

# Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

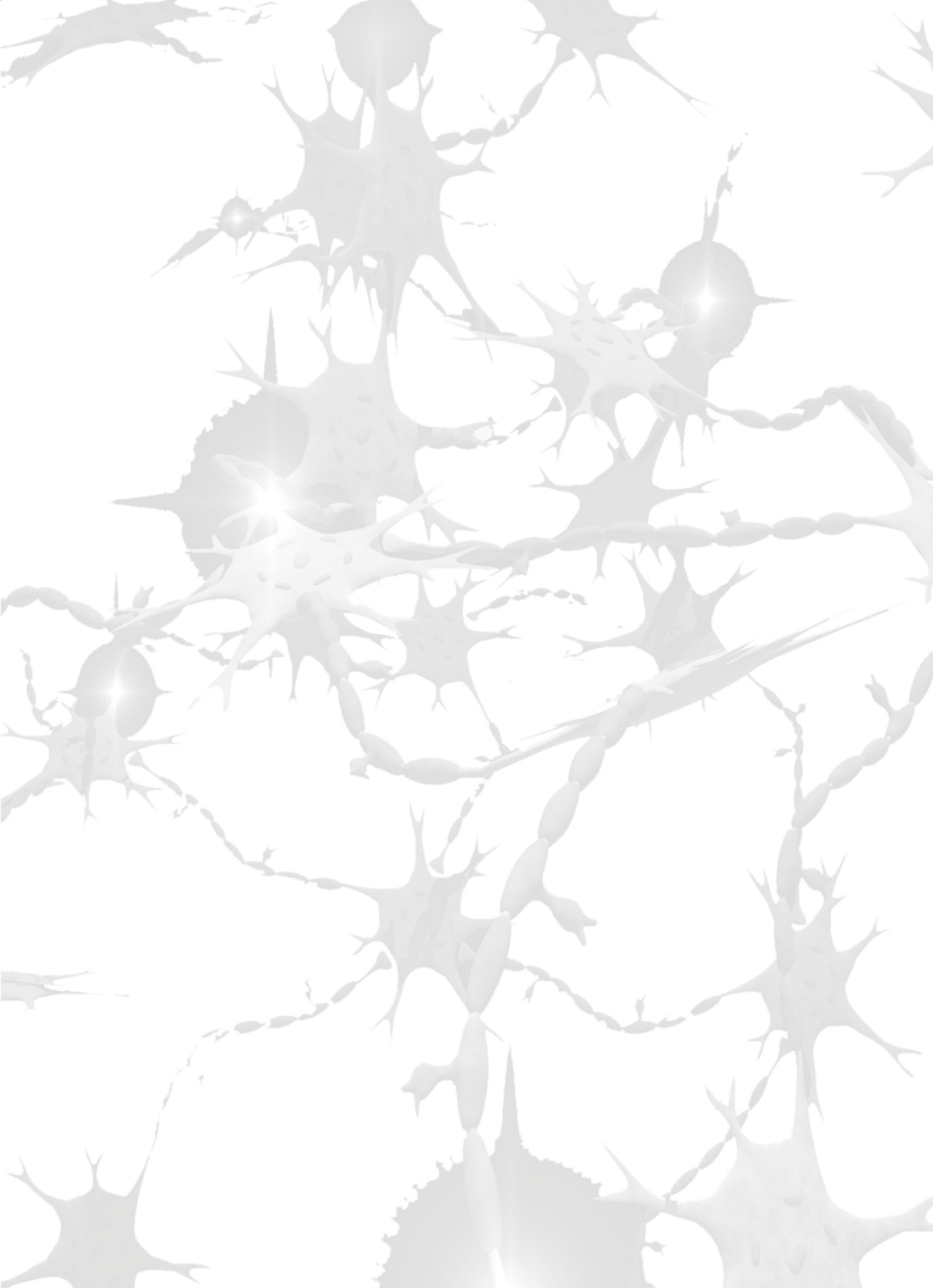
Τόμος 30 - Τεύχος 5

Vol. 30 - Issue 5

## ΑΡΘΡΑ / ARTICLES

- **ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΒΑΡΙΑ ΜΥΑΣΘΕΝΙΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ / OPTIMUM TREATMENT STRATEGY FOR MYASTHENIA GRAVIS: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE**
- **ΜΥΑΣΘΕΝΙΑ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ. ΤΥΧΑΙΑ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ Ή ΞΕΧΩΡΙΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ; ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ / AChR POSITIVE MYASTHENIA GRAVIS WITH ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS OF PRESYNAPTIC NEUROMUSCULAR TRANSMISSION FAILURE. A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**
- **ΚΛΑΣΣΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ. ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ; / CLASSICAL ALZHEIMER'S DISEASE BIOMARKERS IN PLASMA. CURRENT STATUS**
- **ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ / GEOGRAPHICAL DIFFERENCES IN DEMENTIA CARE**
- **ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΥΠΟΑΕΡΙΣΜΟΥ ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΠΡΟΜΗΚΙΚΟΥ ΕΜΦΡΑΚΤΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ / CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME AS A CONSEQUENCE OF MEDULLARY INFARCTION: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE**
- **ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΟΓΚΟΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ / APPLICATIONS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING - BASED BRAIN VOLUMETRY IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW - UP OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2021 / September - October 2021



# Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 30, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2021

Διμηνιαία έκδοση της

Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

Αθήκμνος 10, Αθήνα 115 28

Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee.gr info@jneurology.gr

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Γ. Τσιβγούλης  
Αντιπρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας  
Γ. Γραμματέας: Ν. Γρηγοριάδης  
Ταμίας: Γ. Ρούντοληφ  
Μέλη: Θ. Αβραμίδης  
Κ. Βουμβουράκης  
Ι. Ελληούλ  
Κ. Κυλιντράας  
Τ. Ντόσκας

## ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

## ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος - Γ. Τσιβγούλης

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιώτης  
Γ. Δερετζή  
Ι. Ελληούλ  
Τ. Ντόσκας  
Γ. Ρούντοληφ

## ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

## ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

## ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

## ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

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

## ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

## ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:  
7159|ISSN 1106 - 3106

## Περιεχόμενα

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ 5

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (EDITORIAL BOARD) 6

## ΑΡΘΡΑ

- ▲ OPTIMUM TREATMENT STRATEGY FOR MYASTHENIA GRAVIS:  
A SINGLE-CENTER EXPERIENCE  
(ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΒΑΡΙΑ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ:  
ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ)  
*Ελισάβετ Χρόνη, Δήμητρα Βελτσίστα, Σόνια Μαλεφάκη, Έλενα Δημητρίου* 18
- ▲ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ  
ΚΑΙ ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ. ΤΥΧΑΙΑ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ  
Ή ΞΕΧΩΡΙΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ;  
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ  
ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ  
*Αριάδνη Δαπόντε, Θεόδωρος Μαυρίδης, Θωμάς Ζαμπέλης, Βασιλική Ζούβελου* 27
- ▲ ΚΛΑΣΣΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ.  
ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ;  
*Γεώργιος Παρασκευάς, Ιωάννα Τσαντζαλή, Ελένη Σιδερέ, Αικατερίνη Θεοδώρου,  
Αντώνης Μαυρόματος, Βασιλική Κότσαλη-Πετεινέλλη,  
Κωνσταντίνος Βουμβουράκης* 35
- ▲ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ  
*Βασιλική Ζαχαροπούλου, Γεωργία Ζαχαροπούλου* 40
- ▲ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΥΠΟΑΕΡΙΣΜΟΥ ΣΥΝΕΠΕΙΑ  
ΠΡΟΜΗΚΙΚΟΥ ΕΜΦΡΑΚΤΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ  
ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ  
*Γεώργιος Ευσταθίου, Κωνσταντίνος Ντασόπουλος, Θεόδωρος Αβραμίδης* 49

▲ APPLICATIONS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING -  
BASED BRAIN VOLUMETRY IN THE DIAGNOSIS  
AND FOLLOW - UP OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS  
(ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΟΓΚΟΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ  
ΜΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ  
ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ  
ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ)

*Μαρία Πελεχρίνη, Δανάη-Ελένη Στεφάνου, Μαρία-Ιωάννα Στεφάνου,  
Βασίλειος Κ. Κατσαρός*

53

**ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΝΕ**

---

100

**ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ**

---

110

# Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

Volume 30:5 September - October 2021

Official Journal of the  
Hellenic Neurological Society  
10, Alkmanos str., Athens  
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556  
www.enee.gr info@jneurology.gr  
e-submission: submission@jneurology.gr

## HNS BOARD OF DIRECTORS

President: G. Tsivgoulis  
Vice President: K. Vadikolias  
Gen Secretary: N. Grigoriadis  
Treasurer: J. Rudolf  
Members: T. Avramidis  
K. Voumvourakis  
I. Elloul  
K. Kilintireas  
T. Doskas

## EDITOR IN CHIEF

G. Tsivgoulis

## EDITORS

S. Giannopoulos - G. Tsivgoulis

## ASSOCIATE EDITORS

E. Dardiotis  
G. Deretzi  
I. Elloul  
T. Doskas  
J. Rudolf

## HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

## TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

## WED-EDITION

HNS secretariat

## OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY  
10 Alkmanos str, Athens  
115 28 - Greece

## PRINTED EDITION AND PDFs

Lychnia S.A.  
7 Andravidas str., Athens  
136 71, Hamomilo Aharnon  
Tel.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967  
www.lychnia.com

## SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

## Contents

### EDITORIAL

5

### EDITORIAL BOARD

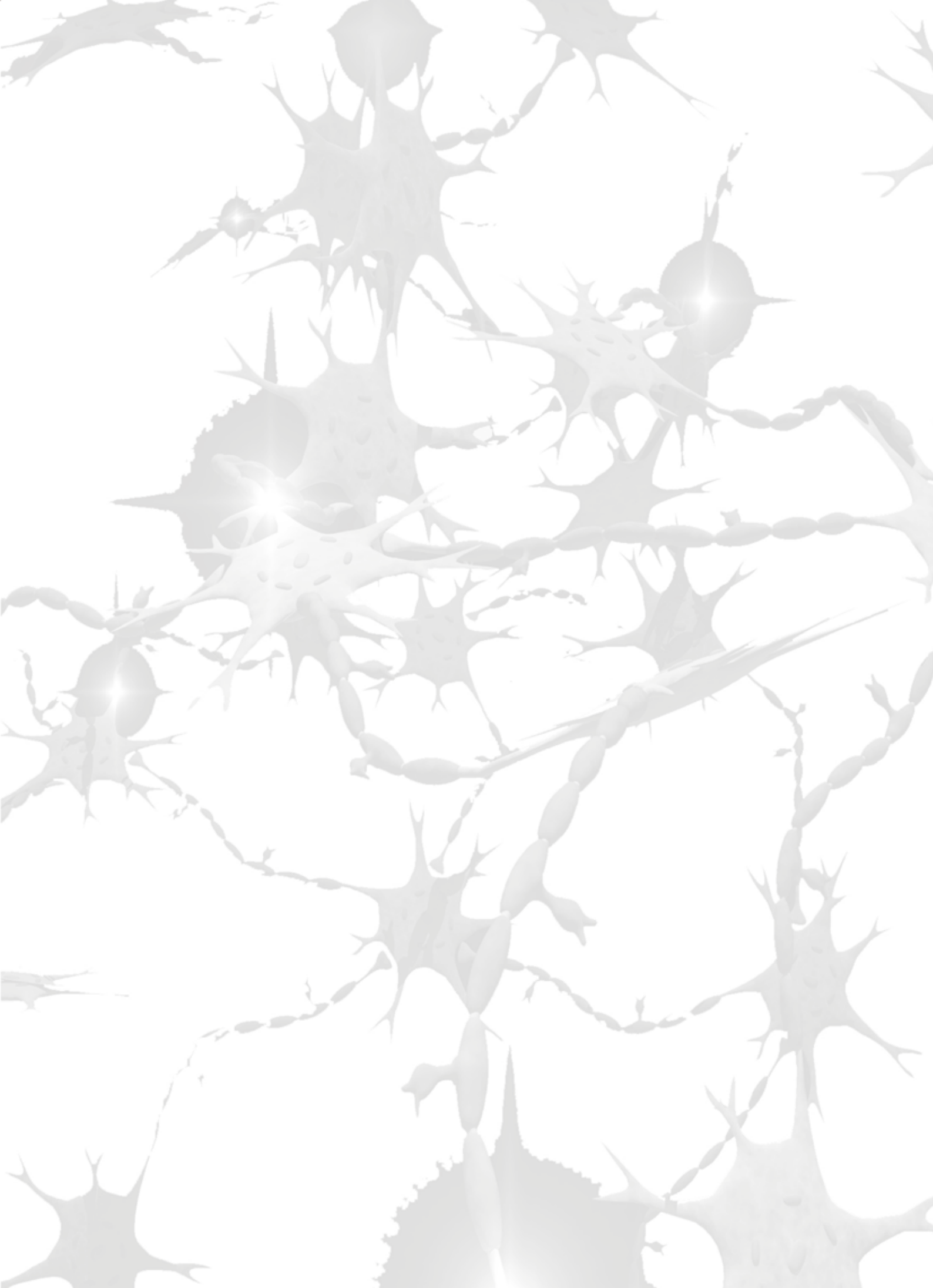
11

### ARTICLES

- ▲ OPTIMUM TREATMENT STRATEGY FOR MYASTHENIA GRAVIS:  
A SINGLE-CENTER EXPERIENCE  
*Elisabeth Chroni, Dimitra Veltsista, Sonia Malefaki, Elena Dimitriou* 18
- ▲ AChR POSITIVE MYASTHENIA GRAVIS  
WITH ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS OF PRESYNAPTIC  
NEUROMUSCULAR TRANSMISSION FAILURE. A CASE REPORT  
AND LITERATURE REVIEW  
*Ariadne Daponte, Theodoros Mavridis, Thomas Zambelis, Vasiliki Zouvelou* 27
- ▲ CLASSICAL ALZHEIMER'S DISEASE BIOMARKERS IN PLASMA.  
CURRENT STATUS  
*George P. Paraskevas, Ioanna Tsantzali, Eleni Sideri, Ekaterini Theodorou,  
Antonis Mavromatos, Vasiliki Kotsali-Peteinelli, Konstantinos Voumvourakis* 35
- ▲ GEOGRAPHICAL DIFFERENCES IN DEMENTIA CARE  
*Vasiliki Zacharopoulou, Georgia Zacharopoulou* 40
- ▲ CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME AS A CONSEQUENCE  
OF MEDULLARY INFARCTION: A CASE REPORT  
AND REVIEW OF THE LITERATURE  
*Georgios Efstathiou, Konstantinos Ntasopoulos, Theodoros Avramidis* 49
- ▲ APPLICATIONS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING -  
BASED BRAIN VOLUMETRY IN THE DIAGNOSIS  
AND FOLLOW - UP OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS  
*Maria Pelechrini, Danai-Eleni Stefanou, Maria-Ioanna Stefanou,  
Vasileios K. Katsaros* 53

### NEWS

110



## Ενημέρωση από την Εκδοτική Επιτροπή

Έχετε στα χέρια στα χέρια σας, το πρώτο τεύχος του περιοδικού της *Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας* με το νέο τίτλο «*Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*» (*Archives of Clinical Neurology – Arch Clin Neurol*). Η αλλαγή του ονόματος έγινε στα πλαίσια της προσπάθειας μας να διεθνοποιηθεί το περιοδικό της ΕΝΕ.

Με αυτό το σκοπό έγινε κάλεσμα προς όλους τους Διευθυντές Κλινικών και τους συναδέλφους Νευρολόγους της ημεδαπής και αλλοδαπής για υποβολή υψηλής ποιότητας άρθρων κατά προτίμηση στην Αγγλική γλώσσα. Μέσα στα επόμενα έτη ευελπιστούμε να έχουμε ικανό αριθμό άρθρων στην αγγλική ώστε να πληρούμε τα κριτήρια ένταξης του περιοδικού στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη PubMed. Αρωγοί στην κοπιώδη και χρονοβόρα αυτή προσπάθεια αποτελούν οι νεότεροι και δεινότεροι συνάδελφοι Παναγιώτης Ζης και Αριστείδης Κατσάνος.

Ευχαριστούμε ιδιαίτερα την Καθηγήτρια κα Χρόνη για την άμεση ανταπόκριση της στην πρόσκληση μας. Το άρθρο της με τίτλο “OPTIMUM TREATMENT STRATEGY FORMYASTHENIA GRAVIS: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE” εγκαινιάζει με το καλύτερο τρόπο τη νέα μορφή του περιοδικού. Ευχαριστούμε επίσης τον κ. Κατσαρό και την ομάδα του για το επίσης σημαντικό αγγλόφωνο άρθρο “APPLICATIONS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING - BASED BRAIN VOLUMETRY IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS”. Ευχόμαστε λοιπόν μια καλή πορεία στο *Archives of Clinical Neurology* και σας καλούμε αγαπητοί συνάδελφοι να συνδράμετε σε αυτή.

### Η Συντακτική Επιτροπή

Σ. Γιαννόπουλος,  
Γ. Δερεντζή,  
Ε. Διαρδιώτης,  
Ι. Ελληούλη,  
Τ. Ντόσκας,  
Γ. Ρούντολφ,  
Γ. Τσιβγούλης

## Συντακτική Ομάδα (Editorial Board)

### Διευθυντές Σύνταξης:

- Σ. Παννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)  
 Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

### Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης:

- Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)  
 Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)  
 Ι. Ελληούλη (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)  
 Τ. Ντόσκας (Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα)  
 Γ. Ρούντοφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

### Συντακτική Επιτροπή:

#### Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

1. R. Delamont (King's College, London, UK)
2. W. Struhal (University of Tulln, Austria)
3. Θ. Θωμάϊδης (Αθήνα, Ελλάδα)
4. Τ. Ντόσκας (Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα)
5. Ε. Σταμπουλή (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
6. Ε. Χρόνη (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)

#### Αγγειακά Εγκεφαλικά Νοσήματα

1. A. Alexandrov (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
2. J. Chang (MedStar Washington Hospital Center)
3. N. Goyal (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
4. M. Kohrmann (University of Essen, Essen, Germany)
5. K. Malhotra (Allegheny Health Network, Pittsburgh, USA)
6. G. de Marchis (University of Basel, Basel, Switzerland)
7. M. Rubiera (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
8. M. Rubin (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
9. E. Sandset (Oslo University Hospital, Oslo, Norway)
10. A. Sarraj (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)
11. P. Schellinger (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
12. V. Sharma (National University Hospital, Singapore)
13. A. Shoamanesh (McMaster University, ON, Canada)
14. T. Steiner (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)
15. D. Strbian (Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland)
16. D. A. de Susa (University of Lisbon, Lisbon, Portugal)
17. Ν. Αρτέμης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
18. Κ. Βαδικόλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
19. Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
20. Κ. Γυμνόπουλος (Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη)
21. Ι. Ελληούλη (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)
22. Δ. Καρακώστας (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
23. Θ. Καραπαναγιωτίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
24. Α. Κατσάνος (Mc Master University, Hamilton, Canada)
25. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)



26. Β. Λιούτας (Harvard University, Boston, USA)
27. Π. Μήτσias (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Wayne State University, Detroit, USA)
28. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
29. Α. Σαφούρης (Νοσοκομείο Metropolitan, Πειραιά)
30. Κ. Σπέγγος (Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα)
31. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

## **Παιδονευρολογία**

1. Β. Δάρας (Harvard University, Boston, USA)
2. Α. Ευαγγελίου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
3. Δ. Ζαφειρίου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Α. Παπαβασιλείου (Ιασώ Παιδων, Αθήνα)

## **Κλινική Νευροφυσιολογία**

1. Π. Ζηs (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
2. Ι. Καράκας (Emory University, Atlanta, USA)
3. Β. Κιμισκίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Π. Κοκότης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
5. Α. Κωδούνος (251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα)
6. Α. Μπονάκας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
7. Μ. Παπαδοπούλου (Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής)
8. Χ. Πιπερίδου (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
9. Ε. Σταμπουλήs (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
10. Δ. Τσίπτσιος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
11. Ε. Χρόνη (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)

## **Ανοια**

1. Π. Ιωαννίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
2. Ε. Καπάκη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
3. Χ. Μπούρας (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
4. Γ. Παρασκευάς (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
5. Ν. Σκαρμέας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
6. Μ. Τσολλάκη (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

## **Επιληψία**

1. Μ. Reuber (University of Sheffield, UK)
2. Α. Αγαθονίκου (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΚΑΤ, Αθήνα)
3. Α. Αρζιμάνογλου (University Hospital of Lyon, Lyon, France)
4. Ι. Καράκας (Emory University, Atlanta, USA)
5. Β. Κιμισκίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Μ. Κουτρομανίδης (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom)
7. Χ. Πιπερίδου (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
8. Π. Πολυχρονόπουλος (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)
9. Αικ.Τερζούδη (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

## **Κεφαλαλγία**

1. Χ. Αρβανίτη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

2. Θ. Αβραμίδης (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα)
3. Μ. Βικελής (Αθήνα)
4. Κ. Γυμνόπουλος (Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη)
5. Π. Μήτσιος (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
6. Δ. Μπτσικώστας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
7. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

### **Ιστορία της Νευρολογίας**

1. Α. Καραβάτος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
2. Λ. Τριάρχου (Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Θεσσαλονίκη)

### **Επεμβατική Νευρολογία**

1. N. Goyal (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
2. A. Sarraj (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)
3. Α. Σαφούρης (Νοσοκομείο Metropolitan, Πειραιά)

### **Κινητικές Διαταραχές**

1. Ζ.Μ. Κεφαλοπούλου (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)
2. Σ. Κοντισιώτης (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα)
3. Σ. Μπυσταντζοπούλου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Μ. Πολίτης (University of Exeter, UK)
5. Μ. Σταμέλιου (University of Marburg, Germany)
6. Λ. Στεφανής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

### **Νευρογενετική**

1. Κ. Κλεορα (Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Cyprus)
2. Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
3. Γ. Κούτσος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
4. Δ. Μόνος (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA)
5. Γ. Ξηρομερίσιου (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
6. Γ. Χατζηγεωργίου (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

### **Νευροανοσολογία**

1. R. Gold (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
2. Μ. Hadjivassiliou (University of Sheffield, UK)
3. Κ. Βουμβουράκης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
4. Ν. Γρηγοριάδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
5. Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
6. Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
7. Ε.Μ. Ευαγγελιοπούλου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
8. Ι. Ηλιόπουλος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
9. Λ. Κάππος (University of Basel, Basel, Switzerland)
10. Κ. Κυλιντηρέας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
11. Δ. Μόνος (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA)
12. Μ. Μποζίκη (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
13. Τ. Ντόσκας (Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα)
14. Π. Παπαθανασόπουλος (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)

15. Γ. Τζάρτος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
16. Γ. Χατζηγεωργίου (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

## **Νευροεντατική**

1. J. Chang (MedStar Washington Hospital Center)
2. T. Steiner (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)
3. Π. Βαρελίας (Albany Medical College, Albany, USA)
4. Κ. Δημητριάδης (Ludwig-Maximilians University Munich, Germany)
5. Δ. Κάζης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
7. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

## **Εκπαίδευση στη Νευρολογία**

1. Θ. Αβραμίδης (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα)
2. Κ. Βαδικόλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
3. Π. Βαρελίας (Albany Medical College, Albany, USA)
4. Κ. Βουμβουράκης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
5. Ν. Γρηγοριάδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
7. Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
8. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
9. Κ. Κυλιντηρέας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
10. Π. Μήτσιας (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
11. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
12. Λ. Στεφανής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
13. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
14. Γ. Χατζηγεωργίου (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

