί σε έως και το 1/4 των ασθενών πριν από ένα παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή πριν ένα εγκατεστημένο ισχαιμικό επεισόδιο. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ασταθείς, φλεγμονώδεις και αθηροθρομβωτικές πλάκες, οι οποίες απελευθερώνουν φλεγμονώδεις ουσίες που προκαλούν την κεφαλαλγία.

Πίνακας 2. Αιτία κεραυνοβόλου κεφαλαλγίας

• Υπαραχνοειδής αιμορραγία
• Προειδοποιητική κεφαλαλγία (κεφαλαλγία που εμφανίζεται πριν από υπαραχνοειδή αιμορραγία)
• Διαχωριστικό ανεύρυσμα αρτηρίας του τραχήλου (έσω καρωτίδα ή σπονδυλική αρτηρία)
• Εγκεφαλική θρόμβωση φλεβώδους κόλπου
• Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
• Σύνδρομα αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης
• Οπισθοαποκλιματικό αιμάτωμα
• Αποπληξία (αιμορραγία) της υπόφυσης
• Οξεία υπερτασική κρίση
• Αιφνίδια ενδοκράνια υπόταση (αυτόματη διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού)
• Επιπλεγμένη παραρινοκολπίτιδα
• Κολλοειδής κύστη της τρίτης κοιλίας
• Ενδοκράνιο έμφρακτο

ΕΙΔΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Η κεραυνοβόλος κεφαλαλγία είναι μια δυνητικά επείγουσα νευρολογική κατάσταση και απαιτεί τη διάκριση της, ως ξεχωριστής περίπτωσης.[3] Οι περισσότεροι νευρολόγοι γνωρίζουν τη διαφορική διάγνωση της κεραυνοβόλου κεφαλαλγίας, αλλά δεν βλάπτει καθόλου να ανασκοπήσουμε το φάσμα των ανωμαλιών που μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή κεραυνοβόλου κεφαλαλγίας, στα πλαίσια μιας φυσιολογικής νευρολογικής εξέτασης (Πίνακας 2). Εξαιτίας του ότι πολλές από αυτές τις δυνητικά σοβαρές διαταραχές μπορεί επίσης να συσχετίζονται και με φυσιολογική υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου και φυσιολογική εξέταση του ΕΝΥ, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στον αποκλεισμό τους κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης.[3] Αυτό μπορεί να αναδειχτεί καλύτερα από την παρακάτω περίπτωση.

Περίπτωση ασθενούς

Ένας άντρας ηλικίας 48 ετών εμφάνισε εκρηκτικού τύπου ινιακή κεφαλαλγία κατά των οργασμό. Η κεφαλαλγία ήταν σφυγμώδους χαρακτήρα και σχετιζόταν με ναυτία και δύο επεισόδια εμέτων. Η αξιολόγηση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών έδειξε φυσιολογικά ζωτικά σημεία, εκτός από μια ελαφρώς αυξημένη αρτηριακή πίεση (148/92 mm Hg). Δεν υπήρχαν παθολογικά νευρολογικά σημεία. Η υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου και η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν φυσιολογικές. Δύο ημέρες αργότερα, ο ασθενής εμφάνισε μια άλλη παρόμοια εκρηκτική κεφαλαλγία, μετά από σκύψιμο. Η επανάληψη της CT εγκε-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 107

φάλου έδωσε φυσιολογικά ευρήματα. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία αποκάλυψε αυξημένη ένταση σήματος στην ακολουθία T2, στην ινιακή λευκή ουσία (Εικόνα 1), πολυεστιακές περιοχές αγγειοσύσπασης που αφορούσαν την πρόσθια και οπίσθια κυκλοφορία (Εικόνα 2) και αντιρροπιστική διάχυτη διάταση των φλεβών (Εικόνα 3).

Συζήτηση

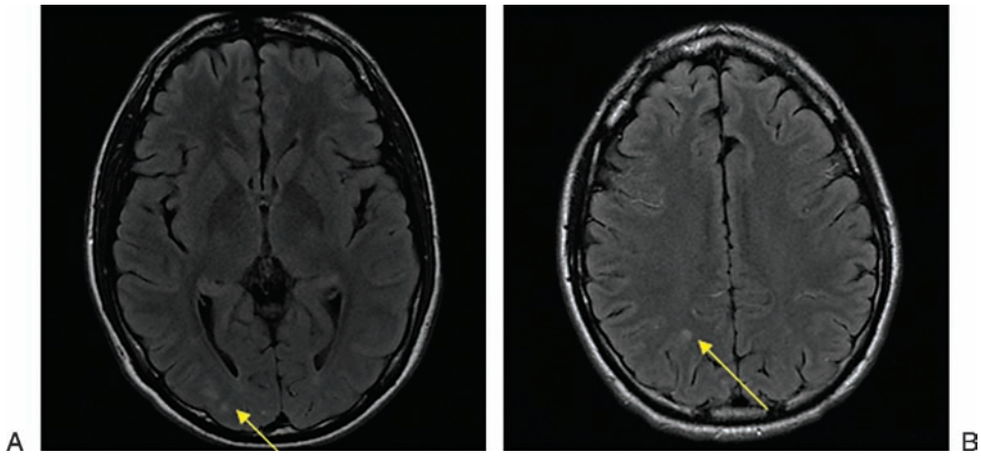
Οι ασθενείς με σύνδρομο αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης εμφανίζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια κεραυνοβόλου κεφαλαλγίας (94%) εντός μιας περιόδου 7 ημερών και φυσιολογική CT εγκεφάλου και εξέταση ΕΝΥ. Όλοι αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και σε μη επεμβατική αγγειογραφία (CT-αγγειογραφία ή μαγνητική αγγειογραφία). Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι συνήθως φυσιολογική, αλλά έως και 10% των ασθενών θα εμφανίζουν ανωμαλίες συμβατές με το σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας. Η μη επεμβατική αγγειογραφία θα αναδείξει πολλαπλές περιοχές αγγειοσύσπασης, αλλά έως και το 20% των αρχικών εξετάσεων αποβαίνουν αρνητικές (πιθανώς διότι οι αγγειακές μεταβολές βρίσκονται σε απομακρυσμένες θέσεις που ξεφεύγουν από το επίπεδο ανάλυσης της CTA ή της MRA). Το σύνδρομο αυτό είναι σημαντικό να αναγνωρίζεται, διότι το 25% θα εμφανίσουν αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (φλοιώδες, υπαραχνοειδές ή ενδοπαρεγχυματικό) συνήθως εντός της πρώτης εβδομάδας ενώ το 20% μπορεί να εμφανίσει παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (συχνά αμφοτερόπλευρο ή στη μεταβατική ζώνη αιμάτωσης ινιακά) συνήθως κατά τη δεύτερη εβδομάδα από την έναρξη. Η θεραπεία περιλαμβάνει τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου από το στόμα (βεραπαμίλη, νιμοδιπίνη) ή την παρεντερική χορήγηση αναστολέα διαύλων ασβεστίου (νικαρδιπίνη, νιμοδιπίνη), εφόσον συνυπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα ή μεταβολές στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.

ΠΟΛΥΤΙΜΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα συνηθέστερα λάθη που βλέπουμε στα πλαίσια του τριτογενούς κέντρου ημικρανίας είναι η μη χρήση προφυλακτικής θεραπείας σε άτομα που τη χρειάζονται και η μη κατάλληλη χρήση των φαρμάκων. Η επιτυχία της προφυλακτικής θεραπείας επαφίεται τόσο στη στρατηγική που ακολουθείται κατά την έναρξη και τιτλοποίηση των δόσεων των φαρμάκων όσο και στην εδραίωση ρεαλιστικών προσδοκιών εκ μέρους του ασθενούς και βέβαια, στην επιλογή του φαρμάκου που θα χορηγηθεί.[4] Οι ακόλουθες πολύτιμες γνώσεις, αν και δεν βασίζονται σε επίσημη τεκμηρίωση, προέρχονται από την πρακτική κλινική εμπειρία και μπορεί να ενισχύσουν την έκβαση του ασθενούς:

- Ελαχιστοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών
  - Ξεκινήστε το φάρμακο που επιλέξατε σε χαμηλή δόση (για παράδειγμα, 40 έως 60 mg προπρανολόλης) και αυξήστε βραδέως, ανά εβδομάδα, ανά βήματα ίσων δόσεων, μέχρι να εμφανιστούν θεραπευτικά οφέλη ή μέχρι να αναπτυχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που περιορίζουν τη δόση.

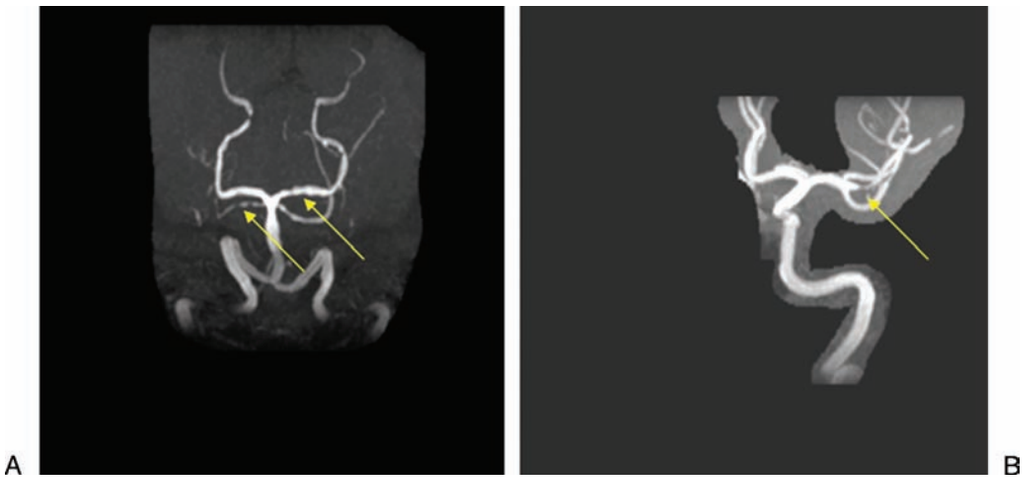
- Προσδιορισμός και επίτευξη της δόσης - στόχου
  - Ορίστε την αρχική δόση-στόχο (για παράδειγμα, τοπιραμάτη 100 mg), συμβουλεύοντας τον ασθενή να σταματήσει νωρίτερα την αύξηση εάν εμφανιστεί μερική αποτελεσματικότητα ή ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μέγιστη δόση-στόχος είναι αυτή κατά την οποία



Εικόνα 1. *Εγκάρσια ακολουθία T2 τεχνικής FLAIR στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, που δείχνει μόλις υποσημαινόμενες εστίες αυξημένου σήματος σε περιοχές του φλοιού, υποφλοιωδώς στο δεξιό ινιακό λοβό και υποφλοιωδώς στο δεξιό βρεγματικό λοβό.*

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 108

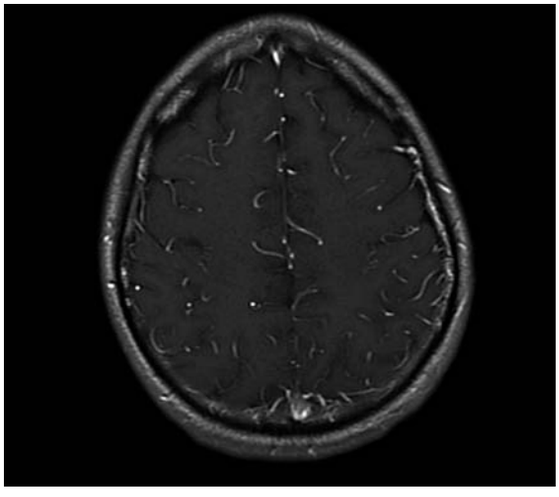
Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010



Εικόνα 2. *Ενδοκράνια τρισδιάστατη μαγνητική τομογραφία που αναδεικνύει πολλαπλές περιοχές εστιακής αγγειοσύσπασης που αφορούν την οπίσθια κυκλοφορία.*

υπάρχει η βέλτιστη αποτελεσματικότητα ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες καθίσταται μη ανεκτές. Ορισμένοι ασθενείς θα ανταποκριθούν στα 25mg, ενώ άλλοι θα μπορεί να χρειαστούν έως και 400 mg ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Μην υποθέσετε ότι όλοι οι ασθενείς θα ανεχτούν τα 25mg ή ότι κανείς δεν θα ανεχτεί τα 400mg.

- Η αποτελεσματικότητα χρειάζεται χρόνο και αθροίζεται στην πάροδο του χρόνου.
  - Για κάθε φάρμακο, δώστε επαρκή χρόνο δοκιμής του, της τάξης τουλάχιστον των δύο μηνών στη μέγιστη ανεχτή ή στην ελάχιστα αποτελεσματική δόση. Να θυμάστε ότι ο χρόνος των δυο μηνών ξεκινά μόνο μετά την επίτευξη της δόσης - στόχου (μέγιστη ανεκτή ή ελάχιστα αποτελεσματική) και όχι κατά τη ημέρα που ξεκινά η θεραπεία). Με βάση την εμπειρία και τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, το πλήρες όφελος ενός φαρμάκου μπορεί να μην γίνει ορατό αν δεν περάσουν 6 μήνες από το χρόνο επίτευξης της δόσης-στόχου.



Εικόνα3 *Εγκάρσια τομή T1 ακολουθίας από μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, που απεικονίζει παθολογική εκσεσπμασμένη ενίσχυση των φλεβών.*

- Προσδιορίστε τις προσδοκίες για την επιτυχία και τις ανεπιθύμητες ενέργειες
  - Η επιτυχία ορίζεται ως η μείωση της συχνότητας επεισοδίων κατά 50%, ως η σημαντική μείωση στη διάρκεια των επεισοδίων ή ως βελτίωση της απάντησης στα φάρμακα οξείας δράσης. Εκτός και εάν διατυπωθεί διαφορετικά, οι ασθενείς θα κατανοήσουν τον όρο προφύλαξη με την ετυμολογική σημασία του και επομένως, οτιδήποτε άλλο εκτός από πλήρης ανακούφιση από τις κρίσεις θα ισοδυναμεί με «αποτυχία» του φαρμάκου. Η ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών ποικίλει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή και δεν μπορεί να προβλεφτεί σε εξατομικευμένη βάση. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες και η συχνότητα τους στις ελεγχόμενες μελέτες θα πρέπει να επιθεωρούνται μαζί με τους ασθενείς, όπως επίσης και οι σπάνιες αλλά σοβαρές ιδιοσυγκρασιακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αυτοπεριοριζόμενες και εξαρτώμενες από τη δόση και οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να προσπαθούν να ανεχτούν κάποιες πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να αναπτυχτούν, κατά την έναρξη ενός νέου φαρμάκου.

- Επιλογή και μεγιστοποίηση της δόσης του φαρμάκου

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:22 PM Page 109

- Με βάση την παρουσία κάποιας συνυπάρχουσας κατάστασης, μπορεί να προτιμηθεί κάποιο φάρμακο (για παράδειγμα, διβαλπροϊκό σε άτομο με ημικρανία και επιληψία) ή να αποφευχθεί (για παράδειγμα, β-αναστολέας σε άτομο με ημικρανία και άσθμα), θα πρέπει ωστόσο να δίνεται προσοχή ώστε να μην υποθεραπεύεται μια συνυπάρχουσα διαταραχή προσπαθώντας να αντιμετωπίσει κανείς δύο διαφορετικές καταστάσεις με ένα μόνο φάρμακο. Για παράδειγμα, μια χαμηλή δόση τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού μπορεί να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά την ημικρανία, αλλά όχι και τη συνυπάρχουσα κατάθλιψη, περίπτωση κατά την οποία η ιδανική αντιμετώπιση αμφότερων των καταστάσεων μπορεί να απαιτεί τη χορήγηση δύο ξεχωριστών φαρμάκων. Ωστόσο, οι συνυπάρχουσες νοσηρές καταστάσεις που δεν συνιστούν νόσο θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψιν. Φάρμακα, για παράδειγμα, που συχνά συσχετίζονται με αύξηση σωματικού βάρους (όπως το βαλπροϊκό, ή η αμιτριπτυλίνη) δεν αποτελούν την καλύτερη αρχική επιλογή σε παχύσαρκο ασθενή ή σε ασθενή με νοσήματα που μπορεί να επιδεινώνονται από αύξηση του σωματικού βάρους (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση ή η καρδιαγγειακή νόσος).
- Εάν είναι εφικτό, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας σε εγκύους γυναίκες ή σε γυναίκες σε φάση γαλουχίας. Επιπρόσθετα, εξαιτίας του ότι η ημικρανία είναι πιο συχνή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η πιθανότητα ανεπιθύμητων επιδράσεων σε έμβρυο θα πρέπει να συζητείται και θα πρέπει να ενθαρρύνεται η διακοπή των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη όταν μια γυναίκα επιχειρεί να συλλάβει. Φάρμακα με βέβαιη τερατογόνο δράση (όπως το βαλπροϊκό) θα πρέπει να αποφεύγονται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογηθεί και, εάν είναι δυνατόν, να μειωθεί η δόση η να διακοπεί το φάρμακο μετά από μια παρατεταμένη περίοδο ύφεσης (6 μήνες).
- Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να τίθεται το ερώτημα του πόσο συχνά χρησιμοποιούν φάρμακα οξείας φάσης, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που δεν συνταγογραφούνται. Ο υπογράφων το άρθρο ρωτά σχετικά με οποιοδήποτε τύπο οξείας φαρμακευτικής αγωγής χρησιμοποιήθηκε και το μέσο αριθμό των δισκίων που καταναλώνονται σε ημερήσια ή σε εβδομαδιαία βάση. Η κατάχρηση φαρμάκων οξείας φάσης μπορεί να αποτελεί αιτία για την αποτυχία της προφυλακτικής θεραπείας.

• Μεγιστοποίηση της συμμόρφωσης του ασθενούς
- Ένα ποσοστό ασθενών εκπληκτικά υψηλό δεν συμμορφώνεται με την προφυλακτική θεραπεία που συστήνεται και συνταγογραφείται από το γιατρό τους. Η επιμόρφωση των ασθενών σχετικά με το σχήμα τιτλοποίησης, τις προσδοκίες επιτυχίας και τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κρίσιμης σημασίας για τη συμμόρφωση. Ειδικότερα, για φάρμακα ισοδύναμης δραστικότητας, ο ασθενής επιλέγει ένα φάρμακο προφύλαξης με βάση το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών που θα ήθελε να αποφύγει. Επομένως, οι προτιμήσεις του ασθενούς θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν, καθώς είναι περισσότερο πιθανών να συμμορφωθεί με φάρμακα τα οποία είχε τη δυνατότητα να επιλέξει και ο ίδιος.

• Σχετικά με συνδυασμούς φαρμάκων
- Η χρήση δύο ή περισσότερων φαρμάκων μπορεί να προσφέρει μια συνεργική δράση και να καταστήσει εφικτή τη μείωση της δόσης του καθενός χωριστά, με παράλληλη ελαχιστοποίηση της τοξικότητας ή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για παράδειγμα, αντί να σταματήσει κανείς τη δόση τοπιραμάτης των 25mg διότι στα 50 mg εμφανίζεται μια ανεπιθύμητη ενέργεια που περιορίζει την αύξηση της δόσης, μπορεί να προστεθεί ένα άλλο φάρμακο προφύλαξης σε χαμηλή δόση (για παράδειγμα, νορτριπτυλίνη σε δόση 25mg κατά τη νυχτερινή κατάκλιση).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Distinguishing primary headache from secondary headache is the first objective of every new clinical encounter with a patient complaining of headache. The history is king in headache medicine—90% of patients presenting with headache have a primary headache disorder and the examination is normal. The history must be elicited because patients will not always volunteer seminal information. A standard series of questions must be asked of each patient to guide an appropriate diagnostic evaluation and ensure that secondary causes are not overlooked. The second objective, of course, is making the correct diagnosis of the primary headache disorder. Although at first glance this appears obvious and almost patronizing, making the correct diagnosis is often not a priority, nor is it a process that is emphasized in undergraduate and postgraduate training programs. Knowing some simple rules and standard questions will make the process almost fail proof.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (second edition). Cephalalgia 2004;24(S1):1–160
2. Richard A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, et al. Cterminal truncations in human 30-50 DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. Nat Genet 2007;39:1068–1070
3. Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. Lancet Neurol 2006;5(7):621–631
4. Dodick DW, Silberstein SD. Migraine prevention. Pract Neurol 2007;7(6):383–393

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 110

Πολύτιμες Γνώσεις: Επιληψία

PEARLS: EPILEPSY

Jennifer Hopp, M.D.[1]

Η τεχνολογία διαδραματίζει όλο και μεγαλύτερο και επεκτεινόμενο ρόλο στην αξιολόγηση, διάγνωση, και θεραπεία της επιληψίας και των επιληπτικών διαταραχών, με τη χρήση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και της καταγραφής της εικονο-εγκεφαλογραφίας (βιντεοεγκεφαλογραφίας). Ωστόσο, το ιστορικό και η κλινική εξέταση του ασθενούς δεν θα παύσουν να αποτελούν τα πιο σημαντικά τμήματα της αξιολόγησης των ασθενών με επιληπτικές κρίσεις, επιληψία και άλλες παρόμοιες διαταραχές. Παρέχονται κλινικές πολύτιμες γνώσεις για τη διαφορική διάγνωση των επιληπτικών κρίσεων, των ψυχογενών κρίσεων μη επιληπτικής αιτιολογίας, της αρχικής διάγνωσης της επιληψίας, της αξιολόγησης της επιληψίας και της χρήσης αντιεπιληπτικών.

Λέξεις-Κλειδιά: *Επιληψία, σπασμοί, επιληπτική κρίση, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) [Epilepsy, convulsion, seizure, electroencephalography (EEG)]*

- Συγκοπτικό επεισόδιο έναντι επιληπτικών κρίσεων - οι σπασμοί δεν είναι πάντα ενδεικτικοί επιληψίας.

Κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς με πιθανή επιληψία, ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία της διαφορικής διάγνωσης που πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν είναι το συγκοπτικό επεισόδιο, ιδίως εάν αυτό συνοδεύτηκε από σπασμούς. Οι ερωτήσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν εάν υπήρχε πιθανός εκλυτικός παράγοντας για το συμβάν, όπως ένα ήσσονος βαρύτητας τραύμα, υπερθερμία, έκθεση σε περιβάλλον υψηλής θερμοκρασίας ή θέαση αίματος, καταστάσεις οι οποίες στο σύνολό τους μπορούν να πυροδοτήσουν ένα αγγειοκινητικό συγκοπτικό επεισόδιο. Οι ασθενείς με συγκοπτικό επεισόδιο που συνοδεύεται από σπασμούς τυπικά αναφέρουν προειδοποιητικά σημεία που περιλαμβάνουν αίσθημα αστάθειας, αίσθημα ζάλης (εναιώρηση της κεφαλής), «θόλωση» ή «αμαύρωση» της όρασης, ναυτία, «όραση μέσα από σωλήνα», ταχυκαρδία, αίσθηση θερμού ή ψυχρού και απώλεια του τόνου θέσης, όλα εκ των οποίων συσχετίζονται με εγκεφαλική υποαιμάτωση. Όταν το συγκοπτικό επεισόδιο αποτελεί την αιτία απώλειας συνείδησης, συνήθως η τελευταία επιστρέφει με απότομο τρόπο, σε σύγκριση με τις περισσότερες επιληπτικές κρίσεις, μετά από τις οποίες υπάρχει περίοδος μετακριτικής σύγχυσης.

Τόσο στις επιληπτικές κρίσεις, όσο και στο συγκοπτικό επεισόδιο, μπορεί να εμφανιστούν κλονικές συσπάσεις των μυών, που μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση επιληψίας.[1] Στο συγκοπτικό επεισόδιο με σπασμούς, ο μυόκλονος μπορεί να παραταθεί εάν ο ασθενής δεν καταφέρει να βρεθεί σε οριζόντια θέση. Εάν με την απώλεια της συνείδησης υπάρχει μυόκλονος, αυτός είναι πιθανότερο να εμφανιστεί κατά την έναρξη μιας επιληπτικής κρίσης, ενώ σε περίπτωση συγκοπτικού επεισοδίου τείνει να ακολουθεί την απώλεια συνείδησης.

Η αναφορά ωχρότητας από ένα μάρτυρα μπορεί να

1 University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland.
Address for correspondence and reprint requests: Jennifer Hopp, M.D., Assistant Professor of Neurology, University of Maryland School of Medicine, 22 S. Greene Street, S12C09, Baltimore, MD 21201 (e-mail: jhopp@som.umaryland.edu).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:82–85. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.* *Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245001.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 111

είναι χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση του συγκοπτικού επεισοδίου από την επιληπτική κρίση. Στο συγκοπτικό επεισόδιο συχνά υπάρχει ωχρότητα του προσώπου και εφίδρωση, κάτι που σπάνια συνοδεύει την επιληπτική κρίση. Τα ευρήματα αυτά θεωρείται ότι αντανακλούν τα κυκλοφορούντα επίπεδα επινεφρίνης.[2] Η αναφορά δήγματος της γλώσσας ή η διαπίστωση του από τον εξεταστή μπορεί να είναι επίσης χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση της επιληπτικής κρίσης από το συγκοπτικό επεισόδιο. Το δήγμα της γλώσσας είναι ειδικό για μια γενικευμένη τονικοκλονική επιληπτική κρίση, όπου εμφανίζεται συνήθως στην παρυφή της γλώσσας.[3,4] Οι ασθενείς με συγκοπτικό επεισόδιο μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να αναφέρουν δήγμα της γλώσσας, το οποίο όμως τυπικά θα εμφανίζεται στην κορυφή της.

- Μια στερεότυπης εικόνα άγχους κατά τη διάρκεια επιληπτικής κρίσης μπορεί λανθασμένα να εκληφθεί ως διαταραχή πανικού.

Οι ασθενείς με επιληψία του κροταφικού λοβού μπορεί να αναφέρουν μια αύρα άγχους ή πανικού που θα πρέπει να διακριθεί από τις κρίσεις πανικού ή τις αγχώδεις συνδρομές. Η σωστή ταυτοποίηση μιας επιληπτικής κρίσης με αύρα πανικού προτείνεται από τα κριτικά φαινόμενα που ακολουθούν, όπως η σύγχυση, η μεταβολή της απαντητικότητας ή η απώλεια συνείδησης. Ωστόσο, τα σημεία αυτά μπορεί επίσης να εμφανιστούν στα πλαίσια αγχώδους συνδρομής ή κρίσης πανικού. Ένας μάρτυρας θα πρέπει να ερωτηθεί σχετικά με αυτοματισμούς (επαναλαμβανόμενες κινήσεις των άνω άκρων ή του στόματος) ή με δυστονικές θέσεις της μιας άκρας χείρας, διότι τέτοιου είδους σημεία δεν αναμένονται στα πλαίσια κρίσης πανικού. Αν και οι ασθενείς με επιληπτική κρίση μπορεί να ανακαλέσουν την ύπαρξη αύρας ή ενός αισθήματος φόβου, τυπικά δεν θυμούνται τίποτε από την υπόλοιπη επιληπτική κρίση, ενώ ο ασθενής με κρίση πανικού έχει περισσότερες πιθανότητες να περιγράψει όλο το συμβάν. Ο φόβος και ο πανικός κατά την κρίση τυπικά συσχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις κροταφικής προέλευσης,[5] αλλά έχουν αναφερθεί επίσης και με κρίσεις που προέρχονται από το βρεγματικό λοβό.[6]

- Οι ασυνήθεις, ή οι «παράξενες» κρίσεις δεν είναι πάντα ψυχογενείς.

Οι επιληπτικές κρίσεις του μετωπιαίου λοβού μπορεί να εκληφθούν λανθασμένα ως μη επιληπτικές ψυχογενείς κρίσεις, διότι συχνά εμφανίζονται «παράξενες». Η σημειολογία ή η εικόνα μιας επιληπτικής κρίσης του μετωπιαίου λοβού μπορεί να περιλαμβάνει υπερκινητική δραστηριότητα, όπως κινήσεις ποδηλασίας στα κάτω άκρα ή κινήσεις γενετήσιας πράξης στο κρεβάτι. Εξ αιτίας του ότι μπορεί να είναι βραχείας διάρκειας, με απότομη έναρξη και μικρή μετακριτική φάση ή χωρίς μετακριτική φάση,[7,8] οι επιληπτικές κρίσεις του μετωπιαίου λοβού μπορεί να εκληφθούν λανθασμένα ως μη επιληπτικές ψυχογενείς κρίσεις. Οι επιληπτικές κρίσεις του μετωπιαίου λοβού τυπικά είναι στερεότυπες, ενώ οι μη επιληπτικές ψυχογενείς κρίσεις τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερη ποικιλία. Επομένως, η εικονο-εγκεφαλογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη ώστε να καταγράψει πολλαπλά συμβάματα, ώστε να αυτά να συγκριθούν ως προς τη σημειολογία τους. Ωστόσο, οι επιληπτικές κρίσεις του μετωπιαίου λοβού μπορεί να μην παρουσιάζουν συσχετίσεις με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) και επομένως, απαιτείται ανασκόπηση του κριτικού και του μεσοκριτικού ΗΕΓ, καθώς και η καταγραφή εικόνας για την ύπαρξη στερεοτυπίας, ώστε να τεθεί η διάγνωση και να διακριθούν από μη επιληπτικά συμβάματα. Επιπρόσθετα, οι επιληπτικές κρίσεις του μετωπιαίου λοβού, συχνά εμφανίζονται κατά τον ύπνο, ενώ τα ψυχογενή συμβάντα σχεδόν πάντα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια εγρήγορσης ή υπνηλίας. Η ηλεκτροεγκεφαλογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη στην επιβεβαίωση της κατάστασης ως προς τον ύπνο ενός ασθενούς, ώστε να τεθεί η διάγνωση.

- Το κλείσιμο των οφθαλμών κατά τη διάρκεια μιας «υποτιθέμενης» κρίσης προτείνει ψυχογενές σύμβαμα.

Οι συνεχείς καταγραφές εικονο-ΗΕΓ είναι η πρακτική αναφοράς για τη διάκριση μιας επιληπτικής κρίσης από ένα μη επιληπτικό ψυχογενές συμβάν, αλλά το ιστορικό που παρέχεται από τον ασθενή ή η περιγραφή των μαρτύρων μπορεί επίσης να προσφέρει στοιχεία. Ένα παράδειγμα αυτού είναι η παρατήρηση κλεισίματος των ματιών κατά τη διάρκεια και μετά από μια κατά τα φαινόμενα επιληπτική κρίση, που προτείνει τη διάγνωση ψυχογενούς μη επιληπτικής κρίσης,[9] αν και αυτό έχει αμφισβητηθεί.[10] Άλλα ευρήματα που υποδηλώνουν μη επιληπτικές ψυχογενείς κρίσεις περιλαμβάνουν τις κινήσεις της πυέλου που σχετίζονται με γενετήσια πράξη [pelvic thrusting], τις κινήσεις της κεφαλής μπροστά και πίσω και την συναισθηματικότητα [emotionality], αν και στατιστικά, τα παραπάνω δεν αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες μη επιληπτικών ψυχογενών κρίσεων. Άλλες «κόκκινες επισημάνσεις» που μπορεί να είναι χρήσιμες για τη διάγνωση μη επιληπτικών ψυχογενών επιληπτικών κρίσεων περιλαμβάνουν την αναφορά πολύ συχνών συμβαμάτων (πολλαπλά κατά τη διάρκεια μιας ημέρας), την παρουσία κρίσης στο γραφείο του γιατρού και τη «θετική με διάσπαρτο χαρακτήρα» [diffusely positive] ανασκόπηση των συστημάτων.

Η εμφάνιση βατταρισμού [stuttering] κατά την κρίση υποδηλώνει επίσης μη επιληπτικές ψυχογενείς κρίσεις. Ο βατταρισμός έναρξης κατά την ενήλικο ζωή δεν είναι συχνό φαινόμενο και στις μη επιληπτικές ψυχογενείς κρίσεις, χαρακτηρίζεται από την επανάληψη συλλαβών ή

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 112

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

λέξεων κατά τη διάρκεια της «κρίσης», που συχνά συνοδεύεται από συσπάσεις των μυών του προσώπου ή του αυχένα [11] Σε ένα κέντρο επιληψίας, το προσωπικό διαπίστωσε ότι η παρουσία στο κρεβάτι των ασθενών που δεν εμφάνιζαν αναπτυξιακή υστέρηση λούτρινων παιχνιδιών που απομιμούνταν ζώα είχαν ισχυρή συσχέτιση με μια επόμενη διάγνωση μη επιληπτικών ψυχογενών κρίσεων.[12] Παρομοίως, έχω παρατηρήσει ότι όταν ο ασθενής φέρει στη μονάδα καταγραφής επιληψίας παιχνίδια που δεν είναι συμβατά με την ηλικία του ή με τις γνωστικές ικανότητές του (ή πραγματοποιεί ανάλογες δραστηριότητες), αυτό είναι προγνωστικό στοιχείο διάγνωσης μη επιληπτικών ψυχογενών κρίσεων.

- Να μην θεωρείται ότι η πρώτη κρίση που παρατηρείται είναι και η πρώτη κρίση του ασθενούς.

Η σωρευτική συχνότητα όλων των απρόκλητων επιληπτικών κρίσεων έως την ηλικία των 74 ετών είναι περίπου 4 έως 5%, στις περισσότερες μελέτες.[13, 14] Ο κίνδυνος υποτροπής μετά από μια μονήρη απρόκλητη επιληπτική κρίση είναι περίπου 30%.[15] Ένα προηγούμενο ιστορικό επιληπτικών κρίσεων μπορεί να τροποποιεί αυτόν τον κίνδυνο και επομένως, είναι σημαντικό να ερωτηθεί ο ασθενής σχετικά με προηγούμενα συμβάντα που μπορεί να έχουν παραβλεφθεί, όταν ο ασθενής αναφέρει μια «πρώτη» επιληπτική κρίση. Δεν είναι επαρκές να ρωτήσετε απλά εάν ο ασθενής εμφάνιζε επιληπτικές κρίσεις κατά το παρελθόν. Προκειμένου να προσδιοριστεί εάν ένας ασθενής μπορεί να εμφανίζει αφαιρετικές ή σύμπλοκες κρίσεις κατά το παρελθόν, ρωτήστε σχετικά με επεισόδια «λιποθυμίας» ή «αφαιρέσεων» ή «απώλειας της αίσθησης του χρόνου», που σημαίνει την ανικανότητα αντίληψης των λεπτών ή των ωρών μιας ημέρας. Η διερεύνηση του εάν ένας ασθενής έχει ξυπνήσει ανακαλύπτοντας ότι δάγκωσε τη γλώσσα του ή ότι είχε σημειώσει ακράτεια ούρων μπορεί ορισμένες φορές να αποκαλύψει ένα ιστορικό πιθανών νυχτερινών γενικευμένων τονικοκλονικών επιληπτικών κρίσεων που δεν έγιναν αντιληπτές από άλλο πρόσωπο.

Πολλοί ασθενείς επίσης δεν θα αναφέρουν από μόνοι τους ένα ιστορικό μυοκλόνου και θα πρέπει να ερωτηθούν συγκεκριμένα εάν εμφανίζουν ή εμφάνιζαν «τινάγματα» ή «νευρικότητα» και ιδιαίτερα, εάν αυτά, εάν αυτά εμφανίζονται κατά την αφύπνιση. Εξ αιτίας του ότι ο ασθενής μπορεί να αναφέρει φυσιολογικό μυόκλονο ή μυοκλονίες του ύπνου, απαντώντας στο παραπάνω ερώτημα, μπορεί να είναι χρήσιμο να περιγραφεί καταρχήν ότι αυτό το φαινόμενο τυπικά μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια υπνηλίας ή στην έναρξη του ύπνου και ακολούθως, να ερωτηθεί ο ασθενής εάν παρατηρεί παρόμοιες κινήσεις κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης. Αυτό μπορεί να είναι ενδεικτικό μιας πρωτοπαθώς γενικευμένης επιληψίας σε εφήβους ή νέους ενήλικες, όπως είναι η νεανική μυοκλονική επιληψία (σύνδρομο Janz).

- Συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με παράγοντες κινδύνου για επιληψία μπορεί να είναι χρήσιμες για να ενισχυθεί η διάγνωση μιας επιληπτικής διαταραχής.

Η συμπερίληψη μιας ειδικής ομάδας ερωτήσεων στο ιστορικό, για έναν ασθενή με πιθανή επιληψία, μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης. Δεν είναι αρκετό να ρωτήσετε σχετικά με πιθανές επιληπτικές κρίσεις, αλλά θα πρέπει να διερευνήσετε και τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές διαταραχές. Αυτοί περιλαμβάνουν το οικογενειακό ιστορικό επιληψίας, το ιστορικό επιπλεγμένων πυρετικών σπασμών, το ιστορικό λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως η μηνιγγίτιδα ή η εγκεφαλίτιδα και την κρανιοεγκεφαλική κάκωση που συνοδεύτηκε από παρατεινόμενη απώλεια συνείδησης. Ένα ιστορικό που περιλαμβάνει έναν ή περισσότερους από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου μπορεί να βοηθήσει στην ενίσχυση της κλινικής διάγνωσης της επιληψίας, όταν ο ασθενής αναφέρει υποτροπιάζοντα παροξυσμικά συμβάματα. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου μπορεί επίσης να είναι χρήσιμοι για την εντόπιση της προέλευσης της κρίσης. Για παράδειγμα, ένα ιστορικό επιπλεγμένων πυρετικών σπασμών αναφέρεται συνηθέστερα από ασθενείς που παρουσιάζουν επιληπτικές κρίσεις από τον έσω κροταφικό λοβό. Άλλα προηγούμενα νοσηρά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και των λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος συνήθως συσχετίζονται με εξωκροταφικές επιληπτικές κρίσεις ή με κροταφικές κρίσεις από την έξω μοίρα του κροταφικού λοβού. Οι απλοί πυρετικοί σπασμοί είναι συχνοί και δεν θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για επιληψία, αλλά οι εάν εμφανιστεί μετακριτική παράλυση ή παρατεινόμενη επιληπτική δραστηριότητα, η κατάσταση θεωρείται επιπλεγμένη και συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο.[16]

- Εάν τα αντιεπιληπτικά φάρμακα επιδεινώσουν τις κρίσεις η διάγνωση θα πρέπει να επαναξιολογείται.

Πολλά από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που είναι σήμερα διαθέσιμα για τη θεραπεία της επιληψίας θεωρείται ότι είναι ευρέος φάσματος ως προς το ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση τόσο των μερικών (εστιακών) όσο και των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, αρκετά από τα συχνά χρησιμοποιούμενα αντιεπιληπτικά, όπως είναι η καρβαμαζεπίνη και η γκαμπαπεντίνη, έχουν στενό φάσμα δραστικότητας, μόνο για τις κρίσεις εστιακής έναρξης. Εάν χρησιμοποιηθεί κάποιο από αυτά τα φάρμακα προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι επιληπτικές κρίσεις σε ασθενή για τον οποίο η ταξινό-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 113

μηση του τύπου των κρίσεων δεν είναι ξεκάθαρη, θα πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να παρατηρηθεί κάποια επιδείνωση η αύξηση της συχνότητας των κρίσεων, καθώς τα φάρμακα αυτά, μπορεί στην πραγματικότητα να επιδεινώσουν κρίσεις γενικευμένης έναρξης.[17]

Ένα τυπικό παράδειγμα αποτελεί ο ασθενής με πρωτοπαθή γενικευμένη επιληψία που εμφανίζεται με κρίσεις καθήλωσης του βλέμματος και φυσιολογικό ΗΕΓ. Στην περίπτωση αυτή, μπορεί να μην είναι ξεκάθαρο εάν ο ασθενής εμφανίζει αφαιρετικές κρίσεις ή σύμπλοκες εστιακές κρίσεις. Εάν δεν υπάρχει άλλο ιστορικό εκτός από την αναφορά περιπτώσεων παγώματος του βλέμματος, μπορεί να είναι δύσκολος ο προσδιορισμός του κατά πόσον οι κρίσεις είναι εστιακής ή γενικευμένης έναρξης. Η ηλικία του ασθενούς μπορεί να βοηθήσει, διότι οι αφαιρετικές κρίσεις είναι πιο πιθανόν να ξεκινούν κατά την παιδική ηλικία, ενώ οι κρίσεις εστιακής έναρξης συνήθως ξεκινούν μετά την εφηβεία ή κατά την ενήλικο ζωή. Η διάγνωση θα πρέπει να επαναξιολογείται σε ασθενή για τον οποίο δεν τεκμηριωθεί ένας συγκεκριμένος τύπος επιληπτικής κρίσης με βάση το ιστορικό και το ΗΕΓ και δεν εμφανίζει βελτίωση ή εμφανίζει επιδείνωση των κρίσεων κατά τη λήψη ενός αντιεπιληπτικού φαρμάκου στενού φάσματος. Μπορεί να είναι χρήσιμη η επανάληψη του ΗΕΓ για περαιτέρω ταξινόμηση του τύπου επιληπτικών κρίσεων. Θα πρέπει επίσης να λογαριάσει κανείς την αλλαγή του αντιεπιληπτικού φαρμάκου σε κάποιο ευρέος φάσματος, εάν η διάγνωση παραμένει αδιευκρίνιστη, συνεχίζοντας την παρακολούθηση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων.

- Η συχνότητα κάθε τύπου επιληπτικής κρίσης μπορεί να αποτελεί στοιχείο για την καταλληλότητα ασθενών προς χειρουργική αντιμετώπιση επιληψίας του κροταφικού λοβού.

Αν και πλέον είναι διαθέσιμες αρκετές μέθοδοι ελέγχου ώστε να προσδιοριστεί ένα ένας ασθενής με φάρμακο -ανθεκτική επιληψία αποτελεί κατάλληλο υποψήφιο για χειρουργική αντιμετώπιση, το προσεκτικό ιστορικό είναι σημαντικό πρώτο βήμα για αυτή τη διαδικασία. Οι ειδικές ερωτήσεις που προσδιορίζουν το λόγο σύμπλοκων εστιακών και απλών εστιακών κρίσεων προς αυτές με δευτεροπαθή γενίκευση, είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση του ασθενούς ως προς μια χειρουργική επέμβαση. Οι επιληπτικές κρίσεις που ξεκινούν από τον πρόσθιο κροταφικό λοβό τυπικά εμφανίζονται με συχνές σύμπλοκες εστιακές κρίσεις και λιγότερο συχνά με δευτεροπαθώς γενικευόμενες τονικοκλονικές κρίσεις. Η παραπάνω ερώτηση μπορεί επίσης να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με το εάν ένας ασθενής είναι κατάλληλος υποψήφιος για χειρουργική αντιμετώπιση της επιληψίας με εκτομή του κροταφικού λοβού. Τυπικά, οι ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις του πρόσθιου κροταφικού λοβού, που είναι και οι καλύτεροι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή, παρουσιάζουν ένα λόγο σύμπλοκων εστιακών κρίσεων προς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που ευνοεί τις πρώτες. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να αναφέρουν αύρες που δεν προχωρούν σε επιληπτική κρίση, οι οποίες ορισμένες φορές αναφέρονται ως «μεμονωμένες αύρες».

Όταν κανείς λογαριάζει τη χειρουργική επέμβαση σε έναν ασθενή, είναι σημαντικό να ρωτήσει ειδικά, σχετικά με τη συχνότητα καθ' ενός από τους τύπους επιληπτικών κρίσεων. Το πρότυπο των «μεμονωμένων αυρών», οι συχνές σύμπλοκες εστιακές κρίσεις και οι σπάνιες γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις προτείνουν την προέλευση των κρίσεων από την πρόσθια μοίρα του κροταφικού λοβού και εφ ' όσον αυτό επιβεβαιωθεί από τον περαιτέρω έλεγχο, μπορεί να προσδιορίσει έναν ασθενή με φαρμακο-ανθεκτική επιληψία ο οποίος είναι καλός υποψήφιος χειρουργικής αντιμετώπισης.[18]

- Σε γυναίκες με επιληψία, όλα τα αντιεπιληπτικά δεν είναι ισοδύναμα.

Ένα θέμα ανησυχίας για πολλές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με επιληψία είναι η πιθανή αλληλεπίδραση των αντιεπιληπτικών με αντισυλληπτικά δισκία. Μια συχνή αλληλεπίδραση είναι μεταξύ των αντιεπιληπτικών που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα ακόμη και αυτών με σχετικά ελαφρύ τέτοιο δυναμικό και των αντισυλληπτικών δισκίων. Τα αντιεπιληπτικά που μεταβολίζονται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 (ισοένζυμο 3A4) μπορεί να επάγουν αυτό το ένζυμο, οδηγώντας σε επιτάχυνση του ρυθμού μεταβολισμού των οιστρογόνων και της προγεστερόνης και επομένως, έχουν την ικανότητα μείωσης της δραστικότητας των αντισυλληπτικών δισκίων. Αντιεπιληπτικά που σχετίζονται με αλληλεπιδράσεις με τα αντισυλληπτικά δισκία περιλαμβάνουν την καρβαμαζεπίνη τη φελμπαμάτη, την οξυκαρβαμαζεπάμη, τη φαινοβαρβιτάλη, τη φαινυτοΐνη, την πριμιδόνη και την τοπιραμάτη.[19]

Θα πρέπει επίσης να δίδονται συμβουλές στις γυναίκες σχετικά με την προσθήκη ενός αντισυλληπτικού που περιέχει οιστρογόνα στο σχήμα αντιεπιληπτικών που λαμβάνουν. Για παράδειγμα, η προσθήκη ενός αντισυλληπτικού δισκίου στη λαμοτριγίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της τελευταίας, καθιστώντας την ασθενή πιο ευαίσθητη στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Συστήνεται ότι οι γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση των επιπέδων λαμοτριγίνης όταν προστίθενται αντισυλληπτικά δισκία ή όταν αυτά διακόπτονται.[20] Οι αλληλεπιδράσεις αυτών των αντιεπιληπτικών και των αντισυλληπτικών που περιέχουν μόνο προγεστερόνη, καθώς και της συχνότητας στη δραστικότητα, δεν είναι αρκετά ξεκαθαρισμένες.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 114

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

• Για τη διάγνωση της επιληψίας, το ΗΕΓ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή

Τα δύο κύρια σημεία προσοχής αναφορικά με τη χρήση του ΗΕΓ στη διάγνωση της επιληψίας περιλαμβάνουν τόσο την παρουσία όσο και την απουσία ευρημάτων στην καταγραφή. Αξίζει να τονιστεί ότι ένα φυσιολογικό μεσοκριτικό ΗΕΓ δεν αποκλείει την πιθανότητα επιληψίας, διότι αυτό συμβαίνει στο 1/3 των ασθενών με γνωστή επιληψία. [21] Η ευαισθησία του ΗΕΓ αυξάνεται με την επανάληψη ή με την αύξηση του χρόνου καταγραφής και ένα δεύτερο ή τρίτο ΗΕΓ, όπως και η εικονο-καταγραφή θα πρέπει να λογαριάζονται εφόσον το πρώτο ΗΕΓ αποβεί φυσιολογικό. Επιπρόσθετα, εάν το πρώτο ΗΕΓ πραγματοποιήθηκε μόνο κατά τη διάρκεια εγρήγορσης, πρέπει να διενεργηθεί ένα ΗΕΓ κατόπιν στέρησης ύπνου, ώστε να αυξηθεί η ευαισθησία της δοκιμασίας.

Ένα άλλο σημείο προσοχής είναι αυτό των «φυσιολογικών παραλλαγών» σε πολλές καταγραφές ΗΕΓ. Τα ευρήματα αυτά συχνά μπορεί να παρερμηνευτούν ως παθολογικά, οδηγώντας στη θεραπεία ενός ασθενούς με αντιεπιληπτικό φάρμακο, χωρίς αυτό να χρειάζεται. Οι τοξοειδείς αιχμές [wicket spikes] [σ.τ.μ.: γνωστές και ως «ρυθμός mu»] έχουν προσδιοριστεί ως ένα από τα συνηθέστερα φυσιολογικά ευρήματα του ΗΕΓ, που οδηγούν σε εσφαλμένη διάγνωση επιληψίας.[22] Εάν τα ευρήματα στο ΗΕΓ είναι ασύμβατα με την κλινική διάγνωση, τότε είναι σημαντικό να αναζητηθούν πρόσθετα δεδομένα για να τεθεί η διάγνωση, συμπεριλαμβανομένης της καταγραφής ΗΕΓ και εικόνας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Technology plays a greater and expanding role in the evaluation, diagnosis, and treatment of epilepsy and seizure disorders with the use of electroencephalography and video electroencephalography (EEG) monitoring. However, the history and clinical examination of the patient will always be the most important parts of the evaluation of patients with seizures, epilepsy, and other similar disorders. Clinical pearls for the differential diagnosis of seizures, psychogenic nonepileptic seizures, initial diagnosis of epilepsy, epilepsy evaluation, and use of anticonvulsants are provided.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Morrell MJ. Differential diagnosis of seizures. Neurol Clin 1993;11(4):737–754
2. Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. N Engl J Med 1993;328(15):1117–1120
3. Benbadis SR, Wolgamuth BR, Goren H, Brener S, Fouad-Tarazi F. Value of tongue biting in the diagnosis of seizures. Arch Intern Med 1995;155(21):2346–2349
4. Benbadis SR. Tongue biting as a lateralizing sign in partial epilepsy. Seizure 1996;5(3):175–176
5. Sazgar M, Carlen PL, Wennberg R. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. Epileptic Disord 2003;5(2):93–100
6. Alemayehu S, Bergey GK, Barry E, et al. Panic attacks as ictal manifestations of parietal lobe seizures. Epilepsia 1995;36(8):824–830
7. LaFrance WC Jr. Psychogenic nonepileptic seizures. Curr Opin Neurol 2008;21(2):195–201
8. Williamson PD, Spencer DD, Spencer SS, Novelly RA, Mattson RH. Complex partial seizures of frontal lobe origin. Ann Neurol 1985;18(4):497–504
9. Chung SS, Gerber P, Kirlin KA. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. Neurology 2006;66(11):1730–1731
10. Syed TU, Arozullah AM, Suciu GP, et al. Do observer and self-reports of ictal eye closure predict psychogenic nonepileptic seizures? Epilepsia 2008;49(5):898–904
11. Vossler DG, Haltiner AM, Schepp SK, et al. Ictal stuttering: a sign suggestive of psychogenic nonepileptic seizures. Neurology 2004;63(3):516–519
12. Burneo JG, Martin R, Powell T, et al. Teddy bears: an observational finding in patients with non-epileptic events. Neurology 2003;61(5):714–715
13. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. Epilepsia 1996;37(3):224–229
14. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996;71(6):576–586
15. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. Epilepsia 1986;27(1):43–50
16. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. N Engl J Med 1976; 295(19):1029–1033
17. Chadwick D, Leiderman DB, Sauermann W, Alexander J, Garofalo E. Gabapentin in generalized seizures. Epilepsy Res 1996;25(3):191–197
18. French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. Ann Neurol 1993;34(6):774–780
19. Zupanc ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. Neurology 2006;66(6, Suppl 3):S37–S45
20. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. Neurology 2003;61(4):570–571
21. Benbadis SR, Tatum WO. Overinterpretation of EEGs and misdiagnosis of epilepsy. J Clin Neurophysiol 2003;20(1):42–44
22. Krauss GL, Abdallah A, Lesser R, Thompson RE,Niedermeyer E. Clinical and EEG features of patients with EEG wicket rhythms misdiagnosed with epilepsy. Neurology 2005;64(11):1879–1883

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 115

Πολύτιμες Γνώσεις: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

PEARLS: STROKE

Marcella A. Wozniak, M.D., Ph.D.[1]

Η διάγνωση του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συνεχίζει να είναι κλινική, αν και οι πρόοδοι στη νευροαπεικόνιση έχουν επεκτείνει την κατανόησή μας ως προς τη συσχέτιση των κλινικών συμπτωμάτων και της νευροανατομικής εντόπισης. Η προσεκτική νευρολογική εξέταση επιτρέπει την εντόπιση τόσο νευροανατομικά, όσο και σε επίπεδο αγγείων. Τα ευρήματα της νευροαπεικόνισης ακολούθως συσχετίζονται με τα παραπάνω ώστε να αξιολογηθεί η κλινική σημασία τους. Το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο αναγνωρίζεται ως προειδοποιητικό σημείο μιας επερχόμενης αγγειακής πάθησης, αλλά με έναν αυξημένο κίνδυνο συσχετίζονται ακόμη και τα λιγότερα ειδικά παροδικά νευρολογικά συμπτώματα. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Για τις γυναίκες, η περίοδος της λοχείας είναι χρόνος με αυξημένο κίνδυνο για αρτηριακά ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Λέξεις-Κλειδιά: *Εγκεφαλικό έμφρακτο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, υποφλοιώδες έμφρακτο, μη κυρίαρχο, ημισφαίριο ημιχωρική παραμέληση, κλίμακα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων των NIH, επιπλοκές κύησης.*
[Cerebral infarction, stroke, transient ischemic attack, subcortical infarction, nondominant, hemisphere, hemispatial neglect, NIH stroke scale, pregnancy complication]

• Σημεία από το δεξιό ημισφαίριο

Μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό (ΑΕΕ) υποβάλλονται σε ενδοφλέβια θρομβολυτική θεραπεία. Η αιτία είναι πολυπαραγοντική, με βασική αιτία την έλλειψη της διαθεσιμότητας της θρομβολυτικής θεραπείας. Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά του ΑΕΕ επίσης επηρεάζουν την αναγνώρισή του. Στα ΑΕΕ του αριστερού ημισφαιρίου, η συμμετοχή του φλοιού σπάνια παραμένει χωρίς αναγνώριση, καθώς οι ασθενείς είναι πιθανό ότι θα παρατηρήσουν ακόμη και μόλις υποσημαινόμενα προβλήματα που αφορούν την ομιλία. Η συμμετοχή του μη κυρίαρχου ημισφαιρίου μπορεί να παραβλεφθεί από ασθενείς ή ακόμη και να υπάρχει άρνηση της νόσου σε περιπτώσεις σοβαρής παραμέλησης. Σε ένα μεγάλο αρχείο καταγραφής από τον Καναδά, ο συνολικός αριθμός ασθενών με έμφρακτα του δεξιού και του αριστερού ημισφαιρίου ήταν συγκρίσιμη, αλλά οι ασθενείς με ΑΕΕ του δεξιού ημισφαιρίου είχαν λιγότερες πιθανότητες να προσέλθουν στο ιατρείο εντός τριών ωρών από την έναρξη, σε σύγκρι-

1 Department of Neurology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland.
Address for correspondence and reprint requests: Marcella A. Wozniak, M.D., Ph.D., Associate Professor, Department of Neurology, University of Maryland School of Medicine, Suite 300, Paca-Pratt Bldg., 110 S. Paca Street, Baltimore, MD 21201 (e-mail: mwozniak @som.umaryland.edu).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:86–89. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.* *Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245002.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 116

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

ση με αυτούς που εμφάνιζαν ΑΕΕ από το αριστερό ημισφαίριο. Από το σύνολο των ασθενών με έμφρακτο του αριστερού ημισφαιρίου του εγκεφάλου, το 15% υποβλήθηκε σε ενδοφλέβια θρομβόλυση, σε σύγκριση με το 7% αυτών με ΑΕΕ του δεξιού ημισφαιρίου.1

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)είναι η Κλίμακα ΑΕΕ των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας [National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale] των ΗΠΑ, η οποία είναι καλύτερη στην ποσοτικοποίηση των ΑΕΕ του αριστερού ημισφαιρίου, παρά σε αυτή των ΑΕΕ του δεξιού ημισφαιρίου. [2] Οι ασθενείς με ΑΕΕ του δεξιού ημισφαιρίου βαθμολογούνται χαμηλότερα στην κλίμακα ΑΕΕ των NIH σε σχέση με τους ασθενείς με έμφρακτο του αριστερού ημισφαιρίου παρόμοιου μεγέθους. [3] Πολλαπλά ζητήματα στην κλίμακα ΑΕΕ των NIH περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της λειτουργίας του λόγου, ενώ μόνο ένα ζήτημα αφιερώνεται ειδικά στην αξιολόγηση της οπτικο-χωρικής παραμέλησης. [4] Στην κλίμακα ΑΕΕ των NIH, η παραμέληση αξιολογείται με τη χρήση διπλών ταυτόχρονων οπτικών και απτικών ερεθισμάτων και την παρατήρηση της περιγραφής μιας εικόνας. Όταν οι γιατροί μπόρεσαν να αναγνωρίσουν και να βαθμολογήσουν την παραμέληση με βάση την Κλίμακα των ΑΕΕ των NIH, οι ασθενείς είχαν περισσότερες πιθανότητες να υποβληθούν σε ενδοφλέβια θρομβόλυση. Ακόμη και σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι για θρομβόλυση, η αξιολόγηση της δυσλειτουργίας του φλοιού του δεξιού ημισφαιρίου θα δώσει σημαντικές άμεσες πληροφορίες αναφορικά με το μέγεθος του εμφράκτου, καθώς και ενδείξεις σχετικά με τον πιθανό μηχανισμό του ΑΕΕ. Οι ασθενείς με φλοιώδη συμμετοχή έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν στένωση μεγάλης αρτηρίας και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για επιδείνωση του ΑΕΕ κατά την αρχική φάση. Ο έλεγχος για δυσλειτουργία του φλοιού του δεξιού ημισφαιρίου θα πρέπει να περιλαμβάνει τη δοκιμασία σχεδίασης ρολογιού και τη δοκιμασία διχοτόμησης γραμμής [line bisection testing], καθώς αυτές μπορεί να επηρεάζονται μεμονωμένα, σε ασθενείς με δεξιά φλοιώδη έμφρακτα. [5] Η «δοκιμασία του χειροκροτήματος» του Eastchester [Eastchester clapping test] είναι μια δοκιμασία που περιγράφηκε πρόσφατα για τον έλεγχο της παραμέλησης. Όταν οι ασθενείς με βλάβες του βρεγματικού λοβού λάβουν την εντολή να χειροκροτήσουν, τα χέρια τους είτε δε διασχίζουν τη μέση γραμμή με το δεξιό χέρι είτε δεν μπορούν να εντοπίσουν το αριστερό ώστε να ολοκληρωθεί το χειροκρότημα. [6]

• Υποφλοιώδης αφασία

Η αφασία μπορεί να είναι η κυρίαρχη εκδήλωση σε ασθενείς με θαλαμικό έμφρακτο. [7] Έχουν αναφερθεί τόσο η αφασία εκπομπής όσο και η αφασία κατανόησης. Οι ασθενείς συνήθως επανέρχονται ως προς τη λειτουργία της ομιλίας. Άλλα υποφλοιώδη έμφρακτα στην περιοχή άρδευσης από την έσω καρωτίδα έχουν συσχετιστεί με αφασία, αλλά οι μελέτες με απεικόνιση αιμάτωσης [perfusion imaging] υποδηλώνουν ότι στις περιπτώσεις αυτές, υπάρχει υποαιμάτωση των φλοιωδών δομών που αρδεύονται από τη μέση εγκεφαλική αρτηρία. [8]

• Κενοτοπιώδες ΑΕΕ

Τα κενοτοπιώδη έμφρακτα παραδοσιακά θεωρείται ότι οφείλονται σε εντοπισμένη νόσο των μικρών αγγείων,[9] αλλά πλέον εκτιμάται ότι η παθοφυσιολογία ενός κενοτοπιώδους εμφράκτου διαφέρει, ανάλογα με τον τύπο του κλινικού συνδρόμου. Ένα αμιγώς αισθητικό ΑΕΕ έχει υψηλή προγνωστική ικανότητα παρουσίας μικρών εν τω βάθει εμφράκτων, που υποτίθεται ότι οφείλονται στην απόφραξη μικρών διατιτραίνοντων κλάδων εξ αιτίας λιποϋαλίνωσης ή μικροαθηρωματικών βλαβών. [10] Ωστόσο, η «Μελέτη ΑΕΕ του Βόρειου Μανχάταν» [Northern Manhattan Stroke Study], καθώς και άλλες, αποκάλυψαν σημαντική ποικιλία στο μηχανισμό των ΑΕΕ, σε ασθενείς με διάφορα σύνδρομα κενοτοπιωδών εμφράκτων. Η αξιολόγηση για εναλλακτικούς μηχανισμούς ενός ΑΕΕ, συμπεριλαμβανομένων των καρδιοεμβολικών και της αθηροσκλήρυνσης μεγάλης αρτηρίας, εξακολουθεί να χρειάζεται σε κλινική εικόνα που δεν ανήκει στην κατηγορία της αμιγούς ημιυπαισθησίας του προσώπου / άνω άκρου / κάτω άκρου.

Άλλα κλινικά σύνδρομα κενοτοπιώδους ΑΕΕ δεν είναι ειδικά για μια αμιγώς υποφλοιώδη εντόπιση ή για μια απόφραξη μεμονωμένου διατιτραίνοντος αρτηριακού κλάδου. Σε ασθενείς που εμφανίζουν οξέως ένα σύνδρομο κενοτοπιώδους εμφράκτου ή αμιγή κινητική ημιπάρεση, η ακολουθία διάχυσης στην μαγνητική τομογραφία (MRI) έδειξε έμφρακτα στο ραβδωτό σώμα και στην έσω κάψα, συχνά με μικρές περιοχές ισχαιμίας στο φλοιό, υποδηλώνοντας αρτηριακή απόφραξη, είτε της εγγύς μοίρας της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, είτε πολλαπλών κλάδων της άπω μοίρας της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. [11]

• Προειδοποιητικά σημεία από την οπίσθια κυκλοφορία

Η ημιπάρεση χωρίς άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν συμμετοχή του στελέχους, μπορεί να αποτελεί προειδοποιητικό σημείο μιας απόφραξης της βασικής αρτηρίας, με τους ασθενείς τελικά να εμφανίζουν τετραπάρεση με πολλαπλά σημεία από το στέλεχος. [12] Η ύπαρξη σημείου Babinski στο αντίπλευρο από την ημιπάρεση κάτω άκρο είναι σημαντικό σχετικό στοιχείο. Ένα λιγότερο καλά αναγνωρισμένο σύμπτωμα που εγείρει ανησυχίες για μια ισχαιμία της γέφυρας είναι η καυσαλγία του προσώπου. [13, 14] Το άλγος περιγράφεται ως κάψιμο ή ως ερεθιστικό. Περιγράφεται μια αίσθηση που μοιάζει σαν να έχει πέσει «αλάτι και πιπέρι στο πρόσωπο», στην περιοχή του ζυγωματικού τόξου, της ρινός και του μεσοφάρυγγα, αίσθηση που μπο-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 117

ρεί να εντοπίζεται στη μέση γραμμή ή στη μια πλευρά.[13] Τα παροδικά ή μόνιμα νευρολογικά συμπτώματα που συνοδεύουν αυτό το ασύνηθες άλγος υποδηλώνουν συμμετοχή της γέφυρας.

• Μεμονωμένη αταξία

Ο έλεγχος της βάδισης συχνά παρακάμπτεται στην αξιολόγηση εντός του τμήματος επειγόντων περιστατικών, ακόμη και σε ασθενείς που προσέρχονται με βασικό σύμπτωμά τους στη δυσκολία βάδισης. Η απόφραξη των κλάδων της οπίσθιας κάτω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας ή της άνω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας προς το σκώληκα της παρεγκεφαλίδας, μπορεί να προκαλέσει παρεγκεφαλιδική αταξία ως μεμονωμένο εύρημα.[15] Οι ασθενείς μπορεί να μην έχουν αταξία των άκρων, ούτε διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας. Είναι κρίσιμης σημασίας η αναγνώριση του ΑΕΕ σε αυτή τη θέση, διότι οι ασθενείς εμφανίζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης οιδήματος, συμπίεσης της τέταρτης κοιλίας και οξέος υδροκεφάλου. Η κατάλληλη αναγνώριση αυτής της κατάστασης, με τη συνακόλουθη τοποθέτηση καθετήρα παροχέτευσης του κοιλιακού συστήματος ή τη χειρουργική αποσυμπίεση, μπορεί να σώσουν τη ζωή του ασθενούς.

• «Μερικό» σύνδρομο Wallenberg

Η κλασσική περιγραφή του πλάγιου προμηκικού συνδρόμου (σύνδρομο Wallenberg) περιλαμβάνει την ομόπλευρη υπαισθησία του προσώπου και αντίπλευρη υπαισθησία του σώματος, τον ίλιγγο, την ομόπλευρη παράλυση των φωνητικών χορδών και του φάρυγγα, το ομόπλευρο σύνδρομο Horner και την ομόπλευρη αταξία. Ωστόσο, ένας ασθενής, σπάνια θα παρουσιάσει το σύνολο των κλασικών συμπτωμάτων.[16] Περίπου το 90% των ασθενών εμφανίζουν απώλεια αισθητικότητας, αλλά το κλασικό πρότυπο αυτής της απώλειας αισθητικότητας, της ομόπλευρης τριδυμικής κατανομής και της αντίπλευρης κατανομής από τα άκρα και τον κορμό, θα εμφανιστεί περίπου στο 25%, ενώ εξ ίσου συχνή είναι η αντίπλευρη απώλεια αισθητικότητας τόσο από το τρίδυμο όσο και από τα άκρα και τον κορμό. Λιγότερο συχνά πρότυπα περιλαμβάνουν την αμφοτερόπλευρη απώλεια της τριδυμικής αισθητικότητας, τη μεμονωμένη απώλεια αισθητικότητας του κορμού ή τη μεμονωμένη απώλεια αισθητικότητας του τριδύμου στη μία πλευρά. Η αταξία κατά τη βάδιση, η ζάλη και το σύνδρομο Horner εμφανίστηκαν περίπου στο 90% των ασθενών. Το βράγχος φωνής, η δυσφασία, ο νυσταγμός και ο αληθής ίλιγγος ήταν συχνά ευρήματα (50-75%).

• Έμφρακτα του στελέχους
που δεν απεικονίζονται στην MRI

Η κλινική διάγνωση ενός εμφράκτου του στελέχους, συμπεριλαμβανομένου και αυτού που προκαλεί πλάγιο προμηκικό σύνδρομο, εξακολουθεί να έχει σπουδαία θέση ακόμη και στη σημερινή εποχή της νευροαπεικόνισης υψηλής τεχνολογίας. Σε μια μελέτη 30 ασθενών με σημεία που υποδήλωναν έμφρακτο του στελέχους, στους 8 δεν διαπιστώθηκε το ΑΕΕ στην MRI.[17] Η κλινική εξέταση παραμένει η πρακτική αναφοράς για τη διάγνωση του πλάγιου προμηκικού συνδρόμου, καθώς και άλλων ισχαιμικών συνδρόμων από το στέλεχος.[18]

• Ασύμμετρη ημιανοψία

Κλασσικά διδασκόμαστε ότι τα αυστηρά συμμετρικά ημιανοπτικά ελλείμματα υποδηλώνουν πιο απομακρυσμένη εντόπιση εντός της οπτικής οδού, τυπικά στον ινιακό λοβό. Ένα ασύμμετρο έλλειμμα υποδηλώνει προσβολή περιφερικότερα. Η εμπειρία δείχνει ότι αν και τα συμμετρικά ελλείμματα είναι πιο πιθανό να εμφανίζονται στα πλαίσια ινιακής βλάβης, σε πιο περιφερικά εντοπιζόμενες βλάβες μπορεί να εμφανιστούν ελλείμματα με μεγάλη συμμετρία.[19] Η εξέταση συνοδών συμπτωμάτων, όπως η παθολογική οφθαλμοκινητικότητα, οι περιορισμοί του κάθετου βλέμματος, η ημιυπαισθησία, η ημιπάρεση, η ασυμμετρία των αντανακλαστικών, η αφασία κατανόησης και η κατασκευαστική δυσπραξία θεωρείται ότι βοηθούν στην εντόπιση των βλαβών που σχετίζονται με συμμετρικά ελλείμματα των οπτικών πεδίων, στην οπτική ακτινοβολία, στην οπτική ταινία ή στον ινιακό λοβό.

• Αδυναμία προσώπου του κάτω κινητικού νευρώνα

Στα πλαίσια του ΑΕΕ, είναι κλασσική η εμφάνιση υπερπυρηνικής παράλυσης του προσώπου, με εξαίρεση προσβολής των μετωπιαίων μυών. Η μυϊκή αδυναμία του προσώπου που αποδίδεται στον κάτω κινητικό νευρώνα περιλαμβάνει συμμετοχή και του μετώπου, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στα πλαίσια ΑΕΕ της γέφυρας που προσβάλει τον πυρήνα του προσωπικού νεύρου ή το ίδιο το νεύρο κατά την ενδοστελεχιαία μοίρα του. Λιγότερο γνωστό είναι ότι η μυϊκή αδυναμία, συμπεριλαμβανομένου και του μετώπου και των οφθαλμικών σφιγκτήρων, μπορεί επίσης να εμφανιστεί στα πλαίσια υπερπυρηνικού ή υπερσκνιδιακού ΑΕΕ. Το 7% των ασθενών με ημιπάρεση ή ημιπληγία και μυϊκή αδυναμία του προσώπου εμφάνιζαν μυϊκή αδυναμία και του μετώπου, καθώς και των σφιγκτήρων του βλεφάρου.[20]

• Διαταραχές κινητικότητας εξωπυραμιδικού
τύπου μετά από ΑΕΕ

Εκτός από τον ημιβαλλισμό, στα πλαίσια ενός οξέος ΑΕΕ μπορεί να εμφανιστούν και άλλες υπερκινητικές ή υποκινητικές εξωπυραμιδικές διαταραχές κινητικότητας,

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 118

Seminars in Neurology
Volume 30, Number 1, Μαρτιος - Απριλιος 2010

συμπεριλαμβανομένου του ημιπαρκινσονισμού, της δυστονίας και του τρόμου. Η συχνότητα έναρξης αυτών κατά την οξεία φάση είναι χαμηλή (περίπου 1%).[21] Πιο συχνά, η εξωπυραμιδική διαταραχή κινητικότητας εμφανίζεται κατά την οξεία ή κατά τη χρόνια φάση. [22] Οι βλάβες που σχετίζονται με διαταραχές εξωπυραμιδικής κινητικότητας έχει περιγραφθεί ότι εμφανίζεται σε όλα τα επίπεδα του κινητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του φλοιού, της υποφλοιώδους φαιάς ουσίας (θάλαμος, κέλυφος και βασικά γάγγλια), του στελέχους και της παρεγκεφαλίδας.[23, 24]

• Συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Η συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία είναι η πιο επίφοβη επιπλοκή της θρομβολυτικής θεραπείας για ένα ισχαιμικό ΑΕΕ. Η κλίμακα ΑΕΕ των NIH και η ηλικία συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Είχε θεωρηθεί ότι η παρουσία εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών θα λειτουργούσε προγνωστικά ως προς ένα αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και οι ασθενείς αυτοί θα έπρεπε να εξαιρούνται από τη θρομβολυτική θεραπεία. Μια πολυκεντρική μελέτη 570 ασθενών που υποβλήθηκαν σε MRI και θρομβόλυση έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς μικροαιμορραγικά στοιχεία. [25] Η παρουσία αιμορραγικών στοιχείων στην MRI δεν αποκλείει λοιπόν τη χρήση θρομβολυτικής θεραπείας.

• Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα

Τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια [transient ischemic attacks: TIA], δηλαδή τα παροδικά εστιακά νευρολογικά συμπτώματα λόγω εγκεφαλικής ισχαιμίας, συσχετίζονται με εντυπωσιακή αύξηση του κινδύνου για ΑΕΕ, για υποτροπή ενός TIA ή για έμφραγμα μυοκαρδίου κατά τις επόμενες 90 ημέρες. [26] Για την επιλογή της υποομάδας ασθενών με TIA που βρίσκονται στον υψηλότερο κίνδυνο μιας ανεπιθύμητης έκβασης μπορούν να χρησιμοποιηθούν κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια. [27]

Τα παροδικά νευρολογικά επεισόδια [transient neurologic attacks: TNA], χωρίς εστιακά συμπτώματα, που δεν πληρούν τον ορισμό ενός TIA, συσχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ. Μια διαχρονική μελέτη ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω διαπίστωσε ότι τόσο οι ασθενείς με TIA όσο και αυτοί με TNA εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο ενός επόμενου ΑΕΕ, σε σύγκριση με όσους δεν είχαν εμφανίσει κάποιο νευρολογικό σύμπτωμα. [28] Αυτό υποδηλώνει ότι ακόμη και τα παροδικά μη εστιακά συμπτώματα σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να κινητοποιούν την αυξημένη προσοχή προς τους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα και η υπερλιπιδαιμία και να θέτουν τη σκέψη έναρξης αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων για την πρωτογενή πρόληψη ενός ΑΕΕ.

• Νόσος του Fabry

Η νόσος του Fabry είναι μια φυλοσύνδετη υποχωρητική λυσοσωματική διαταραχή που κλασσικά εμφανίζεται στην παιδική ηλικία με παραισθησίες των άκρων, υποϊδρωσία και διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση περιλαμβάνουν τα αγγειοκερατώματα και τις σπειροειδείς κηλίδες [cornea verticillata] του κερατοειδούς. Τα παιδιά με νόσο του Fabry έχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου θανάτου, λόγω νεφρικής ανεπάρκειας και νόσου των στεφανιαίων ή εγκεφαλικών αγγείων. Επιπρόσθετα, οι ενήλικες άντρες και γυναίκες με νόσο του Fabry μπορεί να εκδηλώσουν νεφρική ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, ή νόσο των εγκεφαλικών αγγείων, χωρίς να έχουν εμφανίσει άλλες εκδηλώσεις της νόσου.[29] Ορισμένες μελέτες [30] υποδηλώνουν ότι η νόσος του Fabry μπορεί να αποτελεί μη αναγνωριζόμενη αιτία κρυπτογενούς ισχαιμικού ΑΕΕ σε άντρες, αλλά μια βασισμένη στον πληθυσμό μελέτη των πρώτων ισχαιμικών ΑΕΕ σε νεότερη ηλικία έδειξε ότι η συχνότητα αυτή ήταν χαμηλή. [31]

• Κίνδυνος ΑΕΕ και εγκυμοσύνη

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ισχαιμίας και αιμορραγικού ΑΕΕ.[32] Η αύξηση του κινδύνου του αρτηριακού ισχαιμικού ΑΕΕ εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της λοχείας, η οποία ορίζεται ως ο χρόνος έως και δύο εβδομάδες μετά τον τοκετό.[33]

Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, όπως η αυξημένη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και η αρτηριακή υπέρταση αυξάνουν τον κίνδυνο ΑΕΕ που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη.[33] Η εκλαμψία και η προεκλαμψία δεν είναι οι μόνοι παράγοντες κινδύνου για ισχαιμικό ή αιμορραγικό ΑΕΕ οι οποίοι συσχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Οι γυναίκες με ιστορικό εκλαμψίας παρουσιάζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ κατά τη ζωή.[34]

Η θρόμβωση εγκεφαλικού φλεβώδους κόλπου είναι επίσης πιο συχνή κατά την περίοδο της λοχείας και συνήθως συσχετίζεται με μια κληρονομημένη τάση εμφάνισης θρομβώσεων, παρά με αρτηριακά ΑΕΕ.[35-37]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

The diagnosis of ischemic stroke continues to be a clinical one, although advances in neuroimaging have expanded our understanding of the correlation between clinical symptoms and neuroanatomical localization. Careful neurologic examination allows localization in both

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 119

neuroanatomical and vascular space. Findings on neuroimaging are then correlated to assess their clinical relevance. Transient ischemic attack is recognized as a warning sign for impending vascular disease, but even less specific transient neurologic symptoms are associated with increased risk. Stroke can occur at any age. For women, the postpartum period is a time of elevated risk for arterial ischemic stroke.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Di Legge S, Fang J, Saposnik G, Hachinski V. The impact of lesion side on acute stroke treatment. Neurology 2005;65(1):81–86
2. Woo D, Broderick J, Kothari R, et al. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? NINDS t-PA Stroke Study Group Stroke 1999;30(11):2355–2359
3. Fink JN, Selim MH, Kumar S, et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? Stroke 2002;33(4):954–958
4. Lyden P, Claesson L, Havstad S, Ashwood T, Lu M. Factor analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale in patients with large strokes. Arch Neurol 2004;61(11):1677–1680
5. Ishiai S, Sugishita M, Ichikawa T, Gono S, Watabiki S. Clock-drawing test and unilateral spatial neglect. Neurology 1993;43(1):106–110
6. Ostrow LW, Llinaïs RH. Eastchester clapping sign: a novel test of parietal neglect. Ann Neurol 2009;66(1):114–117
7. Ebert AD, Vinz B, Go§rtler M, Wallesch CW, Herrmann M. Is there a syndrome of tuberothalamic artery infarction? A case report and critical review J Clin Exp Neuropsychol 1999;21(3):397–411
8. Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB, et al. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion.Brain 2002;125:1094–1104
9. Bogousslavsky J, Regli F, Maeder P. Intracranial large-artery disease and ''lacunar'' infarction. Cerebrovasc Dis 1991;1:154–159
10. Gan R, Sacco RL, Kargman DE, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience. Neurology 1997;48(5):1204–1211
11. Gerraty RP, Parsons MW, Barber PA, et al. Examining the lacunar hypothesis with diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. Stroke 2002;33(8):2019–2024
12. Fisher CM. The 'herald hemiparesis' of basilar artery occlusion. Arch Neurol 1988;45(12):1301–1303
13. Caplan L, Gorelick P. ''Salt and pepper on the face'' pain in acute brainstem ischemia. Ann Neurol 1983;13(3):344–345
14. Doi H, Nakamura M, Suenaga T, Hashimoto S. Transient eye and nose pain as an initial symptom of pontine infarction. Neurology 2003;60(3):521–523
15. Savitz SI, Caplan LR, Edlow JA. Pitfalls in the diagnosis of cerebellar infarction. Acad Emerg Med 2007;14(1):63–68
16. Kim JS. Pure lateral medullary infarction: clinical-radiological correlation of 130 acute, consecutive patients. Brain 2003;126(Pt 8):1864–1872
17. Khatri R, Leach J, Flaherty ML. False-negative diffusionweighted imaging with lateral medullary infarction. Neurology 2006;67(10):E19
18. Krasnianski M, Lindner A, Zierz S. Brainstem infarctions with normal MRI. Eur J Med Res 2002;7(3):125–127
19. Kedar S, Zhang X, Lynn MJ, Newman NJ, Biousse V. Congruency in homonymous hemianopia. Am J Ophthalmol 2007;143(5):772–780
20. Willoughby EW, Anderson NE. Lower cranial nerve motor function in unilateral vascular lesions of the cerebral hemisphere. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;289(6448):791–794
21. Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. J Neurol Sci 1997;146(2):109–116
22. Alarcoïn F, Zijlmans JC, Duen? as G, Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(11):1568–1574
23. Ghika J, Bogousslavsky J. Abnormal movements. In: Bogousslavsky J, Caplan LR, eds. Stroke Syndromes.New York, NY: Cambridge University Press; 2001:162–181
24. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke. Age Ageing 2009;38(3):260–266
25. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, et al; MR STROKE Group. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thromboLysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. Stroke 2007;38(10):2738–2744
26. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2007;6(12):1063–1072
27. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet 2007;369(9558):283–292
28. Bos MJ, van Rijn MJE, Witteman JCM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence and prognosis of transient neurological attacks. JAMA 2007;298(24):2877–2885
29. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke 2009;40(3):788–794
30. Rolfs A, Bo§ttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. Lancet 2005;366(9499):1794–1796
31. Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhrim S, et al. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. Stroke 2010;41(1):78–81
32. Sharshar T, Lamy C, Mas JL; Stroke in Pregnancy Study Group. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. Stroke 1995;26(6):930–936
33. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. N Engl J Med 1996;335(11):768–774
34. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. BMJ 2003;326(7394):845–849
35. Deschiens MA, Conard J, Horellou MH, et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. Stroke 1996;27(10):1724–1730
36. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. N Engl J Med 1998;338(25):1793–1797
37. Cakmak S, Derex L, Berruyer M, et al. Cerebral venous thrombosis: clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. Neurology 2003;60(7):1175–1178

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 120

Πολύτιμες Γνώσεις: Διαταραχές Ύπνου

PEARLS: SLEEP DISORDERS

Suzanne Lesage, M.D.[1]

Οι διαταραχές ύπνου και οι αιτιάσεις σχετικά με τον ύπνο είναι συχνά φαινόμενα στο νευρολογικό ασθενή. Ένα καλό ιστορικό μπορεί συχνά να ξεκινήσει με μόλις λίγες καλά διατυπωμένες ερωτήσεις, που θα βοηθήσουν στον προσδιορισμό των βασικών διαταραχών ύπνου. Ο προσδιορισμός σχετιζόμενος με τον ύπνο διαταραχών μπορεί να βοηθήσει το νευρολόγο να διευρύνει τη διαφορική διάγνωσή του και να αντιμετωπίσει διαταραχές που μπορεί να συνεισφέρουν σημαντικά σε πολλές καταστάσεις συννοσηρότητας άλλων νευρολογικών νοσημάτων.

Λέξεις-Κλειδιά: *Διαταραχές ύπνου, σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων, διαταραχή περιοδικών κινήσεων των άκρων, παραϋπνία.*
[Sleep disorders, restless leg syndrome, periodic limb movement disorder, parasomnia]

Η σημασία ενός καλού ύπνου είναι κάτι που δεν μπορεί να αμφισβητηθεί. Ο φτωχός ή ο ανεπαρκής ύπνος έχει συσχετιστεί με διαταραχές διάθεσης, δυσκολίες των νοητικών λειτουργιών, αυξημένη ευαισθησία στο άλγος, και καρδιαγγειακή νόσο. Επιπρόσθετα, υπάρχει όριο και περισσότερη επίγνωση των επιπτώσεων των διαταραχών ύπνου στις νευρολογικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου επιπολασμού του συνδρόμου ανήσυχων κάτω άκρων [restless leg syndrome: RLS] στα πλαίσια της πολλαπλής σκλήρυνσης, της συνεισφοράς της αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου στη νόσο των εγκεφαλικών αγγείων και του υψηλού επιπολασμού της διαταραχής της συμπεριφοράς της φάσης ταχέων οφθαλμικών κινήσεων του ύπνου [REM sleep behavior disorder: RBD] στις α-συνουκλεϊνοπάθειες (δηλαδή, ατροφία πολλαπλών συστημάτων και άνοια με σωμάτια Lewy).[1-3] Πολύ συχνά, οι διαταραχές του ύπνου παραβλέπονται σε ένα νευρολογικό ιστορικό, αν και μια βασική γνώση του ύπνου και των διαταραχών του, σε συνδυασμό με μια συστηματική προσέγγιση στην αξιολόγηση αυτών, μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη αντιμετώπιση του νευρολογικού ασθενούς.