## **Νευρομυϊκές διαταραχές**

1. C. McDermott (University of Sheffield, UK)
2. Θ. Αβραμίδης (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα)
3. Π. Δαβάκη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
4. Θ. Ζαμπέλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
5. Β. Ζούβελου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
6. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
7. Ι. Μαυρομάτης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
8. Γ. Παπαδήμας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
9. Α. Παπαδημητρίου (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
10. Δ. Παρίσης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
11. Ε. Σταμπουλής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
12. Ν. Τάσκος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

## **Νευρο-ογκολογία**

1. Α. Κυρίτσος (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα)

## **Νευρο-οφθαλμολογία**

1. Ι. Ευδοκίμίδης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

2. Ι. Ηλιόπουλος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

### **Νευροψυχολογία – Νευροψυχιατρική**

1. Γ. Δελατόπας (Universite Paris Descartes, Paris, France)
2. Ε. Καπάκη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
3. Α. Καράβατος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Χ. Μπακιρτζής (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
5. Χ. Μπούρας (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
6. Ν. Ρομπάκς (Mounti Sinai, New York, USA)
7. Μ. Συγγελιάκης (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

### **Νευροακτινολογία και Νευροϋπερηχογραφία**

1. Μ. Rubiera (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
2. Μ. Rubin (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
3. Ν. Αρτέμης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Κ. Βαδικόλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
5. Α. Βαθαβάνης (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
6. Ν. Βλαϊκίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
7. Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
8. Ι. Ηλιόπουλος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
9. Θ. Καραπαναγιωτίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
10. Α. Κατσάνος (McMaster University, Hamilton, Canada)
11. Σ. Κόλλης (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
12. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
13. Β. Λιούτας (Harvard University, Boston, USA)
14. Π. Μήτσιας (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
15. Μ. Πολίτης (University of Exeter, UK)
16. Θ. Τέγος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
17. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
18. Α.Χαριτάντη-Κουρίδου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

### **Πόνος**

1. Α. Paladini (L'Aquila University, Italy)
2. G. Varrassi (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Π. Ζns (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

### **Ιατρική του Ύπνου**

1. Α. Βγόντζας (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης)
2. Π. Μπαργιώτας (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
3. Α. Μπανάκης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
4. Αικ. Τερζούδη (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

### **Διεθνής Εκπροσώπηση**

1. Π. Ζns (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
2. Α. Κατσάνος (McMaster University, Hamilton, Canada)

## Editorial Board

### Editors In Chief:

Giannopoulos S (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)

Tsivgoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

### Associate Editors:

Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)

Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)

Doskas T (Naval Hospital of Athens, Athens, Greece)

Ellul J (University of Patras, Patras, Greece)

Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)

### Editorial Board:

#### Autonomic Nervous System

1. Chroni E (University of Patras, Patras, Greece)
2. Delamont R (King's College, London, UK)
3. Doskas T (Naval Hospital of Athens, Athens, Greece)
4. Stamboulis E (National & Kapodistrian University of Athens, Greece)
5. Struhal W (University of Tulln, Austria)
6. Thomaidis T (Athens, Greece)

#### Cerebrovascular diseases

1. Alexandrov A (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
2. Artemis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Chang J (MedStar Washington Hospital Center)
4. Ellul J (University of Patras, Patras Greece)
5. Giannopoulos S (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
6. Gimnopoulos K (St Luke Hospital, Thessaloniki, Greece)
7. Goyal N (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
8. Karakostas D (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
9. Karapanayiotides T (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
10. Katsanos A (McMaster University, Hamilton, Canada)
11. Kohrmann M (University of Essen, Essen, Germany)
12. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
13. Lioutas V (Harvard University, Boston, USA)
14. Malhotra K (Allegheny Health Network, Pittsburgh, USA)
15. De Marchis G (University of Basel, Basel, Switzerland)
16. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
17. Rubiera M (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
18. Rubin M (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
19. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
20. Safouris A (Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece)
21. Sandset E (Oslo University Hospital, Oslo, Norway)
22. Sarraj A (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)
23. Schellinger P (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
24. Sharma V (National University Hospital, Singapore)
25. Shoamanesh A (McMaster University, ON, Canada)

26. Spengos K (Hygeia Hospital, Athens, Greece)
27. Steiner T (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)
28. Strbian D (Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland)
29. De Susa D.A. (University of Lisbon, Lisbon, Portugal)
30. Tsvigoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
31. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)

### **Child Neurology**

1. Daras B (Harvard University, Boston, USA)
2. Evaggeliou A (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
3. Papavassileiou A (Iaso Children's Hospital, Athens, Greece)
4. Zafiriou D (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

### **Clinical Neurophysiology**

1. Bonakis A (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
2. Chroni E (University of Patras, Patras, Greece)
3. Karakis I (Emory University, Atlanta, USA)
4. Kimiskidis V (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
5. Kodounis A (251 Air Force General Hospital, Athens, Greece)
6. Kokotis P (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
7. Papadopoulou M (University of West Attica)
8. Piperidou H (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
9. Stamboulis E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
10. Tsiptsios D (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
11. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

### **Dementia**

1. Bouras C (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
2. Ioannidis P (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Kapaki E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
4. Paraskevas G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
5. Skarmas N (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
6. Tsolaki M (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

### **Epilepsy**

1. Agathonikou A (KAT Attica General Hospital, Greece)
2. Arzimanoglou A (University Hospital of Lyon, Lyon, France)
3. Karakis I (Emory University, Atlanta, USA)
4. Kimiskidis V (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
5. Koutroumanidis Michalis (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom)
6. Piperidou H (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
7. Polychronopoulos P (University of Patras, Patras Greece)
8. Reuber M (University of Sheffield, UK)
9. Terzoudi A (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)

### **Headache and pain**

1. Arvaniti C (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)

2. Avramidis T (Red Cross Hospital, Athens, Greece)
3. Gimnopoulos K (St Luke Hospital, Thessaloniki, Greece)
4. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
5. Mitsikostas DD (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
6. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
7. Vikelis M (Athens, Greece)

### **History of Neurology**

1. Karavatos A (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Triarchou L (University of Macedonia, Thessaloniki, Greece)

### **Interventional Neurology**

1. Goyal N (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
2. Safouris A (Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece)
3. Sarraj A (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)

### **Movement Disorders**

1. Bostantjopoulou S (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Kefalopoulou Z-M (University of Patras, Greece)
3. Konitsiotis S (University of Ioannina, Greece)
4. Politis M (University of Exeter, UK)
5. Stamelou M (University of Marburg, Germany)
6. Stefanis L (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)

### **Neurogenetics**

1. Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)
2. Hadjigeorgiou GM (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
3. Kleopa K (Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Cyprus)
4. Koutsis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
5. Monos DS (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA)
6. Xiromerisiou G (University of Thessaly, Larissa, Greece)

### **Neuroimmunology**

1. Boziki M (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)
3. Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
4. Doskas T (Naval Hospital of Athens, Athens, Greece)
5. Evaggelopoulou E-M (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
6. Gold R (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
7. Grigoriadis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
8. Hadjigeorgiou GM (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
9. Hadjivassiliou M (University of Sheffield, UK)
10. Iliopoulos I (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
11. Kappos L (University of Basel, Basel, Switzerland)
12. Kilidireas K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
13. Monos DS (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA)
14. Papathanassopoulos P (University of Patras, Patras, Greece)

15. Tzartos J (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
16. Voumvourakis K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)

#### **Neurointensive care**

1. Dimitriadis K (Ludwig-Maximilians University Munich, Germany)
2. Chang J (MedStar Washington Hospital Center)
3. Kazis D (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
4. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
5. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
6. Steiner T (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)
7. Varelas P (Albany Medical College, Albany, USA)

#### **Neurology Education**

1. Avramidis T (Red Cross Hospital, Athens, Greece)
2. Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)
3. Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
4. Grigoriadis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
5. Hadjigeorgiou GM (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
6. Kilidireas K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
7. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
8. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
9. Stefanis L (National & Kapodistrian University of Athens, Greece)
10. Tsvigoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
11. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
12. Varelas P (Albany Medical College, Albany, USA)
13. Voumvourakis K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
14. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

#### **Neuromuscular disorders**

1. Avramidis T (Red Cross Hospital, Athens, Greece)
2. Chroni E (University of Patras, Patras, Greece)
3. Davaki P (National & Kapodistrian University of Athens, Greece)
4. McDermott C. (University of Sheffield, UK)
5. Mavromatis I (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
6. Papadimas G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
7. Papadimitriou A (University of Thessaly, Larissa, Greece)
8. Parisis D (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
9. Stamboulis E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
10. Taskos N (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
11. Zouvelou V (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
12. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

#### **Neurooncology**

1. Kyritsis A (University of Ioannina, Ioannina, Greece)

#### **Neuro-ophthalmology**

1. Evdokimidis I (National Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)



2. Iliopoulos I (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)

### **Neuropsychology - Neuropsychiatry**

1. Bakirtzis C (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Bouras C (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
3. Delatolas G (Universite Paris Descartes, Paris, France)
4. Kapaki E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
5. Karavatos A (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
6. Rombakis N (Mounti Sinai, New York, USA)
7. Siggelakis M (Papageorgiou, General Hospital of Thessaloniki, Greece)

### **Neuroradiology and neurosonology**

1. Artemis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Charitanti-Kouridou A (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Giannopoulos S ((National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
4. Iliopoulos I (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
5. Karapanayiotides T (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
6. Katsanos A (McMaster University, Hamilton, Canada)
7. Kollias S (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
8. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
9. Lioutas V (Harvard University, Boston, USA)
10. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
11. Politis M (University of Exeter, UK)
12. Rubiera M (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
13. Rubin M (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
14. Tegos T (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
15. Tsigoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
16. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
17. Valavanis A (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
18. Vlaikidis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

### **Pain**

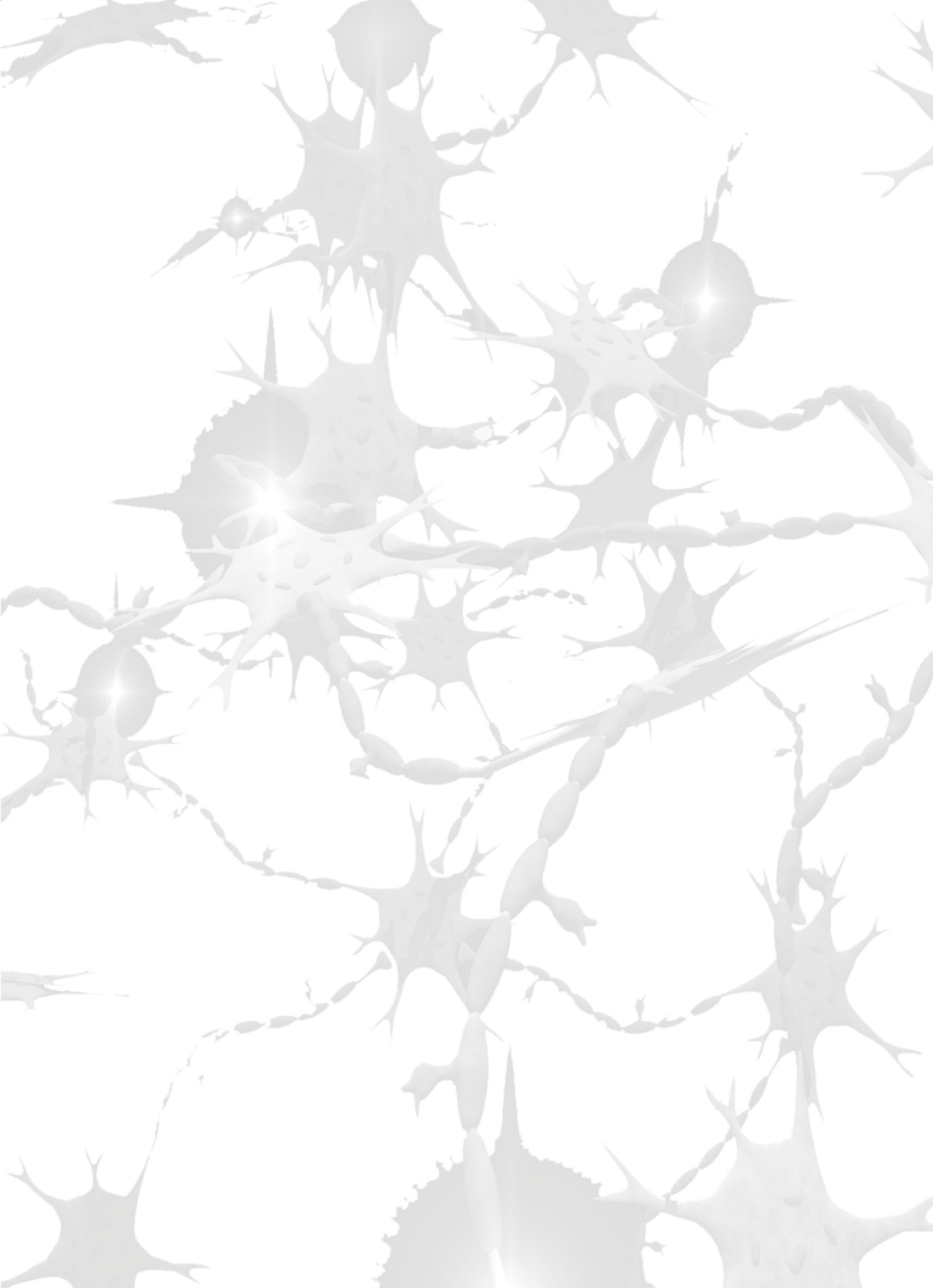
1. Paladini A. (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G. (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

### **Sleep Medicine**

1. Bargiotas P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
2. Bonakis A (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
3. Terzoudi A (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
4. Vgontzas A (University of Crete, Heraklion, Greece)

### **International Representation**

1. Katsanos A (McMaster University, Hamilton, Canada)
2. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)



δραστηριότητες  
συνέθεσαν  
βιβλία

Άρθρα...