Το κλειδί για την αξιολόγηση των διαταραχών του ύπνου είναι το κλινικό ιστορικό. Αν και οι διαταραχές όπως η ναρκοληψία, οι παραϋπνίες και το RLS μπορούν να προκαλέσουν σημαντικά υποκειμενικά ενοχλήματα, γενικά δεν υπάρχουν καθόλου ευρήματα κατά την αντικειμενική εξέταση ή μόνο ελάχιστα. Παρά την έλλειψη σωματικών σημείων, πολλά βασικά συμπτώματα, όπως η καταπληξία, είναι μοναδικά και η σωστή διάγνωση έρχεται εύκολα εφόσον διατυπωθούν μερικές καλά διατυπωμένες ερωτήσεις. Όπως και πολλές άλλες διαγνωστικές διαδικασίες, η μελέτη ύπνου, συμπεριλαμβανομένης της ολονύχτιας πολυ-υπνογραφίας [polysomnography: PSG] και της δοκιμασίας πολλαπλής καταγραφής του χρόνου επέλευσης του ύπνου [multiple sleep latency test: MSLT] χρησιμοποιούνται για να επιβεβαιώσουν την υποψία μιας διάγνωσης που έχει τεθεί με βάση το ιστορικό. Μια συχνή αιτία λανθασμένης διάγνωσης ή της απο-

1 Sleep Disorders Center, Walter Reed Army Medical Center, Washington, District of Columbia.
Address for correspondence and reprint requests: Suzanne Lesage, M.D., Sleep Disorders Center, Walter Reed Army Medical Center, 6900 Georgia Avenue, Bldg. 2, 7623, Washington, DC 20307 (e-mail: Suzanne.lesage@us.army.mil).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:90–96. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.* *Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245003.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 121

τυχίας πρόκλησης θεραπευτικής απάντησης είναι το να εξαρτάται κανείς αποκλειστικά στα ευρήματα μιας μελέτης ύπνου χωρίς να δώσει σημασία σε κάποιο συγκεκριμένο σύμπτωμα του ασθενούς ή χωρίς να λάβει ένα επαρκές ιστορικό του ύπνου.

ΛΗΨΗ ΤΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΥΠΝΟΥ

Υπό γενική έννοια, οι ασθενείς με διαταραχή του ύπνου προσέρχονται στο γιατρό με δύο κυρίως συμπτώματα: δυσκολία ύπνου κατά τη νύχτα και ημερήσια υπνηλία. Συχνά, ο ασθενής μπορεί να υποφέρει από συνδυασμό των δύο παραπάνω. Επιπρόσθετα, υπάρχουν και τα άτομα που αναζητούν ιατρική συμβουλή αποκλειστικά και μόνο λόγω παραίνεσης του συντρόφου τους στο κρεβάτι, του οποίου ο ύπνος διαταράσσεται εξαιτίας ροχαλητού ή υπέρμετρης κινητικότητας των πρώτων κατά τη νύχτα. Επομένως, το κλειδί για τη λήψη ιστορικού είναι καταρχήν η συμμετοχή σε αυτό τόσο του ασθενούς όσο και του συντρόφου στο κρεβάτι, εφόσον αυτός είναι διαθέσιμος.

- Γενικές συνήθειες του ύπνου

  - Ρωτήστε σχετικά με το χρόνο προσέλευσης για ύπνο, συμπεριλαμβανομένου του μέσου χρόνου που χρειάζεται για την επέλευση του ύπνου (λανθάνων χρόνος του ύπνου) του αριθμού των αφυπνίσεων κατά τη νύχτα, του χρόνου έγερσης και του μέσου χρόνου ωρών ύπνου κατά τη νύχτα.
  - Θυμηθείτε ότι τα διάφορα άτομα συχνά παρουσιάζουν διαφορετικά μοτίβα ύπνου κατά τις καθημερινές και τις αργίες, οπότε και δεν κάνουν προσπάθεια συντονισμού με το ωράριο εργασίας τους. Η ερώτηση σχετικά με τον ύπνο τα σαββατοκύριακα ή απλά η ερώτηση του ασθενούς να φανταστεί πώς θα ήταν το πρόγραμμα ύπνου του εάν δεν υπήρχαν κοινωνικές ή εργασιακές υποχρεώσεις, μπορεί να αποκαλύψει τα άτομα με φυσιολογική πρώιμη ή όψιμη αφύπνιση, καθώς και αυτά με φυσιολογικά βραχύ ή μακρό χρόνο ύπνου.

- Συνήθειες ύπνου / περιβάλλον του ύπνου

  - Μερικές βασικές ερωτήσεις μπορούν να βοηθήσουν το να φτάσει κανείς στον πυρήνα του φτωχού ύπνου ενός ατόμου, συμπεριλαμβανομένου του εάν πίνει κάτι κατά το βραδινό γεύμα (καφεΐνη ή υπέρμετρη ποσότητα αλκοόλ), καθώς και μιας περιγραφής των τυπικών συνηθειών του μέχρι τη νυχτερινή κατάκλιση. Οι ερωτήσεις αυτές μπορεί να αποκαλύψουν συνήθειες όπως το να αφήνει κανείς την τηλεόραση ανοιχτή όλη τη νύχτα προσπαθώντας να κοιμηθεί ή το να εργάζεται στον υπολογιστή στο κρεβάτι ακριβώς πριν από τον ύπνο.

- Αξιολόγηση της ημερήσιας υπνηλίας

  - Ύπνοι βραχείας διάρκειας κατά τη διάρκεια της ημέρας: οι ύπνοι βραχείας διάρκειας κατά την ημέρα μπορεί να αποτελούν σημείο μιας υπνηλίας κατά την ημέρα, εφόσον το άτομο παρουσιάζει ανεπαρκή ύπνο τη νύχτα. Συχνά, ένας βραχύς ύπνος κατά το απόγευμα αποτελεί φυσιολογικό μέρος του κιρκαδιανού κύκλου ατόμων των οποίων η διάρκεια ύπνου κατά τη νύχτα είναι βραχεία.
  - Υπνηλία στις καθιστικές δραστηριότητες: ρωτήστε τους ασθενείς πόσο συχνά θα αποκοιμηθούν παρακολουθώντας τηλεόραση, εάν μπορούν να παρακολουθήσουν μια ολόκληρη ταινία ή εάν τείνουν να κοιμούνται κατά τη διάρκεια θρησκευτικών τελετών.
  - Υπνηλία κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων: ρωτήστε σχετικά με υπνηλία κατά τη διάρκεια της οδήγησης, ατυχήματα ή παρ' ολίγον ατυχήματα λόγω υπνηλίας και υπνηλία κατά τις δραστηριότητες της ημέρας (για παράδειγμα, ύπνος κατά τη διάρκεια συναντήσεων ή στο τηλέφωνο). Οι αξιολογήσεις αυτές μπορούν επίσης να επιτευχθούν εάν ζητηθεί από τους ασθενείς να συμπληρώσουν την Κλίμακα Υπνηλίας του Epworth [Epworth Sleepiness Scale], που είναι ένα εύκολα και ταχέως χορηγούμενο σύνολο οκτώ ερωτήσεων, όπου κάθε ερώτηση λαμβάνει βαθμολογία από το ο έως το 3 σχετικά με την πιθανότητα αποκοίμισης σε διαφορετικές περιστάσεις. Βαθμολογίες άνω του 11 υποδηλώνουν υπνηλία και άνω του 16 υποδηλώνουν σοβαρή υπνηλία.[4]

- Συνοδές αιτιάσεις από τον ύπνο

  - Το ροχαλητό είναι κάτι πολύ συχνό. Αντί να ρωτήσετε σχετικά με την παρουσία ροχαλητού, ρωτήστε πόσο δυνατό είναι το ροχαλητό κατά τη νύχτα (τόσο ώστε να ακούγεται από άλλο δωμάτιο;). Το καθ' έξιν δυνατό ροχαλητό έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα άπνοιας του ύπνου, σε σχέση με το ροχαλητό γενικά.[5]
  - Όταν ρωτάτε σχετικά με κινήσεις κατά τη νύχτα, ρωτήστε σχετικά με ταχείες επαναληπτικές κινήσεις, όπως τις περιοδικές κινήσεις των άκρων [periodic limb movements: PLM], καθώς και με σύνθετες κινήσεις, όπως η υπνοβασία, η υπνολαλιά ή οι ευρείες σπασμωδικές κινήσεις [flailing]. Οι πληροφορίες από το σύντροφο στο κρεβάτι είναι πολύ χρήσιμες. Συγκεκριμένες διαταραχές συζητούνται στις ακόλουθες παραγράφους.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ

Ένα σύντομο σημείωμα για το νευρολόγο: θα πρέπει κανείς να έχει χαμηλό ουδό στην παραπομπή του ασθενούς για μελέτη του ύπνου ώστε να αξιολογηθεί μια διαταραχή ανα-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 122

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

πνοής κατά τον ύπνο. Εάν ένα άτομο εμφανίζει παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος ≥ 30), ροχαλητό και αρτηριακή υπέρταση ή εάν παραπονιέται για υπνηλία κατά την ημέρα, μην διστάσετε να ζητήσετε μια μελέτη ύπνου. Εξαιτίας του αυξημένου επιπολασμού άπνοιας του ύπνου στα πλαίσια πολλαπλών νευρολογικών διαταραχών, υπάρχει μια υψηλή θετική προγνωστική αξία στο να εμφανίζει κανείς σημαντική άπνοια του ύπνου στο PSG, εφόσον αυτός χαρακτηρίζεται από τα παραπάνω. Η επιτυχής θεραπεία μπορεί να προλάβει πολλές καταστάσεις συνοσηρότητας, όπως η κεφαλαλγία, οι διαταραχές της διάθεσης, οι γνωστικές δυσκολίες και η αρτηριακή υπέρταση.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ ΚΙΝΗΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ

Το σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων και η διαταραχή περιοδικών κινήσεων των άκρων [periodic limb movement disorder: PLMD] αντιπροσωπεύουν δύο χωριστές διαταραχές. Το σύνδρομο των ανήσυχων κάτω άκρων βασίζεται σε κλινικά κριτήρια και όχι στην ύπαρξη PLM κατά τη μελέτη ύπνου. Από την άλλη πλευρά, η διαταραχή περιοδικών κινήσεων των άκρων είναι συνδυασμός κλινικών και εργαστηριακών συμπτωμάτων (η αιτίαση δυσκολίας κατά την επέλευση του ύπνου ή υπνηλίας κατά την ημέρα επιπρόσθετα της παρουσίας άνω των 15 PLM / ώρα στο PSG, σε άτομο που δεν πάσχει από RLS).[6]

Αντικειμενική εξέταση

- Ένα από τα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά του ιδιοπαθούς RLS είναι τα εκσεσημασμένα υποκειμενικά ενοχλήματα χωρίς να υπάρχουν παθολογικά ευρήματα στη γενική νευρολογική εξέταση. Παρά το παραπάνω γεγονός, υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές για δευτερογενές RLS που συσχετίζεται με πολυνευροπάθειες, ριζιτικές συνδρομές ή βλάβες των περιφερικών νεύρων. Επομένως, είναι σημαντικό να γίνει μια νευρολογική εξέταση που θα απευθύνεται στις παραπάνω καταστάσεις. Ευρήματα που υποδηλώνουν κάποια νευροπαθητική διεργασία μπορεί να βοηθήσουν στην επικέντρωση του ιστορικού, καθώς και στο να επιλεγεί μια συγκεκριμένη θεραπεία. Για την PLMD, οι υποκείμενες νευρολογικές καταστάσεις μπορεί να διαδραματίζουν ακόμη σημαντικότερο ρόλο για την πρόκληση των PLM. Επιπρόσθετα των παραπάνω αναφερόμενων διαταραχών, η PLMD, και σε λιγότερο βαθμό, το RLS, σημειώνονται συχνά στα πλαίσια μυοπαθητικών διεργασιών.

Φαρμακολογικό ιστορικό

- Τα φάρμακα μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην επιδείνωση ή στην πρόκληση του RLS και αυτό μπορεί να συμβαίνει σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με ό,τι στο PLMD.
- Θυμηθείτε να ρωτήσετε σχετικά με φάρμακα που λαμβάνονται άνευ ιατρικής συνταγής, διότι πολλοί ασθενείς τα χρησιμοποιούν για να τους βοηθούν με τον ύπνο, με τη συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη δραστική ουσία μεταξύ αυτών την διφαινυδραμίνη. Ακριβώς παρόμοια με τη γνωστή παράδοξη αντίδραση της διέγερσης που μπορεί να επέλθει σε ορισμένα άτομα που λαμβάνουν ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης H1, οι ασθενείς με RLS επίσης αναφέρουν ότι τα φάρμακα αυτά μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του RLS.
- Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και οι αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης έχει αναφερθεί ότι προκαλούν ή επιδεινώνουν το RLS και τις PLM. Ένας σύντομος κατάλογος αυτών περιλαμβάνει τη φλουοξετίνη, τη μιρταζαπίνη, την παροξετίνη, τη σερτραλίνη και τη βενλαφαξίνη, μεταξύ άλλων.[7]
- Τα ντοπαμινεργικά φάρμακα βοηθούν στην ανακούφιση από το RLS και μειώνουν τις PLM, επομένως φάρμακα που είναι αναστολείς ντοπαμίνης όπως τα αντιψυχωτικά και τα αντιεμετικά, μπορεί να επιδεινώνουν το RLS. Τόσο τα παράγωγα των φαινοθειαζινών όσο και τα νεότερα αντιψυχωτικά σχετίζονται με τις PLM.
- Είναι σημαντικό να ληφθεί ένα ιστορικό που δείχνει ότι ένα φάρμακο ταιριάζει με την έναρξη συμπτωμάτων ή με την επιδείνωση, ιδίως αναφορικά με τους αναστολείς ντοπαμίνης. Πολλοί ασθενείς με RLS υποφέρουν παράλληλα από άγχος και / ή κατάθλιψη και ωφελούνται από τη θεραπεία αυτών των καταστάσεων.[8] Τα αντικαταθλιπτικά δεν αποτελούν απόλυτη αντένδειξη. Υπάρχουν αναφορές που συνδέουν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά με την πρόκληση PLS, ενώ με τη βουπροπιόνη δεν έχει δειχθεί ότι αυξάνονται οι PLM και επιδεινώνεται το RLS.[7]

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Το ιδιοπαθές RLS, όταν δεν εμφανίζει επιπλοκές από άλλους παράγοντες, είναι αρκετά μοναδικό ως προς το συνδυασμό των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς αναφέρουν ότι αισθάνονται μεγάλη δυσφορία και την ενοχλητική αίσθηση ότι χρειάζεται να κουνήσουν τα άκρα τους: «δεν μπορώ να τα κρατήσω ακίνητα». Αυτό εμφανίζεται όταν ο ασθενής ξεκουράζεται κατά τη νύχτα πριν από την κατάκλιση, είτε σε καθιστή είτε σε ύπτια θέση και η ενόχληση ανακουφίζεται κατά τη βάδιση. Ωστόσο, για το νευρολόγο που βλέπει ασθενείς με άλλα συνοδά νευρολογικά προβλήματα, τα παραπάνω ενοχλήματα μπορεί να αποτελούν μια δύσκολη διαγνωστική πρόκληση. Πολλές σχετιζόμενες με άλγος άλλες καταστάσεις καθιστούν ακόμη δυσκολότερη τη διάκριση του RLS από άλλα σύνδρομα που πιθανώς να το μιμούνται, καθώς και την ακριβή αξιολόγηση και θεραπεία αυτών που παρουσιάζουν αλληλεπικαλυπτόμενα συμπτώματα, όπως συμβαίνει στην περίπτωση συνδυασμού του RLS με πολυνευροπάθεια.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 123

- Συχνά σύνδρομα που μιμούνται το RLS περιλαμβάνουν τις νευροπάθειες (δεν είναι ασύνηθες για το άλγος, σε πολλές καταστάσεις, να αυξάνεται κατά τη νύχτα), τη ριζιτική συνδρομή, τις νυχτερινές μυικές κράμπες, τη δυσφορία λόγω παρατεταμένης παραμονής του άκρου σε κάποια θέση [positional discomfort] και τις εκούσιες παλινδρομικές κινήσεις [volitional rocking movements] των κάτω άκρων.[9]

Προκειμένου να διακριθεί το RLS από άλλες πιθανές διαγνώσεις βοηθούν τα εξής:

- Τα ενοχλήματα του RLS είναι πολυάριθμα και ποικίλουν, αλλά γενικά, όταν στον ασθενή προσφέρεται η επιλογή μεταξύ άλγους και δυσφορίας («δυσάρεστης αίσθησης»), αυτοί που παρουσιάζουν ιδιοπαθές σύνδρομο επιλέγουν τη δυσφορία, ενώ τα άτομα με σχετιζόμενα με άλγος σύνδρομα (μυικές κράμπες, ριζιτική συνδρομή), επιλέγουν το άλγος. Ωστόσο, για να υπάρξει σωστή αξιολόγηση, η ερώτηση θα πρέπει να διατυπωθεί προσεκτικά, παρέχοντας την επιλογή μεταξύ των όρων: «αυτό που νιώθετε είναι ότι πονάτε ή μάλλον ότι αισθάνεστε κάτι το δυσάρεστο; [painful or rather uncomfortable?]» ειδάλλως, η λέξη «πόνος» είναι συνήθως μια ομπρέλα που χρησιμοποιείται από τους ασθενείς για να περιγράφουν όλους τους τύπους αισθήσεων. Σε αυτούς που περιγράφουν πράγματι άλγος, η αίσθηση ξεκινά βαθιά, αλλά πρόκειται πράγματι για άλγος, αντίθετα με την κλασσική καυσαλγία ή αιμωδία που αναφέρεται στην περίπτωση του νευροπαθητικού άλγους. Τα ενοχλήματα τείνουν επίσης να επικρατούν περισσότερο σε όλο το κάτω άκρο, παρά να περιορίζονται στον άκρο πόδα. Παρά τις παραπάνω διαφορές, το άλγος παραμένει ως σύμπτωμα για ορισμένους ασθενείς με RLS.[10]
- Εξαιτίας της δυσκολίας που υπάρχει με τα μη σαφή συμπτώματα από την αισθητικότητα, ένα πιο κρίσιμο σύμπτωμα μπορεί να είναι η ακατανίκητη επιθυμία μετακίνησης του άκρου ενώ βρίσκεται σε ηρεμία. Όταν ερωτώνται οι ασθενείς, προσπαθήστε να διερευνήσετε πόσο δύσκολο είναι για αυτούς να μείνουν ακίνητοί. Τα άτομα με RLS θα πουν ότι οι καταστάσεις που περιορίζουν την κινητικότητα τους, όπως το να καθίσουν σε ένα στενό χώρο κατά τις βραδινές ώρες, γίνονται δύσκολα ανεκτές. Τα άτομα με πολυνευροπάθεια μπορεί κατά τη νύχτα να φέρουν τον άκρο πόδα προς τα πάνω ή να τον βγάζουν έξω από τα σκεπάσματα, αλλά δεν αισθάνονται τόσο την ακατανίκητη επιθυμία να σηκωθούν και να περπατήσουν ή να κινηθούν, ενώ η κίνηση γενικά δεν ανακουφίζει τη δυσφορία τους.
- Τα ενοχλήματα του RLS δεν ξεκινούν ποτέ όταν ο ασθενής βαδίζει, αντίθετα με αυτά της νευροπάθειας ή της ριζιτικής συνδρομής.
- Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν μια γνωστή νευροπάθεια, είναι κρίσιμο να δει κανείς εάν μπορούν να διαχωρίζουν τους δύο τύπους δυσφορίας. Τα πιο τυπικά νευροπαθητικά συμπτώματα, όπως η καυσαλγία και η αιμωδία, μπορεί να γίνονται αισθητά κατά τη διάρκεια της ημέρας και είναι διαφορετικά από αυτά που προκαλούν την ακατανίκητη επιθυμία μετακίνησης κατά τη νύχτα και ανακουφίζονται με τη βάδιση.
- Για επιπλεγμένες περιπτώσεις ασθενών με πολλαπλά σύνδρομα άλγους, αξίζει να δοκιμαστεί ένας κύκλος χορήγησης ντοπαμινεργικών φαρμάκων (είτε αγωνιστή ντοπαμίνης όπως η πραμιπεξόλη ή η ροπινορόλη) είτε η λεβοντόπα / καρβιντόπα, κατά τη νύχτα. Με ένα ποσοστό απάντησης που αγγίζει το 70 έως 80%, η ντοπαμινεργική φαρμακευτική αγωγή μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση του RLS από άλλα σύνδρομα άλγους.[11,12]

Άλλα σύνδρομα που μιμούνται το RLS:

- Τα άτομα που παρουσιάζουν εκούσιες παλινδρομικές κινήσεις των κάτω άκρων μπορεί να μην είναι ενήμερα για την κίνηση αυτή μέχρι να τη σχολιάσει κάποιος, ενώ η κίνηση δεν συσχετίζεται με δυσφορία ή με ακατανίκητη επιθυμία να πραγματοποιηθεί.
- Οι νυχτερινές μυικές κράμπες αποτελούν ένα σχεδόν καθολικό βίωμα. Οι ασθενείς που περιγράφουν κράμπες ή μυικές συσπάσεις οι οποίες γενικά ανακουφίζονται με το τέντωμα, εμφανίζονται κατά τη νύχτα, παρά πριν από την έναρξη του ύπνου. Συχνά είναι πιο επώδυνες από το RLS και συσχετίζονται με ορατή σύσπαση του μυός.
- Η δυσφορία λόγω αρθρίτιδας και ριζιτικού τύπου άλγους ανακουφίζεται με απλές μεταβολές της θέσης, ενώ η ανακούφιση από το RLS τείνει να περιλαμβάνει πιο περίπλοκες κινήσεις, όπως η βάδιση, τα λακτίσματα, οι παλίνδρομες κινήσεις ή οι διατάσεις.[9]

Οι «παγίδες» του RLS:

- Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν πολύ λίγα συμπτώματα από την αισθητικότητα, αλλά αντίθετα παρουσιάζουν ακούσιες κινήσεις των άκρων κατά την ηρεμία. Περιγράφουν μια συσσώρευση της επιθυμίας για μετακίνηση και ακολούθως ένα ταχύ τίναγμα του κάτω άκρου κατά την ηρεμία. Αυτές οι κινήσεις αποτελούν PLM, με τον ασθενή σε εγρήγορση. Οι περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά την εγρήγορση αποτελούν καλό δείκτη για την ύπαρξη του RLS, ωστόσο, πολλές μελέτες ύπνου δεν κάνουν τυπικά αναφορά σχετικά με τις PLM κατά την εγρήγορση.[13]
- Η στέρηση ύπνου επιδεινώνει το RLS. Ρωτήστε σχετικά με τα βασικά στοιχεία υγιεινής του ύπνου των ασθενών και διασφαλίστε ότι αυτοί κοιμούνται για ικανό χρονικό διάστημα.
- Η ανεπάρκεια σιδήρου σχετίζεται με RLS.[14] Εξαιτίας του

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 124

Seminars in Neurology
Volume 30, Number 1, Μαρτιος - Απριλιος 2010

ότι ένα πιθανό αίτιο ανεπάρκειας σιδήρου μπορεί να είναι και η συχνή αιμοδοσία, ρωτήστε τους ασθενείς σχετικά με ένα αντίστοιχο ιστορικό.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ ΚΙΝΗΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ

Οι περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο δεν είναι ένα ειδικό εύρημα. Δεν θα πρέπει κανείς να υπεραντιδρά σε σχέση με τις PLM που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας μελέτης ύπνου. Τα ακόλουθα στοιχεία μπορεί να βοηθήσουν στην επιλογή των ατόμων που θα ωφελούνταν από μια αντίστοιχη θεραπεία:

- Καταρχήν, αποκλείστε καταστάσεις που σχετίζονται με τη λήψη φαρμάκων, ως αιτίου της PLM.
- Οι PLM αυξάνουν με την ηλικία. Πάνω από το 50% των ασυμπτωματικών ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών παρουσιάζουν PLM κατά τη μελέτη ύπνου.[15]
- Τα άτομα με νευροπάθεια, νόσο του Parkinson, στένωση οσφυϊκής μοίρας ή αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή μυελοπάθεια μπορεί να παρουσιάζουν PLM σε μια μελέτη ύπνου.
- Αντίθετα με το PLS, οι PLM θα έχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα αναφορικά με τις επιπτώσεις τους κατά την ημέρα, όπως η υπέρμετρη υπνηλία κατά την ημέρα ή η μείωση της ποιότητας ζωής. Επομένως, η θεραπεία θα πρέπει να απευθύνεται στα άτομα στα οποία οι PLM φαίνεται ότι αποτελούν το κύριο αίτιο για ένα κακής ποιότητας ύπνο. [16,17]
- Οι PLM είναι γνωστό ότι αποτελούν μέρος μιας αντίδρασης μερικής αφύπνισης κατά τα σχετικά συμβάματα που εμφανίζονται σε ασθενείς με διαταραχή αναπνοής κατά τον ύπνο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής του Ύπνου [American Academy of Sleep Medicine: AASM] για τη βαθμολόγηση των κινήσεων των άκρων ως PLM αποκλείει τις κινήσεις των άκρων που σχετίζονται με σύμβαμα διαταραχής αναπνοής κατά τον ύπνο, όπως είναι οι αποφρακτικές άπνοιες. Ωστόσο, τα άτομα μπορεί να εμφανίζουν πιο ήπιας μορφής πρότυπα περιορισμού της εισπνευστικής ροής αέρα που συσχετίζονται με κινήσεις των άκρων και που δεν πληρούν τα κριτήρια για άπνοια και επομένως, ανάλογα με τα κριτήρια βαθμολόγησης που χρησιμοποιούνται από κάθε εργαστήριο, τα πρότυπα αυτά μπορεί να ταιριάζουν στις PLM. Δεν υπάρχει τεκμηρίωση με το πώς η άπνοια του ύπνου προκαλεί διαταραχές του ύπνου και υπνηλία κατά την ημέρα, επομένως είναι καλύτερο να θεραπεύεται η άπνοια του ύπνου σε ασθενείς που εμφανίζουν ταυτόχρονα άπνοια και PLM και ακολούθως, τα συμπτώματα να επαναξιολογούνται μετά από την επιτυχή θεραπεία της.[18]
- Οι PLM μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που βρίσκονται σε φάση τιτλοποίησης μιας θεραπείας με θετική συνεχή πίεση των αεροφόρων οδών [continuous positive airway pressure: CPAP].
- Σε ασθενείς με αυξημένο αριθμό PLM που συσχετίζονται με μερικές αφυπνίσεις ή με κατακερματισμό του ύπνου, είναι χρήσιμο, στα πλαίσια μιας μελέτης ύπνου, να ληφθεί ένα πλήρες ιστορικό για την ύπαρξη ενός μόλις υποσημαινόμενου RLS (για παράδειγμα, εμφανίζεται μόνο σε μακρινά ταξίδια με αυτοκίνητο ή μόνο στα αεροπλάνα) ή ενός σχετικού οικογενειακού ιστορικού. Ορισμένα άτομα με PLMD μπορεί, στην πραγματικότητα, να εξελιχθούν ώστε να αναπτύξουν RLS. Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό RLS μπορεί να αντιπροσωπεύουν ένα μέρος του φάσματος του RLS, με την έναρξη των κινητικών συμπτωμάτων (δηλαδή, των PLM) ως πρόδρομο σύμπτωμα ή ως και τη μόνη εκδήλωση της διαταραχής.[19]

ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑ ΜΕ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Στη ναρκοληψία δεν υπάρχουν κάποια συγκεκριμένα ευρήματα της αντικειμενικής εξέτασης. Αντίθετα, ουσιώδες για τη διάγνωση είναι το καλό ιστορικό. Μια αξιολόγηση για την ύπαρξη ναρκοληψίας πραγματοποιείται συνηθέστερα όταν νέοι ενήλικες εμφανίζουν σημαντική υπέρμετρη υπνηλία κατά την ημέρα ενώ οι ανάγκες τους σε ύπνο κατά τα άλλα καλύπτονται (για παράδειγμα, κοιμούνται για τουλάχιστον 7 ώρες κατά τη νύχτα) ή σε ενήλικες φυσιολογικού σωματικού βάρους που δεν εμφανίζουν ροχαλητό και αναφέρουν υπέρμετρη υπνηλία κατά την ημέρα. Ο νευρολόγος θα πρέπει επίσης να γνωρίζει και τις άλλες νευρολογικές καταστάσεις που έχουν επισημανθεί ως προς το ότι προκαλούν μια δευτερογενή ναρκοληψία (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων που συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα υποκρετίνης -1), όπως είναι τα άτομα που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση, όγκους που προσβάλουν τον υποθάλαμο, μυοτονική δυστροφία, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, παρανεοπλασματικά σύνδρομα (anti-Ma2) και νόσο του Niemann-Pick, χωρίς ο κατάλογος αυτός να είναι πλήρης.

- Αν και η ημερήσια υπνηλία κατά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε αξιολόγηση για ναρκοληψία, παθογνωμονική για τη νόσο είναι η καταπληξία, η οποία να χρησιμοποιηθεί, μαζί με την υπέρμετρη υπνηλία, ώστε να τεθεί η διάγνωση.
- Η καταπληξία είναι η επεισοδική και εκλυόμενη μέσω κάποιου παράγοντα μυική αδυναμία που σχετίζεται με αμφοτερόπλευρη απώλεια του μυικού τόνου. Μια συχνή ερώτηση είναι αυτή που σχετίζεται με την εμφάνιση αδυναμίας στα γόνατα μετά από έντονο γέλιο. Ωστόσο, η αδυναμία συχνά είναι πιο συγκαλυμμένη και μπορεί να προσβάλει μόνο την κεφαλή και τον αυχένα. Ίσως είναι πιο χρήσιμο να ρωτήσει κανείς σχετικά με την πτώση της κεφαλής προς τα κάτω, την πτώση της κάτω γνάθου, τη δυσαρθρία ή τη βλεφαρόπτωση.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 125

- Οι εκλυτικοί παράγοντες της καταπληξίας είναι θετικά συναισθήματα, με συνηθέστερο μεταξύ αυτών το γέλιο. Πολλοί ασθενείς συσχετίζουν επίσης τα συναισθήματα αυτά με τη διέγερσή τους, με το τρόμαγμα, ή με την αναμονή ενός αγχογόνου συμβάντος. Ορισμένα παραδείγματα εκλυτικών παραγόντων από ασθενείς περιλαμβάνουν τη διέγερση που αισθάνεται ένας ψαράς όταν ένα ψάρι δαγκώνει το δόλωμα, τη στιγμή πριν από το χτύπημα μιας μπάλας του τένις ή τη στιγμή ακριβώς πριν από το χτύπημα ενός καρφιού με το σφυρί.
- Τα πιο έντονα συναισθήματα ή η διακοπή φαρμάκων κατά της καταπληξίας μπορεί να προκαλέσουν εκσεσημασμένη καταπληξία που περιλαμβάνει πολλές μυικές ομάδες, διαρκεί περισσότερο ή οδηγεί σε μια σειρά από επεισόδια βραχείας χρονικής διάρκειας.
- Η επεισοδική εμφάνιση της μυικής αδυναμίας μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση επιληψίας ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων. Η διάκριση των χαρακτηριστικών της καταπληξίας περιλαμβάνει τη βραχεία χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων (δευτερόλεπτα αντί για λεπτά) την έλλειψη απώλειας συνείδησης της ενημερότητας του περιβάλλοντος και το γεγονός ότι η καταπληξία περιλαμβάνει αμφοτερόπλευρη αδυναμία.
- Τα άτομα με άλλα αίτια υπέρμετρης υπνηλίας κατά την ημέρα αιτιώνται για την ύπαρξη αδυναμίας όταν κοιμούνται ή όταν νυστάζουν ή για βραχείας διάρκειας «επεισόδια ύπνου», κατά τα οποία αποκοιμούνται για λίγο και εμφανίζουν απώλεια του μυικού τόνου. Η υπνηλία μπορεί να επιδεινώσει την καταπληξία, αλλά τα προηγούμενα συναισθηματικά ερεθίσματα και η ξεκάθαρη ενημερότητα περί του συμβάντος κατά την ώρα που λαμβάνει χώρα μπορεί να διακρίνουν την καταπληξία από τα «επεισόδια ύπνου».
- Αντίθετα με την καταπληξία, άλλα σχετιζόμενη με την παρεμβολή ύπνου REM συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της παράλυσης του ύπνου και των υπναγωγικών ψευδαισθήσεων, μπορεί να εμφανιστούν ως μεμονωμένα συμπτώματα ή ως μέρος άλλων παθολογικών καταστάσεων. Η παράλυση του ύπνου είναι συχνή και επιδεινώνεται από τη στέρηση ύπνου. Η παράλυση του ύπνου ορισμένες φορές συγχέεται με την «μέθη» [drunkenness] κατά την αφύπνιση ή με την παρατεινόμενη «αδράνεια» [sleep inertia] του ύπνου. Η αδράνεια του ύπνου εμφανίζεται όταν ένα άτομο προσπαθεί να αφυπνιστεί πριν από την εκπλήρωση των αναγκών του σε ύπνο. Ωστόσο, αντίθετα με την παράλυση του ύπνου, κατά την οποία τα άτομα έχουν αφυπνιστεί ή εμφανίζουν ακόμη και άγχος, στην αδράνεια του ύπνου τα άτομα αισθάνονται υπνηλία και έχουν δυσκολία στην πλήρη επαναφορά σε εγρήγορση.
- Οι ασθενείς με βέβαιη καταπληξία και υπέρμετρη υπνηλία κατά την ημέρα πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση της ναρκοληψίας. Ωστόσο, το πολυυπνογράφημα και την MSLT, που αποτελείται από 5 μικρής διάρκειας ύπνους των 20 λεπτών κατά τη διάρκεια της ημέρας, συστήνεται πάντα να διενεργούνται, τόσο για την αξιολόγηση ύπαρξης άλλων διαταραχών, όπως η άπνοια του ύπνου, αλλά και για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑ ΧΩΡΙΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Η διάγνωση της ναρκοληψίας χωρίς καταπληξία τίθεται στη βάση μιας εξέτασης MSLT με τουλάχιστο δύο ενάρξεις ύπνου REM και με μέσω λανθάνοντα χρόνο επέλευσης του ύπνου κάτω των 8 λεπτών. Τα άτομα χωρίς καταπληξία αποτελούν μια πιο ετερογενή ομάδα ασθενών. Αντίθετα με το ποσοστό άνω των 90% των ατόμων με ναρκοληψία και καταπληξία που παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα υποκρετίνης -1 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, μόνο στο 10 έως 20% των ατόμων χωρίς καταπληξία παρουσιάζονται αντίστοιχα τέτοια χαμηλά επίπεδα. [20] Το δίλημμα προκειμένου να διαγνωστεί η ναρκοληψία χωρίς καταπληξία έχει να κάνει με τα αποτελέσματα μιας εξέτασης που παρουσιάζει αξιοσημείωτους περιορισμούς. Τα εσφαλμένα αποτελέσματα της εξέτασης MSLT κυρίως έχουν να κάνουν με περιπτώσεις κατά τις οποίες αυτή δεν διενεργείται σύμφωνα με τις πρότυπες συστάσεις και τα καθιερωμένα κριτήρια. Η άπνοια του ύπνου, η στέρηση του ύπνου, το σύνδρομο καθυστερημένης φάσης ύπνου, η εργασία με εναλλαγές εργασιακού ωραρίου (βάρδιες) και η απότομη διακοπή φαρμάκων που καταστέλλουν τον ύπνο REM αποτελούν ορισμένες από τις καταστάσεις που μπορούν να δώσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.[21] Αξίζει να ανασκοπηθεί η μελέτη ύπνου ως προς τα ακόλουθα και να τεθεί μια διάγνωση που έχει ισόβια επίδραση στον ασθενή.

- Η εξέταση MSLT θα πρέπει να γίνει μόνο αφού έχει προηγηθεί μια ολονύχτια καταγραφή PSG. Μια τέτοια εξέταση, κατά την προηγούμενη νύχτα, είναι ωφέλιμη για τους εξής λόγους: να παρατηρηθεί και να τεκμηριωθεί η ύπαρξη κάποιας άλλης διαταραχής του ύπνου (άπνοια του ύπνου, PLM), να εξεταστεί η πρώιμη φάση έναρξης REM κατά τη νύχτα, να διασφαλιστεί ότι κατά την προηγούμενη νύχτα ο χρόνος ύπνου ήταν επαρκής πριν διενεργηθεί η εξέταση MSLT, καθώς και να επιτραπεί στο άτομο ο ύπνος για τουλάχιστον 7 έως 7 έως 8 ώρες, ώστε τα αποτελέσματα να μην έχουν διαβληθεί μέσω της απώλειας ύπνου.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν επαρκή ύπνο για όλη την εβδομάδα που προηγείται της μελέτης. Αν και οι χρόνοι ύπνου ποικίλουν, εάν ένα άτομο αξιολογείται για υπνηλία κατά την ημέρα, το να έχει επαρκή ύπνο σημαίνει κατά μέσο όρο να κοιμάται από 7 έως 9 ώρες ανά νύχτα. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η ναρκοληψία μπορεί να συσχετίζεται με κατακερματισμένο ύπνο αν και αυτό τείνει να γίνεται αργότερα. Οι περισσότεροι ασθε-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 126

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

νείς αναφέρουν ότι κοιμούνται εύκολα, αλλά έχουν πολλαπλές αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας. Επομένως, βοηθά ιδιαίτερα το να τεκμηριώνεται τουλάχιστον ότι τα άτομα αφήνουν τον απαραίτητο χρόνο για να έχουν αρκετό ύπνο τη νύχτα ή στο διάστημα του 24ώρου, συμπεριλαμβανομένων και των ύπνων βραχείας διάρκειας. Για να τεκμηριωθούν οι χρόνοι ύπνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ημερολόγια ύπνου ή ακόμη, εάν επιθυμούμε ακόμη περισσότερη ακρίβεια, η κινησιογραφία.

- Τα άτομα χρειάζεται επίσης να κοιμούνται τακτικά κατά τις νυχτερινές ώρες πριν από την εξέταση MSLT που θα διενεργηθεί κατά τη διάρκεια της ημέρας. Άτομα που εργάζονται με βάρδιες ή άτομα με άλλες ανωμαλίες των κιρκαδιανών ρυθμών τους μπορεί να εμφανίσουν έναρξη ύπνου REM κατά τη διάρκεια ενός σύντομου ύπνου κατά την ημέρα.
- Τα διεγερτικά και τα φάρμακα που μιμούνται τα διεγερτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, μαζί και με φάρμακα που καταστέλλουν τον ύπνο REM, χρειάζεται να έχουν διακοπεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την εξέταση. Στην πράξη, η μεγαλύτερη δυσκολία υπάρχει με τα φάρμακα που καταστέλλουν τον ύπνο REM, εξαιτίας του ότι εδώ ανήκει η πλειοψηφία των αντικαταθλιπτικών. Τα φάρμακα αυτά μπορούν είτε να καταστείλουν τον ύπνο REM είτε, κατά τη φάση διακοπής τους, να συσχετίζονται με φαινόμενο αναπήδησης του ύπνου REM που θα εμφανιστεί και στους ύπνους σύντομης διάρκειας. Επομένως, η περίοδος των 2 εβδομάδων επιτρέπει την επάνοδο του εγκεφάλου στο φυσιολογικό ώστε να μην υπάρχει φαινόμενο αναπήδησης και βέβαια, στη μη ύπαρξη ουσιών που δρουν διεγερτικά.[21]

ΠΑΡΑΫΠΝΙΕΣ

Οι παραϋπνίες, υπό την ευρεία έννοια τους, είναι ακούσιες σύνθετες συμπεριφορές που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του ύπνου ή αφυπνίσεων. Τυπικά, οι παραϋπνίες χωρίζονται σε αυτές που εμφανίζονται στη φάση ύπνου μη REM και στη φάση ύπνου REM. Ωστόσο, υπάρχουν συμπεριφορές που μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο του ύπνου. Τα σχετιζόμενα με τον ύπνο μη REM συμβάματα περιλαμβάνουν την υπνοβασία, τους νυχτερινούς τρόμους και τις συγχυτικές αφυπνίσεις. Οι σχετιζόμενες με τη φάση REM παραϋπνίες περιλαμβάνουν την RBD και τις διαταραχές εφιαλτών, καθώς και άλλες συχνές συμπεριφορές που περιλαμβάνουν το σχετιζόμενο με τον ύπνο γογγυσμό [sleep-related groaning] και τη διαταραχή ρυθμικών κινήσεων [rhythmic movement disorder]. Για το νευρολόγο, οι παραϋπνίες αποτελούν σημαντικό κομμάτι του διαγνωστικού καταλόγου, καθώς χρειάζεται αυτές να διακριθούν από τις νυχτερινές επιληπτικές κρίσεις ή μπορεί να χρειάζεται η ταυτοποίηση της RBD, ως βασικού συστατικού των α-συνουκλεϊνοπαθειών.

Αντικειμενική εξέταση

Εξαιτίας του υψηλού επιπολασμού (30 έως 60%) της εμφάνισης RBD στις α-συνουκλεϊνοπάθειες, θα πρέπει να διενεργείται μια αντικειμενική νευρολογική εξέταση που περιλαμβάνει έλεγχο των νοητικών λειτουργιών για άνοια, έλεγχο σημείων παρκινσονισμού, παρεγκεφαλιδικής σημειολογίας και δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Μια τέτοια εξέταση βοηθά σημαντικά.[22] Εξαιτίας του ότι η RBD έχει δειχθεί ότι εκδηλώνεται πριν από την εμφάνιση άλλων νευρολογικών συμπτωμάτων, θα πρέπει να διενεργούνται συνεχείς αξιολογήσεις, αλλά θα πρέπει κανείς να έχει την επίγνωση ότι ένα σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων χρόνιας RBD θα παραμείνει τελικά ιδιοπαθές, έτσι ώστε δεν χρειάζεται απαραιτήτως οι ασθενείς να θορυβούνται προκαταβολικά.