νευρολογικά

«Η δημοσίευση άρθρων στο περιοδικό "ΑΡΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ" δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ενημέρωση

# OPTIMUM TREATMENT STRATEGY FOR MYASTHENIA GRAVIS: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

Elisabeth Chroni<sup>1</sup>, Dimitra Veltsista<sup>1</sup>, Sonia Malefaki<sup>2</sup>, Elena Dimitriou<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Medical School, University of Patras, Greece

<sup>2</sup> Department of Mechanical Engineering and Aeronautics, University of Patras, Greece

## Abstract

**Background and Purpose:** Patients with Myasthenia Gravis (MG) suffer from chronic fluctuating fatigue and occasionally permanent weakness despite treatment. This study aims to evaluate whether early immunotherapy and careful monitoring of MG patients in a specialized center could improve the clinical outcome.

**Methods:** A total of 113 patients (median age 57 years, 59 females) with ocular or generalized MG and varied autoantibody profiles were subdivided into 59 patients who had received intense and early immunotherapy from disease onset (subgroup A) and 54 patients who were initially treated conservatively and later switched to an intense approach (subgroup B). Classical scales for quantitative assessment of symptoms were employed and rescue therapy or medication switching were based on preset criteria, common for all patients.

**Results:** A desirable Postintervention Status was achieved in 66.4% of our patients, with no detectable weakness in 33.6% of them. Crisis occurred in 1.8% and no MG-related deaths were recorded. Subgroup A compared to subgroup B showed a significantly better Postintervention Status and a much lower chance of generalization of ocular myasthenia (7.7% versus 75.0%). Patients in subgroup B also showed better clinical outcome i.e. lower Quantitative MG score and MG Foundation of America class, following optimization of treatment.

**Conclusions:** The suggested approach, consisting of early initiation of immunotherapy, close monitoring, and appropriate treatment modifications, meets the main treatment objectives, i.e. prompt and sustained improvement, reducing the risk of generalization, preventing or minimizing crises and achieving a positive impact on the quality of patients' life.

**Key words:** myasthenia gravis, ocular myasthenia, immunosuppressive drugs, quantitative scores, clinical outcome

# ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΒΑΡΙΑ ΜΥΑΣΘΕΝΙΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Ελισάβετ Χρόνη<sup>1</sup>, Δήμητρα Βελτσίστα<sup>1</sup>, Σόνια Μαλεφάκη<sup>2</sup>, Έλενα Δημητρίου<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

<sup>2</sup> Τμήμα Μηχανολόγων και Αεροναυπηγών Μηχανικών Πανεπιστήμιο Πατρών

## Περίληψη

Οι ασθενείς με βαριά μυασθένεια (MG) υποφέρουν από χρόνια κυμαινόμενη κόπωση και ενίοτε από μόνιμη μυϊκή αδυναμία παρά την θεραπευτική αγωγή. Η παρούσα μελέτη έχει στόχο να διερευνήσει εάν πρόωπη ανοσοθεραπεία και συστηματική παρακολούθηση των ασθενών με MG σε εξειδικευμένο κέντρο μπορεί να βελτιώσει την εξέλιξη της νόσου. Συνολικά μελετήθηκαν 113 ασθενείς (μεσαία τιμή ηλικίας 57 έτη, 59 γυναίκες) με οφθαλμική ή γενικευμένη μυασθένεια και ποικίλο ανοσολογικό προφίλ και χωρίστηκαν σε 2 υπο-ομάδες: 59 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν άμεσα μετά τη διάγνωση ανοσοθεραπεία (υπο-ομάδα Α) και 54 οι οποίοι αρχικά αντιμετωπίστηκαν πιο συντηρητικά ενώ αργότερα στην πορεία αλλόξαν σε πιο εντατική ανοσοκατασταλτική αγωγή. Εφαρμόστηκαν οι κλασσικές κλίμακες εκτίμησης της βαρύτητας και κατανομής

των συμπτωμάτων και η χορήγηση θεραπείας διάσωσης βασίστηκε σε προκαθορισμένα κριτήρια, κοινά για όλους τους ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι επιθυμητό επίπεδο βελτίωσης μετά την θεραπευτική παρέμβαση επιτεύχθηκε στο 66.4% των ασθενών μας, μάλιστα δε η πλήρης υποχώρηση της μυϊκής αδυναμίας έφθασε στο 33.6% του συνόλου. Μυασθενική κρίση εμφάνισε το 1.8% και δεν καταγράφηκε κανένας θάνατος σχετιζόμενος με MG. Η υπο-ομάδα Α συγκριτικά με την Β εμφάνισε καλύτερο επίπεδο μετά την θεραπεία και μια σαφώς μικρότερη πιθανότητα γενίκευσης της οφθαλμικής μυασθένειας (7.7% έναντι 75.0%). Οι ασθενείς της Β υπο-ομάδας έδειξαν κλινική βελτίωση (μικρότερη βαθμολογία στις κλίμακες Quantitative MG και MG Foundation of America) μετά την βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αγωγής. Συμπερασματικά, η προτεινόμενη προσέγγιση, που συνίσταται σε πρώιμη ανοσοθεραπεία, στενή παρακολούθηση και κατάλληλες, έγκυρες τροποποιήσεις του θεραπευτικού σχήματος οδηγεί στο επιθυμητό αποτέλεσμα, δηλαδή στην άμεση και διαρκή υποχώρηση των μυϊκών συμπτωμάτων, τη μείωση του κινδύνου γενίκευσης, την αποτροπή ή ελάττωση της πιθανότητας μυασθενικής κρίσης, παρέχοντας έτσι θετικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Βαριά μυασθένεια, οφθαλμική μυασθένεια, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κλίμακες εκτίμησης μυϊκής κόπωσης, εξέλιξη νόσου

## Introduction

Myasthenia Gravis (MG) is an antibody-mediated autoimmune disease that affects young and older persons of both sexes and characterized by a chronic fluctuating course. Focal or generalized muscle weakness and fatigue has a negative impact on patient's daily living activities and a potential risk of life threatening complications i.e. respiratory insufficiency and dysphagia.

International Task Force committees have published basic guidelines for MG treatment which are adopted by neurologists worldwide [1, 2]. However, the panel of experts underlined the heterogeneous and variable course of the disease, leaving clinicians to determine the best possible treatment on an individual basis for each patient. In this context, many questions need to be answered. How long is "an adequate trial of pyridostigmine" before deciding to start immunotherapy? Could a delayed initiation of treatment have an impact on the long-term outcome, given that eventually the vast majority of patients will require immunosuppression drugs? The definition of remission requires "absence of weakness", which is achievable in daily routine. But what about fatigability during demanding tasks, especially in young persons who want to engage in physical activities and be productive? How is the level of efficacy of a drug judged, and which are the criteria for substitution?

In practice, a suboptimal treatment effect is not uncommon and often acceptable by doctors and MG patients, who learn to live with the disability of fluctuating fatigue and even permanent weakness of some muscles. Moreover, MG crisis and admission to intensive care unit (ICU) is unavoidable in some patients. One might wonder whether these unfavorable situations can be minimized. We hypothesized that an intense treatment approach combined with close follow-up would prove to be superior to the

standard, more reluctant practice in terms of controlling disease relapses and enhancing the long-term outcome. To address these issues we presented data from a single specialized center, accumulated over the last 10 years.

## Materials & Methods

### Participants

This is an observational cross-sectional study that presents the experience of a single neuromuscular center in a tertiary Public University Hospital. This center is attached to the Department of Neurology, which is the only public unit for neurological patients in the south-west of Greece with a general population of approximately 800.000 people. Patients who were regularly monitored in our center were studied. The most recent medical visit of all subjects extended over a period of 6 months from July 2020 to February 2021, with the exception of those who died earlier. Patients were excluded if they were lost to follow-up, moved out of the district or examined once for a second opinion. The research was performed in accordance with the 1964 Helsinki declaration with its later amendments. All participants gave their written informed consent and the study was approved by the Institutional Ethics Committee of the Patras' University Hospital (no. of approval 1134 /19-12-2019).

Diagnosis of MG was made based on clinical manifestations of fluctuating muscle weakness and fatigue after exclusion of alternative diagnoses and confirmed by the presence of 1 or more of the following paraclinical findings: 1. Antibodies, against acetylcholine receptors (AChR) or muscle specific kinase (MuSK) 2. Positive neurophysiological test, repetitive nerve stimulation (RNS) or single fiber electromyography (SF-EMG). 3. Positive neostigmine pharmacological test [3]. 4. Definite positive ice-pack test [4].

## Methodology

Over the last 10 years a detailed clinical data registry has been gradually built and a treatment algorithm developed to standardize the clinical evaluation, the treatment options and the outcome assessments of MG patients. Standard clinical scales were employed to define the disease extension and severity [5]. These were: (a) Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) classification I-V classes with the addition of an asymptomatic post-intervention class; (b) Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score (range 0-39); (c) Postintervention Status assessed at most recent visit as compared to our initial assessment, after reaching maximal disease severity; this was defined as Complete Stable Remission (CSR), Pharmacological Remission (PR) or Minimal Manifestations (MM) 0-3 when patients had no functional complains and a total QMG score of  $\leq 3$  from  $\geq 2$  items. Change in status was defined as Improved (I), Unchanged (U), Worse-Exacerbation (W/E) or Death from MG (D). The impact of MG on the patients' quality of life at the most recent visit to our center was measured by MG-QOL15 [6].

The following definitions were used during monitoring: MG crisis is defined as the need for intubation due to respiratory distress and admission to ICU. In order to define a relapse, deterioration of MG symptoms should appear after at least a month of remission and these changes should last  $\geq 24$  hours. Two states of relapse severity were recognized: a. Relapse, increase of QMG score by  $\geq 3$  from 1 or more items and a total QMG score of  $\geq 6$ ; b. Severe relapse, bulbar QMG score of 3 or respiratory of 1 or QMG total score of  $\geq 15$ . Treatment decisions were taken accordingly, i.e. in most cases relapses were dealt with by modification of therapeutic regimen, whereas in severe relapses rescue therapy was always administrated.