- Φαρμακολογικό ιστορικό
  - Διάφορα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν όλους τους τύπους συμπεριφοράς που μπορεί να φανεί ότι σχετίζονται με παραϋπνίες κατά τη φάση REM και με τη φάση NREM. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τα αντιψυχωσικά και τα άτυπα βενζοδιαζεπινικά φάρμακα (ζολπιδέμη) μπορεί να προκαλέσουν υπνοβασία, υπνολαλιά και νυχτερινές διαταραχές πρόσληψης τροφής. Μπορεί να είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ μιας επαγόμενης από φάρμακο συμπεριφοράς και μιας αληθούς παραϋπνίας.

- Κοινωνικό ιστορικό
  - Ρωτήστε σχετικά με τη χρήση αλκοόλ, τη στέρηση ύπνου, τις μεταβολές στο περιβάλλον και τους κοινωνικούς αγχογόνους παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν πολλές παραϋπνίες, κυρίως αυτές που σχετίζονται με τον ύπνο NREM.

- Διαταραχές ύπνου
  - Μην ξεχάσετε να ρωτήσετε σχετικά με άλλα σχετιζόμενα με τον ύπνο ζητήματα, ιδίως με το ροχαλητό ή με τη μαρτυρία απνοιών από το σύντροφο. Οι αφυπνίσεις κατόπιν άπνοιας του ύπνου μπορεί να προκαλέσουν ορισμένες συμπεριφορές που ακούγονται ως παραϋπνίες και μπορεί εξάλλου να επιδεινώνουν μια υποκείμενη παραϋπνία.

ΠΑΡΑΫΠΝΙΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΜΗ REM

Παρακάτω υπάρχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που μπορούν να διακρίνουν τις παραϋπνίες του ύπνου μη REM από αυτές του ύπνου REM.

- Οι παραϋπνίες του ύπνου μη REM, όπως είναι η υπνοβασία και οι νυχτερινοί τρόμοι, εμφανίζονται κατά το 1/3 της νύχτας (κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά την έναρξη του

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 127

ύπνου). Αυτό είναι το τμήμα το ύπνου που παράγει το μεγαλύτερο ποσοστό ύπνου βραδέων κυμάτων.
- Τα άτομα τείνουν να έχουν αμνησία για το συμβάν όταν αφυπνιστούν.
- Ένα άλλο χρήσιμο χαρακτηριστικό για τις παραϋπνίες του ύπνου μη REM είναι η έναρξη κατά την παιδική ηλικία. Οι ενήλικες που εμφανίζουν παραϋπνίες του ύπνου μη REM θα πρέπει να ερωτηθούν σχετικά με συμπεριφορές κατά τον ύπνο στην παιδική τους ηλικία, καθώς οι περισσότεροι (περίπου 80%) αναφέρουν συμπτώματα και κατά την παιδική ηλικία). [23]
- Ρωτήστε σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ένα αυξημένο επιπολασμό σε μέλη ίδιας οικογένειας. Μια παρόμοια συσχέτιση δεν υπάρχει για τις σχετιζόμενες με τον ύπνο REM διαταραχές.[24]

Προκειμένου να διαφοροδιαγνωστούν οι παραϋπνίες του ύπνου μη REM από τις νυχτερινές επιληπτικές κρίσεις, βοηθά η υπενθύμιση ότι συμπεριφορές όπως η υπνοβασία, οι νυχτερινοί τρόμοι και η υπνολαλιά είναι συχνές. Μπορεί να έχουν πολύ μεγαλύτερο επιπολασμό σε σχέση με τις νυχτερινές επιληπτικές κρίσεις, ενώ οι συμπεριφορές μπορεί να είναι ιδιαίτερα παρόμοιες. Ωστόσο, πολλές από τις συγχυτικές αφυπνίσεις μπορεί να είναι βραχείες με λιγότερο σύνθετη κινητικότητα και μπορεί να μοιάζουν με τις συμπεριφορές που απαντά κανείς στις μετωπιαίες και στις κροταφικές κρίσεις.

- Για τις παραϋπνίες του ύπνου μη REM δεν βοηθά η πολυυπνογραφία ρουτίνας που θα διενεργηθεί στα πλαίσια μιας νύχτας. Τα συμβάματα είναι σποραδικά και τα περισσότερα άτομα δεν έχουν άλλα ευρήματα στο PSG, εκτός από πρόσθετα συμπτώματα (ροχαλητό) που μπορεί να υποδηλώνουν διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο. Για τα άτομα με συμπεριφορές κατά τη νύχτα που είναι άτυπες και μπορεί να υποδηλώνουν πιθανή επιληπτική κρίση, απαιτείται παρατεταμένη καταγραφή. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί είτε με ένα PSG που περιλαμβάνει πλήρη συνδυασμό ηλεκτροδίων για τη διάγνωση επιληπτικών κρίσεων και με συνεχή εικονο-καταγραφή είτε με παρατεταμένη καταγραφή επιληπτικών κρίσεων. Εξαιτίας του ότι τα συμβάματα είναι σποραδικά, οι μονάδες καταγραφής επιληψίας που επιτρέπουν την παρακολούθηση για περισσότερες από μια νύχτες, βοηθούν ιδιαίτερα.

ΠΑΡΑΫΠΝΙΕΣ, ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΥΠΝΟ REM

- Η ηλικία έναρξης είναι μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των παραϋπνιών του ύπνου μη REM, με τις πρώτες συνηθέστερα να εμφανίζονται στους άντρες ηλικίας άνω των 50 ετών. Σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 50 ετών, θα πρέπει κανείς να ελέγχει για την ύπαρξη διαταραχών που συσχετίζονται με την RBD, όπως είναι η ναρκολη-ψία ή οι επαγόμενες σε φάρμακα συμπεριφορές.[25]
- Η πρώτη περίοδος REM είναι περίπου 90 λεπτά μετά την έναρξη του ύπνου, οπότε οι συμπεριφορές κατά τον ύπνο REM εμφανίζονται αργότερα κατά τη νύχτα. Οι περίοδοι REM διαρκούν όλο και περισσότερο καθώς ο ύπνος προχωρά, έτσι ώστε πολλές παραϋπνίες του ύπνου REM εμφανίζονται κατά τις πρώτες πρωινές ώρες. Τα άτομα τυπικά θυμούνται ότι έβλεπαν όνειρο, όταν αφυπνιστούν.
- Οι συμπεριφορές κατά τη διαταραχή συμπεριφοράς του ύπνου REM είναι πιο πιθανό να είναι επιθετικές, με απότομες κινήσεις, γροθιές και ουρλιαχτά ή φωνές. Δεν είναι ασυνήθιστο το να αναφέρονται βίαια όνειρα στα πλαίσια της RBD τα οποία περιλαμβάνουν επιθετικές συμπεριφορές ή φυγή «μακριά από κάτι». Εξαιτίας της βίαιης φύσης των ονείρων αυτών, οι ασθενείς μπορεί να διστάζουν να τα αναφέρουν. Είναι χρήσιμο να ανακουφίζει ο γιατρός το άγχος του ασθενούς εξηγώντας ότι τα όνειρα στα πλαίσια της RBD μπορούν να είναι βίαια χωρίς αυτό να έχει κάποια βαθύτερη σημασία για την ψυχολογική υγεία του ατόμου.
- Αντίθετα με τις παραϋπνίες του ύπνου μη REM, το PSG εδώ είναι χρήσιμο και είναι απαραίτητο για τη διάγνωση της RBD. Μια μελέτη ύπνου μπορεί να αποδείξει τον αυξημένο μυικό τόνο και τις αυξημένες φασικές κινήσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, ακόμη και αν απουσιάζουν και άλλα συμβάματα. Είναι επίσης σύνηθες να διαπιστώνει κανείς υπέρμετρες κινήσεις PLM, ως συστατικό της RBD.[26]
- Φάρμακα (με μεγαλύτερη τεκμηρίωση για τους SSRI) έχει δειχθεί ότι αυξάνουν το μυικό τόνο κατά τη φάση REM, όπως διαπιστώνεται στο ηλεκτρομυογράφημα. Το γεγονός αυτό χρειάζεται να λογαριάζεται όταν ερμηνεύονται τόσο οι συμπεριφορές όσο και τα ευρήματα του PSG.[27]
- Η διαταραχή εφιαλτών αποτελεί τύπο παραϋπνίας της φάσης REM. Είναι συχνή στα πλαίσια της μετατραυματικής διαταραχής άγχους [post-traumatic stress disorder: PTSD]. Δυσκολία υπάρχει για τη διάκριση μεταξύ διαταραχής εφιαλτών και RBD. Εξαιτίας του ότι ορισμένες θεραπείες (αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά), που βοηθούν τους εφιάλτες της PTSD, μπορεί να επιδεινώνουν την RBD, είναι χρήσιμη η προσπάθεια προκαταβολικής διάκρισης μεταξύ των καταστάσεων.
- Τα όνειρα κατά τη διαταραχή των εφιαλτών τείνουν να είναι επαναλαμβανόμενα και σχετίζονται με τραυματικά συμβάντα, αντίθετα με την RBD, όπου τα όνειρα μπορεί να έχουν πιο τυχαία εμφάνιση και περιλαμβάνουν συμβάντα που ο ασθενής δεν είχε ποτέ βιώσει.
- Τα όνειρα σε αμφότερες τις διαταραχές μπορούν να προκαλούν άγχος και να συσχετίζονται με φόβο. Ωστόσο, ο φόβος, το άγχος και η ανάμνηση συναισθημάτων που σχετίζονται με τα όνειρα συχνά είναι εντονότερου βαθμού στα πλαίσια της διαταραχής εφιαλτών.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 128

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

- Αν και τα άτομα μπορεί να εμφανίζουν ορισμένο βαθμό κινητικότητας (γροθιές / λακτίσματα) που σχετίζονται με τους εφιάλτες, αυτό δεν είναι τόσο συχνό όσο στην περίπτωση της RBD.
- Οι νυχτερινοί τρόμοι, αν και συνηθέστερα απαντώνται στην παιδική ηλικία, μπορεί επίσης να εμφανίζονται και σε ενήλικες και να προκαλούν βίαιες συμπεριφορές, όπως ουρλιαχτό ή τρέξιμο, αλλά αντίστοιχα με το σύνδρομο της παιδικής ηλικίας, το άτομο δεν έχει ανάμνηση του συμβάντος.

Οι διαταραχές του ύπνου είναι πιο συχνές στους νευρολογικούς ασθενείς. Ρωτώντας κανείς μερικές ουσιώδεις ερωτήσεις σχετικά με τον ύπνο, το ροχαλητό και τις κινήσεις κατά τον ύπνο, μπορεί να ανοίξει μια πύλη προς την αξιολόγηση και τη θεραπεία προβλημάτων του ύπνου που τελικά θα ωφελήσουν τον ασθενή, όχι μόνο διότι θα αντιμετωπιστεί θεραπευτικά η διαταραχή του ύπνου, αλλά επίσης διότι θα βελτιωθούν και τα λοιπά νευρολογικά συμπτώματα του ασθενούς.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Sleep disorders and sleep complaints are common in the neurology patient. A good history can often be started with just a few well-worded questions to help identify the major sleep disorders. Identifying sleep-related disorders can help the neurologist broaden the differential diagnosis and treat disorders that can contribute significantly to many comorbidities of other neurologic diseases.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, et al; Italian REMS Study Group. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. Sleep 2008;31(7):944–952
2. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 2005;353(19):2034–2041
3. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. Neurology 2003;61(1):40–45
4. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep 1992;15(4):376–381
5. Chervin R. Use of clinical tools in and tests in sleep medicine. In: Kryger MH, Roth T, Dement W, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005:603–606
6. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 2nd ed. Diagnostic and Coding Manual; Westchester, IL: AASM; 2005
7. Yang C, Winkleman JW. Iatrogenic restless legs syndrome. In: Ondo WG, ed. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Treatment. New York, NY: Informa Healthcare; 2007:256–259
8. Lee HB, Hening WA, Allen RP, et al. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008;20(1):101–105
9. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions (''mimics''). Sleep Med 2009;10(9):976–981
10. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. Eur Neurol 2001;45:67–74
11. Becker PM, Jamieson AO, Brown WD. Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases. Sleep 1993;16(8):713–716
12. Winkelman J, Sethi K, Kushida C, et al. Pramipexole is efficacious and safe in treating RLS patients: results of a 12 week, placebo controlled, fixed dose study. Sleep Med 2005;6:S74
13. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S. Different sleep characteristics in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. Sleep Med 2003;4(2):147–152
14. Ulfberg J, Nystro§m B. Restless legs syndrome in blood donors. Sleep Med 2004;5(2):115–118
15. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Kaplan OJ. Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. J Gerontol 1985;40(4):419–425
16. Carrier J, Frenette S, Montplaisir J, Paquet J, Drapeau C, Morettini J. Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints. Mov Disord 2005;20(9):1127–1132
17. Pack AI, Dinges DF, Gehrman PR, Staley B, Pack FM, Maislin G. Risk factors for excessive sleepiness in older adults. Ann Neurol 2006;59(6):893–904
18. Haba-Rubio J, Staner L, Krieger J, Macher JP. Periodic limb movements and sleepiness in obstructive sleep apnea patients. Sleep Med 2005;6(3):225–229
19. Birinyi PV, Allen RP, Hening W, Washburn T, Lesage S, Earley CJ. Undiagnosed individuals with first-degree relatives with restless legs syndrome have increased periodic limb movements. Sleep Med 2006;7(6):480–485
20. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. Arch Neurol 2002;59(10):1553–1562
21. Littner MR, Kushida C, Wise M, et al; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. Sleep 2005;28(1):113–121
22. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. Sleep 2002;25(2):120–138
23. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. J Clin Psychiatry 1999;60(4):268–276,quiz 277
24. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkila§ K, Koskenvuo M. Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. Neurology 1997;48(1):177–181
25. Bonakis A, Howard RS, Ebrahim IO, Merritt S, Williams A. REM sleep behaviour disorder (RBD) and its associations in young patients. Sleep Med 2009;10(6):641–645
26. Consens FB, Chervin RD, Koeppe RA, et al. Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. Sleep 2005;28(8):993–997
27. Winkelman JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. Sleep 2004; 27(2):317–321

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:29 PM Page 129

Πολύτιμες Γνώσεις: Πολλαπλή Σκλήρυνση

PEARLS: MULTIPLE SCLEROSIS

Elliot M. Frohman, M.D., Ph.D.,[1,2] και Benjamin M. Greenberg, M.D., M.H.S.[1]

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) προσβάλει περισσότερους από 500.000 Αμερικανούς και συχνά συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση κατά τις παραπομπές ασθενών σε νευρολογικά ιατρεία. Από διαγνωστική άποψη, υπάρχουν ορισμένες λεπτές εννοιολογικές αποχρώσεις σχετικά με τα καθιερωμένα κριτήρια. Η κατανόηση της χρησιμότητας των διαφόρων εξετάσεων και των πιθανών διαγνώσεων που μπορούν να προκαλέσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα έχει κρίσιμη σημασία κατά την αξιολόγηση ασθενών με πιθανή ΠΣ. Επιπρόσθετα η αναγνώριση των διαφόρων δυνητικών καταστάσεων που μπορεί να μιμούνται, υπό συγκεκριμένες περιστάσεις, την πάθηση, θα βοηθήσει τους γιατρούς να αποφύγουν την αχρείαστη χορήγηση θεραπείας στους ασθενείς τους. Από τη στιγμή που θα διαγνωστούν, οι ασθενείς με ΠΣ εμφανίζουν μια πλειάδα πιθανών συμπτωμάτων και επαφίενται στο νευρολόγο τους, που θα πρέπει να έχει κατανόηση των πιθανών παρεμβάσεων που αυτά συνεπάγονται. Τέλος, επί του παρόντος υπάρχουν διαθέσιμες ποικίλες θεραπείες για τροποποίηση της νόσου. Η ανάπτυξη ενός ορθολογικού θεραπευτικού αλγορίθμου που θα μπορεί να εφαρμόζεται στους ασθενείς είναι σημαντική, όταν σε αυτούς παρέχονται οι διάφορες επιλογές. Το άρθρο αυτό συνοψίζει ορισμένες από τις πολύτιμες γνώσεις, αλλά και τις παγίδες, που συσχετίζονται με την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση των ασθενών με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση.

Λέξεις-Κλειδιά: *Έξαρση (ώση), οπτική οξύτητα μέσω λεπτής οπής, σχετικό έλλειμμα προσαγωγού οδού της κόρης, υστέρηση προσαγωγής, φαινόμενο Uhthoff, υπολειπόμενος όγκος ούρων μετά την ούρηση, δρεπάνισμα κάτω άκρου*
[Exacerbation, pinhole visual acuity, relative afferent pupillary defect, adduction lag, Uhthoff's phenomenon, postvoid residual, circumduction]

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), είναι η συνηθέστερη αιτία πρόκλησης νευρολογικής ανικανότητας σε νέους ενήλικες στις ΗΠΑ.[1] Συχνά συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ασθενών που εμφανίζονται με μια ευρεία ποικιλία νευρολογικών κύριων ενοχλήσεων ή συμπτωμάτων. Στην πάροδο του χρόνου, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μεταβολές στην όραση, στη μυϊκή ισχύ, στην αισθητικότητα, στην ισορροπία, στον έλεγχο της ουροδόχου κύστης, στη σεξουαλική λειτουργία, στη διάθεση και στη νοητική λειτουργία. Οι ασθενείς μπορεί να προκαλούν διά-

1 Department of Neurology; 2Department of Ophthalmology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.
Address for correspondence and reprint requests: Elliot M. Frohman, M.D., Ph.D., Professor of Neurology and Ophthalmology, Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75390-8806 (e-mail: elliot.frohman@utsouthwestern.edu).
Neurologic Pearls; Guest Editor, Stephen G. Reich, M.D.
Semin Neurol 2010;30:97–102. *Copyright # 2010 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel: +1(212) 584-4662.*
DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245004.
ISSN 0271-8235.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:30 PM Page 130

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

φορες μορφές δυσκολίας στους γιατρούς τους, συμπεριλαμβανομένων των διαγνωστικών διλημμάτων, της αντιμετώπισης των συμπτωμάτων, των ψυχοκοινωνικών ζητημάτων και των αποφάσεων που σχετίζονται με την τροποποιητική της νόσου θεραπεία.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Τα επί του παρόντος χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια για την ΠΣ είναι τα αναθεωρημένα κριτήρια του Mc Donald του 2005. [2] Τα κριτήρια αυτά έχουν καθιερώσει τόσο τις κλινικές όσο και τις παρακλινικές πληροφορίες που χρειάζονται προκειμένου να προσδιοριστεί εάν ένα άτομο εμφανίζει ΠΣ. Δεν υπάρχει κάποια μεμονωμένη εξέταση που μπορεί να θέσει με βεβαιότητα τη διάγνωση ή να αποκλείσει τη διάγνωση στην περίπτωση της ΠΣ και τελικά, αυτή εξακολουθεί ακόμη να επαφίεται στο κλινικό ιστορικό και στην αντικειμενική εξέταση. Όπως και με τα υπόλοιπα διαγνωστικά κριτήρια, με τα αναθεωρημένα κριτήρια του Mc Donald σχετίζεται μια συγκεκριμένη ευαισθησία και μια συγκεκριμένη ειδικότητα. Όταν ένας ασθενής εμφανίζει σημεία ή συμπτώματα της ΠΣ, για να τεκμηριωθεί η πιθανότητα ύπαρξης ΠΣ, χρησιμοποιείται το κλινικό ιστορικό, η αντικειμενική εξέταση και οι παρακλινικές πληροφορίες. Ακόμη και μετά την ολοκλήρωση ενός πλήρους διαγνωστικού ελέγχου, που μπορεί να συμπεριλαμβάνει και την αξιολόγηση για πιθανές καταστάσεις που μιμούνται τη νόσο, η ακρίβεια της διάγνωσης προσεγγίζει το 98%.

Όταν τίθεται η διάγνωση της ΠΣ, το ιστορικό που λαμβάνεται από τον ασθενή εξετάζεται ως προς στοιχεία πολυφασικής δραστηριότητας μιας μορφής νόσου που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Μια έξαρση ορίζεται από την ύπαρξη μεταβολής σε κάποια νευρολογική λειτουργία, που διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες και δεν εξηγείται από την επανεμφάνιση παλαιότερων συμπτωμάτων, πυρετού, λοίμωξης ή από τη σχέση με κάποια άλλη κατάσταση. Η οπτική νευρίτιδα και η ατελής εγκάρσια μυελίτιδα (με αισθητικά, κινητικά ή μικτά χαρακτηριστικά) αντιπροσωπεύουν τις δύο συνηθέστερες πρώτες εκδηλώσεις της ΠΣ. Στην πράξη, οποιοδήποτε νευρολογικό σύμπτωμα μπορεί να εμφανιστεί κατά την ΠΣ, ωστόσο, πολύ ασυνήθης είναι η εμφάνιση απώλειας ακοής, εμβοών, διαταραχών του λόγου και επιληπτικών κρίσεων. Πολλά από τα πρώιμα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να είναι πολύ ελαφρά και να προκαλούν ελάχιστη αναπηρία, οπότε ο ασθενής δεν θα οδηγηθεί στην αναζήτηση ιατρικής συμβουλής. Υπό την παραπάνω έννοια, το πρώτο σύνδρομο που θα φέρει τον ασθενή με ΠΣ προς αξιολόγηση και θα οδηγήσει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης δεν είναι πάντα το αληθινά πρώτο σύμπτωμα της νόσου.

Η πλειονότητα των ασθενών που εμφανίζονται με χαρακτηριστικό σύνδρομο μιας φλεγμονώδους απομυελίνωσης και στους οποίους τελικά επιβεβαιώνεται ότι αυτό οφείλεται σε ΠΣ, θα εμφανίζουν και ενδείξεις διάσπαρτων στο χώρο βλαβών, στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Ωστόσο, όταν το ιστορικό δεν καταφέρει να προσδιορίσει κάποιο προηγούμενο κλινικό σύμπτωμα, ο ασθενής μπαίνει στην κατηγορία του κλινικού μεμονωμένου συνδρόμου [clinically isolated syndrome: CIS]. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενή με ένα μονήρες σύμβαμα συμβατό με απομυελινωτική νόσο, ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για την επακόλουθη εμφάνιση υποτροπιάζουσας πολλαπλής σκλήρυνσης είναι η MRI εγκεφάλου. Οι ασθενείς με μια εντελώς φυσιολογική MRI εγκεφάλου έχουν πιθανότητες εξέλιξης σε ΠΣ της τάξης μόνο του 20 έως 25%, ενώ οι ασθενείς με δύο ή περισσότερες βλάβες αυξημένης έντασης σήματος στην T2 ακολουθία της MRI παρουσιάζουν αντίστοιχη πιθανότητα 70 έως 90%. Επομένως, όταν κανείς αντιμετωπίζει ασθενή με CIS, η πιο σημαντική εξέταση που πρέπει να πραγματοποιηθεί είναι η MRI εγκεφάλου. Πλέον, διαθέτουμε στοιχεία από 4 μελέτες τάξης I σχετικά με το ότι η τροποποιητική της νόσου θεραπεία προσφέρει κλινικό και ακτινολογικό όφελος στην πάροδο του χρόνου, σε σύγκριση με τους ασθενείς που θα αντιμετωπιστούν με εικονικό φάρμακο. [3, 4]

Ενδιαφέρον είναι ότι όλο και περισσότερο αξιολογούμε ασθενείς που εμφανίζουν βλάβες στην MRI συμβατές με ΠΣ, οι οποίοι δεν έχουν κλινικό ιστορικό ή ευρήματα κατά την αντικειμενική εξέταση που υποδηλώνουν κάποια νευρολογική δυσλειτουργία. Τα άτομα αυτά συνηθέστερα έχουν υποβληθεί σε απεικονιστικό έλεγχο εξ αιτίας άλλων υποψιών (για παράδειγμα, ανησυχία για ύπαρξη εγκεφαλικού όγκου σε άτομα με σοβαρή ή ανθεκτική κεφαλαλγία). Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται και ως «ακτινολογικό μεμονωμένο σύνδρομο» [radiologic isolated syndrome: RIS]. Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να ποσοτικοποιούν την επίπτωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε αυτούς τους ασθενείς.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η προσβολή του πρόσθιου οπτικού συστήματος είναι τόσο συχνή στα πλαίσια της ΠΣ, ασχέτως του εάν ο ασθενής εμφανίζει επί του παρόντος ή στο παρελθόν οπτική νευρίτιδα, οπότε η αντικειμενική εξέταση παρά την κλίνη θα πρέπει να περιλαμβάνει τη διορθωμένη οπτική οξύτητα μέσω λεπτής οπής [corrected pinhole visual acuity], την έγχρωμη όραση (πίνακες Ishihara), την αξιολόγηση για σχετικό έλλειμμα της προσαγωγού μοίρας της κόρης και την οφθαλμοσκοπική εξέταση για ενδείξεις ωχρότητας του οπτικού δίσκου (που σηματοδοτεί την ιστοπαθολογική υπογραφή της ΠΣ, δηλαδή την αστρογλοιοκυττάρωση). Η συνηθέστερη διαταραχή οφθαλμοκινητικότητας στους ασθενείς με ΠΣ είναι η διαπυρηνική οφθαλμοπάρεση [internuclear ophthalmoparesis: INO], η οποία είναι δευτερογενής μιας περικοιλιακής βλάβης στο επίπεδο της

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:30 PM Page 131

γέφυρας ή του μεσεγκεφάλου που προσβάλει την έξω επιμήκη δεσμίδα [medial longitudinal fasciculus: MLF]. Η INO εκτιμάται καλύτερα παρά την κλίνη κατά τη διάρκεια του ελέγχου των οριζόντιων σακκαδικών κινήσεων (μετακίνηση του οφθαλμού από την κεντρική σε έκκεντρη θέση ή η επιστροφή στην κεντρική θέση μετά από παραγγελία στροφής σε έκκεντρη θέση). Σε πολλές περιπτώσεις το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από μια μόλις υποσημαινόμενη υστέρηση της προσαγωγής [adduction lag], χωρίς άλλα στοιχεία διαταραχής της οφθαλμοκινητικότητας.

Αν και οι εγκεφαλικές περικοιλιακές βλάβες είναι ίσως η συνηθέστερη μορφή κατανομής των βλαβών της ΠΣ, σπάνια συσχετίζονται οι ίδιες με κάποιο αντίστοιχο κλινικό εύρημα. Αντίθετα, οι βλάβες στο στέλεχος είναι «εκδηλωτικές» και τυπικά συσχετίζονται με καλά αναγνωρισμένα σημεία και συμπτώματα (για παράδειγμα, νυσταγμός, ίλιγγος, διπλωπία, αταξία, τρόμος).

Στις περιπτώσεις πιθανής ΠΣ, μπορούν να παραγγελθούν δύο τύποι εξετάσεων. Καταρχήν, ο γιατρός μπορεί να παραγγείλει εξετάσεις που θα υποστηρίξουν τη διάγνωση της ΠΣ (ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού: ΕΝΥ, οπτικά προκλητά δυναμικά [visual evoked potentials: VEP]). Δεύτερο, ο γιατρός μπορεί να παραγγείλει εξετάσεις που ελέγχουν την πιθανότητα άλλων νοσημάτων που μιμούνται την ΠΣ. Η διάγνωση της ΠΣ μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς τη λήψη ΕΝΥ και χωρίς τα VEP, αλλά ο έλεγχος αυτός είναι συνήθως χρήσιμος σε αρκετές περιπτώσεις. Αμφότερες οι εξετάσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την τεκμηρίωση της παρουσίας πολυεστιακής απομυελίνωσης (διαχωρισμός στο χώρο).

Εάν ελεγχθεί το ΕΝΥ, αυτό στην καθημερινή πράξη αποστέλλεται για μέτρηση κυττάρων, λευκώματος, γλυκόζης, παρουσία ολιγοκλωνικών δεσμών και μέτρηση του δείκτη ανοσοσφαιρίνης IgG (οι τελευταίες δύο μετρήσεις απαιτούν την παράλληλη λήψη δείγματος ορού ώστε να γίνει ο έλεγχος). Στην ΠΣ, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι συνήθως φυσιολογικός, αλλά μπορεί να φτάνει και τα 50 έως 100 κύτταρα/mm3. Στην περίπτωση πλειοκυττάρωσης, ο αριθμός συνήθως είναι μικρότερος των 20 κυττάρων/mm3 και αυτά κυρίως είναι λευκοκύτταρα. Η συγκέντρωση λευκώματος στο ΕΝΥ συνήθως είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη. Δεν είναι σύνηθες να ξεπερνά η συγκέντρωση του λευκώματος τα 75mg/dL. Η συγκέντρωση γλυκόζης θα πρέπει να είναι φυσιολογική. Ο πιο ευαίσθητος τρόπος για τον έλεγχο παρουσίας ολιγοκλωνικών δεσμών είναι η χρήση ισοηλεκτρικής εστίασης της IgG του ορού και του ΕΝΥ. Οι ενδείξεις παρουσίας δύο ή περισσότερων δεσμών εντός του ΕΝΥ που δεν είναι παρούσες στον ορό θεωρείται θετικό αποτέλεσμα, αλλά δεν είναι ειδικό για την ΠΣ. Οι ολιγοκλωνικές δέσμες, που αντιπροσωπεύουν την ενδοραχιαία σύνθεση ανοσοσφαιρίνης, μπορεί να εμφανιστούν και στα πλαίσια εγκεφαλίτιδας, νευροσύφιλης, νόσου του Lyme που προσβάλει το κεντρικό νευρικό σύστημα, υποξείας σκληρυντικής παρεγκεφαλίτιδας, οπτικής νευρομυελίτιδας και συστηματικού ερυθηματώδους λύκου που προσβάλει το κεντρικό νευρικό σύστημα. Έχει επίσης αναφερθεί και σε περιπτώσεις λεμφώματος του ΚΝΣ. [5]

Συχνά, οι ασθενείς θα υποβληθούν σε εκτεταμένες εργαστηριακές εξετάσεις ώστε να αναζητηθούν νοσήματα που μιμούνται την ΠΣ. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να χωριστούν σε «κλινικούς μιμητές», «ακτινολογικούς μιμητές» και καταστάσεις που μιμούνται τόσο τα κλινικά όσο και τα ακτινολογικά ευρήματα που σχετίζονται με την ΠΣ. Συνηθέστερα, οι ασθενείς που αξιολογούνται για ΠΣ θα ελεγχθούν για τα επίπεδα της βιταμίνης Β12, της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), των αντισωμάτων SSA, των αντισωμάτων SSB, των αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης, των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, της ταχείας ρεαγγίνης του πλάσματος [rapid plasma reagin: RPR], της παρουσίας της HIV, των επιπέδων χαλκού και ψευδαργύρου, του επιπέδου μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης του ορού [angiotensin-converting enzyme: ACE], της ταχύτητας καθίζησης λευκών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), των αντισωμάτων IgG της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMO), των αντισωμάτων έναντι της νόσου του Lyme, των αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης, των αντιμικροσωμιακών αντισωμάτων και πιθανώς και των επιπέδων βαρέων μετάλλων. Η χρησιμότητα εκτεταμένων ελέγχων για όλους ασθενείς που αξιολογούνται ως προς την ύπαρξη ΠΣ δεν έχει ποτέ τεκμηριωθεί και οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε εξατομικευμένη βάση. Για παράδειγμα, επί απουσίας οποιονδήποτε συμπτωμάτων ξηρότητας βλεννογόνων, ο έλεγχος για τα SSA και τα SSB πιθανώς δεν είναι αναγκαίος. Ωστόσο, στον κατάλληλο ασθενή, μπορεί να απαιτούνται ακόμη πιο εκτεταμένες εξετάσεις. Για παράδειγμα, σε μια γυναίκα Αφρικανικής προέλευσης που εμφανίζεται με μυϊκή αδυναμία, βλάβη στο νωτιαίο μυελό και ενδείξεις απομυελίνωσης στον εγκέφαλο, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στην πιθανότητα νευροσαρκοείδωσης. Τα επίπεδα ACE του ορού πιθανώς δεν επαρκούν για τον έλεγχο ύπαρξης σαρκοείδωσης και οι γιατροί θα πρέπει να λογαριάσουν μια πιο ευαίσθητη εξέταση, όπως είναι η υπολογιστική τομογραφία θώρακος, ώστε να αναζητηθούν ενδείξεις πνευμονικών μεταβολών ή λεμφαδενοπάθειας που θα είναι συμβατή με σαρκοείδωση.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο έλεγχος για πιθανούς μιμητές της ΠΣ μπορεί να μη φτάσει σε συμπεράσματα και η θεραπεία θα πρέπει να προσαρμοστεί. Ο ασθενής που εμφανίζεται με ιστορικό οπτικής νευρίτιδας και επί του παρόντος παρουσιάζει εγκάρσια μυελίτιδα που εκτείνεται από το επίπεδο Α3 έως το Θ1 είναι απίθανο να πάσχει από ΠΣ. Οι εκδηλώσεις αυτές θα ήταν πιο συμβατές με την οπτική μυελίτιδα. Ωστόσο, τα IgG της οπτικής νευρομυελίτιδας δεν είναι πάντα θετικά σε όλους τους ασθενείς που πάσχουν.

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:30 PM Page 132

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

Επομένως, ο γιατρός θα πρέπει να σκεφτεί τι θα πράξει σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για τη ΝΜΟ αλλά ο έλεγχος για την ΝΜΟ και τα σχετιζόμενα αντισώματα IgG είναι αρνητικός. Οι κλασσικές ανοσοτροποποιητικές θεραπείες της ΠΣ (οξικό γλατιραμερές, ιντερφερόνες) δεν αποδίδουν στη ΝΜΟ, ενώ από την άλλη, οι θεραπείες πρώτης γραμμής για τη ΝΜΟ (μυκοφενολάτη, αζαθειοπρίνη, ριτουξιμάμπη), πιθανώς δεν έχουν δραστικότητα στους ασθενείς με ΠΣ. Επομένως, σε διαγνωστικά σενάρια αβεβαιότητας όπου η ΝΜΟ είναι ψηλά στις διαγνωστικές πιθανότητες, θα πρέπει να επιδειχθεί προσοχή στην επιλογή θεραπείας που αντιμετωπίζει τόσο την ΠΣ όσο και τη ΝΜΟ, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αποτροπής της απομυελίνωσης. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η τρίτη συνηθέστερη κλινική εικόνα για τη ΝΜΟ (μετά την οπτική νευρίτιδα και την εγκάρσια μυελίτιδα) είναι το «ραχιαίο σύνδρομο (της καλύπτρας) του στελέχους [brainstem tegmentum syndrome], που μπορεί να εκδηλωθεί ως δυσλειτουργία του αιθουσαίου συστήματος, της οφθαλμοκινητικότητας ή της περιοχής της έσχατης πτέρυγας [area postrema] (που εκδηλώνεται με υποτροπιάζοντες εμέτους).

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Χαρακτηριστικά σημεία της ΠΣ περιλαμβάνουν τη χρόνια κόπωση, τη δυσανεξία στη σωματική άσκηση, την ευαισθησία στη θερμότητα και την επιβράδυνση της μνημονικής ανάκλησης και της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών. Οι συνηθέστερες αιτίες για τις οποίες ένας ασθενής με ΠΣ θα λάβει σύνταξη ανικανότητας σχετίζονται με τη χρόνια κόπωση και τη γνωστική δυσλειτουργία. Η χρόνια κόπωση στην ΠΣ μπορεί να είναι δευτερογενής της διεργασίας της νόσου, αλλά μπορεί επίσης να αποτελεί απότοκο φαινόμενο της κατάθλιψης, της δράσης φαρμάκων, του φαινομένου Uhthoff, ενδοκρινολογικών μεταβολών, ανεπαρκειών θρέψης ή διαταραχών του ύπνου (άπνοια, σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων νυχτουρία, άλγος, σπαστικότητα). Το φαινόμενο Uhthoff είναι ένα πολύ συχνό χαρακτηριστικό της ΠΣ και σχετίζεται με τη διεργασία της επιβράδυνσης της αγωγιμότητας ή της αναστολής αγωγιμότητας στα απομυελινωμένα συστήματα των νευρικών οδών (οπτικό νεύρο, μακρές ίνες, έσω επιμήκης δεσμίδα κ.λπ) σε συνθήκες έκθεσης σε αυξημένη θερμότητα (του περιβάλλοντος, ζεστό μπάνιο), σωματικής άσκησης, λοίμωξης, πυρετού ή ακόμη και ψυχολογικών αγχογόνων καταστάσεων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς θα εμφανίσουν παροδικά συμπτώματα (αιμωδίες, μυϊκή αδυναμία, αταξία, διπλωπία, απώλεια όρασης) που μπορεί να αποχωρήσουν όταν απομακρυνθεί ο φυσιολογικός παράγοντας που καταπονεί τη φυσιολογία του οργανισμού.[6] Η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με το φαινόμενο αυτό μπορεί να δώσει πολύτιμα οφέλη και συχνά, οι ασθενείς, από τη στιγμή που θα κατανοήσουν το μηχανισμό, τροποποιούν το πρόγραμμά τους έτσι ώστε να περιορίσουν την πιθανότητα εμφάνισης τέτοιων συμβαμάτων. Είναι σημαντικό να ενημερώνονται οι ασθενείς σχετικά με το ότι η αυξημένη θερμοκρασία σώματος δεν επιδεινώνει τη νόσο, ούτε μπορεί να επιφέρει μια φλεγμονή (δηλαδή, δεν μπορεί να οδηγήσει σε νέα ώση), αλλά μπορεί να προκαλέσει παροδικά συμπτώματα.

Η δυσλειτουργία της κύστης είναι συχνή στους ασθενείς με ΠΣ. Στην πραγματικότητα, κατά την πορεία της νόσου, σχεδόν όλοι θα βιώσουν ένα από τα εξής δύο πρότυπα της λειτουργίας της ουροδόχου κύστης: αποτυχία αποθήκευσης των ούρων ή αποτυχία εκροής των ούρων. Στην πρώτη περίπτωση, ο υποκείμενος μηχανισμός είναι η κακή ανοχή των τοιχωμάτων της κύστης, με ανεξέλεγκτες συσπάσεις του εξωστήρα μυός όταν ο όγκος των ούρων είναι χαμηλός. Αυτό οδηγεί σε συχνουρία, επιτακτικότητα ούρησης, ακράτεια λόγω επιτακτικότητας, νυχτουρία και σπασμούς της κύστης. Στη δεύτερη περίπτωση, υπάρχει ανεπαρκής κένωση της κύστης. Ο υποκείμενος μηχανισμός τυπικά είναι η δυσσυνέργεια μεταξύ εξωστήρα και σφιγκτήρα. Η δυσσυνέργεια μεταξύ εξωστήρα και σφιγκτήρα περιλαμβάνει τον αυξημένο τόνο του σφιγκτήρα (με κατακράτηση ούρων) σε συνδυασμό είτε με υπεραντανακλαστικότητα του εξωστήρα είτε με έλλειψη αντανακλαστικότητας του σφιγκτήρα. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις, τα συμπτώματα συχνά περιλαμβάνουν δυσκολία έναρξης της ούρησης, μειωμένη ροή, διπλή ούρηση, ακράτεια από υπερχείλιση, νυχτουρία και αυξημένο κίνδυνο για ουρολιθίαση, ουρολοιμώξεις και (σπάνια) προσβολή του άνω ουροποιητικού συστήματος με υδρονέφρωση.

Η αρχική διερεύνηση για να διακριθεί η ανεπάρκεια αποθήκευσης έναντι της ανεπάρκειας κένωσης είναι η μέτρηση του υπολειπόμενου όγκου ούρων μετά από κένωση της κύστης [postvoid residual: PVR], μέσω υπερηχογραφήματος της κύστης. Ο PVR κάτω των 100 ml μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντιχολινεργικά φάρμακα, που μειώνουν τα συμπτώματα και μειώνουν την ανοχή των τοιχωμάτων και την αποθηκευτική ικανότητα της κύστης. Μια επανάληψη της μέτρησης του PVR θα πρέπει να γίνει μετά την έναρξη της θεραπείας, ώστε να διασφαλιστεί κανείς έναντι της επαγόμενης από τα αντιχολινεργικά φάρμακα κατακράτησης ούρων που μπορεί να επέλθει. Ένας PVR >100ml υποδηλώνει κατακράτηση ούρων και θα πρέπει να οδηγεί σε παραπομπή σε ειδικό ουρολόγο, νευρολόγο ή γυναικολόγο που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με νευρογενή κύστη. Όταν αποκλειστούν άλλα αίτια απόφραξης των ούρων, μπορεί να ξεκινήσει θεραπεία για την κατακράτηση ούρων εξ αιτίας δυσσυνέργειας εξωστήρα - σφιγκτήρα, που περιλαμβάνει τη χρήση α-αδρενεργικών ανταγωνιστών (ο σφιγκτήρας περιέχει κυρίως α-υποδοχείς), διαλείποντα καθετηριασμό με αποστειρωμένο τρόπο [clean intermittent catheterization: CIC]

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:30 PM Page 133

ή τοποθέτηση υπερηβικού καθετήρα σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις, όπου ο CIC για διάφορους λόγους δεν αποτελεί καλή επιλογή. Σε προχωρημένες επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να ενδείκνυται η χειρουργική εκτροπή των ούρων (για παράδειγμα, ειλεο-ουρητηροστομία). Σε άτομα με δυσσυνέργεια εξωστήρα - σφιγκτήρα και υπεραντανταντακλαστικότητα του εξωστήρα, η θεραπεία της κατακράτησης μπορεί να συνδυαστεί με αντιχολινεργικά φάρμακα, που αντιμετωπίζουν τη δεύτερη κατάσταση.

Η δυσλειτουργία του εντέρου στην ΠΣ σχετίζεται με μεταβολές στις οδούς σηματοδότησης εντός του νευροεντερικού συστήματος, που προέρχονται από μεταβολές της επικοινωνίας μεταξύ νωτιαίου μυελού και γαστρεντερικού σωλήνα. Η δυσκοιλιότητα είναι πιο σημαντική και μπορεί επίσης να σχετίζεται με τις δράσεις φαρμάκων (ιδίως αντιχολινεργικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιτακτικότητας της ούρησης, της ακράτειας από επιτακτικότητα, της νυχτουρίας και της συχνουρίας), με ανεπαρκή ενυδάτωση (που συχνά προκαλείται από τους ίδιους τους ασθενείς προκειμένου να αποφεύγονται τα συμπτώματα από την κύστη) και με έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Η κακή κένωση του εντέρου συχνά σχετίζεται με σπαστικότητα των μυών του πυελικού εδάφους και μπορεί να είναι απαντητική σε θεραπεία με υπόθετα ή υποκλυσμούς ελάχιστης δόσης [minidose enema]. Η ακράτεια εντέρου στην ΠΣ είναι σπάνια και συχνά σχετίζεται με κάποιο εσφαλμένο χειρισμό για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας.

Η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι συχνή σε ασθενείς με ΠΣ. Η μειωμένη αισθητικότητα της γεννητικής χώρας, οι δυσαισθησίες, η μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας, η ανοργασμία και η μείωση της εφύγρανσης αποτελούν συχνά συμπτώματα. Τα σύνδρομα από το νωτιαίο μυελό έχουν ιδιαίτερη ικανότητα να προκαλούν μεταβολές στη σεξουαλική λειτουργικότητα. Η μειωμένη αισθητικότητα στη γεννητική χώρα και η ανοργασμία μπορεί να αντιμετωπιστούν με θεραπεία διέγερσης μέσω δονήσεων υψηλής συχνότητας και υψηλής έντασης [high-intensity vibrator stimulation].

Όπως και με άλλες καταστάσεις που αφορούν προσβολή του άνω κινητικού νευρώνα, η ΠΣ συχνά προκαλεί χαρακτηριστικές μεταβολές στη μηχανική της βάδισης, όπως το σύρσιμο των δακτύλων, δρεπανισμό του κάτω άκρου [circumduction], μεταβολή του ευθειασμού των ισχίων (προκειμένου να εκτελεστεί η φάση εναιώρησης λόγω μειωμένης ικανότητας ραχιαίας κάμψης του άκρου ποδός), ανεπάρκεια έναρξης του βήματος λόγω δυσλειτουργίας των καμπτήρων του μηρού και υπερέκταση του γόνατος (ανάκυρτο γόνατο) με συνοδό άλγος στην άρθρωση του γόνατος. Το σύρσιμο των δακτύλων στα πλαίσια πυραμιδικής δυσλειτουργίας της βάδισης σχετίζεται με μια αναντιστοιχία δράσης μεταξύ αγωνιστών και ανταγωνιστών που αφορά τον πρόσθιο κνημιαίο και το και το μακρό και βραχύ περονιαίο (έξω στροφή του άκρου ποδός) και τους μύες του οπίσθιου διαμερίσματος της γαστροκνημίας (γαστροκνήμιος και οπίσθιος κνημιαίος, που κάνουν κάμψη του πέλματος και έσω στροφή του άκρου ποδός). Η χρόνια πυραμιδική μυϊκή αδυναμία οδηγεί σε βράχυνση του αχιλλείου τένοντα και τελικά σε αυξημένη αντίσταση και αυξημένη ανάγκη έργου προκειμένου ο πρόσθιος κνημιαίος να επιτελέσει το έργο του κατά τη διάρκεια της φάσης εναιώρησης του άκρου και της ραχιαίας κάμψης (έκτασης). Οι σχετιζόμενες με την ΠΣ μεταβολές στη μηχανική της βάδισης έχουν επιπτώσεις για την ασφάλεια κατά τη βάδιση, αλλά και για τη διατήρηση της σωματικής ενέργειας. Η παραπομπή σε φυσικοθεραπευτή ή φυσίατρο ενδείκνυνται για ασθενείς με ΠΣ που παρουσιάζουν διαταραχές της φάσης εναιώρησης. Τα ορθωτικά μέτρα της ποδοκνημικής άρθρωσης βοηθούν στη ραχιαία κάμψη και βελτιώνουν τη μηχανική της φάσης εναιώρησης, τη θέση των ισχίων και το ανάκυρτο γόνατο, βελτιώνοντας την ασφάλεια και τη διατήρηση ενέργειας.

Εάν είναι προέχοντα, τα σημεία πυραμιδικής δυσλειτουργίας στην ΠΣ συσχετίζονται ισχυρά με δυσλειτουργία και του ουροποιογεννητικού συστήματος και ιδίως με νευρογενή κύστη. Το ενδομυελικό ανατομικό κύκλωμα για τη λειτουργία του κάτω άκρου βρίσκεται ακριβώς ραχιαία του αντίστοιχου κυκλώματος για το ουροποιογεννητικό σύστημα. Επομένως, η σπαστικότητα των κάτω άκρων συχνά συνδυάζεται με επιτακτικότητα της ούρησης και άλλα χαρακτηριστικά μιας δυσλειτουργίας στα πλαίσια μιας νευρογενούς κύστης. Παρομοίως, η επιτακτικότητα της ούρησης, η συχνουρία και η ακράτεια λόγω επιτακτικότητας, συχνά πυροδοτούν μια τονική ή φασική σπαστικότητα με ανάδρομο τρόπο. Η επίγνωση αυτής της στενής παθοφυσιολογικής σχέσης έχει σημαντικές συνέπειες για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που θα επιλεχθούν. Η σπαστικότητα στην ΠΣ μπορεί να διακριθεί σε τονική (αντίσταση στην κίνηση που εξαρτάται από το ρυθμό της) και φασική (τιναγμοειδείς κινήσεις και σπασμοί). Η τελευταία τείνει να είναι πιο εμφανής κατά τη βραδινές ώρες, κατά την ύπτια θέση και κατά την προσπάθεια του ασθενούς να κοιμηθεί. Η αλλαντική τοξίνη αποτελεί σημαντικό βοηθητικό θεραπευτικό παράγοντα για τη μείωση της εστιακής σπαστικότητας προκειμένου να επιτευχθεί κίνηση των κάτω άκρων. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με σημαντική σπαστικότητα στην περιοχή της γαστροκνημίας μπορεί να ωφεληθούν από εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης, ώστε ο άκρος πόδας να κινητοποιηθεί και να γίνει περισσότερο κατάλληλος για τα ορθωτικά μέτρα που θα ληφθούν.

Η πολλαπλή σκλήρυνση συσχετίζεται με ποικιλία διαταραχών κινητικότητας εξωπυραμιδικού τύπου, συμπεριλαμβανομένου του τρόμου εκ του ερυθρού πυρήνα [rubral tremor], της ημιαταξίας, του ημίσπασμου του προσώπου, της μυοκυμίας του προσώπου και των εστια-

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:30 PM Page 134

Seminars in Neurology
VOLUME 30, NUMBER 1, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010

κών δυστονιών, αν και τα παραπάνω σπάνια αποτελούν συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται η ΠΣ.

Το νευροπαθητικό άλγος μπορεί να συσχετίζεται με τις πλάκες της ΠΣ που εντοπίζονται σε οποιαδήποτε μοίρα των αισθητικών οδών. Η νευραλγία του τριδύμου είναι πολύ πιο συχνή στην ΠΣ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Το άλγος αυτό, όπως και οι άλλες μορφές νευροπαθητικού άλγους, αντιμετωπίζεται καλύτερα με αντιεπιληπτικά φάρμακα ή με τα κλασσικά αντικαταθλιπτικά. Αυτά τα φάρμακα έχουν υψηλότερο ποσοστό δραστικότητας σε σχέση με τα ναρκωτικά αναλγητικά και καλύτερο περίγραμμα ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση συχνά υποφέρουν από κατάθλιψη. Αυτή η κατάθλιψη δεν συσχετίζεται απαραίτητα με το βαθμό αναπηρίας και επομένως, μπορεί να υπάρχει συχνά κατάθλιψη σε ασθενείς με ελάχιστη αναπηρία ή και χωρίς αναπηρία. Ο έλεγχος για την ύπαρξης κατάθλιψης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε επίσκεψη και να αντιμετωπίζεται αναλόγως η κατάσταση, εφ' όσον διαγνωστεί. Οι ασθενείς θα πρέπει να κατανοούν ότι αυτό αποτελεί τμήμα της νόσου και όχι απλά συνέπεια των ψυχολογικών ικανοτήτων αντιμετώπισης που διαθέτουν.

ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πολλαπλή σκλήρυνση περιλαμβάνουν τη μακροχρόνια ανοσοτροποποίηση και τη βραχυχρόνια θεραπεία των ώσεων. Όταν χορηγείται θεραπεία σε ασθενή για ένα οξύ απομυελινωτικό σύμβαμα, το πρότυπο θεραπείας είναι η χορήγηση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών υψηλής δόσης, ακολουθούμενη από προοδευτικά μειούμενη δόση από το στόμα. Σε ορισμένους ασθενείς, οι σοβαρές υποτροπές θα χρειαστούν πλασμαφαίρεση. [7] Τα περισσότερα απομυελινωτικά συμβάματα που σχετίζονται με τη ΝΜΟ απαιτούν κορτικοστεροειδή και πλασμαφαίρεση και ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει μάλλον να λογαριάζεται ως πρώτη επιλογή.

Αναφορικά με τη μακροχρόνια ανοσοτροποποίηση, στις ΗΠΑ είναι εγκεκριμένες 6 μορφές θεραπείας για την υποτροποπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Η οξική γλατιραμέρη, δύο ιντερφερόνες β-1a (λόγω δύο δοσολογικών σχημάτων), η ιντερφερόνη β-1b, η ναταλιζουμάμπη και η μιτοξανδρόνη, φάρμακα που είναι εγκεκριμένα αλλά ποικίλουν ως προς τη δραστικότητα και την οδό χορήγησης. Δεδομένων των τρεχόντων δεδομένων σχετικά με τη δραστικότητα και την ασφάλεια, ως θεραπεία πρώτης γραμμής στους περισσότερους ασθενείς θα επιλεγεί κάποιο από τα ενέσιμα φάρμακα. Οι διαφορές μεταξύ των ενέσιμων φαρμάκων αποκτούν νόημα όταν υπάρχουν ζητήματα ανοχής, αλλά όταν το ζήτημα είναι η αντίληψη έλλειψης δραστικότητας, θα πρέπει να λογαριάζεται η ναταλιζουμάμπη. Αν και η ναταλιζουμάμπη συνοδεύεται από σχετικά αυξημένες ανησυχίες ως προς την ασφάλειά της (σε σύγκριση με τα ενέσιμα φάρμακα), έχει μεγαλύτερη δραστικότητα, η οποία είναι απαραίτητη σε πολλούς ασθενείς ώστε να προληφθεί η ανικανότητα.

Συχνά, οι ασθενείς μπορεί να αλλάξουν πρόωρα θεραπεία από κάποιο ενέσιμο φάρμακο, εξ αιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι συχνό για ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με ιντερφερόνη να εμφανίζουν γριπώδη συμπτώματα κατά τις 24 ώρες μετά από την έγχυση, αλλά αυτά μπορεί να προληφθούν όταν λαμβάνεται μια προφύλαξη πριν από την ένεση. Στις επιλογές της προφύλαξης περιλαμβάνεται η παρακεταμόλη, η ιβουπροφένη, η ναπροξένη, η ινδομεθακίνη και η δεξαμεθαζόνη. Όταν ο ασθενής δεν απαντήσει καλά σε αυτές τις παρεμβάσεις, ο νευρολόγος θα πρέπει να κλιμακώσει τη δόση της προφυλακτικής αγωγής μέχρι του βαθμού στον οποίο αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η οξική γλατιραμέρη δεν συνοδεύεται από γριπώδη συμπτώματα. Ωστόσο, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αντιδράσεις στη θέση ένεσης που περιλαμβάνουν ερυθρότητα και οίδημα. Ορισμένες από αυτές μπορεί να αποφευχθούν, αλλά συχνά, όταν είναι σοβαρές, οφείλονται σε κακή τεχνική της ένεσης. Προσοχή θα πρέπει να επιδεικνύεται ώστε ο ασθενής να συμβουλεύεται σχετικά με την ανάγκη χρήσης κατάλληλης τεχνικής. Σε αυτή περιλαμβάνεται η αναμονή για την πλήρη εξάτμιση του οινοπνεύματος πριν από την ένεση, η αφαίρεση του καλύμματος της βελόνας με αυτή να κοιτάζει προς τα πάνω (ώστε να αποφευχθεί η προκαταρκτική έγχυση κάποιας ποσότητας φαρμάκου στη βελόνα) και η κατάλληλη ρύθμιση του βάθους όταν χρησιμοποιούνται συσκευές έγχυσης. Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν επίσης άγχος και σπανίως, κρίσεις πανικού.

ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Η οστεοπενία και η οστεοπόρωση είναι συχνές στην ΠΣ. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την προδιάθεση περιλαμβάνουν το λευκό φύλο, γενετικούς παράγοντες, αποφυγή του ήλιου εξ αιτίας της ευαισθησίας στη θερμότητα, έκθεση στα κορτικοστεροειδή, ακινητοποίηση και χρήση αντιεπιληπτικών για συμπτωματική αντιμετώπιση (νευροπαθητικό άλγος, σπαστικότητα, νυχτερινές εφιδρώσεις). Οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση θα πρέπει να υποβάλλονται σε απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας [dual energy X-ray absorptiometry: DEXA] στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης, του ισχίου και του μηριαίου οστού. Η παραπομπή του ασθενούς προς έλεγχο του οστικού μεταβολισμού των μετάλλων ενδείκνυνται σε άτομα με σοβαρή μείωση της βαθμολογίας Τ, που είναι υποδηλωτική μιας επιτάχυνσης της

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:30 PM Page 135

απώλειας οστικού ιστού. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΠΣ παρουσιάζουν έλλειψη της βιταμίνης D. Η βιταμίνη D αξιολογείται μέσω μέτρησης των ολικών επιπέδων της, συμπεριλαμβανομένης της 25-υδροξυ- μορφής της D2 (εργοκαλσιφερόλη) και της D3 μορφής (χοληκαλσιφερόλη). Αν και η 1,25-υδροξυ- μορφές είναι οι ενεργές μορφές της βιταμίνης D, τα επίπεδα αυτών των μορίων ποικίλουν έντονα και υπόκεινται σε συνεχή παλίνδρομο ρύθμιση. Τα επίπεδα - στόχος για την ολική βιταμίνη D θα πρέπει να είναι τα 60 έως 80 mg / ml. Τα συμπληρώματα μπορεί να περιέχουν D2 ή D3, ωστόσο η τελευταία είναι πιο ισχυρή και θεωρείται ότι είναι πιο δραστική για την αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D. [8] Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι οι συγκεκριμένη μεταβολίτες της βιταμίνης D3 έχουν ωφέλιμες δράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, κάτι που μπορεί να μην σχετίζεται με τους μεταβολίτες της βιταμίνης D2.

Η εγκυμοσύνη έχει έντονα ευνοϊκή δράση (αναφορικά με τη μείωση των ώσεων) στις πάσχουσες από ΠΣ. Υπολογίζεται ότι κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης υπάρχει μείωση του ρυθμού ώσεων κατά 70%. Ωστόσο, μετά τον τοκετό υπάρχει μια αντίστοιχη αύξηση. Παραμένει άγνωστο το κατά πόσο αυτό σχετίζεται με ορμονικές μεταβολές μετά την κύηση ή με μεταβολές στο μεταβολισμό της βιταμίνης D.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΟΥ

Multiple sclerosis (MS) affects more than 500,000 Americans, and it is commonly on the differential diagnosis associated with patient referrals to neurology offices. Diagnostically, there are several nuances to the established criteria. Understanding the usefulness of various tests and the potential diagnoses that can cause false-positives is critical when evaluating patients for possible MS. Furthermore, recognizing various possible mimics in given situations will help practitioners avoid unnecessary treatment of patients. Once diagnosed, MS patients have a multitude of possible symptoms that they can experience, and rely on their neurologists to have an understanding of the potential interventions. Finally, there are various therapies currently available for disease modification. Developing a reasonable treatment algorithm that can be applied to patients is important when presenting patients with the various options. This article summarizes some of the pearls and pitfalls associated with the evaluation and management of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. Neurology 1997;48(1):74–80
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005;58(6):840–846
3. Comi G. Clinically isolated syndrome: the rationale for early treatment. Nat Clin Pract Neurol 2008;4(5):234–235
4. Goodin DS, Bates D. Treatment of early multiple sclerosis: the value of treatment initiation after a first clinical episode. Mult Scler 2009; September 8 (Epub ahead of print)
5. Hintzen RQ, Giovannoni G. CSF analysis in suspected MS: do bands aid? Neurology 2008;70(13 Pt 2):1059–1060
6. Davis SL, Frohman TC, Crandall CG, et al. Modeling Uhthoff's phenomenon in MS patients with internuclear ophthalmoparesis. Neurology 2008;70(13 Pt 2):1098–1106
7. Keegan M, Ko§nig F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. Lancet 2005;366(9485):579–582
8. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(11):5387–5391

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:30 PM Page 136

Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντων

Once-daily*

zonegran®

zonisamide

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Σκληρό καψάκια Zonegran 25 mg, Σκληρό καψάκια Zonegran 50 mg, Σκληρό καψάκι Zonegran 100 mg. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε σκληρό καψάκι Zonegran περιέχει 25 mg ζονισαμίδης. Κάθε σκληρό καψάκι Zonegran περιέχει 50 mg ζονισαμίδης. Κάθε σκληρό καψάκιο Zonegran περιέχει 100 mg ζονισαμίδης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόσεων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Σκληρό Καψάκιο. Λευκό αδιαφανές κυρίως μέρος και λευκό αδιαφανές κάλυμμα με το λογότυπο και την επιγραφή «ZONEGRAN 25» με μαύρα γράμματα. Λευκό αδιαφανές κυρίως μέρος και γκρίζο αδιαφανές κάλυμμα με το λογότυπο και την επιγραφή «ZONEGRAN 50» με μαύρα γράμματα. Λευκό αδιαφανές κυρίως μέρος και κόκκινο αδιαφανές κάλυμμα με το λογότυπο και την επιγραφή «ZONEGRAN 100» με μαύρα γράμματα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Zonegran ενδείκνυται ως πρόσθετη θεραπεία στην αντιμετώπιση εντόπιων κρίσεων σε ασθενείς με επιληψία, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Το σκληρό καψάκια Zonegran είναι για από του στόματος χρήση. Ενήλικες Το Zonegran πρέπει να προστίθεται σε υπάρχουσα θεραπεία και η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτείται με βάση την κλινική δράση. Δόσεις από 300 mg ως 500 mg την ημέρα αποδείχθηκαν αποτελεσματικές, μολονότι μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που δεν παίρνουν παρόγοντες επαγωγής του CYP3A4, μπορεί να ανταποκρίθούν σε χαμηλότερες δόσεις. Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση είναι 50 mg σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Μετά από μια εβδομάδα, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 100 mg ημερησίως και στη συνέχεια η δόση μπορεί να αυξάνεται ανά εβδομαδιαία διαστήματα, μέχρι και κατά 100 mg την εβδομάδα. Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν παράγοντες επαγωγής του CYP3A4 θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης ανά διάστημα δύο εβδομάδων (βλ. Παράγραφο 4.5). Το Zonegran μπορεί να χορηγείται μία ή δύο φορές ημερησίως μετά τη χάση τιτλοδότησης. Ηλικιωμένα άτομα Θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς καθότι οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Zonegran σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένες. Στη συναγογράφηση θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη το προφίλ ασφάλειας του Zonegran (βλ. Παράγραφο 4.8). Παιδιά και έφηβοι Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν αποδειχθεί. Συνεπώς, η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δε συνιστάται. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία Θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία, καθότι οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένες και πιθανό να απαιτηθεί βραδύτερη τιτλοδότηση του Zonegran. Επειδή η ζονισαμίδη και οι μεταβολίτες της εκκρίνονται από τα νεφρά, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της σε ασθενείς που παρουσιάζουν σξεία νεφρική ανεπάρκεια ή στους οποίους παρατηρείται κλινικώς σημαντική σταθερή αύξηση της κρεατινίνης ορού. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική κάθαρση εφάπαξ δόσεων ζονισαμίδης συσχετίστηκε θετικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Η AUC πλάσματος της ζονισαμίδης αυξήθηκε κατά 35% σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης ‹ 20 ml/min. Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Η χρήση σε ασθενείς με μείωση της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δε συνιστάται. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με ήπιες έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, και πιθανό να απαιτηθεί βραδύτερη τιτλοδότηση του Zonegran. Επίδραση της τροφής Το Zonegran μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς το φαγητό (βλ. Παράγραφο 5.2). Απόσυρση του Zonegran Εάν χρειάζεται να διακόψετε την αγωγή με Zonegran, τότε αυτό θα πρέπει να γίνει σταδιακά. Σε κλινικές μελέτες, έγιναν μειώσεις της τάξης των 100 mg ανά εβδομαδιαία διαστήματα ταυτόχρονα με τη ρύθμιση των δόσεων άλλων αντι-επιληπτικών φαρμάκων. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη ζονισαμίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή στις συνδρομαγείδες. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Παρουσιάζονται σαβαρά εξενθήματα σε σχέση με τη θεραπεία με Zonegran, περιλαμβανομένων και περισταταικών συνδρόμου Stevens-Johnson.** Θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του Zonegran σε ασθενείς που παρουσιάζουν ένα ανεξήγητο εξάνθημα. Όλοι οι ασθενείς που αναπτύσσουν εξάνθημα ενώ παίρνουν Zonegran πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, και να ασκείται επιμελέστερη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που παίρνουν συντρόκεντες αντι-επιληπτικούς παράγοντες οι οποίοι μπορεί ανεξάρτητα να προκαλέσουν δερματικά εξανθήματα. Σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική, η διακοπή της κορήγησης του Zonegran σε ασθενείς με επιληψία πρέπει να επιτευχθεί με σταδιακή μείωση της δοσολογίας, έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα επιληπτικών σπασμών κατά την απόσυρση. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την απόσυρση συγκαγογούμενων αντι-επιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων αρού επιτευχθεί έλεγχος των σπασμών με το Zonegran ως πρόσθετη αγωγή, έτσι ώστε να επιτευχθεί μονοθεραπεία με το Zonegran. Συνεπώς, η απόσυρση της συνρέουσας κορήγησης αντι-επιληπτικών φαρμάκων πρέπει να γίνει με προσοχή. Το Zonegran είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης, το οποίο περιέχει μια ομάδα σουλφοναμίδης. Στις σοβαρές ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομάδα σουλφοναμίδων περιλαμβάνονται εξάνθημα, αλλεργική αντίδραση και μείζονες αιματολογικές διαταραχές καθώς και απλαστική αναμία που πολύ σπάνια μπορεί να είναι θανατηφόρες. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ακοκκιοκυτάρωσης, θρομβοκυτοπενίας, λευκοπενίας, απλαστικής αναμίας, πανκυτοπενίας και λευκοκυττάρωσης. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για την αξιολόγηση της σχέσης, είτε υπάρχει, μεταξύ δόσης και διάρκειας θεραπείας και αυτών των συμβάντων. Σε ορκετές ενδείξεις έχουν αναφερθεί αυτοκτονικές ιδεασμοί και συμπεριφορά σε ασθενείς στους οποίους κορηγούνται αντι-επιληπτικοί παράγοντες. Μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών αντι-επιληπτικών φαρμάκων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (placebo) έχει επίσης δείξει μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και το διαθέσιμο στοιχείο δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για το Zonegran. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς και να μελετάται το ενδεχόμενο κορήγησης της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή στους ασθενείς (και στα άτομα που τους φροντίζουν) να ζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς. Παρατηρήθηκαν νεφρολίθοι σε ασθενείς στους οποίους κορηγήθηκε αγωγή με Zonegran. Το Zonegran θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για νεφρολιθίαση, συμπεριλαμβανομένου προηγούμενου σκηματισμού λίθων, κατρικό ιστορικό νεφρολιθίασης και υπερροδετεσιουρία. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σκηματισμού νεφρολίθων και συναφών σημείων και σμπτωμάτων όπως κωλικό του νεφρού, άλγος στα νεφρά ή πόνο στα πλευρά. Επιπρόσθετα, ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα που σχετίζονται με νεφρολιθίαση μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Η αύξηση της πρόσληψης υγρών και της παραγωγής ούρων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου σκηματισμού λίθων, ιδιαίτερα στους ασθενείς με προδιάθεση σε παράγοντες κινδύνου.Το Zonegran θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς στους οποίους κορηγείται συντρέχουσα θεραπεία με αναστολείς της ανθρακικής ανυδράσης, όπως το topiramate, καθόσο μπορούν ενεργοποιήσουν τον σχηματισμό νεφρολίθων. Το σκληρό καψάκια Zonegran 100 mg περιέχουν μια κίτρινη χρωστική ουσία που ονομάζεται κίτρινο sunset FCF (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg. Συνεπώς αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Το Zonegran μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους. Εάν ένας ασθενής χάνει βάρος ή είναι ανεπαρκώς βάρους ενώ παίρνει αυτό το φάρμακο, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο κορήγησης διατροφικού συμπληρώματος ή αύξησης της πρόσληψης τροφής. Εάν επέλθει σημαντική ανοπθύμητη απώλεια βάρους, θα πρέπει να μελετηθεί η διακοπή της κορήγησης του Zonegran. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Επίδραση του Zonegran στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 Μελέτες in vitro με χρήση μικροσωμάτων ανθρώπινου ήπατος έδειξαν καθόλου ή μικρή («25%) αναστολή των ισοενζύμων 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4 του κυτοχρώματος P450 σε επίπεδα ζονισαμίδης περίπου δπλάσια ή μεγαλύτερα από τις κλινικώς αναφερείς ελεύθερες συγκεντρώσεις ορού. Συνεπώς, το Zonegran δεν αναμένεται να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω μηχανισμών με τη διαμεσολάβηση του κυτοχρώματος P450, όπως καταδείκτηκε για την καρβαμαζπίνη, τη φαινυτοΐνη, την αιθυνιλοιστραδιόλη και τη δεσογεστρέλη in vivo. Πιθανότητα το Zonegran να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα Ανα-επιληπτικά φάρμακα Σε επιληπτικούς ασθενείς, η κορήγηση του Zonegran σε σταθερή κατάσταση δεν οδήγησε σε κλινικώς συναρείς φαρμακοκινητικές επιδράσεις στην καρβαμαζπίνη, τη λαμοτριγίνη, τη φαινυτοΐνη ή το βαλπροϊκό νάτριο. Αντιαλληπτικό κόπο Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, η κορήγηση του Zonegran σε σταθερή κατάσταση δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις ορού αιθυνιλοιστραδιόλης ή νορεθιστερώνης σε συνδυασμένο αντισυλληπτικό κόπι. Αναστολείς της ανθρακικής ανυδράσης Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να αποκλειστούν πιθανές φαρμακολογικά αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της ανθρακικής ανυδράσης όπως είναι το topiramate. Υπόστρωμα P-gp Μια μελέτη in vitro δείχνει ότι η ζονισαμίδη είναι ένας ασθενής αναστολέας του P-gp (MDR1) με IC_{50} 267 μmol/l, και υπάρχει η θεωρητική πιθανότητα ότι η ζονισαμίδη επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των φαρμάκων τα οποία είναι υποστρώματα του P-gp. Συνιστάται προσοχή όταν έχουν ή σημειά η κορήγηση θεραπείας με ζονισαμίδη ή όταν αλλάζει η δόση ζονισαμίδης σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης φάρμακα τα οποία είναι υποστρώματα P-gp (π.χ. διγοξίνη, κινδίνη). Δυνητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το Zonegran Σε κλινικές μελέτες η συγκορήγηση της λαμοτριγίνης δεν είχε εμφανή επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζονισαμίδης. Ο συνδυασμός του Zonegran με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε ουρολιθίαση μπορεί να ενισχύσει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρολίθων, συναντώ η συγκορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να αποφεύγεται. Η ζονισαμίδη μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP3A4 (αναγωγική σκίαση), καθώς και από τη N-ακετυλ-τρανσφεράσες με συνδυασμό με το γλυκουρονικό οξύ. Συνεπώς, ουσίες οι οποίες επάγουν ή αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να επηρεάσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζονισαμίδης: - Επαγωγή ενζύμων: Η έκθεση στη ζονισαμίδη είναι καμηλότερη σε επιληπτικούς ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες επαγωγής του ενζύμου CYP3A4 όπως είναι η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζπίνη και η φαινοβαρβιτόνη. Αυτές οι επιδράσεις ενδεχομένως να μην έχουν κλινική σημασία όταν το Zonegran προστίθεται σε ισριτάμενη θεραπεία. Ωστόσο, μπορεί να επιθέσουν αλλαγές στις συγκεντρώσεις της ζονισαμίδης εάν αποσυρθεί η κορήγηση, ρυθμιστεί η δοσολογία ή ξεκινήσει η κορήγηση αντρέχουσας αγωγής επαγωγέων του CYP3A4 αντι-επιληπτικών ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, και πιθανό να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας του Zonegran. Η μεγαλύτερη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του ενζύμου CYP3A4. Εάν είναι απαραίτητη η συγκορήγηση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η δόση του Zonegran και άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 θα ρυθμίζεται σε είναι αναγκαίο. - Αναστολή του CYP3A4: Με βάση τα κλινικά στοιχεία, γνωστοί ειδικοί και μη-ειδικοί αναστολείς του CYP3A4 φαίνεται να μην έχουν οποιαδήποτε κλινικώς συναρή επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους έκθεσης στη ζονισαμίδη. Η κορήγηση δοσολογίας σε σταθερή κατάσταση είτε κετοκοναζόλης (400 mg/ημέρα) είτε σιμετιδίνης (1200 mg/ημέρα) δεν είχε καμία κλινικώς συναρή επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες εφάπαξ δόσης ζονισαμίδης κορηγούμενης σε υγιή άτομα. Συνεπώς, η τροποποίηση της δοσολογίας του Zonegran δε θα πρέπει να είναι αναγκαία όταν συγκορηγείται με γνωστούς αναστολείς του ενζύμου CYP3A4. **4.6 Κύηση και γαλουχία** Το Zonegran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο, κατά την άποψη του γιατρού, και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο στο έμβρυο. Η ανάγκη αντι-επιληπτικής φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες. Εάν συνταγογραφηθεί το Zonegran, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση. Συμβουλές από ειδικό πρέπει να παρέχονται σε γυναίκες που ενδέκεται να μείνουν έγκυες προκειμένου να μελετηθεί η βέλτιστη θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης. Πρέπει να παρέχονται συμβουλές από ειδικούς σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις του Zonegran στο έμβρυο και θα πρέπει να αυξπηθεί με την ασθενή η σχέση κινδυνου/ωφελειών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών αυξάνεται κατά ένα παράγοντα 2 π 3 στους απογόνους μητέρων στις οποίες κορηγήθηκε αντι-επιληπτική φάρμακο. Οι πιο συνιά αναφερθείσες συγγενείς ανωμαλίες είναι λαγόχειλο, καρδιαγγειακές δυσπορίες και ανώμαλη ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα. Η κορήγηση πολλαπλών αντι-επιληπτικών θεραπειών μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσμορίων παρά η μονοθεραπεία. Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέσα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια θεραπείας με Zonegran και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Zonegran σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε Παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος στους ανθρώπους είναι άγνωστος. Δεν πρέπει να γίνει απότομη διακοπή οποιασδήποτε αντι-επιληπτικής θεραπείας καθότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνιση επιληπτικών σπασμών με σοβαρές επιπτώσεις τόσο στη μητέρα όσο και στο παιδί. Η ζονισαμίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα είναι παρόμοιες με το μητρικό πλάσμα. Πρέπει να ληφθεί μια απόφαση ως προς το αν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα υπάρχει διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με Zonegran. Λόγω του μεγάλου χρόνου κατακράτησης της ζονισαμίδης στον οργανισμό, ο θηλασμός δεν πρέπει να επαναρχίσει εάν δεν περάσει ένας μήνας από τη συμπλήρωση της θεραπείας με Zonegran. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και κειρισμού μηχανών** Μερικοί ασθενείς μπορεί να αισθανθούν υπνηλία ή δυσκολία στη συγκέντρωση, ιδιαίτερα νωρίς στην αρχή της θεραπείας ή μετά από μια αύξηση της δόσης. Οι ασθενείς πρέπει να ασκούν ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων που απαιτούν υψηλό βαθμό επαγρύνησης, π.χ. οδήγηση ή κειρισμό μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Το Zonegran κορηγήθηκε σε πέρον των 1200 ασθενών σε κλινικές μελέτες, από τους οποίους περισσότεροι από 400 έλαβαν Zonegran για τουλάχιστον 1 χρόνο. Επιπρόσθετα, υπάρχει εκτεταμένη εμπειρία με τη χρήση της ζονισαμίδης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά στην Ιαπωνία από το 1989 και στις ΗΠΑ από το 2000. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το Zonegran είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης, το οποίο περιέχει μια ομάδα σουλφοναμίδης. Στις σοβαρές ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομάδα σουλφοναμίδων περιλαμβάνονται εξάνθημα, αλλεργική αντίδραση και μείζονες αιματολογικές διαταραχές καθώς και απλαστική αναμία που πολύ σπάνια μπορεί να είναι θανατηφόρες (βλ. Παράγραφο 4.4). Οι πιο συνιές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες μελέτες πρόσθετης θεραπείας ήταν υπνηλία, ζάλη και ανορεξία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Zonegran και που προέκυψαν στις κλινικές μελέτες και έλεγχο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Η συνχότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζεται σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

Πολύ συνιές	≥ 1/10
Συνιές	≥ 1/100 ‹ 1/10
Όχι συνιές	≥ 1/1.000 ‹ 1/100
Σπάνιες	≥ 1/10.000 ‹ 1/1.000
Πολύ σπάνιες	≥ 1/10.000 συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών

Κατηγορία οργάνου συστήματος (ορολογία της συνθήκης MedDRA)	Πολύ συνιές	Συνιές	Όχι συνιές	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις & παρασιτώσεις			Πνευμονία Ουρολοίμωξη	
Διαταραχές του αιμοποιητικού & του λεμφικού συστήματος		Εκκύμωση (Αιμορραγική κηλίδα)		Ακοκκιοκυτταραιμία Απλαστική αναιμία Λευκοκυττάρωση Λευκοπενία Λεμφοδενοπάθεια Πανκυτταροπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		
Διαταραχές του μεταβολισμού & της θρέψης	Ανορεξία		Υποκαλιαιμία	Μεταβολική οξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διέγερση Ευερεθιστότητα Συγκυτική κατάσταση Κατάθλιψη	Συναισθηματική αστάθεια Άγχος Αϊσνία Ψυχωσικές διαταραχές	Θυμός Επιθετικότητα Ιδεασμός αυτοκτονίας Απόπειρα αυτοκτονίας	Ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αταξία Ζάλη Επηρεασμένη μνήμη Υπνηλία	Βραδυψρενία Διαταραχή στην προσοχή Νυσταγμός Παραισθησία Διαταραχή λόγου Τρόμος	Σπασμοί	Αμνησία Κώμα Μεγάλη επιληψία τύπου Grand mal Μυασθενικό σύνδρομο Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο Status epilepticus
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα & του μεσοθωρακίου				Δύσπνοια Πνευμονία από εισρόφηση Διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Διάρροια Δυσπεψία Ναυτία	Έμετος	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος & των χοληφόρων			Χολοκυστίτιδα Χολολιθίαση	Ηπατοκυτταρική βλάβη
Διαταραχές του δέρματος & του υποδορίου ιστού		Εξάνθημα		Ανίδρωση Πολύμορφο ερύθημα Κνησμός Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος & του συνδετικού ιστού				Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών & των ουροφόρων οδών		Νεφρολιθίαση	Λίθος των ουροφόρων οδών	Υδρονέφρωση Νεφρική ανεπάρκεια Μη φυσιολογικό ούρα
Γενικές διαταραχές & καταστάσεις της οδού κορήγησης		Κόπωση Ασθένεια τύπου γρίπης Πυρεξία		
Έρευνες	Μειωμένο διττανθρακικό	Σωματικό βάρος μειωμένο		Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη ουρία αίματος Μη-φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Κακώσεις, δηλητηριάσεις & επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				Θερμοπληξία

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά Αιφνίδιου Θανάτου Άγνωστης Αιτιολογίας σε Ασθενείς με Επιληψία (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients (SUDEP) που έλαβαν Zonegran. Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικές ομάδες πληθυσμού: Η ανοσκόπηση των δεδομένων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά υποδεικνύει ότι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 χρονών ανέφεραν υψηλότερη συνχότητα των παρακάτω συμβαμάτων από το γενικό πληθυσμό: σύνδρομο Stevens-Johnson (S/S) και σύνδρομο Υπερευαισθησίας προκλήθεν από φάρμακο (DIHS). **4.9 Υπερδοσολογία** Υπηρξαν περιστατικά τυχαίας και εκ προθέσεως υπερδοσολογίας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι υπερδοσολογίες ήταν ασυμπτωματικές, διαπέρασε εκεί όπου η έμεση ή η πλύση στομάχου ήταν άμεση. Σε άλλες περιπτώσεις, μετά την υπερδοσολογία ακολουθήσαν συμπτώματα όπως υπνηλία, ναυτία, γαστρίτιδα, κυστιαγός, μυοκλώνος, κώμα, βραδυκαρδία, μειωμένη νεφρική λειτουργία, υπόταση και αναπνευστική καταστολή. Υψηλή συγκέντρωση ζονισαμίδης πλάσματος σε ασθενείς που λαμβάνουν Zonegran και κλονοζπάμη. Ο ασθενής πτων σε κωματώδη κατάσταση και είχε αναπνευστική καταστολή, αλλά ανέπτυξε τη συνείδησή του πέντε μέρες αργότερα και δεν παρουσίασε κανένα επακόλουθο. Αγωγή Δεν υπάρχουν διαθέσιμα αντίδοτα για την υπερδοσολογία με Zonegran. Κατόνν πιθανολογούμενης πρόσφατης υπερδοσολογίας, μπορεί να ενδείκνυται κένωση του στομάχου με πλύση στομάχου ή με την πρόκληση έμετου λαμβάνοντας τις συνήθεις προφυλάξεις προστασίας των αεραγωγών. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα, καθώς και συνιή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και στενή παρακολούθηση. Η ζονισαμίδη έχει μακρά περίοδο ημίζωής και έτσι οι επιδράσεις της πιθανό να εμένουν. Μολονότι η αιμοδίλυση δε μελετήθηκε επίσημα για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, μέλουσ ωστόσο τις συγκεντρώσεις της ζονισαμίδης πλάσματος σε ασθενή με μειωμένη νεφρική λειτουργία και μπορεί να εξετασθεί ως ανιμετώπιση της υπερδοσολογίας εάν ενδείκνυται κλινικώς. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ** Η ζονισαμίδη είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης. Είναι ένα αντι-επιληπτικό φάρμακο με χημική δομή παρόμοια με τις άλλες αντι-επιληπτικούς παράγοντες . **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-επιληπτικά, κωδικός ATC: N03A X15 Έχει καταδειχθεί αποτελεσματικότητα με το Zonegran σε 4 διπλό-τυφλές, ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) μελέτες για περίοδο μέχρι 24 εβδομάδες με κορήγηση είτε μια είτε δύο φορές ημερησίως. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η μέση μείωση της συννότητας των κοινιακών επιληπτικών σπασμών σχετίζεται με τη δόση του Zonegran με σταθερή αποτελεσματικότητα σε δόσεις των 300-500 mg την ημέρα. Η ανοσταιρωδική δραστηριότητα της ζονισαμίδης έχει αξιολογηθεί σε διαφορετικά μοντέλα, σε αρκετά είδη με προκλητούς ή εγγενείς σπασμούς, και η ζονισαμίδη φαίνεται να δρα ως ανα-επιληπτικό ευρέως φάσματος σε αυτά τα μοντέλα. Η ζονισαμίδη αποτρέπει τους μέγιστους σπασμούς που προέρχονται από ηλεκτροσόκ και περιορίζει το εύρος τους, καθώς και τη διάδοσή τους από το φλοιό του εγκεφάλου σε υποφλοιώδεις δομές και καταστέλλει τη δραστηριότητα επιληπτογενών εστιών. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη φαινυτοΐνη και την καρβαμαζπίνη, η ζονισαμίδη ενεργεί κατά προτίμηση σε σπασμούς που ξεκινούν από το φλοιώδη εγκεφάλου. Ο μηχανισμός δράσης της ζονισαμίδης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, αλλά φαίνεται να δρα σε διαύλους ασβεστίου και νατρίου ευαισθησίας στην τάση, και ως εκ τούτου να διακόπτει τη συγχρονισμένη νευρωνική πυροδότηση, μειώνοντας την έκταση των εξόδων των επιληπτικών σπασμών και διακόπτοντας την επακολουθη επιληπτική δράση. Η ζονισαμίδη έχει επίσης μια ρυθμιστική επίδραση στην νευρωνική ανασταλή με τη διαμεσολάβηση του GABA. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Απορρόφηση Η ζονισαμίδη απορροφάται σχεδόν πλήρως μετά την από του στόματος κορήγηση, γενικά φθάνοντας σε μέγιστες συγκεντρώσεις ορού η πλάσματος εντός 2 π 5 ωρών μετά τη κορήγηση της δοσολογίας. Ο μεταβολισμός πρώτης διόδου πιστεύεται ότι είναι μηδαμινός. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται γύρω στο 100%. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής, μολονοτι πιθανό να καθυστερήσουν οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και ορού. Οι τιμές ζονισαμίδης AUC (περιοχές κάτω από την καμπύλη) και C_{max} αυξήθηκαν ανελόν γραμμικά μετά τη κορήγηση εφάπαξ δόσεις πάνω από το δοσολογικό φάσμα των 100-800 mg και μετά τη κορήγηση πολλαπλών δόσεων πάνω από το δοσολογικό φάσμα των 100-400 mg μια φορά ημερησίως. Η αύξηση σε σταθερή κατάσταση πτει εληφρώς μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συσσώρευση σχετικά με την εφάπαξ δοσολογία. Κατανομή Η ζονισαμίδη δεσμεύεται κατά 40 - 50 % στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος, και οι μελέτες in vitro δείχνουν ότι αυτό δεν επηρεάζεται από την παρουσία διαφόρων ανα-επιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (δηλ. φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτόνη, καρβαμαζπίνη και βαλπροϊκό νάτριο). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι κάπου 1,1 – 1,7 l/kg στους ενήλικες που δείνουν ότι η ζονισαμίδη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Οι ανάλογες ερυθροκυττάρων/πλάσματος είναι κάπου 15 σε καμηλές συγκεντρώσεις και κάπου 3 σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Μεταβολισμός Η ζονισαμίδη μεταβολίζεται κυρίως μέσω της