Therapeutic interventions included data on a. thymus imaging and thymectomy with histology results and b. medication: pyridostigmine and steroid doses, additional immunosuppressive drugs and their severe side-effects. Response to treatment after an appropriate time period was characterized as:

- i. favorable, reaching CSR, PR or MM stage, QoL  $\leq 9$  and QMG score  $\leq 3$  from 2 or more items.
- ii. improvement but not favorable, QMG score decrease by  $\geq 6$  but total QMG score  $> 3$ .
- iii. no improvement or insignificant change. MG was defined as refractory according to Mantegazza and Antozzi [7] and to the international consensus guidance report [1], if any of the following conditions was met: (a) inadequate response to steroids and at least two other drugs; (b) prolonged need of high doses of potentially harmful therapies; (c) requirement of repeated rescue therapies; (d) occurrence of severe or intolerable medication side effects.

## Patients grouping

For the aim of this study, patients were divided into two subgroups according to the management strategy they received. *Subgroup A*: included patients who were diagnosed and treated in our center from the beginning of the disease. Our approach is based on the following practices: a. immediately after the definite diagnosis, immunotherapy is administrated to all cases (with rare exceptions) regardless of the disease severity; b. close monitoring with regular visits and early addition or change of drugs is provided; c. pyridostigmine is kept at a minimum dose and used mainly for bridging between changes of treatment regimens. *Subgroup B*: included patients who were initially treated by other neurologists in the area and later attended our center because of retiring of their doctor or a non-satisfactory outcome. The initial management of these patients before we took over their care, particularly for those with ocular onset myasthenia, had one or more of the following characteristics: a. treatment with pyridostigmine alone, occasionally in an ever-increasing dose; b. administration of steroids at low dose, intermittently or for a short period of time; c. reluctance to add or change immunosuppressive medication, d. unscheduled visits, mainly at an emergency basis.

## Statistical analysis

The basic descriptive statistics of the demographic and clinical variables were computed along with the frequencies of the ordinal variables for each of the two subgroups. The normality assumption of the data was tested using the Shapiro-Wilk test since it is more powerful than the commonly used Kolmogorov-Smirnov test [8]. In order to examine differences between the two subgroups independent samples t-test was utilized if the normality assumption was met and Mann Whitney U non-parametric test otherwise. For testing the difference of the first to the recent visit of the patients within each subgroup, paired samples t-test was utilized when the normality assumption was met and Wilcoxon signed rank test otherwise. For ordinal data the analysis was based on Chi-Square test with estimation of Fisher exact asymptomatic significance or, in case of non-parametric values, on Marginal Homogeneity test. The significance level for all tests was set to 5%. The data entry and statistical analysis was conducted using the software SPSS version 23 for Windows (IBM SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## Results

Our registry consisted of 132 entries. Of those, 19 patients were excluded from further analysis since they did not regularly attend the clinic. In total, 113

**Table 1.** Clinical and laboratory features in total and two subgroups

		Total	Subgroup A	Subgroup B	P-value#
No of cases		113	59	54	
Current age, yrs*		57.0 (44.5-69.5)	52.0 (39.0-70.0)	57.5 (47.5-68.0)	0.554
Age at onset, yrs*		44.0 (34.5-61.5)	46.0 (34.0-66.0)	42.5 (34.8.0-53.3)	0.248
Female sex, no (%)		59 (52.2)	30 (50.8)	29 (53.7)	0.761
Duration from diagnosis, yrs*		6.0 (2.4-13.0)	3.5 (2.0-7.0)	11.5 (3.5-18.4)	<b>0.000</b>
Duration of our monitoring, yrs*		3.0 (2.0-7.0)	3.5 (2.0-7.0)	3.0 (2.0-6.1)	0.294
MGFA at onset, no (%)	class I	37 (32.7)	16 (27.1)	21 (38.9)	0.650
	II	26 (23.0)	14 (23.7)	12 (22.2)	
	III	41 (36.3)	22 (37.3)	19 (35.1)	
	IV	4 (3.5)	3 (5.1)	1 (1.9)	
	V	5 (4.5)	4 (6.8)	1 (1.9)	
Auto-antibodies, no (%)	AChR	80 (70.8)	46 (78.0)	34 (63.0)	0.341
	MuSK	8 (7.1)	4 (6.8)	4 (7.4)	
	AChR+MuSK	4 (3.5)	1 (1.7)	3 (5.5)	
Thymus pathology, no (%)	hyperplasia	17 (15.0)	6 (10.2)	11 (20.4)	0.283
	thymoma	20 (17.7)	9 (15.3)	11 (20.4)	

\* values expressed as median (interquartile range); #comparison between subgroups with different management approaches; no = number and (%) percentage of patients in the specified groups or otherwise indicated

patients of Caucasian race with monitoring of at least 6 months and a stable condition within the 3 months prior to their last visit were included. The scheduled visits were in average 2.6 (SD1.6, range 1 to 7) annually.

### Disease profile

Data on demographics and disease characteristics are presented in total and separately for the two subgroups which were defined in the methods based on the different management attitude (Table 1). Inter-group comparison showed no statistical significant differences with the exception of longer disease duration in subgroup B. At the beginning of undertaking the medical care in our unit 6 patients were supported in ICU; 4 patients in subgroup A developed severe respiratory muscle weakness as the presenting manifestation of MG and 2 patients in subgroup B suffered a myasthenic crisis.

### Management of MG patients in our center

Symptomatic treatment i.e. pyridostigmine was initially given to all patients at a mean dose of 176mg/day with the exception of anti-MuSK cases and a maximum dose of 240mg/day. At recent visit, the mean pyridostigmine dose was 83mg/day, while 32 in subgroup A and 17 patients in subgroup B discontinued this drug.

A total of 42 patients (17 in subgroup A), including all of those with thymus pathology underwent thymectomy in addition to medication. Assessment of the effectiveness of thymectomy per se was not attempted since data were not suitable for this purpose. Since the first visit in our center, together with symptomatic treatment, steroids was initiated or continued in all patients but 2 because of co-existing kidney cancer in one and very old age of the other. A favorable response was recorded in 45 patients (76.3%) in subgroup A versus 17 (32.7%) in subgroup B ( $p = 0.000$ ). Steroid dependency was recorded in 30.6% of the patients during the tapering period and eventually 54% required the addition of another drug in order to improve treatment effectiveness or avoid a relapse (Table 2). Throughout the disease course, some patients, particularly in subgroup B, had to try 2 or even 3 different drugs in succession to reach the optimum condition, but none was treated concurrently with 2 immunosuppressive agents, in addition to steroids. The efficacy of immunotherapy after an appropriate time-lapse period from initiation of each drug is presented in Figure 1.

Besides the expected and manageable side-effects of medications, such as steroid induced transient hyperglycemia and cataract, the following notable events were registered. Osteoporosis and spontaneous fractures in 4 patients, rupture of large intestine in 2 and pancreatitis in 1 due to steroids; in addition two patients under steroid monotherapy were hos-

**Table 2.** Treatment data, disease course and clinical outcome

		<b>Total, no 113</b>	<b>Subgroup A, no 59</b>	<b>Subgroup B, no 54</b>	<b>P-value*</b>
Immunosuppressants, no of pts (%):	none	2 (1.8)	0	2 (3.7)	<b>0.000</b>
	steroids alone	50 (44.2)	37 (62.7)	13 (24.1)	
	1 or 2 more drugs	53 (46.9)	22 (37.3)	31 (57.4)	
	3 more drugs	8 (7.1)	0	8 (14.8)	
Relapses#	no of pts (%)	42 (37.2)	21 (35.6)	21 (38.9)	0.269
	no of episodes	84	37	47	
Severe relapses#	no of pts (%)	26 (23.0)	13 (22.0)	13 (24.1)	0.163
		44	15	29	
Myasthenic crises#	no of pts (%)	2 (1.8)	2 (3.4)	0	
	no of episodes	5	5	0	
Postintervention Status, no of pts (%):	CSR	2 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.9)	<b>0.019</b>
	PR	27 (23.9)	23 (39.0)	4 (7.4)	
	MM1	15 (13.3)	10 (16.9)	5 (9.3)	
	MM2	2 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.9)	
	MM3	29 (25.7)	12 (20.4)	17 (31.5)	
Change in status, no of pts (%):	I	96 (85.0)	51 (86.4)	45 (83.3)	0.783
	U	14 (12.4)	7 (11.9)	7 (13.0)	
	W/E	3 (2.6)	1 (1.7)	2 (3.7)	
Refractory	no of pts (%)	11 (9.7)	2 (3.4)	9 (16.7)	<b>0.023</b>
Ocular → Generalized¥	no of pts (%)	33 → 16 (48.5)	13 → 1 (7.7)	20 → 15 (75)	<b>0.000</b>
MG-QOL15 at recent visit§		5.0 (2.0-10.0)	4.0 (2.0-8.0)	8.0 (3.0-13.3)	<b>0.012</b>

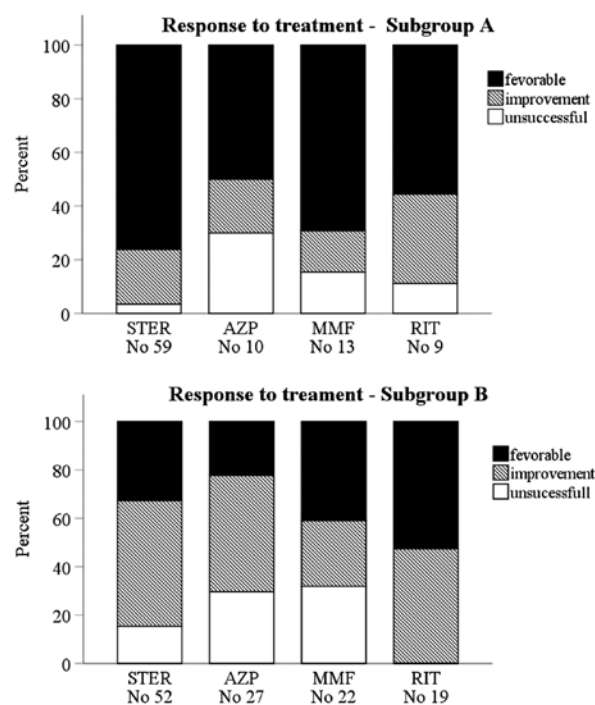
\* comparison between the subgroups; # referred to our follow-up; ¥ only ocular myasthenia cases with disease duration of at least two years were considered; § values expressed as median (interquartile range)

pitalized in ICU due to covid-19 infection and both had a good outcome. Withdrawal of azathioprine (AZP) was required in 10 patients; 7 within the first month of administration due to biochemistry abnormalities (megaloblastic anemia or liver enzymes elevation), and 3 after several months of treatment due to occurrence of varicella, hepatic abscess and recurrent urinary infections respectively. Mycophenolate mofetil (MMF) was early discontinued due to diarrhea in 1 patient and severe distal limb numbness in another; 1 more patient experienced over the first year of treatment recurrent episodes of herpes zoster. Rituximab (RIT) caused severe allergic reaction during administration and was discontinued in 1 patient. MG was characterized as refractory in a total of 11 patients (Table 2). Six patients failed to response sufficiently to 3 consecutive immunosuppressants, 4 required continuous high dose of potentially harmful medication, and 1 developed a life-threatening side effect of medication.