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Betaferon 250 μg/ml, σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα-1b* 250 μg (8,0 εκατομ. IU) ανά ml, μετά την ανασύσταση. Το Betaferon περιέχει 300 μg (9,6 εκατομ. IU) ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης βήτα-1b ανά φιαλίδιο. Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Στείρα λευκή έως υπόλευκη σκόνη. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:** ***4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:*** Το Betaferon ενδείκνυται για τη θεραπεία • ασθενών με ένα και μόνο απομυελινωτικό συμβάν με ενεργή φλεγμονώδη διαδικασία, εφόσον είναι αρκούντως βαρύ, ώστε να χρήζει θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή, εφόσον έχουν αποκλειστεί εναλλακτικές διαγνώσεις, και εφόσον κρίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά βέβαιης πολλαπλής σκλήρυνσης (βλ. παράγραφο 5.1), • ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση με δύο ή περισσότερες υποτροπές εντός των τελευταίων δύο ετών. • ασθενών με δευτερογενή προϊούσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης με ενεργή νόσο, η οποία αποδεικνύεται από υποτροπές. ***4.3 Αντενδείξεις:*** • Εναρξη της θεραπείας κατά την κύηση (βλέπε παράγραφο 4.6 «Κύηση και γαλουχία»). • Ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στη φυσική ή στην ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα, στην ανθρώπινη λευκωματίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. • Ασθενείς με παρούσα βαρειά κατάθλιψη ή/και αυτοκτονικό ιδεασμό (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). • Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.4, 4.5 και 4.8). ***4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:*** Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Η χορήγηση κυτοκινών σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μονοκλωνική γαμμαπάθεια έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση συνδρόμου συστηματικής τριχοειδικής διαφυγής, με συμπτώματα παρεμφερή της καταπληξίας (shock) και θανατηφόρο έκβαση. Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε παγκρεατίτιδα με τη χρήση του Betaferon, συχνά συσχετιζόμενη με υπερτριγλυκεριδαιμία. Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Το Betaferon πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσες ή παρούσες καταθλιπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε αυτούς με προηγηθέντα αυτοκτονικό ιδεασμό (βλέπε παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο αυτοκτονικός ιδεασμός εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, καθώς και σε συσχέτιση με τη χρήση ιντερφερονών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Betaferon πρέπει να συμβουλεύονται να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε συμπτώματα κατάθλιψης ή/και αυτοκτονικού ιδεασμού στο θεράποντα γιατρό τους. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν κατάθλιψη πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Betaferon και να τους χορηγείται η κατάλληλη αγωγή. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο της διακοπής της αγωγής με Betaferon (βλέπε επίσης παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.8).Το Betaferon πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, σε εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα, ιδιαίτερα εάν η επιληψία δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8). Αυτό το προϊόν περιέχει ανθρώπινη λευκωματίνη, και συνεπώς δυνητικά εμπεριέχει κίνδυνο μετάδοσης ιογενών νόσων. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μετάδοσης της νόσου Creutzfeld-Jacob (CJD). Εργαστηριακός έλεγχος: Συνιστώνται τακτικοί έλεγχοι της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα, σε ασθενείς με ιστορικό δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς ή όπου ενδείκνυται κλινικά. Εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται κανονικά για την παρακολούθηση ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, συνιστάται πλήρες αιμοδιάγραμμα και λευκοκυτταρικός τύπος, μέτρηση των αιμοπεταλίων και βιοχημικές αναλύσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. AST (SGOT), ALT (SGPT) και γ-GT), πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με το Betaferon, καθώς και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και στη συνέχεια περιοδικά, εφόσον δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα. Σε ασθενείς με αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία (απόλυτη ή σε οποιονδήποτε συνδυασμό) πιθανώς να απαιτείται εντατικότερη παρακολούθηση με πλήρη αιμοδιαγράμματα, με λευκοκυτταρικό τύπο και μετρήσεις των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν ουδετεροπενία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εκδήλωσης πυρετού ή λοίμωξης. Έχει αναφερθεί θρομβοπενία, με σημαντικές μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με ασθενείς που ελάμβαναν Betaferon παρατηρήθηκε πολύ συχνά ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού, που στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπια και παροδική. Οπως και με άλλες β-ιντερφερόνες, σοβαρή ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων ηπατικής ανεπάρκειας, σπάνια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν Betaferon. Τα πιο σοβαρά συμβάματα εμφανίστηκαν συχνά σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε άλλα φάρμακα ή ουσίες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατοτοξικότητα ή λόγω συνυπαρχουσών παθήσεων (μεταστατική κακοήθης νόσος, σοβαρή λοίμωξη και σήψη, κατάχρηση οινοπνεύματος). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης. Εάν ο ασθενής εμφανίσει αυξημένες τιμές των τρανσαμινασών στον ορό, τότε θα πρέπει να τεθεί υπό στενή παρακολούθηση και διερεύνηση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της χορήγησης του Betaferon, εάν τα επίπεδα αυξάνονται σημαντικά ή εάν συσχετίζονται με κλινικά συμπτώματα όπως ίκτερος. Εάν δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ηπατικής βλάβης και αφού οι τιμές των ηπατικών ενζύμων επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα, τότε μπορεί να ληφθεί υπόψη η επαναχορήγηση του φαρμάκου με τη δέουσα παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: Η χορήγηση ιντερφερόνης βήτα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να γίνεται με προσοχή και υπό στενή παρακολούθηση. Καρδιακές διαταραχές: Πρέπει επίσης να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο ή αρρυθμία, πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την επιδείνωση της καρδιακής τους κατάστασης, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας με Betaferon. Ενώ το Betaferon δεν έχει γνωστή άμεση καρδιακή τοξικότητα, τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τις ιντερφερόνες βήτα μπορεί να έχουν στρεσσογόνο επίδραση σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο. Κατά τη διάρκεια της φαρμακοεπαγρύπνησης, αναφέρθηκε πολύ σπάνια επιδείνωση της καρδιακής κατάστασης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο, η οποία συσχετίστηκε προς στιγμήν με την έναρξη της θεραπείας με Betaferon. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας: Εάν παρουσιαστεί μυοκαρδιοπάθεια και υπάρξει υποψία συσχέτισης με τη χρήση του Betaferon, τότε η θεραπευτική αγωγή πρέπει να διακοπεί. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις του σημείου χορήγησης: Είναι πιθανό να παρουσιαστούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (σπάνιες, αλλά σοβαρές οξείες αντιδράσεις όπως βρογχόσπασμος, αναφυλαξία και κνίδωση). Εάν οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Betaferon και να χορηγηθεί κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Ασθενείς που λαμβάνουν το Betaferon έχουν αναφέρει εμφάνιση νέκρωσης στο σημείο της ένεσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η νέκρωση μπορεί να επεκταθεί και να συμπεριλαμβάνει και την περιτονία μυών, καθώς και λίπος και μπορεί για το λόγο αυτό να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ουλών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί χειρουργικός καθαρισμός, σπανιότερα μεταμόσχευση του δέρματος και η επούλωση μπορεί να διαρκέσει έως και 6 μήνες. Εάν ο ασθενής εμφανίσει λύση του δέρματος, η οποία μπορεί να συνοδεύεται απο οίδημα ή διαφυγή υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής πρέπει να συμβουλευθεί το γιατρό του πριν συνεχίσει τις ενέσεις με Betaferon. Εάν ο ασθενής παρουσιάσει βλάβη σε περισσότερα σημεία, τότε η χορήγηση του Betaferon πρέπει να διακοπεί έως ότου επουλωθούν τα σημεία αυτά. Ασθενείς που εμφανίζουν νέκρωση σε μεμονωμένα σημεία μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με το Betaferon, με την προϋπόθεση ότι η νέκρωση δεν έχει επεκταθεί κατά πολύ, καθώς σε ορισμένους ασθενείς επουλώθηκαν τα σημεία αυτά ενώ συνέχιζαν τη θεραπευτική αγωγή με το Betaferon. Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στα σημεία της ένεσης, θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε: • να χρησιμοποιούν την άσηπτη τεχνική της ένεσης • να εναλλάσσουν το σημείο της ένεσης σε κάθε δόση. Η επίπτωση των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης μπορεί να μειωθεί με τη χρήση αυτόματου εγχυτή. Στη βασική μελέτη ασθενών με ένα και μόνο κλινικό συμβάν ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης, χρησιμοποιήθηκε αυτόματος εγχυτής στην πλειοψηφία των ασθενών. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης καθώς και νεκρώσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά στη συγκεκριμένη μελέτη από ό,τι στις άλλες βασικές μελέτες. Περιοδικά, ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται όσον αφορά τη διαδικασία χορήγησης με ένεση από τον ίδιο, ειδικά όταν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κάποια από τα σημεία χορήγησης. Ανοσογονικότητα: Όπως με όλες τις πρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, διενεργήθηκε συλλογή δειγμάτων ορού κάθε 3 μήνες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του Betaferon. Σε διάφορες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, ένα ποσοστό μεταξύ 23% και 41% των ασθενών ανέπτυξαν εξουδετερωτική δραστηριότητα προς την ιντερφερόνη βήτα-1b στον ορό, η οποία επιβεβαιώθηκε με τουλάχιστον δύο διαδοχικές θετικές μετρήσεις τίτλων. Από τους ασθενείς αυτούς, σε ένα ποσοστό μεταξύ 43% και 55% παρατηρήθηκε μετατροπή σε σταθερά αρνητική για αντισώματα κατάσταση, (με βάση τα αποτελέσματα από δύο συνεχόμενες αρνητικές τιτλοποιήσεις) κατά τη διάρκεια της επακόλουθης περιόδου παρατήρησης της αντίστοιχης μελέτης. Η ανάπτυξη εξουδετερωτικής δραστηριότητας συνδέεται με μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας μόνο σε σχέση με τη δραστηριότητα της υποτροπής. Ορισμένες αναλύσεις υποδηλώνουν ότι η επίδραση αυτή ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα τίτλων εξουδετερωτικής δραστηριότητας. Στη μελέτη σε ασθενείς με ένα και μόνο κλινικό συμβάν ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης, παρατηρήθηκε εξουδετερωτική δραστηριότητα μετρούμενη κάθε 6 μήνες στις αντίστοιχες επισκέψεις σε ποσοστό μεταξύ 16,5 και 25,2% των ασθενών που λάμβαναν Betaferon. Εξουδετερωτική δραστηριότητα εντοπίστηκε τουλάχιστον μία φορά στο 30% (75) των ασθενών που λάμβαναν Betaferon. Από αυτούς, το 23% (17) επανήλθαν σε αρνητική κατάσταση πριν την ολοκλήρωση της μελέτης. Εντός της χρονικής περιόδου των δύο ετών της μελέτης, η ανάπτυξη εξουδετερωτικής δραστηριότητας δεν συσχετίστηκε με μείωση στην κλινική αποτελεσματικότητα (λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο μέχρι την κλινικά βεβαία πολλαπλή σκλήρυνση (Clinically Definite Multiple Sclerosis - CDMS)). Δεν έχουν ακόμη συσχετιστεί νέες ανεπιθύμητες ενέργειες με την εμφάνιση εξουδετερωτικής δραστηριότητας. Έχει αποδειχτεί in vitro ότι το Betaferon εμφανίζει διασταυρούμενη αντίδραση με την ενδογενή ιντερφερόνη βήτα. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί έρευνες in vivo και η κλινική σημασία του γεγονότος αυτού δεν έχει επιβεβαιωθεί. Έχουν αναφερθεί μόνο σποραδικά και μη οδηγώντας σε συμπεράσματα δεδομένα από ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν εξουδετερωτική δραστηριότητα και οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με Betaferon. Η απόφαση να συνεχιστεί ή να διακοπεί η θεραπεία πρέπει να βασίζεται μάλλον στη δραστηριότητα της κλινικής νόσου παρά στην κατάσταση της εξουδετερωτικής δραστηριότητας. ***4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:*** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σχετίζονται με το Betaferon είναι πιθανό να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, σε ευπαθείς ασθενείς. ***4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:*** • Στην αρχή της αγωγής οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνηθισμένες, αλλά γενικά υποχωρούν με τη συνέχιση της αγωγής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώνονται πιο συχνά είναι το σύμπλεγμα γριπποδών συμπτωμάτων (πυρετός, φρίκια, αρθραλγία, κακουχία, εφίδρωση, κεφαλαλγία ή μυαλγία), τα οποία οφείλονται κυρίως στη φαρμακολογική δράση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρουσιάστηκαν συχνά μετά τη χορήγηση του Betaferon. Ερυθρότητα, οίδημα, αποχρωματισμός, φλεγμονή, πόνος, υπερευαισθησία, νέκρωση, καθώς και μη ειδικές αντιδράσεις συσχετίστηκαν σε σημαντικό βαθμό με τη θεραπεία με 250 μικρογραμμάρια (8 εκατομμύρια IU) Betaferon. Γενικά, συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας με σκοπό την αύξηση της ανοχής στο Betaferon (βλέπε παράγραφο 4.2). Τα γριπώδη συμπτώματα μπορούν επίσης να μειωθούν με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η επίπτωση των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης μπορεί να μειωθεί με τη χρήση αυτόματου εγχυτή. • Ο παρακάτω κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε αναφορές από κλινικές μελέτες (πίνακας 1, ανεπιθύμητες ενέργειες και μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές) και από την φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την κυκλοφορία του Betaferon στην αγορά (πίνακας 2, η συχνότητα αναφορών είναι βάσει αυτόματων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου οι οποίες κατατάσσονται ως πολύ συχνές ≥ 1/10, συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10, όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100, σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1000, πολύ σπάνιες < 1/10.000). Πολύ συχνές : Γριππώδη συμπτώματα, Φρίκια, Πυρετός, Αντίδραση στο σημείο της ένεσης, Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, Πόνος στο σημείο της ένεσης. Συχνές : Νέκρωση στο σημείο της ένεσης. Όχι συχνές: Κατάθλιψη, Υπέρταση, Έμετος, Ναυτία, Αυξημένη αλανίνη αμινοτρανσφεράση, Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, Κνίδωση, Εξάνθημα, Κνησμός, Αλωπεκία, Αναιμία, Θρομβοπενία, Λευκοπενία, Μυαλγία, Υπερτονία Σπάνιες: Αναφυλακτικές αντιδράσεις, Υπερθυρεοειδισμός, Υποθυρεοειδισμός, Διαταραχή του θυρεοειδούς, Αυξημένα τριγλυκερίδια στο αίμα, Ανορεξία, Σύγχηση, Άγχος, Συναισθηματική αστάθεια, Απόπειρα αυτοκτονίας, Σπασμοί, Μυοκαρδιοπάθεια, Ταχυκαρδία, Αίσθημα παλμών, Λεμφαδενοπάθεια, Βρογχόσπασμος, Δύσπνοια, Παγκρεατίτιδα, Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, Αυξημένη γάμμα-γλουταμυξτρανσφεράση, Ηπατίτιδα, Αποχρωματισμός του δέρματος, Διαταραχές του κύκλου, Θωρακικός πόνος, Κακουχία, Εφίδρωση, Μείωση βάρους. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.** ***6.1 Κατάλογος εκδόχων:*** Φιαλίδιο (με σκόνη για διάλυμα και ένεση): Ανθρώπινη λευκωματίνη, Μαννιτόλη, Διαλύτης (διάλυμα χλωριούχου νατρίου 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):, Χλωριούχο νάτριο,', ΄Υδωρ για ενέσιμα. **6.2 Ασυμβατότητες:** Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από το διαλύτη που προμηθεύεται και ο οποίος αναφέρεται στην παράγραφο 6.6. ***6.3 Διάρκεια ζωής:*** 2 χρόνια. Μετά την ανασύσταση, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Ωστόσο, το ανασυσταμένο διάλυμα παρουσιάζει σταθερότητα για 3 ώρες στους 2 - 8°C. ***6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:*** Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C. Μην καταψύχετε. Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3. ***6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη Φιαλίδιο (με σκόνη για ενέσιμο διάλυμα):*** διαφανές φιαλίδιο (γυαλί τύπου Ι) των 3 ml με ελαστικό πώμα από βουτύλιο (τύπου Ι) και επισφράγιση από αργίλιο. Διαλύτης (με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 5,4 mg/ml (0,54% w/v)): προγεμισμένη σύριγγα των 2,25 ml (γυαλί τύπου Ι) με 1,2 ml διαλύτη. Μεγέθη συσκευασίας: - Συσκευασία με 5 μεμονωμένες συσκευασίες, που η καθεμία περιέχει 1 φιαλίδιο με σκόνη, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου με βελόνα, 2 ταμπόν με οινόπνευμα ή - Συσκευασία με 15 μεμονωμένες συσκευασίες, που η καθεμία περιέχει 1 φιαλίδιο με σκόνη, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου με βελόνα, 2 ταμπόν με οινόπνευμα. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. ***6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης - Ανασύσταση:*** Για την ανασύσταση της λυοφιλοποιημένης ιντερφερόνης βήτα-1b που προορίζεται για ένεση, συνδέστε τον προσαρμογέα βελόνας με την προσαρτημένη βελόνα στο φιαλίδιο. Συνδέστε την προγεμισμένη σύριγγα με το διαλύτη στον προσαρμογέα φιαλιδίου και μεταφέρετε τα 1,2 ml του διαλύτη (διάλυμα χλωριούχου νατρίου 5,4 mg/ml (0,54% w/v) στο φιαλίδιο με το Betaferon. Διαλύστε πλήρως το φάρμακο χωρίς να ανακινήσετε. Μετά την ανασύσταση, αντλήστε 1,0 ml από το φιαλίδιο μέσα στη σύριγγα για τη χορήγηση 250 μg Betaferon. Αφαιρέστε τον προσαρμογέα με το προσαρτημένο φιαλίδιο, από την προγεμισμένη σύριγγα πριν την ένεση. - Ελεγχος πριν τη χρήση: Εξετάστε οπτικά το ανασυσταθέν προϊόν πριν το χρησιμοποιήσετε. Το ανασυσταθέν προϊόν είναι άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό και ελαφρά οπαλίζον έως οπαλίζον. Μην χρησιμοποιείτε το προϊόν εάν περιέχει σωματίδια ή εάν έχει αποχρωματιστεί. - Απόρριψη: Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Bayer Schering Pharma AG **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/95/003/005 EU/1/95/003/006 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Νοεμβρίου 1995 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Ιανουαρίου 2006 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 29 Μαρτίου 2007. Λ.Τ. 1.352,04€

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
Αναφέρατε:
- ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα [N]
- Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

Neurology_Vol30_n1 soma 4/12/10 3:30 PM Page 139

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MIRAPEXIN 0.26 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
MIRAPEXIN 0.52 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
MIRAPEXIN 1.05 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
MIRAPEXIN 2.1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
MIRAPEXIN 3.15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ.

Κάθε δισκίο MIRAPEPXIN 0.26mg παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 0.375 mg διυδροχλωρικής μονοϋδρικής πραμιπεξόλης ισοδύναμη με 0.26 mg πραμιπεξόλης.
Κάθε δισκίο MIRAPEXIN 0.52mg παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 0.75 mg διυδροχλωρικής μονοϋδρικής πραμιπεξόλης ισοδύναμη με 0.52 mg πραμιπεξόλης.
Κάθε δισκίο MIRAPEXIN 1.05mg παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 1.5 mg διυδροχλωρικής μονοϋδρικής πραμιπεξόλης ισοδύναμη με 1.05 mg πραμιπεξόλης.
Κάθε δισκίο MIRAPEXIN 2.1mg παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 3 mg mg διυδροχλωρικής μονοϋδρικής πραμιπεξόλης ισοδύναμη με 2.1 mg πραμιπεξόλης.
Κάθε δισκίο MIRAPEXIN 3.15mg παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 4.5 mg διυδροχλωρικής μονοϋδρικής πραμιπεξόλης ισοδύναμη με 3.15 mg πραμιπεξόλης.
Παρακαλώ σημειώστε: Οι δόσεις της πραμιπεξόλης όπως δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία αναφέρονται στη μορφή του άλατος. Συνεπώς, οι δόσεις θα εκφράζονται σε πραμιπεξόλη βάση και πραμιπεξόλη άλας (σε παρένθεση). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ. Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Περιεκτικότητα (βάση/άλας)	Εμφάνιση
0.26 mg/0.375 mg	Δισκία λευκά έως υποκίτρινα, στρογγυλά, με λειασμένα άκρα και έχουν χαραγμένο έναν κωδικό (μία πλευρά με τον κωδικό P1 και μια πλευρά με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim)
0.52 mg/0.75 mg	Δισκία λευκά έως υποκίτρινα, στρογγυλά, με λειασμένα άκρα και έχουν χαραγμένο έναν κωδικό (μία πλευρά με τον κωδικό P2 και μια πλευρά με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim)
1.05 mg/1.5 mg	Δισκία λευκά έως υποκίτρινα, οβάλ σχήματος και έχουν χαραγμένο έναν κωδικό (μία πλευρά με τον κωδικό P3 και μια πλευρά με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim)
2.1 mg/3 mg	Δισκία λευκά έως υποκίτρινα, οβάλ σχήματος και έχουν χαραγμένο έναν κωδικό (μία πλευρά με τον κωδικό P4 και μια πλευρά με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim)
3.15 mg/4.5 mg	Δισκία λευκά έως υποκίτρινα, οβάλ σχήματος και έχουν χαραγμένο έναν κωδικό (μία πλευρά με τον κωδικό P5 και μια πλευρά με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim)

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις. Το MIRAPEXIN ενδείκνυται για τη θεραπεία των σημείων και των συμπτωμάτων της ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson, μόνο (χωρίς λεβοντόπα) ή σε συνδυασμό με λεβοντόπα, δηλαδή στην πορεία της νόσου, μέχρι τα τελικά στάδια όταν το αποτέλεσμα της λεβοντόπα εξασθενεί ή γίνεται ασυνεχές και υπάρχουν διακυμάνσεις του θεραπευτικού αποτελέσματος (τέλος της δόσης ή "on off" διακυμάνσεις).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης MIRAPEXIN είναι φαρμακοτεχνική μορφή της πραμιπεξόλης για χορήγηση μία φορά την ημέρα από του στόματος. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δε θα πρέπει να μασώνται, χωρίζονται ή συνθλίβονται. Τα δισκία μπορεί να λαμβάνονται είτε με ή χωρίς τροφή και θα πρέπει να λαμβάνονται κάθε μέρα περίπου την ίδια ώρα.
Αρχική θεραπεία: Οι δόσεις πρέπει να αυξάνονται σταδιακά από μία αρχική δόση 0.264 mg βάσεως (0.375 mg άλατος) ημέρησίως και μετά να αυξάνονται κάθε 5-7 ημέρες. Με την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, η δόση να τιτλοποιείται ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Αυξανόμενο Δοσολογικό Σχήμα του MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης		
Εβδομάδα	Ημερήσια Δόση (mg βάσεως)	Ημερήσια Δόση (mg άλατος)
1	0.26	0.375
2	0.52	0.75
3	1.05	1.5

Εάν κρίνεται αναγκαία μία περαιτέρω αύξηση της δόσης, η ημερήσια δόση να αυξάνεται ανά 0.52 mg βάσεως (0.75 mg άλατος) σε εβδομαδιαία διαστήματα μέχρι τη μέγιστη δόση των 3.3 mg βάσεως (4.5 mg άλατος) την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8).
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη δισκία MIRAPEXIN μπορούν να αλλάξουν σε δισκία πρατεταμένης αποδέσμευσης MIRAPEXIN σε μια μέρα, στην ίδια ημερήσια δόση. Μετά την αλλαγή στα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης MIRAPEXIN, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τη θεραπευτική απόκριση του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.1).
Θεραπεία συντήρησης. Η ατομική δόση κυμαίνεται από 0.26 mg βάσεως (0.375 mg άλατος) έως τη μέγιστη δόση των 3.15 mg βάσεως (4.5 mg άλατος) την ημέρα. Κατά τη διάρκεια κλιμάκωσης της δόσης σε κεντρικές μελέτες, παρατηρήθηκε αποτελεσματικότητα η οποία άρχιζε με ημερήσια δόση 1.05 mg βάσεως (1.5 mg άλατος). Περαιτέρω ρυθμίσεις της δόσης πρέπει να γίνονται με βάση την κλινική ανταπόκριση και την εμφάνιση ανεπιθυμήτων ενεργειών. Σε κλινικές μελέτες περίπου 5% των ασθενών έλαβε δόσεις κάτω του 1.05 mg βάσεως (1.5 mg άλατος). Σε προχωρημένη νόσο του Parkinson, δόσεις υψηλότερες από 1.05 mg (1.5 mg άλατος) την ημέρα μπορεί να είναι χρήσιμες σε ασθενείς στους οποίους στοχεύεται μείωση της θεραπείας με λεβοντόπα. Συνιστάται η δόση της λεβοντόπα να μειώνεται κατά τη διάρκεια, τόσο της κλιμάκωσης της δόσης, όσο και της θεραπείας συντήρησης με MIRAPEXIN εξαρτώμενη από τις ατομικές αντιδράσεις των ασθενών.
Διακοπή της θεραπείας. Η απότομη διακοπή της ντοπαμινεργικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη νευροληπτικού κακοήθους συνδρόμου. Επομένως η διακοπή της πραμιπεξόλης πρέπει να γίνεται βαθμιαία σε ρυθμό 0.52 mg βάσεως (0.75 mg άλατος) ημερησίως μέχρις ότου η ημερησία δόση μειωθεί στα 0.52 mg βάσεως (0.75 mg άλατος). Στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 0.26 mg βάσεως (0.375 mg άλατος) ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).
Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η αποβολή της πραμιπεξόλης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Το κάτωθι δοσολογικό σχήμα προτείνεται για αρχική θεραπεία:
Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης πάνω από 50 ml/λεπτό δεν απαιτούν ελάττωση της ημερήσιας δόσης ή της συχνότητας δοσολογίας.
Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 50 ml/λεπτό, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με 0.26 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης MIRAPEXIN κάθε δεύτερη μέρα. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή και να γίνεται προσεκτική εκτίμηση της θεραπευτικής απόκρισης και της ανεκτικότητας πριν την αύξηση της ημερήσιας δόσης μετά από μία εβδομάδα. Αν είναι απαραίτητη μια επιπλέον αύξηση της δόσης, οι δόσεις θα πρέπει να αυξάνονται κατά 0.26 mg πραμιπεξόλης βάσεως σε εβδομαδιαία διαστήματα μέχρι μια μέγιστη δόση των 1.57 mg πραμιπεξόλης βάσεως (2.25 mg άλατος) ημερησίως.
Η θεραπεία ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/λεπτό, με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης MIRAPEXIN δε συνιστάται καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η χρήση των δισκίων MIRAPEXIN θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Εάν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη θεραπεία συντήρησης, θα πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις που αναφέρονται παραπάνω.
Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια πιθανόν να μην είναι απαραίτητη, αφού περίπου 90% της δραστικής ουσίας που έχει απορροφηθεί, αποβάλλεται από τα νεφρά. Εν τούτοις, η πιθανή επίδραση της ηπατικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική του MIRAPEXIN δεν έχει διερευνηθεί.
Δοσολογία σε παιδιά και εφήβους. Το MIRAPEXIN δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

4.3 Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στα έκδοχα του προϊόντος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Όταν συνταγογραφείται το MIRAPEXIN σε ασθενή με νόσο του Parkinson και με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται μείωση της δοσολογίας σύμφωνα με την παράγραφο 4.2.
Ψευδαισθήσεις. Οι ψευδαισθήσεις είναι γνωστές ως παρενέργεια της θεραπείας με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές και λεβοντόπα. Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορηθούν ότι μπορεί να παρουσιάσουν ψευδαισθήσεις (κυρίως οπτικές).
Δυσκινησία. Σε προχωρημένη νόσο του Parkinson, σε συνδυασμένη θεραπεία με λεβοντόπα, δυσκινησία μπορεί να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της αρχικής ρύθμισης της δοσολογίας του MIRAPEXIN. Αν παρατηρηθεί δυσκινησία, η δόση της λεβοντόπα θα πρέπει να μειωθεί.
Αιφνίδια έναρξη ύπνου και υπνηλία. Η πραμιπεξόλη έχει συσχετισθεί με υπνηλία και αιφνίδια πρόκληση ύπνου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νόσο του Parkinson. Αιφνίδια πρόκληση ύπνου κατά τη διάρκεια των δραστηριοτήτων της ημέρας, σε μερικές περιπτώσεις χωρίς την εμφάνιση προειδοποιητικών σημείων, έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτό και να συμβουλεύονται να προσέχουν ενόσω οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές κατά τη διάρκεια θεραπείας με MIRAPEXIN. Ασθενείς που βίωσαν υπνηλία και/ή αιφνίδια πρόκληση ύπνου δεν πρέπει να οδηγούν ούτε να χειρίζονται μηχανές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MIRAPEXIN. Επιπλέον, μπορεί να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Λόγω των πιθανών αθροιστικών επιδράσεων, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν οι ασθενείς λαμβάνουν άλλα κατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ή οινοπνευματώδη σε συνδυασμό με πραμιπεξόλη (βλ. παράγραφο 4.5, 4.7 και 4.8).
Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές. Παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, αυξημένη γενετήσια ορμή και υπερσεξουαλικότητα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ως αγωγή για την ασθένεια του Parkinson αγωνιστές της ντοπαμίνης, περιλαμβανομένου και του MIRAPEXIN. Επιπλέον ασθενείς και θεράποντες θα πρέπει να γνωρίζουν το γεγονός ότι μπορεί να προκληθούν και άλλα συμπτώματα σχετιζόμενα με τη συμπεριφορά διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων και ψυχαναγκαστικών συμπεριφορών, όπως κραιπάλη φαγητού και ψυχαναγκαστικές αγορές. Μείωση της δόσης/σταδιακή διακοπή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.
Ασθενείς με ψυχωσικές διαταραχές. Σε ασθενείς με ψυχωσικές διαταραχές πρέπει να χορηγούνται αγωνιστές ντοπαμίνης μόνο εάν τα πιθανά οφέλη αντισταθμίζουν τους κινδύνους. Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων με πραμιπεξόλη (βλ. παράγραφο 4.5).
Οφθαλμολογικός έλεγχος. Συνιστάται οφθαλμολογικός έλεγχος σε τακτά χρονικά διαστήματα ή εφόσον παρατηρηθούν διαταραχές της όρασης.
Σοβαρές καρδιαγγειακές νόσοι. Χρειάζεται προσοχή σε περίπτωση βαρειάς καρδιαγγειακής νόσου. Συνιστάται ο έλεγχος της πίεσης του αίματος, ειδικά στην αρχή της θεραπείας λόγω του γενικού κινδύνου της

ορθοστατικής υπότασης που σχετίζεται με τη ντοπαμινεργική θεραπεία.

Κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο. Συμπτώματα που υποδηλώνουν κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο έχουν αναφερθεί με την απότομη διακοπή ντοπαμινεργικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δέσμευση με πρωτεΐνες του πλάσματος. Η πραμιπεξόλη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε πολύ μικρό (<20%) ποσοστό και παρουσιάζει ελάχιστη βιομετατροπή στον άνθρωπο. Έτσι, αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη δέσμευση των πρωτεϊνών του πλάσματος ή την αποβολή με βιομετατροπή δεν είναι πιθανές. Καθώς τα αντιχολινεργικά απομακρύνονται κυρίως δια βιομετατροπής, η δυνατότητα αλληλεπίδρασης είναι περιορισμένη αν και δεν έχει τεκμηριωθεί αλληλεπίδραση με αντιχολινεργικά. Δεν υπάρχει φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με σελεγιλίνη και λεβοντόπα.

Αναστολείς/ανταγωνιστές της ενεργού οδού νεφρικής απέκκρισης. Η σιμετιδίνη μείωσε τη νεφρική κάθαρση της πραμιπεξόλης περίπου κατά 34%, ενδεχομένως δι' αναστολής του κατιονικού εκκριτικού συστήματος μεταφοράς των νεφρικών σωληναρίων. Συνεπώς, φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτής της ενεργού οδού νεφρικής απέκκρισης, όπως σιμετιδίνη, αμανταδίνη και μεξιλετίνη, ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με την πραμιπεξόλη με αποτέλεσμα τη μειωμένη απέκκριση του ενός ή και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Μείωση της δόσης της πραμιπεξόλης θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα με το MIRAPEXIN.

Συνδυασμός με levodopa. Όταν το MIRAPEXIN χορηγηθεί σε συνδυασμό με λεβοντόπα, συστήνεται η δόση της λεβοντόπα να μειώνεται και να κρατείται σταθερή η δόση των άλλων αντιπαρκινσονικών φαρμακευτικών προϊόντων ενώ αυξάνεται η δόση του MIRAPEXIN.

Λόγω των πιθανών αθροιστικών επιδράσεων, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν οι ασθενείς λαμβάνουν άλλα κατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ή οινοπνευματώδη σε συνδυασμό με πραμιπεξόλη (βλ. παράγραφο 4.4, 4.7 και 4.8).

Αντιψυχωσικά φάρμακα. Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων με πραμιπεξόλη (βλ. παράγραφο 4.4), π.χ μπορεί να αναμένονται ανταγωνιστικές δράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία. Η επίδραση στην κύηση και τη γαλουχία δεν έχει διερευνηθεί σε ανθρώπους. Η πραμιπεξόλη σε επίμυες και κουνέλια δεν έδειξε τερατογένεση, αλλά βρέθηκε εμβρυοτοξική στον επίμυ σε δόσεις που ήταν τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο. 5.3). Το MIRAPEXIN δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν είναι ξεκάθαρα απαραίτητο, δηλαδή αν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Επειδή η θεραπεία με MIRAPEXIN αναστέλλει την έκκριση της προλακτίνης, στους ανθρώπους, πρέπει να αναμένεται η αναστολή της γαλουχίας.

Η απέκκριση της πραμιπεξόλης στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί στις γυναίκες. Στους επίμυες η συγκέντρωση της ραδιενεργής δραστικής ουσίας, ήταν υψηλότερη στο μητρικό γάλα απ' ότι στο πλάσμα. Λόγω απουσίας στοιχείων για τον άνθρωπο, το MIRAPEXIN δε θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Εν τούτοις, αν η χρήση του δεν μπορεί να αποφευχθεί, ο θηλασμός θα πρέπει να διακοπεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το MIRAPEXIN έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Μπορεί να εμφανισθούν ψευδαισθήσεις ή υπνηλία. Ασθενείς που λαμβάνουν MIRAPEXIN και παρουσιάζουν υπνηλία και/ή αιφνίδια επεισόδια ύπνου, πρέπει να πληροφορούνται ότι δεν πρέπει να οδηγούν ούτε να συμμετέχουν σε άλλες δραστηριότητες, όπου η μειωμένη εγρήγορση θα μπορούσε να θέσει εκείνους ή άλλα άτομα σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θανάτου (π.χ. χειρισμός μηχανών), μέχρι αυτά τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια και η υπνηλία υποχωρήσουν (βλ. επίσης τις παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Όχι συχνές	πνευμονία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	διαταραγμένα όνειρα, συμπτώματα διαταραχών συμπεριφοράς που αφορούν σε διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές, συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις, αϋπνία, ανησυχία
Όχι συχνές	ψυχαναγκαστικές αγορές, παραληρητική ιδέα, υπερσεξουαλικότητα, διαταραχή της γενετήσιας ορμής, παράνοια, παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια
Άγνωστο	κραιπάλη φαγητού, υπερφαγία
Διαταραχές νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	ζάλη, δυσκινησία, υπνηλία
Συχνές	αμνησία, κεφαλαλγία, συγκοπτικό επεισόδιο
Όχι συχνές	υπερκινησία, αιφνίδια έναρξη ύπνου
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	διαταραχές όρασης περιλαμβανομένου του θάμβους οράσεως και της μειωμένης οπτικής οξύτητας
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	δύσπνοια
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	ναυτία
Συχνές	δυσκοιλιότητα, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία, κνησμός, εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και διαταραχές της θέσης χορήγησης	
Συχνές	κόπωση, περιφερικό οίδημα
Εξετάσεις	
Συχνές	μείωση βάρους
Όχι συχνές	αύξηση βάρους

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένονται με τη χρήση του MIRAPEXIN: διαταραγμένα όνειρα, αμνησία, συμπτώματα διαταραχών συμπεριφοράς που αφορούν σε διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές όπως κραιπάλη φαγητού, ψυχαναγκαστικές αγορές, υπερσεξουαλικότητα και παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, συγχυτική κατάσταση, δυσκοιλιότητα, παραληρητική ιδέα, ζάλη, δυσκινησία, δύσπνοια, κόπωση, ψευδαισθήσεις, κεφαλαλγία, υπερκινησία, υπερφαγία, υπόταση, αϋπνία, διαταραχές της γενετήσιας ορμής, ναυτία, παράνοια, περιφερικό οίδημα, πνευμονία, κνησμός, εξάνθημα και άλλη υπερευαισθησία, ανησυχία, υπνηλία, αιφνίδια έναρξη ύπνου, συγκοπτικό επεισόδιο, διαταραχές όρασης περιλαμβανομένου του θάμβους οράσεως και της μειωμένης οπτικής οξύτητας, έμετος, μείωση σωματικού βάρους, αύξηση σωματικού βάρους. Βάσει της ανάλυσης των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, που περιελάμβαναν συνολικά 1.778 ασθενείς με νόσο του Parkinson οι οποίοι ελάμβαναν πραμιπεξόλη και 1.297 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν συχνά και στις δύο ομάδες. 67 % των ασθενών που έλαβαν πραμιπεξόλη και 54 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανέφεραν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρονται στους παρακάτω πίνακες είναι αυτές οι οποίες εμφανίσθηκαν σε 0.1 % ή περισσότερο των ασθενών που έλαβαν πραμιπεξόλη και αναφέρθηκαν σημαντικά περισσότερο συχνά σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν πραμιπεξόλη από αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο ή όπου το συμβάν θεωρήθηκε ότι είχε κλινική σχέση. Η πλειονότητα των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου ήταν ήπιες έως μέτριες, συνήθως εμφανίζονταν κατά τα αρχικά στάδια της αγωγής και οι περισσότερες είχαν την τάση να εξαφανίζονται, ακόμα και καθώς η αγωγή συνεχιζόταν. Ανά κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται με βάση τη συχνότητά τους, (αριθμός ασθενών που αναμένεται να εμφανίσουν την ανεπιθύμητη ενέργεια), σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1,000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10,000 έως <1/1,000), πολύ σπάνιες (<1/10,000) άγνωστο (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). (Βλέπε πίνακα που ακολουθεί)

Οι περισσότερο συχνές (≥5 %) ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Parkinson οι οποίες ήταν πιο συχνές με αγωγή με πραμιπεξόλη από ότι με εικονικό φάρμακο ήταν ναυτία, δυσκινησία, υπόταση, ζάλη, υπνηλία, αϋπνία, δυσκοιλιότητα, ψευδαίσθηση, κεφαλαλγία και κόπωση. Η εμφάνιση υπνηλίας είναι αυξημένη σε δόσεις υψηλότερες από 1.5 mg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.2). Μια πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε συνδυασμό με λεβοντόπα ήταν η δυσκινησία. Κατά την έναρξη της αγωγής, μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, ιδιαίτερα αν η πραμιπεξόλη τιτλοδοτείται πολύ γρήγορα.

Υπνηλία. Η πραμιπεξόλη συσχετίζεται με υπνηλία και έχει συσχετισθεί όχι συχνά με υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και αιφνίδια επεισόδια ύπνου (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Διαταραχές γενετήσιας ορμής. Η πραμιπεξόλη μπορεί να συσχετισθεί με διαταραχές της γενετήσιας ορμής (αυξημένη ή μειωμένη).