#### Disease progression, relapses, and clinical status at most recent visit

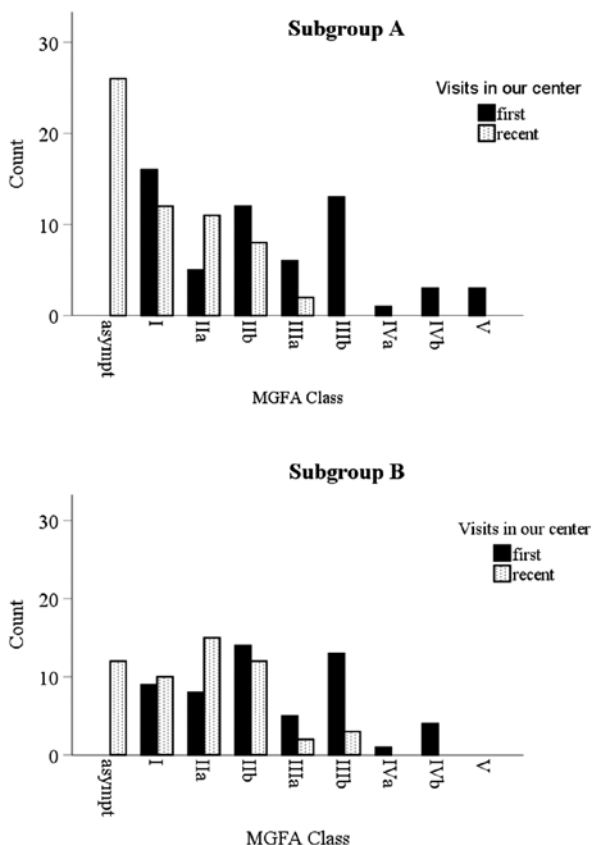
Table 2 presents the main quantifiable variants during our monitoring. In general, while a similar

**Figure 1.** The efficacy of various medications in the two subgroups. The percentage was calculated in those who received a particular drug

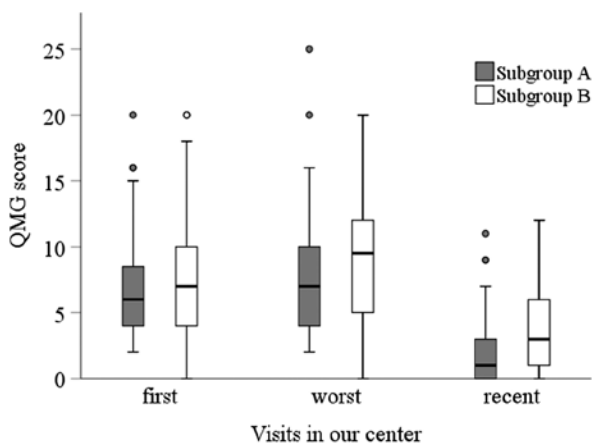




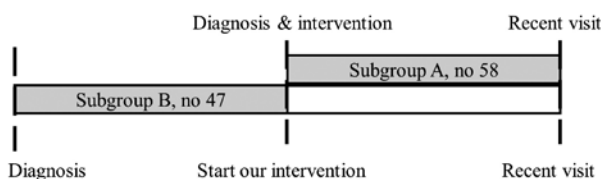
**Figure 2.** Improvement of MGFA class at the last comparing with the first visit in our Department for each subgroup



**Figure 3.** Changes of QMG score during our monitoring in both subgroups. Box-plots indicate median value, interquartile range and outliers



**Diagram.** Definition of the early disease period for each subgroup



clinical course in terms of exacerbations was observed in both subgroups, the indices of disease control and patients' satisfaction at the most recent visit were better for patients in subgroup A than subgroup B. At the beginning of our intervention MGFA class was similar in the 2 subgroups ( $\chi^2$ ,  $p = 0.698$ ). The intra-group change of MGFA class is presented in Figure 2. There was a statistically significant improvement, i.e. reduction in class, during our monitoring period for both subgroups (Marginal Homogeneity test for related samples,  $p < 0.0005$ ). Figure 3 depicts the fluctuation of QMG score. In each subgroup, there was a significant difference of QMG score between the first (or worst) and the most recent visit in our center (Wilcoxon signed rank test for related samples,  $p < 0.0005$ ). Over the last decade, 4 of our patients died. The cause of death in all cases were unrelated to MG, i.e. rupture of aortic aneurysm, stroke, complications of dementia and breast cancer.

With regard to the 8 patients with only anti-Musk antibody positivity, 3 had an onset of ocular MG and 5 experienced additional bulbar weakness. Four patients showed a moderate initial response to steroids and 4 remained dependent on this drug. At the recent visit, 5 responded well to RIT, 2 in MMT and

1 had refractory disease, with 3 patients from this group achieving asymptomatic status.

**Subgroup comparison during an early disease period**

The effect of treatment was evaluated after an early period i.e. our monitoring time for subgroup A and from diagnosis to the onset of our intervention for subgroup B (Diagram). To balance for disease duration between subgroups only patients with duration less than 20 years were included. The median duration (25-75 quintile) for 5 patient in subgroup A was 3.5 years (2.0-7.0) and for 47 in subgroup B 3.0 years (1.0-9.0) (Mann-Whitney test,  $p = 0.367$ ). At the end of this early period the following differences were measured and values are presented as mean (sd): QMG score for subgroup A was 1.8 (2.6) and for subgroup B 7.6 (5.2),  $p < 0.0005$ ; MGFA class was similar at disease onset in both subgroups but at the end of the early period became significantly lower in subgroup A as opposed to B ( $p < 0.0005$ ). Similarly, medication daily dose was lower in subgroup A as opposed to B: for pyridostigmine was 64.0 mg (80.4) versus 178.0mg (62.7) ( $p < 0.0005$ ), and for steroids was 10.2mg (7.7) versus 38.4mg (19.0) ( $p < 0.0005$ ).

## Discussion

A considerable proportion of patients experience MG as a devastating chronic disease associated with low physical endurance, superimposed by recurrent relapses or life-threatening events. With current advances in treatment options and the increasing popularity of the 'hit hard and early' strategy, one would expect a better outcome compared to the past [9-11]. We initiated a registry for systematic recording of clinical data and follow-up measurements in order to assess the results of an intense and flexible to alterations management approach that we adopt.

Overall, at the recent visit, 33.6% of the patients had no detectable weakness, another 19.5% had symptoms restricted to eye muscles and in a total of 66.4% the Postintervention Status was evaluated as desirable (including CSP, PR, MM). Similar results were observed in a recent study of 126 MG patients in Austria by Rath et al [12] who reported after a minimum of 2-year follow-up asymptomatic stage or ocular weakness in 69.8% of patients and desirable Postintervention Status in 61.9%. Likewise, in a Japanese multi-center study including 395 MG treated patients, 30% were classified as asymptomatic and 35% as MGFA class I [13]. The Postintervention Status of 123 patients attending a single neurologic clinic in China was MM or better in 78.1% [14]. All studies emphasized the importance of immunotherapy in optimizing the outcome. In analogy to the improvement of clinical indexes, our patients satisfaction was reflected in a low score of MG-QOL (median value 5), close to 5.2 reported in a comparably designed study [10].

During our monitoring, a considerable number of relapses and severe relapses were identified according to standardized criteria. However, the prompt administration of rescue therapy and/or modification of the chronic therapeutic regimen in these cases led to the avoidance of crises in all but 2 patients who and no disease related to deaths due to MG. In the current literature the percentage of patients with crisis ranges from low values of 7.9% and 11.5% [12, 13] up to 28.5% [14] and the mortality rate varies between 1.6% [14] to 9.5% [12], and raises to 12.1% when elderly patients are included [15].

The purpose of dividing the patients into two subgroups was to better understand the immediate and long-term effects of the different therapeutic strategies: patients who were closely monitored and received optimum immunosuppressive medication soon after diagnosis were classified in subgroup A; patients who, were initially treated elsewhere with a more conservative therapeutic approach constituted subgroup B. At the end of an early disease period, during which diverse approaches were followed in the two subgroups, patients in subgroup A required lower dose of medication and showed greater im-

provement in clinical measurements than those in subgroup B. When the changes over the period of our neurological care for all patients in both subgroups were examined, the following conclusions were reached: (a) Both subgroups showed similarity in effectiveness of immunosuppressive agents, number of relapses/major events, change in status, and intra-group MGFA class as well as QMG score reduction. Therefore, one can assume that even in cases with a long disease duration and unsatisfactory previous status (i.e. unchanged MGFA class despite intervention), such as in subgroup B, treatment optimization is an option worth considering. (b) Achievement of favorable Postintervention Status, number of refractory cases and MG-QOL15 score were better in subgroup A than in B. The possibility of permanent, treatment-resistant weakness that developed over the years could be an explanation for the inferiority of subgroup B in the above parameters. (c) It is known that up to 80% of isolated ocular cases will go on to develop symptoms in other muscles during the first two years [16, 17]. In subgroup A, where all patients received immunotherapy immediately after the diagnosis, including those with pure ocular symptoms, only 7.7% of patients with ocular MG and a minimum 2-year follow-up experienced generalization. On the contrary, in subgroup B, the disease became generalized in 75.0%, a percentage close to that expected by the natural course of MG in the Caucasian population [18, 19]. Our results suggested that early initiation and continuation of immunotherapy, as applied in subgroup A, lowered the risk of generalization in cases of ocular myasthenia, confirming the results of previous retrospective studies [20, 21].

Pyridostigmine was kept at the lowest effective dose at all stages. The need for doses higher than 180mg on a daily basis constitutes a "red flag" for treatment modifications. At the recent visit, pyridostigmine was withdrawn in 43.4% of all patients and remained at low dose ( $\leq 120$ mg/day) in 27.4%. A similar approach towards symptomatic treatment has been reported recently by Rath et al. [12], who estimated pyridostigmine free patients 34.8% in the treatment responsive group and 14.3% in the refractory cases. The efficacy of immunosuppressive drugs in our patients was in agreement with that reported previously [16, 22]. The small number of patients treated with a particular drug did not allow statistically supported conclusions. However, in agreement with the literature [23-25], RIT appeared to have a very good effectiveness in 27 out of 28 treated patients. The adverse drug events were predictable [26, 27] and manageable due to the frequent clinical and laboratory surveillance. In our cohort 9.7% of patients fulfilled at least one of the criteria for refractory MG, which is close to the lower values of

previous reports that range from 10% [7] and 14.8% [28], to as high as 27.4%, which was observed in patients with at least 1 crisis [29].

### Limitations

The main limitation is the study design which is a common drawback of many MG studies as was pointed out in a recent article by Tannemaat and Verschuuren [30]. Our data collection, which was partly retrospective for subgroup B, did not intend to evaluate the effect of certain treatment regimen over a restricted time period as presented in a recent single blind study from France [31]. In our view, in diseases such as MG, which might have unexpected clinical fluctuations, and relapses after long periods of remission and no certain final outcome, a cross sectional observation study provides a realistic presentation of a patient cohort at any given time. Another noticeable point is that the cohort of patients attending a specialized center could introduce a possible bias in favor of severe cases which might have compromised the outcome. Nevertheless, as the only Neurology department in the district, the grand majority of patients with MG of any severity are diagnosed and followed up by us.

### Conclusion

In summary, a physician treating MG patients aims at a fast and steady improvement in severe cases, an avoidance of weakness expansion in ocular cases, while keeping myasthenic crises to a minimum and thus providing an optimum long term-outcome and good quality of daily living. Our results indicated that all these goals were better achieved in a specialized unit, where two necessary steps were taken in order to decide on the best possible treatment and at the right time: (a) well-defined criteria to quantify the degree of deterioration/ improvement and the effectiveness of treatment were set. (b) medical decisions were made in accordance to preset rules ensuring equality in treatment options for all patients with similar clinical status and resulting in immediate interventions and treatment modifications.