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές. Ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται υπό αγωγή με αγωνιστές ντοπαμίνης για τη νόσο του Parkinson περιλαμβανομένου και του MIRAPEXIN, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, έχει αναφερθεί να παρουσιάζουν σημάδια παθολογικής ενασχόλησης με τυχερά παιχνίδια, αυξημένη γενετήσια ορμή και υπερσεξουαλικότητα τα οποία είναι γενικά αναστρέψιμα μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της αγωγής. Δείτε επίσης παράγραφο 4.4. Σε μια μελέτη διασταυρούμενων ομάδων, αναδρομικής επιλογής και ελέγχου περιστατικών που περιλάμβανε 3.090 ασθενείς με νόσο του Parkinson, το 13.6 % των ασθενών που ελάμβαναν ντοπαμινεργική ή μη ντοπαμινεργική αγωγή είχαν συμπτώματα διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι μηνών. Οι εκδηλώσεις που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, ψυχαναγκαστικές αγορές, κραιπάλη φαγητού, και ψυχαναγκαστική σεξουαλική συμπεριφορά (υπερσεξουαλικότητα). Οι πιθανοί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων περιλάμβαναν ντοπαμινεργικές αγωγές και υψηλότερες δόσεις ντοπαμινεργικών αγωγών, νεώτερη ηλικία (≤ 65 έτη), άτομα που δεν ήταν παντρεμένα και οικογενειακό ιστορικό συμπεριφορών ενασχόλησης με τυχερά παιχνίδια που αναφέρθηκε αυθόρμητα.

4.9 Υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε μαζική υπερδοσολογία. Οι αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρούνται εκείνες που σχετίζονται με το φαρμακοδυναμικό προφίλ ενός αγωνιστή ντοπαμίνης και συμπεριλαμβάνουν ναυτία, έμετο, υπερκινητικότητα, ψευδαισθήσεις, διέγερση και υπόταση. Δεν έχει βρεθεί αντίδοτο για υπερδοσολογία με αγωνιστή ντοπαμίνης. Αν παρατηρηθούν συμπτώματα διέγερσης του ΚΝΣ, ενδείκνυται ένα νευροληπτικό φάρμακο. Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας απαιτεί γενικά υποστηρικτικά μέτρα μεταξύ των οποίων πλύση στομάχου, ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, χορήγηση ενεργού άνθρακα και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες. Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αγωνιστής ντοπαμίνης, ATC code: N04BC05.

Η πραμιπεξόλη είναι ένας αγωνιστής ντοπαμίνης, που συνδέεται με υψηλή εκλεκτικότητα και ειδικότητα στην D_2 υπο-οικογένεια ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Έχει εκλεκτική χημική συγγένεια με τους D_3 υποδοχείς και έτσι έχει πλήρη ενδογενή δράση.

Η πραμιπεξόλη ομαλοποιεί τις κινητικές διαταραχές των Παρκινσονικών, διεγείροντας τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στο ραβδωτό σώμα. Μελέτες σε

πειραματόζωα έδειξαν ότι η πραμιπεξόλη αναστέλλει τη σύνθεση, απελευθέρωση και επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης.
Σε εθελοντές έχει παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενη μείωση της εκκρίσεως προλακτίνης. Σε μια κλινική μελέτη με υγιείς εθελοντές, όπου το MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης τιτλοποιήθηκαν γρηγορότερα (κάθε 3 ημέρες) από ότι συνιστάται έως 3.15 mg πραμιπεξόλης βάσης (4.5 mg άλατος) ημερησίως, μια αύξηση στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό παρατηρήθηκαν. Αυτή η επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες που συμμετείχαν ασθενείς.
Σε ασθενείς, η πραμιπεξόλη ανακουφίζει τις διαταραχές και τα συμπτώματα της ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson. Διεξήχθησαν ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με περίπου 1.800 ασθενείς σε Hoehn και Yahr στάδια IV οι οποίοι ακολούθησαν αγωγή με πραμιπεξόλη. Από αυτούς περίπου 1.000 ασθενείς που βρίσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια έλαβαν συγχρόνως αγωγή με λεβοντόπα ενώ υπέφεραν από κινητικές επιπλοκές.
Σε πρώιμη και προχωρημένη νόσο του Parkinson, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες η αποτελεσματικότητα του MIRAPEXIN διατηρήθηκε για περίπου έξι μήνες. Σε ανοικτές συνεχιζόμενες μελέτες διάρκειας περισσότερο από τρία χρόνια δεν υπήρξαν σημεία μείωσης της αποτελεσματικότητας. Σε μία ελεγχόμενη διπλή τυφλή κλινική μελέτη διάρκειας 2 χρόνων, η αρχική θεραπεία με πραμιπεξόλη επιβραδύνει σημαντικά την έναρξη κινητικών επιπλοκών και ελαττώνει την εμφάνισή τους σε σύγκριση με την αρχική θεραπεία με λεβοντόπα. Αυτή η καθυστέρηση σε κινητικές επιπλοκές με πραμιπεξόλη θα πρέπει να αντισταθμίζεται με τη μεγαλύτερη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας με λεβεντόπα (που μετριέται με τη μέση αλλαγή στη βαθμολογία UPDRS). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ψευδαισθήσεων και υπνηλίας ήταν γενικά υψηλότερη στην φάση κλιμάκωσης της δόσης με την ομάδα της πραμιπεξόλης. Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Τα σημεία αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας με πραμιπεξόλη σε νοσοκομειακούς ασθενείς με νόσο του Parkinson.
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης στη θεραπεία της νόσου του Parkinson εκτιμήθηκε σε ένα πολυεθνές πρόγραμμα ανάπτυξης φαρμάκων σε τρεις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες. Δύο μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς με νόσο του Parkinson στα πρώιμα στάδια και μια μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Parkinson. Η ανωτερότητα του MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο επιδείχθηκε μετά από θεραπεία 18 εβδομάδων τόσο στα πρωτεύοντα (βαθμολογία UPDRS στα τμήματα II+III) όσο και στα κύρια δευτερεύοντα (ποσοστό ανταποκριθέντων στα CGI-I και PGI-I) τελικά σημεία αποτελεσματικότητας σε μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη η οποία περιλάμβανε ένα σύνολο 539 ασθενών με νόσο του Parkinson σε πρώιμο στάδιο. Διατήρηση της αποτελεσματικότητας αποδείχτηκε σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία για 33 εβδομάδες. Το MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν ήταν κατώτερο από δισκία πραμιπεξόλης άμεσης αποδέσμευσης όπως αξιολογήθηκε από τη βαθμολογία της UPDRS στα τμήματα II+III την εβδομάδα 33. Σε μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη η οποία περιλάμβανε ένα σύνολο 517 ασθενών με προχωρημένη νόσο του Parkinson οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα αγωγή με λεβοντόπα, η ανωτερότητα του MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο επιδείχθηκε μετά από θεραπεία 18 εβδομάδων τόσο στα πρωτεύοντα (βαθμολογία UPDRS στα τμήματα II+III) όσο και στα κύρια δευτερεύοντα (χρόνος off) τελικά σημεία αποτελεσματικότητας. Η αποτελεσματικότητα και η ανοχή από μια άμεση αλλαγή από το MIRAPEXIN δισκία σε MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης στην ίδια ημερήσια δόση εκτιμήθηκαν σε μια διπλή-τυφλή κλινική μελέτη σε ασθενείς με νόσο του Parkinson σε πρώιμα στάδια. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε σε 87 από τους 103 ασθενείς οι οποίοι άλλαξαν σε MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης. Από αυτούς τους 87 ασθενείς, 82.8% δεν άλλαξαν τη δόση τους, 13.8% την αύξησαν και 3.4% μείωσαν τη δόση τους. Στους μισούς από τους 16 ασθενείς που δεν πληρούσαν το κριτήριο για διατηρούμενη αποτελεσματικότητα στη βαθμολογία UPDRS στα τμήματα II+III, η μεταβολή από την αρχική τιμή δε θεωρήθηκε κλινικώς σημαντική. Μόνο ένας ασθενής ο οποίος άλλαξε σε MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης εμφάνισε ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το φάρμακο οδηγώντας σε διακοπή.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Η πραμιπεξόλη απορροφάται πλήρως μετά τη χορήγηση από το στόμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 90%.
Σε μια μελέτη φάσης I, όπου η πραμιπεξόλη άμεσης αποδέσμευσης και τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης αξιολογήθηκαν σε κατάσταση νηστείας, οι ελάχιστες και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{min}, C_{max}) και η έκθεση (AUC) της ίδιας ημερήσιας δόσης του MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης λαμβανομένου μια φορά ημερησίως και των δισκίων MIRAPEXIN λαμβανομένων τρεις φορές ημερησίως ήταν ισοδύναμα.
Η χορήγηση του MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μια φορά ημερησίως προκαλεί λιγότερο συχνές διακυμάνσεις στη συγκεντρώση του πλάσματος της πραμιπεξόλης κατά τη διάρκεια του 24ώρου συγκρινόμενη με τη χορήγηση τρεις φορές ημερησίως των δισκίων πραμιπεξόλης άμεσης αποδέσμευσης.
Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται περίπου 6 ώρες μετά τη χορήγηση του MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μια φορά ημερησίως. Έκθεση σταθεροποιημένης κατάστασης επιτυγχάνεται το αργότερο μετά από 5 μέρες συνεχόμενης χορήγησης. Ταυτόχρονη λήψη με τροφή γενικά δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της πραμιπεξόλης. Λήψη γεύματος πλούσιο σε λιπαρά προκάλεσε μία αύξηση στη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) της τάξης περίπου 24% μετά από μια μονή χορήγηση και περίπου 20% μετά από πολλαπλές χορηγήσεις και μια καθυστέρηση περίπου δύο ωρών στο χρόνο μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης,σε υγιείς εθελοντές. Η συνολική έκθεση (AUC) δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Η αύξηση της C_{max} δε θεωρείται κλινικά σχετική. Στις μελέτες φάσης III που καθιέρωσαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, δόθηκε ως οδηγία στους ασθενείς να λάβουν τη θεραπεία της μελέτης ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.
Ενώ το σωματικό βάρος δεν επηρεάζει την AUC, βρέθηκε ότι επηρεάζει τον όγκο κατανομής και επομένως τις μέγιστες συγκεντρώσεις C_{max}. Μειωμένο σωματικό βάρος κατά 30 kg έχει σαν αποτέλεσμα μια αύξηση στη C_{max} κατά 45%. Παρόλα αυτά, σε μελέτες φάσης III σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, δε βρέθηκε κλινικώς σημαντική επίδραση του σωματικού βάρους στη θεραπευτική δράση και ανοχή του MIRAPEXIN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.
Η πραμιπεξόλη εμφανίζει γραμμική κινητική και μικρό εύρος διακύμανσης επιπέδων πλάσματος μεταξύ των ασθενών. Στους ανθρώπους η πρωτεϊνική σύνδεση της πραμιπεξόλης είναι πολύ χαμηλή (<20 %) και ο όγκος κατανομής είναι μεγάλος (400 l). Παρατηρήθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον εγκεφαλικό ιστό σε επίμυες (περίπου οκταπλάσιες σε σύγκριση με το πλάσμα). Η πραμιπεξόλη μεταβολίζεται στους ανθρώπους σε μικρή μόνο έκταση.
Η νεφρική απέκκριση της αμετάβλητης πραμιπεξόλης είναι η κύρια οδός αποβολής. Περίπου 90 % του φαρμάκου που έχει επισημανθεί με 14C απεκκρίνεται από τα νεφρά ενώ λιγότερο από 2 % ανευρίσκεται στα κόπρανα. Η ολική κάθαρση της πραμιπεξόλης είναι περίπου 500 ml/λεπτό και η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 400 ml/λεπτό. Ο χρόνο ημιζωής αποβολής ($t_{½}$) ποικίλλει από 8 ώρες στους νέους έως 12 ώρες στους ηλικιωμένους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων έδειξαν ότι η πραμιπεξόλη ασκεί λειτουργικές επιδράσεις, που αφορούν κυρίως το ΚΝΣ και το αναπαραγωγικό σύστημα του θηλυκού πιθανόν ως αποτέλεσμα μιας υπερβολικής φαρμακοδυναμικής επίδρασης της πραμιπεξόλης.
Πτώση της διαστολικής και συστολικής πίεσης όσο και μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρήθηκαν σε ινδικά χοιρίδια και μία υποτασική επίδραση εμφανίσθηκε σε πιθήκους.
Οι πιθανές επιδράσεις της πραμιπεξόλης στην αναπαραγωγική λειτουργία έχουν μελετηθεί σε επίμυες και κουνέλια. Η πραμιπεξόλη δεν προκάλεσε τερατογένεση σε επίμυες και κουνέλια αλλά βρέθηκε να είναι εμβρυοτοξική σε επίμυες όταν χορηγήθηκε σε δόσεις τοξικές στη μητέρα. Λόγω της επιλογής των ζωϊκών ειδών και των περιορισμένων παραμέτρων που εξετάστηκαν, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της πραμιπεξόλης στην κύηση και τη γονιμότητα του αρσενικού δεν έχουν πλήρως καθορισθεί.
Η πραμιπεξόλη δεν είναι γονιδιοτοξική. Σε μελέτη καρκινογένεσης, οι αρσενικοί επίμυες ανέπτυξαν κυτταρική υπερπλασία Leydig και αδενώματα, γεγονός οφειλόμενο στην ανασταλτική επίδραση της πραμιπεξόλης επί της προλακτίνης. Το εύρημα αυτό δεν παρουσιάζει κλινική σχέση με τον άνθρωπο. Η ίδια η μελέτη έδειξε ότι η πραμιπεξόλη σχετιζόταν με εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς σε δόσεις των 2 mg/kg (άλατος) και μεγαλύτερες σε αλφιστικούς (albino) επίμυες. Το τελευταίο αυτό εύρημα δεν παρατηρήθηκε ούτε σε μελαχρωστικούς επίμυες ούτε σε μία διετή μελέτη καρκινογένεσης σε αλφιστικούς (albino) επίμυες ή σε κανένα άλλο ζωϊκό είδος που μελετήθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων. Υπρομελλόζη 2208, Άμυλο αραβοσίτου, Καρβομερές 941, Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες. Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής. 2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, ώστε να προστετεύεται από την υγρασία. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη. Blisters OPA/αλουμινίου/PVC- αλουμινίου.
Κάθε συσκευασία blister περιέχει 10 δισκία παρατεταμένης αποδεσμευσης.
Κουτιά που περιέχουν 1, 3 ή 10 συσκευασίες blister (10, 30 ή 100 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης. Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.
Boehringer Ingelheim International GmbH,
D-55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.
EU/1/97/051/013-027

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ. Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Φεβρουαρίου 1998. Ημερομηνία Τελευταίας Ανανέωσης της άδειας: 23 Φεβρουαρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ. Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το προϊόν είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του European Medicines Agency (EMEA) http://www.emea.europa.eu.

	ΧΟΝΔΡΙΚΗ ΤΙΜΗ	ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ	ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ
MIRAPEXIN 0,26MG/TAB BTx10	8,06 €	7,01 €	11,86 €
MIRAPEXIN 0,52MG/TAB BTx10	12,57 €	10,94 €	18,50 €
MIRAPEXIN 1,05MG/TAB BTx30	76,85 €	66,86 €	113,08 €
MIRAPEXIN 2,1MG/TAB BTx30	185,23 €	161,15 €	272,57 €
MIRAPEXIN 3,15MG/TAB BTx30	277,94 €	241,81 €	408,99 €

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
Αναφέρατε:
• ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα [N]
• Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ - 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ AVONEX® 30 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,5 ml περιέχει 30 μικρογραμμάρια (6 εκατομμύρια IU) ιντερφερόνης βήτα-1a. Η συγκέντρωση είναι 30 μικρογραμμάρια ανά 0,5 ml. Χρησιμοποιώντας το Διεθνές Πρότυπο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για την Ιντερφερόνη, 30 μικρογραμμάρια AVONEX περιέχουν 6 εκατομμύρια IU αντι-ιικής δραστικότητας. Η δραστικότητα έναντι άλλων προτύπων δεν είναι γνωστή. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ παράγραφο 6.1. **3.ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα. Διαυγές και άχρωμο διάλυμα. **4.ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1Θεραπευτικές ενδείξεις** Το AVONEX® ενδείκνυται για τη θεραπεία • Ασθενών που έχουν διαγνωστεί με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ). Σε κλινικές μελέτες, αυτή χαρακτηρίσθηκε από δύο ή περισσότερες παροξύνσεις (υποτροπές) στα προηγούμενα τρία χρόνια χωρίς ένδειξη για συνεχή εξέλιξη της νόσου μεταξύ των υποτροπών. Το AVONEX® επιβραδύνει την εξέλιξη της αναπηρίας και ελαττώνει τη συχνότητα των υποτροπών. • Ασθενών με ένα μόνο απομυελινωτικό επεισόδιο με ενεργό εξεργασία φλεγμονής, εφόσον είναι αρκετά σοβαρό ώστε να απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή, εφόσον έχουν αποκλεισθεί οι εναλλακτικές διαγνώσεις και εφόσον έχει προσδιορισθεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικώς επιβεβαιωμένης σκλήρυνσης κατά πλάκας (βλέπε παράγραφο 5.1) Η χορήγηση του AVONEX® θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη της αγωγής θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού πεπειραμένου στην αγωγή της νόσου. Ενήλικες: Η προτεινόμενη δοσολογία για την αγωγή της υποτροπιάζουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι 30 μικρογραμμάρια (0,5 ml διαλύματος) χορηγούμενα με ενδομυϊκή ένεση (ΙΜ) μία φορά την εβδομάδα (βλέπε παράγραφο 6.6). Κατά την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς είναι δυνατό είτε να αρχίσουν με μία πλήρη δόση των 30 μικρογραμμαρίων (0,5 ml διαλύματος) είτε με περίπτου το ήμισυ της δόσης μία φορά την εβδομάδα, ώστε να προσαρμοστούν στη θεραπεία και από εκεί και πέρα να γίνει αύξηση έως την πλήρη δόση των 30 μικρογραμμαρίων (0,5 ml διαλύματος). Προκειμένου να επιτευχθεί επαρκής αποτελεσματικότητα, η δόση θα πρέπει να φθάσει και να διατηρηθεί στα 30 μικρογραμμάρια (0,5 ml διαλύματος) μία φορά την εβδομάδα, μετά την αρχική περίοδο τιτλοποίησης. Για τους ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία AVONEX, διατίθεται μια μη αυτόματη συσκευή τιτλοποίησης η οποία παρέχει τη δυνατότητα χορήγησης περίπου του ημίσεως της δόσης. Δεν έχει παρατηρηθεί πρόσθετο όφελος με τη χορήγηση μεγαλύτερης δόσης (60 μικρογραμμάρια) μία φορά την εβδομάδα. Παιδιά και έφηβοι: Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, περιορισμένα δημοσιευμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφαλείας για εφήβους ηλικίας 12 έως 16 ετών που λαμβάνουν AVONEX® 30 μικρογραμμάρια ΙΜ μία φορά την εβδομάδα είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται και στους ενήλικες. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του AVONEX® σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και, κατά συνέπεια, το AVONEX® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτόν τον πληθυσμό. Ηλικιωμένοι: Στις κλινικές μελέτες δεν συμπεριελήφθηκε επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών προκειμένου να προσδιοριστεί αν αυτοί αντανοκρίνονται διαφορετικά από νεότερους ασθενείς. Ωστόσο, βάσει του τρόπου κάθαρσης της δραστικής ουσίας δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης στους ηλικιωμένους. Θα πρέπει να επιλέγεται ένα διαφορετικό σημείο κάθε εβδομάδα για την ενδομυϊκή ένεση (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι ιατροί έχουν τη δυνατότητα να συνταγογραφήσουν μια βελόνα 25 mm, 25 gauge σε ασθενείς για τους οποίους η βελόνα αυτή ενδείκνυται για τη χορήγηση ενδομυϊκής ένεσης. Συνιστάται να χορηγείται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό πριν από την ένεση και για 24 επιπλέον ώρες μετά από κάθε ένεση, προκειμένου να μειωθούν τα προσομοιάζοντα με γρίπη συμπτώματα, που σχετίζονται με τη χορήγηση AVONEX®. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως παρουσιάζονται κατά τους πρώτους μήνες της αγωγής. Προς το παρόν, δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα ενδείκνυται να δίδεται αγωγή στους ασθενείς. Πρέπει να γίνεται κλινική αξιολόγηση των ασθενών μετά τα δύο έτη αγωγής και ο θεράπων ιατρός θα πρέπει κατά περίπτωση να αποφασίζει αν θα χορηγηθεί πλέον μακροπρόθεσμη αγωγή. Η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής αναπτύξει χρόνια προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας. **4.3 Αντενδείξεις** - Έναρξη θεραπείας κατά την κύηση (βλέπε παράγραφο 4.6). - Ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα ή σε κάποιο από τα έκδοχα. - Ασθενείς με υπάρχουσα σοβαρή κατάθλιψη ή/και ιδέες αυτοκτονίας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Το AVONEX® θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παλαιότερες ή υπάρχουσες καταθλιπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε εκείνους με προηγούμενο ιδέων αυτοκτονίας (βλέπε παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και οι ιδέες αυτοκτονίας εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με σκλήρυνση κατά πλάκας και σε συνδυασμό με τη χρήση ιντερφερόνης. Θα πρέπει να προτρέπονται οι ασθενείς να αναφέρουν αμέσως στο συνταγογραφούντα ιατρό την εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων κατάθλιψης καιή ιδεών αυτοκτονίας. Ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να τυγχάνουν της κατάλληλης αγωγής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής με Avonex (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8). Το Avonex θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, σε εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).Προσοχή καθώς και στενή παρακολούθηση των ασθενών απαιτείται κατά τη χορήγηση του AVONEX® σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, όπως επίσης και σε ασθενείς με σοβαρή μυελοκαταστολή. Ηπατική βλάβη συμπεριλαμβανομένων αυξημένων επιπέδων των ηπατικών ενζύμων του ορού, ηπατίτιδας, αυτοάνοσης ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί με την ιντερφερόνη βήτα μετά την κυκλοφορία της στην αγορά (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτές παρουσιάστηκαν παρουσία και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία έχουν σχετιστεί με ηπατικές βλάβες. Η πιθανότητα αθροιστικής δράσης από την πολλαπλή χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων ηπατοτοξικών παραγόντων (π.χ. αλκοόλ) δεν έχει καθοριστεί. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης και θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση ιντερφερονών με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ηπατική βλάβη. Ασθενείς με καρδιακό νόσο, όπως στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, για επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης κατά την αγωγή με AVONEX®. Τα προσομοιάζοντα με γρίπτη συμπτώματα, τα οποία σχετίζονται με την αγωγή με AVONEX®, δυνατόν να αποδειχθούν στρεσογόνα σε ασθενείς με υποκείμενες καρδιακές παθήσεις. Με τη χρήση ιντερφερονών παρατηρούνται ανωμαλίες στις τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων. Ως εκ τούτου, επιπρόσθετα προς τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται συνήθως για την παρακολούθηση των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, κατά τη διάρκεια της αγωγής με AVONEX®, συνιστάται μέτρηση του αριθμού και τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων, μέτρηση των αιμοπεταλίων και διενέργεια βιοχημικών εξετάσεων του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας. Ασθενείς με μυελοκαταστολή δυνατόν να απαιτήσουν μια πιο εντατική παρακολούθηση της γενικής αίματος, συμπεριλαμβανομένου του καθορισμού του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα έναντι του AVONEX®. Τα αντισώματα σε ορισμένους ασθενείς μειώνουν τη δραστικότητα της ιντερφερόνης βήτα-1a in vitro (εξουδετερωτικά αντισώματα). Τα εξουδετερωτικά αντισώματα σχετίζονται με μείωση in vivo των βιολογικών δράσεων του AVONEX® και μπορεί δυνητικά να σχετιστούν με μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας. Εκτιμάται ότι το plateau σχηματισμού εξουδετερωτικών αντισωμάτων επιτυγχάνεται μετά από 12 μήνες θεραπείας. Πρόσφατες κλινικές μελέτες με ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία μέχρι τρία χρόνια με AVONEX® δείχνουν ότι περίπου 5% έως 8% αναπτύσσουν εξουδετερωτικά αντισώματα. Η χρήση διαφορετικών δοκιμασιών για την ανίχνευση των αντισωμάτων του ορού έναντι των ιντερφερονών, περιορίζει τη δυνατότητα σύγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ διαφορετικών προϊόντων. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης σε ανθρώπους. Δεν έχει μελετηθεί συστηματικά η αλληλεπίδραση του AVONEX® με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH). Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είναι δυνατόν να λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με AVONEX® και κορτικοστεροειδή ή ACTH κατά τη διάρκεια των υποτροπών. Έχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν, στους ανθρώπους και στα ζώα, τη δραστηριότητα των ενζύμων των εξαρτώμενων από το ηπατικό κυτόχρωμα P450. Αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις της χορήγησης υψηλής δόσης AVONEX® επί του μεταβολισμού του εξαρτώμενου από το P450 σε πιθήκους και δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στις μεταβολικές ικανότητες του ήπατος. Απαιτείται προσοχή όταν το AVONEX® χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία έχουν "στενό" θεραπευτικό δείκτη και εξαρτώνται κατά πολύ από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 για την κάθαρσή τους, όπως π.χ. τα αντιεπιληπτικά και ορισμένες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών. **4.6 Κύηση και γαλουχία** Κύηση Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του AVONEX κατά την κύηση. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αυθόρμητης αποβολής. Η έναρξη της θεραπείας αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ή σκοπεύει να μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το AVONEX®, θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε ασθενείς με υψηλό βαθμό υποτροπών πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σοβαρής υποτροπής μετά τη διακοπή του AVONEX® σε περίπτωση κύησης έναντι του πιθανού αυξημένου κινδύνου αυθόρμητης αποβολής. Γαλουχία Δεν είναι γνωστό εάν το AVONEX® απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εξαιτίας της δυνατότητας εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, θα πρέπει να ληφθεί η απόφαση διακοπής είτε του θηλασμού είτε της θεραπείας με το AVONEX®. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του AVONEX® στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετικές με το κεντρικό νευρικό σύστημα, ενδέχεται να έχουν ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών σε ευαίσθητους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Οι πλέον συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την αγωγή με AVONEX σχετίζονται με προσομοιάζοντα με γρίπη συμπτώματα. Τα πιο συχνά προσομοιάζοντα με γρίπη συμπτώματα περιλαμβάνουν μυαλγία, πυρετό, ρίγη, εφίδρωση, εξασθένιση, κεφαλαλγία και ναυτία. Τα προσομοιάζοντα με γρίπη συμπτώματα τείνουν να είναι πιο έντονα κατά την έναρξη της αγωγής και μειώνονται ακολούθως σε συχνότητα με τη συνέχιση της αγωγής. Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα τα οποία μπορεί να προσομοιάζουν με παροξύνσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας μπορεί να προκύψουν μετά τις ενέσεις. Παροδικά επεισόδια υπερτονίας ή/και σοβαρής μυϊκής αδυναμίας, τα οποία παρεμποδίζουν τις εκούσιες κινήσεις, μπορεί να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επεισόδια αυτά είναι περιορισμένης διάρκειας, σχετίζονται χρονικά με τις ενέσεις και μπορεί να επαναληφθούν σε επόμενες χορηγήσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα συμπτώματα αυτά σχετίζονται με τη χορήγη συμπτώματα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών εκφράζεται σε χρόνια ασθενών, σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες: *Πολύ συχνές* (≥1/10 ασθενείς - έτη), *Συχνές* (≥1/100 έως <1/10 ασθενείς - έτη), *Όχι συχνές* (≥1/1.000 έως <1/100 ασθενείς - έτη), *Σπάνιες* (≥1/10.000 έως <1/1.000 ασθενείς - έτη), *Πολύ σπάνιες* (<1/10.000 ασθενείς - έτη), *Μη γνωστές* (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Ασθενής – χρόνος είναι το άθροισμα των ανεξάρτητων μονάδων χρόνου που ο υπό εξέταση ασθενής έχει εκτεθεί στο AVONEX® πριν την εμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας. Για παράδειγμα 100 ασθενείς - έτη μπορεί να παρατηρηθούν σε 100 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για ένα χρόνο ή σε 200 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για μισό χρόνο. Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν επισημανθεί από μελέτες (κλινικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης, με περίοδο παρακολούθησης από δύο ως έξι χρόνια) καθώς και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, άγνωστης συχνότητας, που έχουν επισημανθεί μέσω αυθαίρετων αναφορών από την κυκλοφορία στην αγορά. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Έρευνες** *συχνές* αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος, αιματοκρίτης μειωμένος, κάλιο αίματος αυξημένο, άζωτο ουρίας αίματος αυξημένο, *όχι συχνές* αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος *μη γνωστές* βάρος μειωμένο, βάρος αυξημένο, εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές **Καρδιακές διαταραχές** *μη γνωστές* καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), αίσθημα παλμών, αρρυθμία, ταχυκαρδία **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** *μη γνωστές* πανκυτταροπενία, θρομβοπενία **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** *πολύ συχνές* κεφαλαλγία[2] *συχνές* μυϊκή σπαστικότητα, υπαισθησία *μη γνωστές* νευρολογικά συμπτώματα, συγκοπή[3], υπερτονία, ζάλη, παραισθησία, σπασμοί, ημικρανία **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** *συχνές* ρινόρροια *σπάνιες* δύσπνοια **Διαταραχές του γαστρεντερικού** *συχνές* έμετος, διάρροια, ναυτία[2] **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** *συχνές* εξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση, μώλωπες *όχι συχνές* αλωπεκία *μη γνωστές* αγγειονευρωτικό οίδημα, κνησμός, φλυκταινώδες εξάνθημα, κνίδωση, επιδείνωση ψωρίασης **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** *συχνές* μυϊκές κράμπες, αυχεναλγία, μυαλγία[2], αρθραλγία, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυϊκή δυσκαμψία, μυοσκελετική δυσκαμψία *μη γνωστές* συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** *μη γνωστές* υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** *συχνές* ανορεξία **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** *μη γνωστές* απόστημα της θέσης ένεσης[1] **Αγγειακές διαταραχές** *συχνές* έξαψη μη γνωστές αγγειοδιαστολή **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** *πολύ συχνές* προσομοιάζοντα με γρίπτη συμπτώματα, πυρεξία[2], ρίγη[2], εφίδρωση[2] *συχνές* άλγος της θέσης ένεσης, ερύθημα της θέσης ένεσης, μώλωπας της θέσης ένεσης, εξασθένιση[2], άλγος, κόπωση[2], αίσθημα κακουχίας, νυχτερινοί ιδρώτες *όχι συχνές* αίσθημα καύσου της θέσης ένεσης *μη γνωστές* αντίδραση της θέσης ένεσης, φλεγμονή της θέσης ένεσης, κυτταρίτιδα της θέσης ένεσης[1], νέκρωση της θέσης ένεσης, αιμορραγία της θέσης ένεσης, θωρακικό άλγος **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** *μη γνωστές* αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αγγειοοίδημα, δύσπνοια, κνίδωση, εξάνθημα και κνησμώδες εξάνθημα,) **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** *μη γνωστές* ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού** *όχι συχνές* μητρορραγία, μηνορραγία **Ψυχιατρικές διαταραχές** *συχνές* κατάθλιψη (βλέπε παράγραφο 4.4), αϋπνία *μη γνωστές* αυτοκτονία, ψύχωση, άγχος, σύγχυση, συναισθηματική αστάθεια[1] Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις της θέσης ένεσης, συμπεριλαμβανομένων άλγους, φλεγμονής και πολύ σπάνιων περιπτώσεων αποστήματος ή κυτταρίτιδας που μπορεί να απαιτούν χειρουργική επέμβαση.[2] Η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη κατά την έναρξη της αγωγής.[3] Συγκοπτικό επεισοδίο μπορεί να εμφανιστεί μετά την ένεση του AVONEX®, αποτελεί κατά κανόνα μεμονωμένο επεισόδιο που εμφανίζεται συνήθως με την έναρξη της θεραπείας, και δεν επαναλαμβάνεται στις επόμενες χορηγήσεις. **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση όμως υπέρβασης της δοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να εισάγονται σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και θα πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03 AB07. Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια φυσικών πρωτεϊνών που παράγονται από ευκαρυωτικά κύτταρα,ως απάντηση σε ιογενείς λοιμώξεις και άλλους βιολογικούς επαγωγείς. Οι ιντερφερόνες είναι κυτοκίνες, οι οποίες μεσολαβούν σε αντι-ιικές, αντιπολλαπλασιαστικές και ανοσορρυθμιστικές δραστηριότητες. Διακρίνονται τρεις κύριοι τύποι ιντερφερονών: άλφα, βήτα και γάμμα. Οι ιντερφερόνες άλφα και βήτα ταξινομούνται ως ιντερφερόνες Τύπου Ι και η γάμμα είναι ιντερφερόνη Τύπου ΙΙ. Οι ιντερφερόνες αυτές εμφανίζουν αλληλοεπικαλυπτόμενη αλλά σαφώς διακρινόμενη βιολογική δραστικότητα. Είναι δυνατόν επίσης να διαφέρουν ως προς τις κυτταρικές τους θέσεις σύνθεσης. Η ιντερφερόνη βήτα παράγεται από διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών και των μακροφάγων. Η φυσική ιντερφερόνη βήτα καθώς και το AVONEX® (ιντερφερόνη βήτα-1a) είναι γλυκοζυλιωμένες και διαθέτουν ένα μόνο τμήμα Ν-συνδεδεμένου σύμπλοκου υδρογονάνθρακα. Η γλυκοζυλίωση άλλων πρωτεϊνών είναι γνωστόν ότι επιδρά στη σταθερότητα, δραστικότητα, βιοκατανομή και χρόνο ημίζωής τους στο αίμα. Δεν έχουν όμως πλήρως καθοριστεί τα αποτελέσματα της ιντερφερόνης βήτα που εξαρτώνται από την γλυκοζυλίωση. Το AVONEX® ασκεί τις βιολογικές δράσεις του συνδεόμενο με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των ανθρώπινων κυττάρων. Αυτή η σύνδεση "πυροδοτεί" μία σύνθετη αλληλουχία από ενδοκυτταρικά συμβάντα, τα οποία καταλήγουν στην έκφραση των πολυάριθμων επαγώμενων από την ιντερφερόνη γονιδιακών προϊόντων και δεικτών. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται το MHC Κατηγορία Ι, η πρωτεΐνη Mx, η 2' / 5'-ολιγοαδενυλική συνθετάση, η β2-μικροσφαιρίνη και η νεοπτερίνη. Ορισμένα από τα προϊόντα αυτά έχουν μετρηθεί στον ορό και στα κυτταρικά κλάσματα αίματος που ελήφθησαν από ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί AVONEX®. Μετά από μία εφάπαξ ενδομυϊκή δόση AVONEX®, τα επίπεδα αυτών των προϊόντων στον ορό παραμένουν αυξημένα για τουλάχιστον τέσσερις ημέρες και έως μία εβδομάδα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσον ο μηχανισμός δράσης του AVONEX® στη σκλήρυνση κατά πλάκας ακολουθεί την ίδια οδό όπως η βιολογική δράση, η οποία περιγράφεται ανωτέρω, διότι η παθοφυσιολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας δεν έχει καθορισθεί επαρκώς. Τα αποτελέσματα του λυοφιλοποιημένου AVONEX® στην αγωγή της σκλήρυνσης κατά πλάκας καταδείχτηκαν σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 301 ασθενείς (AVONEX®, n=158, εικονικό φάρμακο, n=143) με υποτροπιάζουσες μορφές σκλήρυνσης κατά πλάκας χαρακτηριζόμενες από δύο τουλάχιστον παροξύνσεις μέσα στα προηγούμενα τρία χρόνια ή από μία παρόξυνση τουλάχιστον το χρόνο πριν από την ένταξη όταν η χρονική διάρκεια της νόσου ήταν μικρότερη από 3 χρόνια. Ασθενείς με EDSS από 1,0 έως 3,5 κατά την ένταξη συμπεριλήφθηκαν στην κλινική μελέτη. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για χρονικά διαστήματα ποικίλης διάρκειας. 150 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε AVONEX® συμπλήρωσαν ένα έτος μελέτης και 85 ασθενείς συμπλήρωσαν δύο έτη μελέτης. Κατά τη μελέτη, το αθροιστικό ποσοστό ασθενών, οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη της αναπηρίας (βάσει της ανάλυσης του πίνακα ζωής Kaplan-Meier) στο τέλος των δύο ετών ήταν 35% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 22% για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με AVONEX®. Η εξέλιξη της αναπηρίας μετρήθηκε σύμφωνα με τη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (Expanded Disability Status Scale-EDSS), ως αύξηση 1,0 μονάδας, η οποία παρέμεινε επί έξι τουλάχιστον μήνες. Διαπιστώθηκε επίσης ότι υπήρξε μείωση κατά ένα τρίτο της ετήσιας συχνότητας υποτροπών της νόσου. Αυτό το τελευταίο κλινικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε μετά από αγωγή διάρκειας μεγαλύτερης του ενός έτους. Μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης δόσεων με 802 ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (30 μικρογραμμάρια AVONEX® n=402, 60 μικρογραμμάρια AVONEX® n=400) δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ή τάσεις μεταξύ των δόσεων 30 μικρογραμμαρίων και 60 μικρογραμμαρίων AVONEX® ως προς τις κλινικές παραμέτρους και ως προς τις γενικές παραμέτρους της μαγνητικής τομογραφίας. Τα αποτελέσματα του AVONEX® στην αγωγή της σκλήρυνσης κατά πλάκας καταδείχτηκαν επίσης σε μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 383 ασθενείς (AVONEX® n=193, εικονικό φάρμακο n=190) με ένα μόνο απομυελινωτικό επεισοδίο σχετιζόμενο με δύο τουλάχιστον συμβατές εγκεφαλικές βλάβες βάσει μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Στην ομάδα αγωγής που ελάμβανε AVONEX® παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου εμφάνισης δευτέρου επεισοδίου. Επιπλέον, παρατηρήθηκε επίδραση στις παραμέτρους της μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Ο εκτιμώμενος κίνδυνος δευτέρου επεισοδίου ήταν 50% σε τρία χρόνια και 39% σε δύο χρόνια στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 35% (τρία χρόνια) και 21% (δύο χρόνια) στην ομάδα του AVONEX®. Σε μία εκ των υστέρων ανάλυση, οι ασθενείς εκείνοι που κατά την αρχική μαγνητική τομογραφία (MRI) είχαν παρουσιάσει τουλάχιστον μία Gd προσλαμβάνουσα βλάβη και εννέα βλάβες Τ2, ενείχαν κίνδυνο να υποστούν δεύτερο επεισοδίο σε δύο χρόνια σε ποσοστό 56% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 21% στην ομάδα του AVONEX®. Ωστόσο, η επίδραση της πρώιμης αγωγής με AVONEX® δεν είναι γνωστή ακόμη και σε αυτή την υπο-ομάδα υψηλού κινδύνου, καθώς ο σχεδιασμός της μελέτης αποσκοπούσε κυρίως στο να εκτιμήσει το χρόνο μέχρι το δεύτερο επεισοδίο και όχι τη μακροπρόθεσμη εξέλιξη της νόσου. Εξάλλου, προς το παρόν δεν υπάρχει καθιερωμένος ορισμός των ασθενών υψηλού κινδύνου, αν και μια πιο συντηρητική προσέγγιση είναι να γίνονται αποδεκτές τουλάχιστον εννέα υπέρπυκνες βλάβες Τ2 στην αρχική απεικόνιση και τουλάχιστον μία νέα βλάβη Τ2 ή μία Gd προσλαμβάνουσα νέα βλάβη σε απεικόνιση παρακολούθησης που γίνεται τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την αρχική απεικόνιση. Σε κάθε περίπτωση, το ενδεχόμενο αγωγής θα πρέπει να εξετάζεται μόνον για ασθενείς οι οποίοι ταξινομούνται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Το φαρμακοκινητικό προφίλ του AVONEX® ερευνήθηκε έμμεσα με μία μέθοδο προσδιορισμού, η οποία μετρά την αντι-ική δραστικότητα της ιντερφερόνης. Ο προσδιορισμός αυτός παρουσιάζει περιορισμούς διότι είναι ευαίσθητος για την ιντερφερόνη αλλά δεν είναι εξειδικευμένος για την ιντερφερόνη βήτα. Εναλλακτικές τεχνικές προσδιορισμού δεν είναι επαρκώς ευαίσθητες. Μετά την ενδομυϊκή χορήγηση του AVONEX®, το μέγιστο επίπεδο αντι-ικής δραστικότητας στον ορό παρατηρείται μεταξύ της 5ης και της 15ης ώρας μετά τη χορήγηση και μειώνεται προοδευτικά έχοντας ένα χρόνο ημίζωής περίπου 10 ώρες. Με κατάλληλη προσαρμογή του ρυθμού απορρόφησης από τη θέση ένεσης, η υπολογιζόμενη βιοδιαθεσιμότητα είναι κατά προσέγγιση 40%. Η υπολογιζόμενη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη χωρίς τέτοιες προσαρμογές. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από ενδομυϊκή χορήγηση είναι τριπλάσια από αυτή που παρατηρείται μετά από την υποδόρια χορήγηση του φαρμάκου. Η υποδόρια χορήγηση δεν μπορεί να υποκαταστή

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Circadin 2 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 2 mg μελατονίνης.