### References

- [1] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016; 87(4):419-425. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- [2] Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P and the MGFA Task Force on MG Treatment Guidance. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 2018; 1412:95-101. doi: 10.1111/nyas.13537.
- [3] Sciacca G, Reggio E, Mostile G, Nicoletti A, Drago F, Salomone S, et al. Clinical and CN-SFEMG evaluation of neostigmine test in myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2018; 39(2):341-345. doi: 10.1007/s10072-017-3194-0.
- [4] Klein S, Feldman R, Chhabra N. The Bed-side Ice Pack Test for
- [5] Myasthenia Gravis. *J Emerg Med*. 2019; pii: S0736-4679(19)30923-0. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.10.020.
- [6] Jaretzki 3rd A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000; 55(1):16-23. doi: 10.1212/wnl.55.1.16.
- [7] Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB; Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2008; 38(2):957-963. doi: 10.1002/mus.21053.
- [8] Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11:1756285617749134. doi: 10.1177/1756285617749134.
- [9] Thode HJ. *Testing for Normality*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Marcel Dekker; 2002. <https://doi.org/10.1201/9780203910894>.
- [10] Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014; 175(3):408-418. doi: 10.1111/cei.12217.
- [11] Alanazy MH. Clinical features and outcomes of patients with myasthenia gravis. *Neurosciences*. 2019; 24(3):176-184. doi: 10.17712/nsj.2019.3.20190011.
- [12] Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, Tsuda E, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017; 55(6):794-801. doi: 10.1002/mus.25397.
- [13] Rath J, Brunner I, Tomschik M, Zulehner G, Hilger E, Krenn M, et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *J Neurol*. 2020; 267(4):1004-1011. doi: 10.1007/s00415-019-09667-5.
- [14] Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, Fukutake T, Arimura K, Osame M, et al. Study Group for Myasthenia Gravis in Japan. Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *J Neurol Sci*. 2004; 224(1-2):43-47. doi: 10.1016/j.jns.2003.09.016.
- [15] Lee CY, Lam CL, Pang SY, Lau KK, Teo KC, Chang RSK, et al. Clinical Outcome of Generalized Myasthenia Gravis in Hong Kong Chi-

- nese. *J Neuroimmunol.* 2015; 289:177-181. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.10.018.
- [16] Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Segovia S, Paradas C, Casanovas C, Guerrero-Sola A, et al. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. *Neurology.* 2020; 94(11):e1171–e1180. doi: 10.1212/WNL.0000000000008903.
- [17] Lee J-I, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother.* 2017; 17(3):287-299. doi: 10.1080/14737175.2017.1241144.
- [18] Europa TA, Nel M, Heckmann JM. Myasthenic ophthalmoparesis: Time To resolution after initiating immune therapies. *Muscle Nerve.* 2018; 58(4):542-9. doi: 10.1002/mus.26172.
- [19] Kusner LL, Puwanant A, Kaminski HJ. Ocular Myasthenia: diagnosis, treatment, and pathogenesis. *The Neurologist.* 2006; 12:231-239. doi: 10.1097/01.nrl.0000240856.03505.b5.
- [20] Ding J, Zhao S, Ren K, Dang D, Li H, Wu F, et al. Prediction of generalization of ocular myasthenia gravis under immunosuppressive therapy in Northwest China. *BMC Neurology.* 2020; 20:238. doi.org/10.1186/s12883-020-01805-1.
- [21] Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2003; 60(2):243-248. doi: 10.1001/archneur.60.2.243.
- [22] Allen JA, Scala S, Jones HR. Ocular myasthenia gravis in a senior population: diagnosis, therapy, and prognosis. *Muscle Nerve.* 2010; 41(3):379-384. doi: 10.1002/mus.21555.
- [23] Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 2018; 36(2):311-337. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.011.
- [24] Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2014; 15(4):167-178. doi: 10.1097/CND.0000000000000034.
- [25] Tandan R, Hehir MK 2<sup>nd</sup>, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve.* 2017; 56(2):185-196. doi: 10.1002/mus.25597.
- [26] Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results. *Muscle Nerve.* 2018; 58(3):452-455. doi: 10.1002/mus.26156.
- [27] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015; 14:1023–1036. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
- [28] Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 2016; 369:294-302. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.057.
- [29] Sudulagunta SR, Sepehrar M, Sodalagunta MB, Khorram H, Bangalore Raja SK, Kothandapani S, et al. Refractory myasthenia gravis - clinical profile, comorbidities and response to rituximab. *Ger Med Sci.* 2016; 14:Doc12. doi: 10.3205/000239.
- [30] Sivadasan A, Alexander M, Aaron S, Mathew V, Nair S, Muthusamy K, et al. Comorbidities and Long-Term Outcomes in a Cohort With Myasthenic Crisis: Experiences From a Tertiary Care Center. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019; 22(4):464-471 doi: 10.4103/aian.AIAN\_197\_19.
- [31] Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids. *Neuromuscul Disord.* 2020; 30(2):111-119. doi: 10.1016/j.nmd.2019.12.003.
- [32] Sharhar T, Porcher R, Demeret S, Tranchant C, Guequen A, Eymard B, et al. Comparison of corticosteroid tapering regimens in myasthenia gravis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; e205407. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.5407.

# ΜΥΑΣΘΕΝΙΑ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ. ΤΥΧΑΙΑ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ Ή ΞΕΧΩΡΙΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ; ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Αριάδνη Δαπόντε, Θεόδωρος Μαυρίδης, Θωμάς Ζαμπέλης, Βασιλική Ζούβελου

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 1<sup>η</sup> Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

## Περίληψη

Η μυασθένεια και το μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton είναι αυτοάνοσες διαταραχές της νευρομυϊκής σύναψης. Χαρακτηρίζονται και τα δύο από μυϊκή αδυναμία, αλλήλα αποτελούν δύο διακριτές οντότητες με διαφορετικά κλινικά, ανοσολογικά και ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Παρουσιάζουμε μία ασθενή 35 ετών με γενικευμένη μυασθένεια με θετικά αντισώματα έναντι υποδοχέα ACh και αρχικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο με ευρήματα μετασυναπτικής διαταραχής. Μετά από 10 έτη, λόγω υποτροπής με κεντρομελική αδυναμία των άκρων, πραγματοποιήθηκε εκ νέου ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος και αναδείχθηκε εικόνα και προσυναπτικής διαταραχής, ενώ τα αντισώματα έναντι διαύλων ασβεστίου ήταν αρνητικά.

Οι περιπτώσεις μυασθένειας με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα μυασθενικού συνδρόμου είναι εξαιρετικά σπάνιες και έχουν περιγραφεί μόνο μεμονωμένα περιστατικά. Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αν πρόκειται για μία ιδιαίτερη μορφή της μυασθένειας ή αν αποτελεί ένα ξεχωριστό σύνδρομο. Πραγματοποιήσαμε μία εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και συγκεντρώσαμε όλα τα δημοσιευμένα περιστατικά ανοσολογικά βέβαιης μυασθένειας με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα και προσυναπτικής διαταραχής. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε μυϊκή αδυναμία άκρων, προμηνικά και οφθαλμικά συμπτώματα και κατηργημένα τενόντια αντανακλαστικά, και το ήμισυ εκ των ασθενών εμφάνιζαν και δυσσαυτονομία. Ανευρέθησαν λίγα περιστατικά με διπλή οροθετικότητα με θετικά AChRabs (πιο σπάνια έναντι πρωτεΐνης MuSK) και αντισώματα έναντι διαύλων ασβεστίου. Σε αρκετούς ασθενείς η χορήγηση 3,4-Διαμινοπυριδίνης βελτίωσε την κλινική εικόνα.

Η διάκριση μεταξύ μυασθένειας και μυασθενικού συνδρόμου είναι απαραίτητη λόγω της διαφορετικής κλινικής πορείας, θεραπευτικής προσέγγισης και συσχέτισης με κακοήθειες. Η μυασθένεια με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα μυασθενικού συνδρόμου φαίνεται πως έχει ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και θεραπευτικές ιδιαιτερότητες, γι' αυτό και είναι σημαντική η δυνατότητα αναγνώρισης αυτής της ιδιαίτερης μορφής.

**Λέξεις ευρητηρίου:** μυασθένεια, μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton, ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

## ACHR POSITIVE MYASTHENIA GRAVIS WITH ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS OF PRESYNAPTIC NEUROMUSCULAR TRANSMISSION FAILURE. A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Ariadne Daponte, Theodoros Mavridis, Thomas Zambelis, Vasiliki Zouvelou

National and Kapodistrian University of Athens, Greece, 1<sup>st</sup> Department of Neurology, Eginition Hospital

## Abstract

Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome are autoimmune disorders of the neuromuscular junction. They are both characterized by muscle weakness and fatigability. The differential diagnosis is based on clinical pattern, neurophysiological features and associated antibodies. We present a case of a

35 years old female with MG and electrophysiological findings of postsynaptic dysfunction. Ten years later, due to a clinical relapse with lower limb muscle weakness, the patient was reevaluated with electrophysiological testing that revealed a presynaptic neuromuscular transmission deficit. The P/Q type voltage-gated calcium channel antibodies were negative.

The literature concerning cases with characteristics of both diseases is limited, and the coexistence of MG and LEMS as an overlap syndrome is controversial. We provide a review of all published cases with clinical and immunological diagnosis of MG with co-existing presynaptic neurophysiological findings. The majority of these patients presented with limb weakness, oculo-bulbar symptoms and absence or reduction of tendon reflexes, and half of the patients also had dysautonomia. A few cases were double seropositive for AChRabs (1 MuSK+) and voltage-gated calcium channel antibodies. In many cases good response was reported with 3,4 diaminopyridine.

The distinction of Myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome is important due to different clinical course, therapeutic management and associations with malignancies. MG with electrophysiological presynaptic pattern indicative of Lambert-Eaton, is a rare condition associated with distinct clinical characteristics and therapeutic choices. Therefore, the recognition of such cases is imperative.

**Key words:** myasthenia Gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome (LEMS), neurophysiological study

## Εισαγωγή

Η Μυασθένεια (MG) και το Μυασθενικό Σύνδρομο Lambert-Eaton (LEMS) είναι αυτοάνοσες διαταραχές της μετασυναπτικής και προσυναπτικής περιοχής της νευρομυϊκής σύναψης, αντίστοιχα. Τα δύο αυτά σύνδρομα παρουσιάζουν κλινικές ομοιότητες όπως μυϊκή αδυναμία. Πρόκειται όμως για δύο κλινικά διακριτές οντότητες: Η κατανομή της μυϊκής αδυναμίας διαφέρει μεταξύ των δύο. Στο LEMS είναι βαρύτερη στα κάτω άκρα και κεντρομελικά ενώ στη μυασθένεια εντοπίζεται επίσης κεντρομελικά, αλλά είναι βαρύτερη στα άνω άκρα και στους μύς του αυχένος. Στη μυασθένεια είναι συχνή η προσβολή των οφθαλμικών μυών, ενώ είναι λιγότερο συχνή στο LEMS, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια. Τα τενόντια αντανάκλαστικά είναι ζωηρά στη μυασθένεια και καταργημένα ή νωθρά στο LEMS στο οποίο είναι επίσης συχνά τα συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ), κυρίως ξηροστομία και διαταραχές στύσης στους άνδρες. Όταν υπάρχει η χαρακτηριστική κλινική τριάδα, κεντρομελική μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων με καταργημένα ή νωθρά τενόντια αντανάκλαστικά και διαταραχή του ΑΝΣ, η διάγνωση του συνδρόμου πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Και τα δύο νοσήματα μπορεί να είναι παρανεοπλασματικά. Η μυασθένεια σχετίζεται με θύμωμα σε ποσοστό περίπου 10-15% [1] και το LEMS με άλλης νεοπλασίες, κυρίως Μικροκυτταρικό Νεόπλασμα Πνεύμονα (ΜΚΠ), σε ποσοστό 50-65% [2, 3].

Η κλινική εικόνα θέτει αρχικά την υποψία μυασθένειας ή μυασθενικού συνδρόμου, και η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο και τον έλεγχο ειδικών αυτοαντισωμάτων. Στη μυασθένεια ανευρίσκονται αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (AChR abs) στο 85-90% των περιπτώσεων γενικευμένης μυασθένειας και στο 50% οφθαλμικής μυασθένειας, αντισώματα έναντι της

πρωτεΐνης MuSK περίπου στο 4-8% των ασθενών με γενικευμένη μυασθένεια και πιο σπάνια αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης LRP4. Οι τριπλά οροαρνητικοί ασθενείς αποτελούν ποσοστό <5% των ασθενών με γενικευμένη μυασθένεια [4-6]. Στο Μυασθενικό Σύνδρομο ανιχνεύονται αντισώματα έναντι των διαύλων ασβεστίου (P/Q VGCC) σε ποσοστό 85-90% [7, 8].