Έκδοχα: κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 80 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης. Λευκά ως υπόλευκα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Circadin ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη βραχυχρόνια θεραπεία της πρωτοπαθούς αϋπνίας η οποία χαρακτηρίζεται από κακής ποιότητος ύπνο σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται αμάσητα. Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg μία φορά την ημέρα 1-2 ώρες πριν την βραδινή κατάκλιση και μετά το φαγητό. Η δοσολογία αυτή πρέπει να συνεχιστεί επί 3 εβδομάδες. **ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ:** Το Circadin δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών καθώς υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του. **ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:** Η δράση σε οποιοδήποτε στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική της μελατονίνης δεν έχει μελετηθεί. Απαιτείται προσοχή όταν η μελατονίνη χορηγείται στους ασθενείς αυτούς. **ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:** Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του Circadin σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Τα δημοσιευμένα δεδομένα καταδεικνύουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ενδογενούς μελατονίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας εξαιτίας της μειωμένης απέκκρισης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Επομένως, το Circadin δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τη χρήση:** Το Circadin μπορεί να προκαλέσει υπνηλία. Επομένως το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή αν οι δράσεις της υπνηλίας είναι πιθανόν να συσχετίζονται με κίνδυνο για την ασφάλεια. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα όσον αφορά τη χρήση του Circadin από άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα. Επομένως το Circadin δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάζης LAPP ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. • Η μελατονίνη έχει παρατηρηθεί ότι επάγει το CYP3A in vitro σε υψηλότερες από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι γνωστή. Αν παρατηρηθεί επαγωγή, αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των συγχορηγούμενων φαρμάκων. • Η μελατονίνη δεν επάγει τα ένζυμα CYP1A in vitro σε υψηλότερες από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Επομένως, δεν είναι πιθανόν οι αλληλεπιδράσεις που τυχόν παρατηρηθούν μεταξύ της μελατονίνης και άλλων δραστικών ουσιών εξαιτίας της επίδρασης της μελατονίνης στα ένζυμα CYP1A δεν είναι πιθανόν να είναι σημαντικές. • Στον μεταβολισμό της μελατονίνης μεσολαβούν κυρίως τα ένζυμα CYP1A. Επομένως, είναι πιθανή η εκδήλωση αλληλεπιδράσεων μεταξύ της μελατονίνης και άλλων δραστικών συστατικών εξαιτίας της επίδρασης στα ένζυμα CYP1A. • Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουβοξαμίνη, η οποία αυξάνει τα επίπεδα της μελατονίνης (κατά 17 φορές περισσότερο από την AUC και 12 φορές περισσότερο από την Cmax στον ορό) ξεκινώντας τον μεταβολισμό της με τα ισοένζυμα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 (CYP) CYP1A2 και CYP2C19. Ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται. • Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν 5- ή 8- μεθοξυψοραλένη (5 και 8- MOP), η οποία αυξάνει τα επίπεδα μελατονίνης αναστέλλοντας τον μεταβολισμο της. • Το κάπνισμα ταιγάρου μπορεί να μειώσει τα επίπεδα μελατονίνης εξαιτίας της επαγωγής του σε CYP1A2. • Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν οιστρογόνα (π.χ. αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης), που αυξάνουν τα επίπεδα μελατονίνης αναστέλλοντας τον μεταβολισμό μέσω των CYP1A1 και CYP1A2.

• Οι αναστολείς του CYP1A2 όπως είναι οι κινολόνες μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση στη μελατονίνη. • Οι επαγωγείς του CYP1A2 όπως είναι η καρμπαμαζεπίνη και η ριφαμπικίνη μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της μελατονίνης στο πλάσμα. • Υπάρχει μεγάλος όγκος δεδομένων στη βιβλιογραφία όσον αφορά τη δράση των αδρενεργικών αγωνιστών / ανταγωνιστών των οπιοειδών, των αντικαταθλιπτικών φαρμακευτικών προϊόντων, των αναστολέων της προσταγλανδίνης, των βενζοδιαζεπινών, της τριπτοφάνης και του αλκοόλ στην ενδογενή έκκριση μελατονίνης. Το εάν οι δραστικές αυτές ουσίες διαταράσσουν τη δυναμική ή τις κινητικές δράσεις του Circadin ή αντιστρόφως, δεν έχει μελετηθεί. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ: • Το αλκοόλ δεν πρέπει να λαμβάνεται με το Circadin επειδή μειώνει την αποτελεσματικότητα του Circadin στον ύπνο. • Το Circadin μπορεί να ενισχύσει τις καταστολτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινούχων και των μη βενζοδιαζεπινούχων υπνωτικών όπως είναι η ζαλεπόνη, η ζολπιδέμη και η ζοπικλόνη. Σε μία κλινική δοκιμή, παρατηρήθηκαν σαφή δεδομένα σχετικά με την παροδική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του Circadin και της ζολπιδέμης μία ώρα μετά την συγχορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση οδήγησε σε αυξημένη επιβράδυνση της προσοχής, της μνήμης και του συντονισμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ζολπιδέμη. • Το Circadin έχει συγχορηγηθεί σε μελέτες με την θειοριδαζίνη και την ιμιπραμίνη, δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε καμία απ' αυτές τις περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Ωστόσο, η συγχορήγηση του Circadin οδήγησε σε αυξημένη αίσθηση ηρεμίας και δυσκολία στην εκτέλεση των δεξιοτήτων σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ιμιπραμίνη και σε αυξημένη αίσθηση έλλειψης διαύγειας ("muzzy-headedness") σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με θειοριδαζίνη. **4.6 Κύηση και γαλουχία:** Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε σχέση με την έκθεση κυήσεων στη μελατονίνη. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν δείχνουν άμεση ή έμμεση επιβλαβή δράση όσον αφορά την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου πριν και μετά το πρώτο τρίμηνο της κυήσεως, τον τοκετό, ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεδομένης της έλλειψης κλινικών δεδομένων, η χρήση σε εγκύους γυναίκες και σε γυναίκες οι οποίες σκοπεύουν να μείνουν έγκυοι δεν συνιστάται. Η ενδογενής μελατονίνη εντοπίσθηκε στο ανθρώπινο μητρικό γάλα και επομένως και η εξωγενής μελατονίνη εκκρίνεται κατά πάσα πιθανότητα στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Υπάρχουν δεδομένα σε μοντέλα πειραματόζωων όπως είναι τα τρωκτικά, τα αιγοπρόβατα και τα πρωτόζωα που δείχνουν ότι παρατηρείται μεταβίβαση της μελατονίνης από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα ή του γάλακτος. Επομένως η γαλουχία δεν συνιστάται σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με μελατονίνη. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Το Circadin ασκεί μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Το Circadin μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, επομένως το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή αν η επίδραση της υπνηλίας είναι πιθανόν να συσχετίζεται με κίνδυνο για την ασφάλεια.**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σε κλινικές δοκιμές (όπου συνολικά εισήχθησαν 1.361 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Circadin και 1.247 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο), το 37,0% των ασθενών που ελάμβαναν Circadin ανέφεραν μία ανεπιθύμητη ενέργεια σε σύγκριση με το 31,8% εκείνων που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Από τη σύγκριση του ποσοστού των ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες ανά 100 εβδομάδες θεραπείας ασθενών, το ποσοστό ήταν υψηλότερο για το εικονικό φάρμακο έναντι του Circadin (8,21 – εικονικό φάρμακο έναντι 2,17 – Circadin). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, φαρυγγίτιδα, οσφαλγία και αδυναμία, οι οποίες ήταν συχνές, σύμφωνα με τον ορισμό του MedDRA τόσο για την ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με το Circadin όσο και για εκείνη που υποβλήθηκε σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και ορίσθηκε ότι σχετίζονται πιθανώς ή είναι

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				Έρπης ζωστήρας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				Υπερτριγλυκεριδαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Ευερεθιστότητα, νευρικότητα, ανησυχία, αϋπνία, ανώμαλα όνειρα	Μεταβολή διάθεσης, επιθετικότητα, διέγερση, κλάμα, πολύ πρωϊνή αφύπνιση, αυξημένη γενετήσια ορμή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Ημικρανία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ζάλη, υπνηλία	Επηρεασμένη μνήμη, διαταραχή στην προσοχή, φτωχής ποιότητας ύπνος
Οφθαλμικές διαταραχές				Μειωμένη οπτική οξύτητα, θαμπή όραση, αυξημένη δακρύρροια
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Ίλιγγος θέσης
Αγγειακές διαταραχές				Εξάψεις
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία	Γαστρεντερική διαταραχή, γαστρεντερική ενόχληση, έμετος, μη φυσιολογικοί εντερικοί ήχοι, μετεωρισμός, υπερέκκριση σιέλου, δυσοσμία του στόματος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Υπερχολερυθριναιμία	Αύξηση ηπατικού ενζύμου, μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, μη φυσιολογική εργαστηριακή εξέταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Υπεριδρωσία	Έκζεμα, ερύθημα, κνησμώδες εξάνθημα, κνησμός, ξηροδερμία, διαταραχή του όνυχα, νυκτερινοί ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Μυικές κράμπες, αυχεναλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Priapismός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Εξασθένιση	Κόπωση
Έρευνες			Αυξημένο σωματικό βάρος	

δυνατόν ή βέβαιον ότι συσχετίζονται με τη θεραπεία. Συνολικά το 6,9% των ασθενών που ελάμβαναν Circadin ανέφεραν μία ανεπιθύμητη ενέργεια σε σύγκριση με το 5,9% που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μόνο οι ανεπιθύμητες εκείνες ενέργειες που αναφέρονταν από ισοδύναμο ή υψηλότερο ποσοστό ασθενών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συμπεριλήφθηκαν στον παρακάτω κατάλογο. Σε κάθε κατηγορία συχνότητος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας. Πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100 έως < 1/10), μη συχνές (> 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (> 1/10000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), δεν είναι γνωστό (δεν μπορεί να τεκμηριωθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν έχει αναφερθεί περιστατικό υπερδοσολογίας. Το Circadin έχει χορηγηθεί σε ημερήσιες δόσεις των 5 mg σε κλινικές δοκιμές διάρκειας άνω των 12 μηνών χωρίς σημαντική μεταβολή στο χαρακτήρα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στην ΠΧΠ. Στην βιβλιογραφία έχει αναφερθεί χορήγηση ημερησίων δόσεων μέχρι 300 mg μελατονίνης χωρίς την πρόκληση κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν συμβεί περιστατικό υπερδοσολογίας, αναμένεται να εκδηλωθεί υπνηλία. Η απέκκριση της δραστικής ουσίας αναμένεται εντός 12 ωρών μετά την κατάποση. Δεν απαιτείται ιδιαίτερη θεραπεία.**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα υπνωτικά και καταστολτικά, κωδικός ATC: N05CM17. Η μελατονίνη είναι μία ορμόνη που απαντάται στη φύση και παράγεται από τον κωνοειδή αδένα και είναι στερεοχημικά συγγενής με τη σεροτονίνη. Φυσιολογικά, η έκκριση της μελατονίνης αυξάνεται σύντομα μετά την έναρξη του σκότους, φθάνει σε μέγιστα σημεία στις 2-4 π.μ. και μειώνεται κατά τη διάρκεια του δεύτερου ημίσεος της νύκτας. Η μελατονίνη σχετίζεται με τον έλεγχο των κιρκάδιων ρυθμών και την οργάνωση του κύκλου φωτός-σκότους. Σχετίζεται επίσης με υπνωτική δράση και αυξημένη τάση για ύπνο. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ: Η δράση της μελατονίνης στους υποδοχείς MT1, MT2 και MT3 θεωρείται ότι συντελεί στις υπαγωγούς ιδιότητές της, καθώς οι υποδοχείς αυτοί – κυρίως οι MT1 και MT2 – ενέχονται στη ρύθμιση των κιρκάδιων ρυθμών και στη ρύθμιση του ύπνου. ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ: Λαμβάνοντας υπόψη το ρόλο της μελατονίνης στον ύπνο και στη ρύθμιση του κιρκάδιου ρυθμού, και τη συσχετιζόμενη με την ηλικία μείωσης της ενδογενούς παραγωγής μελατονίνης, η μελατονίνη μπορεί να βελτιώσει αποτελεσματικά την ποιότητα του ύπνου ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω με πρωτοπαθή αϋπνία. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ: Σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες εισήχθησαν ασθενείς που υπέφεραν από πρωτοπαθή αϋπνία, και έλαβαν Circadin 2 mg κάθε βράδυ επί 3 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν ωφέλειες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο στον λανθάνοντα ύπνο (όπως μετράται με αντικειμενικά και υποκειμενικά κριτήρια) και στην υποκειμενική ποιότητα του ύπνου και την ημερήσια λειτουργικότητα (ύπνος που οδηγεί σε αποκατάσταση) χωρίς επιβάρυνση της εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της ημέρας. Σε μία πολυυπνογραφική (PSG) μελέτη με εισαγωγική περίοδο δύο εβδομάδων (μονή τυφλή θεραπεία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο), την οποία ακολούθησε θεραπευτική περίοδος 3 εβδομάδων (διπλά - τυφλός, ελεγχόμενος με εικονικό φάρμακο σχεδιασμός παράλληλων ομάδων) και μία περίοδος αποδρομής 3 εβδομάδων, η διάρκεια του λανθάνοντος ύπνου (SL) μειώθηκε κατά 9 λεπτά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην αρχιτεκτονική του ύπνου και καμία επίδραση στη διάρκεια του REM ύπνου εξαιτίας του Circadin. Με το Circadin 2 mg δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Σε μία μελέτη σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με εισαγωγική αρχική περίοδο με εικονικό φάρμακο 2 εβδομάδων, μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, θεραπευτική περίοδο παράλληλων ομάδων διάρκειας 3 εβδομάδων και περίοδο αποδρομής με εικονικό φάρμακο 2 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν κλινικά σημαντική βελτίωση τόσο στην ποιότητα του ύπνου όσο και στην πρωινή εγρήγορση ήταν 47% στην ομάδα του Circadin σε σύγκριση με 29% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, η ποιότητα του ύπνου και η πρωινή εγρήγορση βελτιώθηκαν σημαντικά με το Circadin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι παράμετροι του ύπνου επανήλθαν σταδιακά στα αρχικά επίπεδα χωρίς φαινόμενα υποτροπής (rebound), χωρίς αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες και χωρίς αύξηση στα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης. Σε δεύτερη μελέτη εξωνοσοκομειακών ασθενών με εισαγωγική αρχική περίοδο δύο εβδομάδων με εικονικό φάρμακο και μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο θεραπευτική περίοδο 3 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση τόσο στην ποιότητα του ύπνου όσο και στην πρωινή εγρήγορση ήταν 26% στην ομάδα του Circadin σε σύγκριση με 15% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το Circadin μείωσε τον αναφερόμενο από τους ασθενείς χρόνο λανθάνοντος ύπνου κατά 24,3 λεπτά έναντι 12,9 λεπτά για το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η αυτοαναφερόμενη από τους ασθενείς ποιότητα του ύπνου, ο αριθμός των αφυπνίσεων και της πρωινής εγρήγορσης, βελτιώθηκαν σημαντικά με το Circadin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε σημαντικά με το Circadin 2 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ: Η απορρόφηση της από του στόματος λαμβανόμενης μελατονίνης είναι ολοκληρωτική στους ενήλικες και μπορεί να μειωθεί κατά μέχρι 50% στους ηλικιωμένους. Η κινητική της μελατονίνης είναι γραμμική στο εύρος δόσεως 2-8 mg. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι της τάξεως του 15%. Παρατηρείται σημαντικό φαινόμενο πρώτης διόδου με εκτιμώμενο μεταβολισμό πρώτης διόδου 85%. Η Tmax παρατηρείται μετά από 3 ώρες σε κατάσταση μετά το φαγητό. Το επίπεδο της απορρόφησης της μελατονίνης και της Cmax μετά από την από του στόματος λήψη Circadin 2 mg, επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η ύπαρξη φαγητού καθυστέρησε την απορρόφηση της μελατονίνης με αποτέλεσμα η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να παρατηρείται αργότερα (Tmax = 3,0 ώρες έναντι Tmax = 0,75 ώρες) και σε χαμηλότερα επίπεδα στην κατάσταση μετά το φαγητό (Cmax = 1.020 έναντι Cmax = 1.176 pg/ml). **ΚΑΤΑΝΟΜΗ:** Η in vitro δέσμευση της μελατονίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 60%. Το Circadin δεσμεύεται κυρίως με την λευκωματίνη, την Α1 οξυγλυκοπρωτεΐνη και την λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητος. **ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ:** Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι στο μεταβολισμό της μελατονίνης ενέχονται τα ισοένζυμα CYP1A1, CYP1A2 και πιθανώς CYP2C19 του συστήματος του κυτοχρώματος P450. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η 6-σουλφατοξυμελατονίνη (6-S-MT) που είναι αδρανής. Η θέση της βιομετατροπής είναι το ήπαρ. Η απέκκριση του μεταβολίτη αυτού ολοκληρώνεται εντός 12 ωρών μετά την κατάποση. **ΑΠΟΒΟΛΗ:** Η τελική ημιπερίοδος ζωής (t1/2) είναι 3,5-4 ώρες. Η αποβολή πραγματοποιείται με νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών, το 89% ως θειϊκά άλατα και ως συζευγμένες ουσίες με γλυκουρονίδιο της 6-υδροξυμελατονίνης και το 2% απεκκρίνεται ως μελατονίνη (αμετάβλητο φάρμακο). **ΦΥΛΟ:** Παρατηρήθηκε αύξηση της Cmax κατά 3-4 φορές στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Υπάρχει μία διακύμανση κατά 5 φορές στην Cmax μεταξύ των διαφορετικών ανθρώπων του ιδίου φύλου. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοδυναμικές διαφορές μεταξύ των ανδρών και των γυναικών παρά τις διαφορές στα επίπεδα στο αίμα. **ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ - ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ:** Ο μεταβολισμός της μελατονίνης είναι γνωστό ότι μειώνεται με την ηλικία. Σε όλο το εύρος δόσεων, στους μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς αναφέρθηκαν υψηλότερα επίπεδα AUC και Cmax σε σύγκριση με τους νεότερης ηλικίας ασθενείς, κάτι που αντανακλά το χαμηλότερο μεταβολισμό της μελατονίνης στους ηλικιωμένους. Τα επίπεδα Cmax περίπου 500 mg/ml σε ενήλικες (18-45) έναντι 1.200 mg/ml σε ηλικιωμένους (55-69), τα επίπεδα AUC ήταν περίπου 3.000 pg/*h/ml στους ενήλικες έναντι 5.000 pg*h/ml στους ηλικιωμένους. **ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:** Εταιρικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν παρατηρείται συσσώρευση της μελατονίνης μετά την επανειλημμένη χορήγηση. Το εύρημα αυτό είναι συγκρίσιμο με τη βραχεία ημιπερίοδο ζωής της μελατονίνης στον άνθρωπο. Τα επίπεδα που αξιολογήθηκαν στην κυκλοφορία του αίματος των ασθενών στις 23:00 (2 ώρες μετά την χορήγηση) μετά από 1 και 3 εβδομάδες καθημερινής χορήγησης ήταν 411,4 ffl 56,5 και 432,00 ffl 83,2 pg/ml, αντιστοίχως και είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται στους υγιείς εθελοντές μετά από εφ' άπαξ δόση Circadin 2 mg. **ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:** Το ήπαρ είναι η κύρια θέση μεταβολισμού της μελατονίνης και επομένως, η ηπατική ανεπάρκεια οδηγεί σε υψηλότερα ενδογενή επίπεδα μελατονίνης. Τα επίπεδα μελατονίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με κίρρωση αυξήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια των ωρών της ημέρας. Οι ασθενείς είχαν σημαντικά μειωμένη ολική έκκριση της 6-σουλφατοξυμελατονίνης σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Μη κλινικά δεδομένα δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες τοξικότητας μετά τη χορήγηση επανειλημμένων δόσεων και γονοτοξικότητας. Το επίπεδο στο οποίο Δεν Παρατηρείται Ανεπιθύμητη Ενέργεια (NOAEL) είναι τα 15 mg/kg/ημέρα στους επίμυες και είναι ισοδύναμο με την AUC που είναι σημαντικά υψηλότερη (x 15.000) από ότι η έκθεση του ανθρώπου μετά την κατάποση Circadin 2 mg. Στη μελέτη καρκινογένεσης, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα καλοήθων όγκων του θυρεοειδούς σε υψηλό δοσολογικό επίπεδο (150 mg/kg, που ισοδυναμεί με AUC x 1.500.000 από ό,τι η έκθεση στον άνθρωπο μετά από την κατάποση Circadin 2 mg) στους αρσενικούς επίμυες. Ο πιθανός επαγωγής του μεταβολισμού των θυρεοειδών ορμονών από το ήπαρ, ο οποίος είναι γνωστός στη παρατηρείται με άλλα ξενοβιοτικά, ιδιαίτερα σε τρωκτικά, βρίσκεται στο στάδιο της έρευνας. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας, η από του στόματος χορήγηση της μελατονίνης σε εγκύους θηλυκούς μύες, επίμυες ή κονίκλους δεν οδήγησε σε ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά, οι οποίες μετρήθηκαν με κριτήριο την εμβρυϊκή βιωσιμότητα, τις σκελετικές και σπλαχνικές ανωμαλίες, την αναλογία μεταξύ των φύλων, του βάρους κατά τη γέννηση και την επακολουθη φυσική, λειτουργική και σεξουαλική ανάπτυξη. Ήπια επίδραση στην μεταγεννητική αύξηση και βιωσιμότητα παρατηρήθηκε σε επίμυες μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις, που ισοδυναμούν με περίπου 2.000 mg/ημέρα στον άνθρωπο. 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ **6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Ammonio methacrylate copolymer type B. Calcium hydrogen phosphate dihydrate, Lactose monohydrate Silica, colloidal anhydrous. Talc, Magnesium stearate. **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζει.**6.3 Διάρκεια ζωής:** 5 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη:** Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25 βαθμών Κελσίου. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία προκειμένου να προστατεύεται από το φως. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Τα δισκία συσκευάζονται σε σκούρου χρώματος ταινίες blister από PVC/PVDC, με οπίσθια όψη από φύλλο αλουμινίου. Η συσκευασία αποτελείται από μία ταινία blister που περιέχει 21 δισκία. Τα blister στη συνέχεια συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Τα φάρμακα που δεν λαμβάνονται πλέον δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των οικιακών υδάτων ή των υπονόμων. Να επιστρέφονται στο φαρμακείο ή να ρωτάτε τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τον τρόπο απόρριψης τους σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς. Τα μέτρα αυτά θα συντελέσουν στην προστασία του περιβάλλοντος. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, 6 Fortuna Court, Calleva Park, Aldermaston, Berkshire RG7 8UB, United Kingdom, e-mail: neurim@neurim.com **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/07/392/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 29/6/07 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν αυτό διατίθενται στο website του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMEA) http://www.emea.europa.eu Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για το τμήμα αυτό.

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
Αναφέρατε:
- ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα [N]
- Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

SUTRIPTAN®

Sumatriptan 100 mg/tab
6 επικαλυμμένα δισκία

VERISFIELD

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος **SUTRIPTAN**

Εμπορική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος: SUTRIPTAN. **Ποιοτική & ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά:** Sumatriptan succinate, 100 mg/tab. **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο. **Κλινικά στοιχεία: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το SUTRIPTAN ενδείκνυται για την άμεση αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων της ημικρανίας με ή χωρίς αύρα. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Το sumatriptan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται προληπτικά. Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια να χορηγούνται χαμηλότερες δόσεις. Να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το sumatriptan συνιστάται σαν μονοθεραπεία για την άμεση ανακούφιση από τις οξείες κρίσεις της ημικρανίας και δεν θα πρέπει να χορηγείται συγχρόνως με εργοταμίνη ή παράγωγα της εργοταμίνης (συμπεριλαμβανομένου του Methylsergide) (βλ. Αντενδείξεις). Το sumatriptan συνιστάται να χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα από την έναρξη της κρίσης της ημικρανίας, είναι όμως εξίσου αποτελεσματικό σε οποιοδήποτε στάδιο της κρίσης και αν ληφθεί. **Ημικρανία:** Η συνιστώμενη δόση ενηλίκων για τα δισκία sumatriptan είναι ένα δισκίο των 50 mg. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν 100 mg. Αν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στη πρώτη δόση του sumatriptan, δεν θα πρέπει να χορηγείται και δεύτερη δόση στην ίδια κρίση. Εν τούτοις η κρίση μπορεί να θεραπευτεί με παρακεταμόλη, ασπιρίνη ή με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Το sumatriptan είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί στις επόμενες κρίσεις. Αν ο ασθενής έχει ανταποκριθεί στην πρώτη δόση, αλλά τα συμπτώματα υποτροπιάσουν μπορούν να χορηγηθούν και άλλες δόσεις στις επόμενες 24 ώρες με ανώτατο όριο τα 300 mg στις 24 ώρες, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 2 ώρες μεταξύ των δόσεων. Τα δισκία sumatriptan καταπίνονται ολόκληρα με νερό. **Παιδιά:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sumatriptan στα παιδιά δεν έχει ακόμα σταθμιστεί. **Χρήση σε ηλικιωμένους άνω των 65 ετών:** Η εμπειρία από την χορήγηση του sumatriptan σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών είναι περιορισμένη. Εν τούτοις τα φαρμακοκινητικά στοιχεία δεν διαφέρουν σημαντικά με αυτά των νεότερων ατόμων, αλλά μέχρι ότου υπάρξουν νεότερα κλινικά δεδομένα, δεν συνιστάται η χρήση του sumatriptan σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος (βλέπε επίσης Ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση, σχετικά με την χρήση σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες). Το sumatriptan δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμική καρδιοπάθεια, στεφανιαίο αγγειόσπασμο (στηθάγχη Prinzmetal), περιφερική αγγειακή νόσο ή ασθενείς που έχουν συμπτώματα ή σημεία που ομοιάζουν με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Το sumatriptan δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού-αγγειακού επεισοδίου ή παροδικής ισχαιμικής κρίσης. Το sumatriptan δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η χρήση του sumatriptan σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή υπέρταση ή ήπια μη ελεγχόμενη υπέρταση αντενδείκνυται. Η σύγχρονη χορήγηση εργοταμίνης ή παραγώγων της εργοταμίνης (συμπεριλαμβανομένου του methysergide) αντενδείκνυται (βλέπε Αλληλεπιδράσεις). Η σύγχρονη χορήγηση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης και του sumatriptan αντενδείκνυται. Το sumatriptan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για δύο εβδομάδες από τη διακοπή θεραπείας με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης. **Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το sumatriptan θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν υπάρχει σαφής διάγνωση ημικρανίας. Το sumatriptan δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ημιπληγικής, βασικής ή οφθαλμοπληγικής ημικρανίας. Όπως και με άλλες θεραπείες των κρίσεων ημικρανίας, πριν γίνει θεραπευτική αγωγή για κεφαλαλγίες σε ασθενείς στους οποίους δεν έχει τεθεί προηγουμένως η διάγνωση της ημικρανίας, καθώς και σε ημικρανιακούς που εμφανίζονται με άτυπα συμπτώματα, χρειάζεται προσοχή προκειμένου να αποκλεισθούν άλλες ενδεχομένως σοβαρές νευρολογικές καταστάσεις. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι πάσχοντες από ημικρανία μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ορισμένων αγγειακών εγκεφαλικών περιστατικών (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο). Παροδικά συμπτώματα όπως πόνος στο θώρακα και σφίξιμο που μπορεί να επιτείνεται στο λαιμό και να είναι έντονος, μπορεί να συνοδεύουν τη χορήγηση sumatriptan (βλέπε Ανεπιθύμητες ενέργειες). Αν εμφανισθούν συμπτώματα που υποδηλώνουν ισχαιμική καρδιακή νόσο δεν πρέπει να χορηγηθούν άλλες δόσεις sumatriptan και θα πρέπει να γίνει κατάλληλη εκτίμηση. Το sumatriptan δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν παράγοντες κινδύνου για ισχαιμική καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών που είναι βαρείς καπνιστές ή χρήστες θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης, χωρίς προηγουμένως να έχει γίνει εξέταση για καρδιαγγειακή νόσο (βλέπε ήπμα Αντενδείξεις). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται να δοθεί σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και σε άνδρες άνω των 40 ετών με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. Αυτές οι εξετάσεις πάντως ίσως να μην αποκαλύψουν κάθε ασθενή που έχει καρδιακή νόσο και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρά καρδιακά επεισόδια έχουν συμβεί σε ασθενείς που δεν πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο. Σε ασθενείς που κάνουν σύγχρονη θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και sumatriptan έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του σπάνια περιστατικά που περιγράφουν ασθενείς με αδυναμία, αύξηση των αντανακλαστικών και έλλειψη συντονισμού. Αν είναι κλινικά αναγκαίο η σύγχρονη θεραπεία του sumatriptan και ενός εκλεκτικού αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση του ασθενούς. Το sumatriptan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις που επηρεάζουν σημαντικά την απορρόφηση, το μεταβολισμό ή την απέκκριση του φαρμάκου, όπως π.χ. μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία. Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες μπορεί να εμφανίσουν αλλεργική αντίδραση μετά από χορήγηση sumatriptan. Οι αντιδράσεις μπορεί να κυμαίνονται από υπερευαισθησία του δέρματος μέχρι αναφυλαξία. Οι ενδείξεις διασταυρούμενης ευαισθησίας είναι περιορισμένες, εν τούτοις χρειάζεται προσοχή πριν χρησιμοποιηθεί το sumatriptan σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν πρέπει να γίνονται υπερβάσεις στις συνιστώμενες δόσεις sumatriptan. Μακροχρόνια χρήση οποιουδήποτε τύπου αναλγητικού σε κεφαλαλγίες μπορεί να προκαλέσει την επιδείνωση αυτών. Στην περίπτωση που υποψιάζεστε ή εκδηλώσετε μια τέτοια κατάσταση, θα πρέπει να ζητήσετε ιατρική συμβουλή και να διακόψετε τη θεραπεία. Το ενδεχόμενο εκδήλωσης κεφαλαλγίας, λόγω υπερβολικής χρήσης φαρμάκων, θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που έχουν συχνές ή καθημερινές κεφαλαλγίες ανεξάρτητα (ή λόγω) της τακτικής χρήσης φαρμάκων για κεφαλαλγία. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Δεν υπάρχουν ενδείξεις αλληλεπιδράσεων με την προπρανολόλη, φλουναριζίνη, πιζοτιφένιο ή αλκοόλη. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία αλληλεπίδρασης με φάρμακα που περιέχουν εργοταμίνη. Ο αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίου αγγειόσπασμου θεωρητικά είναι πιθανός και η σύγχρονη χορήγηση αντενδείκνυται. Το χρονικό διάστημα που θα πρέπει να παρέρχεται μεταξύ της χρήσης sumatriptan και σκευασμάτων που περιέχουν εργοταμίνη δεν είναι γνωστό. Αυτό επίσης εξαρτάται από τις δόσεις και τον τύπο των χρησιμοποιούμενων προϊόντων που περιέχουν εργοταμίνη. Οι επιδράσεις μπορεί να είναι αθροιστικές. Συνιστάται μετά τη χρήση των φαρμάκων που περιέχουν εργοταμίνη, να λαμβάνεται το sumatriptan τουλάχιστον μετά από 24 ώρες. Αντίθετα φάρμακα που περιέχουν εργοταμίνη συνιστάται να λαμβάνονται τουλάχιστον 6 ώρες μετά από τη χορήγηση sumatriptan (βλέπε Αντενδείξεις). Αλληλεπίδραση μεταξύ sumatriptan και αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης μπορεί να εμφανισθεί με αποτέλεσμα να αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση (βλέπε Αντενδείξεις). Σπάνια μπορεί να εμφανισθεί αλληλεπίδραση μεταξύ sumatriptan και εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Κύηση και γαλουχία: Η ασφάλεια χρησιμοποίησης του sumatriptan κατά τη διάρκεια της κύησης στον άνθρωπο δεν έχει καθιερωθεί. Αξιολόγηση από μελέτες σε πειραματόζωα δεν αποκαλύπτει άμεσες τερατογόνες επιδράσεις ή βλαβερές επιδράσεις κατά την ανάπτυξη του εμβρύου, πριν και μετά τη γέννηση. Εν τούτοις, η βιωσιμότητα του εμβρύου είναι δυνατόν να επηρεασθεί στα κουνέλια. Επειδή οι μελέτες αναπαραγωγής στα πειραματόζωα δεν προδικάζουν πάντοτε το ίδιο συμπέρασμα για τους ανθρώπους, η χορήγηση του φαρμάκου απαιτεί τη στάθμιση της αναμενόμενης ωφέλειας της μητέρας προς το πιθανό κίνδυνο βλάβης του εμβρύου. Έχει αποδειχθεί ότι μετά από υποδόρια χορήγηση, το sumatriptan απεκκρίνεται στο γάλα. Η επίδραση στο βρέφος είναι δυνατόν να ελαχιστοποιηθεί αποφεύγοντας το θηλασμό για 24 ώρες μετά τη θεραπεία. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Δεν υπάρχουν στοιχεία. Λόγω της ημικρανίας ή της θεραπείας με sumatriptan μπορεί να προκληθεί υπνηλία. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και το χειρισμό μηχανημάτων. **Ανεπιθύμητες ενέργειες: Γενικά:** Τα παρακάτω συμπτώματα είναι συνήθως παροδικά και δυνατόν να επιταθούν και να επηρεάσουν οποιοδήποτε σημείο του σώματος συμπεριλαμβανομένων του θώρακα και του λαιμού: πόνος, αίσθημα μυρμηκίασης, θερμότητα, βάρος, πίεση ή σφίξιμο. Τα παρακάτω συμπτώματα είναι ως επί το πλείστον ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και παροδικά: ερυθρότητα προσώπου, ζάλη και αίσθημα αδυναμίας. Έχουν αναφερθεί αίσθημα κόπωσης και υπνηλία. Παρόλο ότι άμεσες συγκρίσεις δεν υπάρχουν, η ναυτία, ο έμετος και το αίσθημα κόπωσης εμφανίζονται λιγότερο συχνά με την υποδόρια χορήγηση του sumatriptan, παρά με τα δισκία. Αντίθετα η ερυθρότητα του προσώπου και το αίσθημα μυρμηκίασης, η θερμότητα, το αίσθημα πίεσης και βάρους, είναι συχνότερα μετά τη χορήγηση της ένεσης. Η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια όταν το sumatriptan χορηγείται υποδόρια είναι παροδικός πόνος στο σημείο της ένεσης. **Καρδιαγγειακό:** Υπόταση, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, αίσθημα προκάρδιων παλμών. Έχουν καταγραφεί παροδικές αυξήσεις της πίεσης του αίματος που εμφανίσθηκαν αμέσως μετά τη θεραπεία. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σοβαρά στεφανιαία περιστατικά τα οποία περιελάμβαναν καρδιακές αρρυθμίες, παροδικές ισχαιμικές ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, αγγειόσπασμος των στεφανιαίων ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επίσης έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά φαινομένου Raynaud και ισχαιμικής κολίτιδας. **Γαστρεντερικό:** Σε ορισμένους ασθενείς προκλήθηκε ναυτία και έμετος, η συσκέτισή τους όμως με το sumatriptan δεν είναι σαφής. Κ Ν Σ: Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά επιληπτικών παροξυσμών με τη χρήση sumatriptan. Παρόλο ότι ορισμένα εμφανίστηκαν σε ασθενείς είτε με ιστορικό προϋπάρχουσας επιληψίας ή σύγχρονες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε επιληπτικούς παροξυσμούς υπήρξαν και περιπτώσεις σε ασθενείς που δεν είχαν τέτοιους προδιαθεσικούς παράγοντες. **Οφθαλμολογικές διαταραχές:** Ασθενείς που χρησιμοποίησαν sumatriptan εμφανίζουν σπάνια οπτικές διαταραχές όπως τρεμούλιασμα και διπλωπία. Επιπλέον έχουν παρατηρηθεί περιστατικά νυσταγμού, σκοτώματα και μειωμένη όραση. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί παροδική απώλεια όρασης. Εν τούτοις, οπτικές διαταραχές μπορεί επίσης να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της κρίσης της ημικρανίας. **Υπερευαισθησία / Δέρμα:** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που κυμαίνονται από υπερευαισθησία του δέρματος μέχρι σπάνιες περιπτώσεις αναφυλαξίας. **Εργαστηριακές τιμές:** Ήπιες διαταραχές στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σπάνια. **Υπερδοσολογία:** Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερβολικής λήψης sumatriptan. Ασθενείς χρησιμοποίησαν σε μία δόση 12mg υποδόρια χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Δόσεις έως 16mg υποδόρια και έως 400mg από το στόμα δεν συνοδεύτηκαν από άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που αναφέρθηκαν πιο πάνω. Εμπειρία για μεγαλύτερες δόσεις δεν υπάρχει. Σε υπερβολική λήψη sumatriptan ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον για δέκα ώρες και να εφαρμόζεται υποστηρικτική αγωγή αν απαιτείται. Το αποτέλεσμα της αιμοδιάλυσης ή της περιτοναϊκής διύλισης στις πυκνότητες του sumatriptan στο πλάσμα δεν είναι γνωστό. **Φαρμακολογικές ιδιότητες: Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Εκλεκτικός αγωνιστής των 5HT1 υποδοχέων. Κωδικός ATC Code: N02CC01. Το sumatriptan είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των αγγειακών 5-υδροξυτρυπταμίνη-1- (5HT1D) υποδοχέων χωρίς να επιδρά σε άλλους 5HT υποτύπους υποδοχέων (5HT2-5HT7). Ο αγγειακός 5HT1D υποδοχέας βρίσκεται κυρίως στα αιμοφόρα αγγεία του κρανίου και μεσολαβεί σε αγγειοσύσπαση. Στα πειραματόζωα το sumatriptan προκαλεί εκλεκτική σύσπαση των καρωτιδικών αρτηριών, οι καρωτιδικές αρτηρίες τροφοδοτούν με αίμα τους εξωκρανιακούς και ενδοκρανιακούς ιστούς όπως είναι οι μήνιγγες και διαστολή και / ή σχηματισμός οιδήματος σ' αυτά τα αγγεία πιστεύεται ότι είναι ο υποκείμενος μηχανισμός πρόκλησης της ημικρανίας στον άνθρωπο. Επιπλέον, στοιχεία από μελέτες σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι το sumatriptan αναστέλλει τη δράση του τριδύμου νεύρου. Οι δύο αυτές ενέργειες (κρανιακή αγγειοσύσπαση και αναστολή της δράσης του τριδύμου νεύρου) είναι δυνατόν να συντελούν στην αντι-ημικρανιακή δράση του sumatriptan στους ανθρώπους. Η κλινική αντανάκριση αρχίζει 10-15 λεπτά μετά τη χορήγηση 6 mg υποδόριας ένεσης και 30 περίπου λεπτά μετά τη χορήγηση sumatriptan από το στόμα. Παρ' όλον ότι η συνιστώμενη δόση sumatriptan από το στόμα είναι 50 mg, οι ημικρανιακές κρίσεις διαφέρουν στη σοβαρότητα μεταξύ ασθενών. Σε κλινικές μελέτες δόσεις 25-100 mg έχουν δείξει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από placebo, αλλά δόση 25 mg στατιστικά είναι σημαντικά λιγότερο αποτελεσματική από 50 και 100 mg. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Μετά τη χορήγηση sumatriptan από το στόμα, το φάρμακο απορροφάται γρήγορα και το 70% της μέγιστης πυκνότητάς του επιτυγχάνεται σε 45 λεπτά. Μετά από χορήγηση δόσης 100 mg από το στόμα, η μέση ανώτατη στάθμη στον ορό είναι 54 ng/ml. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι 14% που εν μέρει οφείλεται σε προσυστηματικό μεταβολισμό και εν μέρει σε ατελή απορρόφηση. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (14-21%) και ο μέσος όγκος κατανομής είναι 170 λίτρα. Η μέση ολική κάθαρση πλάσματος είναι περίπου 1160 ml/λεπτό και η μέση νεφρική κάθαρση είναι περίπου 260 ml/ λεπτό. Η μη-νεφρική κάθαρση υπολογίζεται περίπου στα 80% της ολικής κάθαρσης, πράγμα που υποδηλώνει ότι το sumatriptan απομακρύνεται κυρίως μέσω μεταβολισμού. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το ινδολικό οξύ ανάλογο του sumatriptan και αποβάλλεται κυρίως στα ούρα σαν ελεύθερο οξύ και σαν γλυκουρονική ένωση. Ο μεταβολίτης αυτός δεν έχει 5HT1 ή 5HT2 δράση. Άλλοι μεταβολίτες δεν έχουν εξακριβωθεί. Η φαρμακοκινητική του sumatriptan χορηγούμενου από το στόμα, δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από τις κρίσεις της ημικρανίας. **Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:** Σε μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, με τη χορήγηση ποσότητας αρκετά μεγαλύτερης της μέγιστης ανθρώπινης δόσης, παρατηρήθηκε μείωση της γονιμοποίησης. Στα κουνέλια παρατηρήθηκε θνησιμότητα των εμβρύων, χωρίς σημαντικές τερατογόνες ατέλειες. Αντίστοιχα ευρήματα στους ανθρώπους δεν είναι γνωστά. Το sumatriptan ήταν απαλλαγμένο γενοτοξικής και καρκινογόνου δράσης σε in-vitro συστήματα και μελέτες πειραματοζώων. **Φαρμακευτικά στοιχεία: Κατάλογος με τα έκδοχα:** Lactose monohydrate, Cellulose microcrystalline, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Hypromellose, Titanium dioxide. **Ασυμβατότητες:** Τίποτα δεν αναφέρθηκε. **Διάρκεια ζωής:** 36 μήνες. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: Το προϊόν φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤25°C). **Οδηγίες χρήσης/ χειρισμού:** Τα δισκία sumatriptan καταπίνονται ολόκληρα με νερό. **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:** Verisfield (UK) Ltd. **Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας:** 63833/08/12-2-2009. **Χ.Τ.:** 27,75 €. **Λ.Τ.:** 40,83 €.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
Αναφέρατε:
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα [N]
Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: VERISFIELD (UK) Ltd,
Υποκατάστημα Ελλάδος: Βύρωνος 8, 152 31 Χαλάνδρι, Αθήνα **T** 210 7475196 | **F** 210 7475197 | **E** info@verisfield.gr | **www.verisfield.gr**