Στη μυασθένεια ο επαναληπτικός ερεθισμός με συχνότητα 2-5Hz, προκαλεί μείωση του ύψους του σύνθετου μυϊκού προκλητού δυναμικού ενεργείας (ΣΜΠΔ) >10% σε διαδοχικές σειρές 5-10 ερεθισμάτων. Το ηλεκτρομυογράφημα μονήρους μυϊκής ίνας (ΗΜΜΙ), αν και είναι η πιο ευαίσθητη εξέταση για τον έλεγχο των διαταραχών της νευρομυϊκής σύναψης, είναι παθολογική και στα δύο νοσήματα σε ποσοστό πάνω από 90% [9] και δε βοηθάει στη διαφοροδιάγνωση τους. Ηλεκτροφυσιολογικά το μυασθενικό σύνδρομο έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά: 1. Χαμηλό ύψος ΣΜΠΔ στην ηρεμία. 2. Αύξηση του ΣΜΠΔ μετά από εκούσια σύσπαση διάρκειας 10-15 sec, συνήθως >100%. 3. Αύξηση του ύψους του ΣΜΠΔ συνήθως >100% στη δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών με συχνότητα ερεθισμών 30-50Hz (τετανικός ερεθισμός) [3].

Παρόλο που η μυασθένεια και το LEMS είναι δύο κλινικά, ορολογικά και ηλεκτροφυσιολογικά διακριτές οντότητες, έχουν περιγραφεί ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις με ταυτόχρονη εμφάνιση χαρακτηριστικών ενδεικτικών τόσο μυασθένειας όσο και LEMS. Λόγω της σπανιότητας των περιστατικών, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι λίγα και αφορούν μεμονωμένα περιστατικά με μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τα κλινικά, ανοσολογικά και ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία και δεν έχει διευκρινισθεί αν πρόκειται για τυχαία συνύπαρξη, αν πρόκειται για ξεχωριστή νοσολογική οντότητα ή για υπο-ομάδα μυασθένειας ή μυασθενικού συνδρόμου.

Περιγράφουμε ασθενή με γενικευμένη μυασθένεια

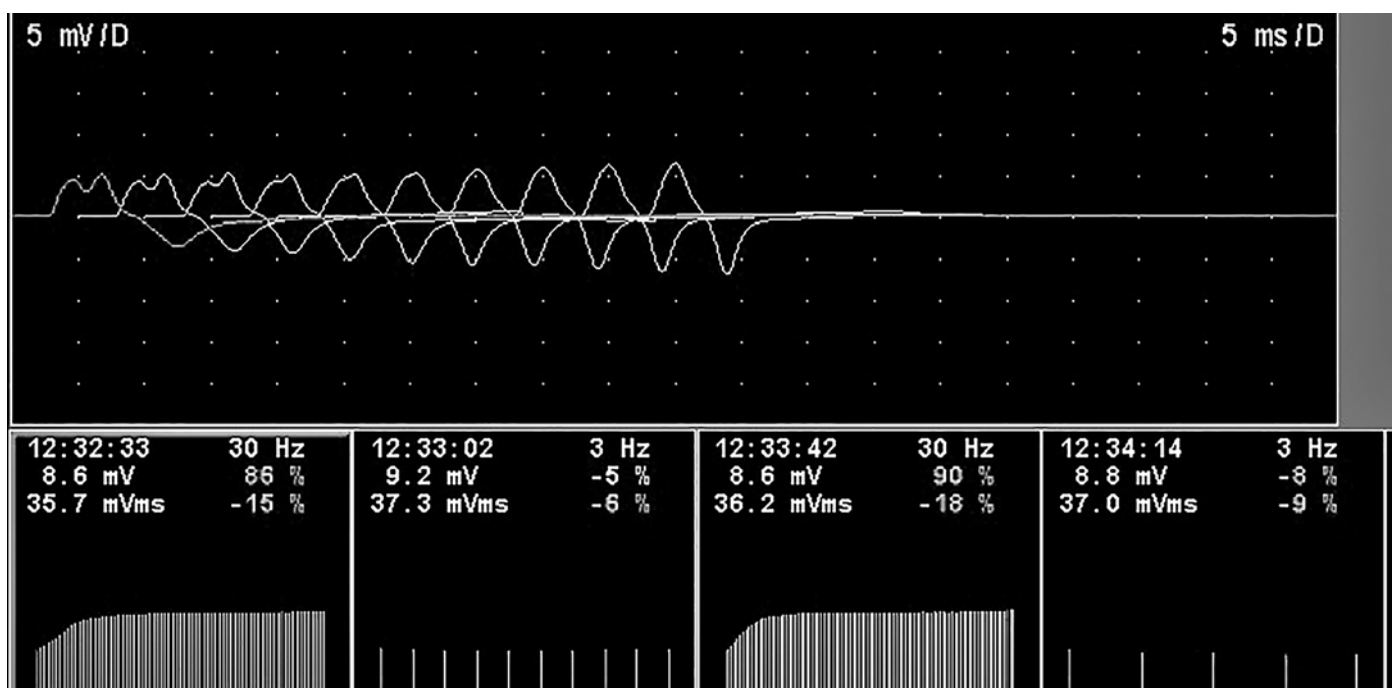
με θετικό τίτλο AChR Abs και ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά μετασυναπτικής και προσυναπτικής διαταραχής της νευρομυϊκής σύναψης. Είναι η πρώτη περίπτωση αυτού του συνδρόμου στην Ελληνική βιβλιογραφία.

### Περιγραφή ασθενούς

Πρόκειται για γυναίκα, 35 ετών, με γνωστό ιστορικό AChR Abs(+) γενικευμένης μυασθένειας από 10ετίας και με ιστορικό και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων: Υποθυρεοειδισμό, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία από 20ετίας, συστηματικό ερυθρελάτη (ΣΕΛ) και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (θρόμβωση πηλαίας φλέβας και επεισόδια πλευριτικών συλλογών). Η μυασθένεια εμφανίστηκε το 2010 με θάμβος οράσεως, διπλωπία και κεντρομελική αδυναμία κυρίως των κάτω άκρων, με διατήρηση των τενοντίων αντανακλαστικών. Ο θετικός τίτλος αντισωμάτων έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης επιβεβαίωσε τη διάγνωση της μυασθένειας (AChR Abs: 324nM, θετικός τίτλος > 0.6nM). Η απεικόνιση του μεσοθωρακίου δεν ανέδειξε θύμωμα και τα αντισώματα έναντι τιτίνης ήταν αρνητικά. Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με πυριδοστιγμίνη με καλή ανταπόκριση και δεν υποβλήθηκε σε θυμεκτομή, λόγω αυξημένου χειρουργικού κινδύνου της ασθενούς εξαιτίας της συννοσηρότητας. Διαχρονικά αντιμετωπίστηκε με πρεδνιζολόνη, ριτουξιμάμπη και μυκοφαινολική μοφετίλη. Υπό την ανοσοκατασταλτική αυτή αγωγή η μυασθένεια ήταν σε φαρμακολογική ύφεση. Τον Ιούλιο του 2019 μετά από μία έξαρση του

ΣΕΛ με πλευριτική συλλογή, η ασθενής εμφάνισε κεντρομελική μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων και τότε προσήλθε στην κλινική μας. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε διατήρηση των αντανακλάσεων και παθολογικές δοκιμασίες καμάτου των μυών των άκρων και των οφθαλμικών μυών. Στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο η δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών ήταν παθολογική στο δελτοειδή (πτώση δυναμικών έως 62%) και φυσιολογική στον απαγωγό του μικρού δακτύλου. Το HMMI ήταν παθολογικό στον κοινό εκτεινόντα τους δακτύλους και στον Πρόσθιο κνημιαίο. Στο ηλεκτρονευρογράφημα δε διαπιστώθηκε πολυνευροπάθεια. Το ΣΜΠΔ από το δεξί Απαγωγό του μικρού δακτύλου (ΑΜΔ) ήταν φυσιολογικό (7,6 mV) αλλα μετά από εκούσια σύσπαση 15 δευτερολέπτων αυξήθηκε στα 10,2 mV (34%). Η αύξηση αυτή, αν και μικρή, έθεσε την υποψία προσυναπτικής διαταραχής και στον επαναληπτικό ερεθισμό με καταγραφή από τον ΑΜΔ, ενώ προτετανικά παρατηρήθηκε πτώση των δυναμικών 8%, σε συχνότητα ερεθισμών 40Hz παρατηρήθηκε αύξηση του προκλητού δυναμικού έως 90% (εικόνα 1), εύρημα που ενίσχυσε την υποψία προσυναπτικής διαταραχής. Τα αντισώματα έναντι διαύλων ασβεστίου ήταν αρνητικά. Ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική θώρακος και άνω κάτω κοιλίας δεν ανέδειξε κακοήθεια. Σταδιακά η ασθενής βελτιώθηκε μετά από αύξηση της πρεδνιζολόνης. Κατά την επανεκτίμηση ένα μήνα αργότερα, ο νέος επαναληπτικός ερεθισμός έδειξε επίσης προσυναπτική διαταραχή με αύξηση του μυϊκού προκλητού δυναμικού στον τετανικό ερεθισμό κατά 70%. Σημειώνεται ότι κατά τη διάρκεια παρακο-

**Εικόνα 1.** Επαναληπτικά ερεθίσματα στον απαγωγό του μικρού δακτύλου Αύξηση των προκλητών δυναμικών στον τετανικό ερεθισμό κατά 90%



Πίνακας 1. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας. 35 Ασθενείς με βέλαιη μυασθένεια (κλινικά και ανοσολογικά) με ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα προσυναπτικής διαταραχής

Άρθρα	Ηρ. Εν./ Φύλο	Χρόνος διενέργειας ΗΦΕ σε σχέση με την έναρξη της MG	Άκρα	Προμηνιαία	Οφθαλμικά	ΑΝΣ	TA	VG CC Abs	AC HR Abs	Mu SK Abs	Νεο-πλυσία	Επίδραση πυρίδοστι-γμίνης	Επίδραση 3,4DAP	Επανελέγχος με ΗΦΕ
(12)	37Γ		+	+	+		+	-	+			καλή	καλή	
(12)	18Γ		+	+	+		+		+			καμία	καμία	
(12)	29Γ		+	+	+		-		+			καλή	καλή	
(12)	42Γ		+	+	+		+		+			καλή	καλή	
(12)	46Γ		+	+	+		-		+			καλή	καλή	
(13)	24/A	Κατά την έναρξη	+	+	+		+	-	+	-		καμία	καμία	
(13)	71/A	Κατά την έναρξη	-	+	+		+	-	+			καμία	καμία	
(11)	46Γ	Κατά την έναρξη	+	+	-		+	-	+			καλή	καμία	
(11)	56/A	Κατά την έναρξη	+	-	+		-	-	+			καλή	καμία	
(14)	53Γ	5 έτη μετά	+	+*	+		+		+			καλή		
(15)	77/A		+	+	+				+					
(15)	41Γ		+	+	+				+					
(15)	48/A		+	+	+				+					
(15)	41Γ		+	+	+				+					
(16)	80Γ	Κατά την έναρξη	+	+	+		-		+			μέτρια		
(17)	59/A	8 έτη μετά	+	+*	-		-	+	+			καλή	καλή	1.MG 2.LEMS
(17)	31Γ	Κατά την έναρξη	+	-	-		-	+	+					
(18)	47Γ	10 έτη μετά	+	-	+		-	+	+			καμία		MG
(18)	66/A	3 έτη μετά	+	+	+		-	-	+			καμία		ΚΦ
(19)	57/A	1,5 έτος μετά	+	-	+		-	+	+			μέτρια	καλή	ΚΦ
(20)	21Γ	11 έτη μετά	+	+	+		-	-	+			μέτρια		
(21)	26Γ	Κατά την έναρξη	+	-	+		-	+	+			καλή		ΚΦ
(22)	18Γ	1 έτος μετά	+	+	+		-		+			μέτρια	καλή	
(23)	56/A	2 έτη μετά	+	+	+		-	+	-	+	ΜΚΠ	μέτρια		
(24)	48Γ	Κατά την έναρξη	+	+	+		-		+			καλή		MG
(25)	57/A	Κατά την έναρξη	+	+	-		-		+			καλή		ΚΦ
(26)	60/A	Κατά την έναρξη	+	+	+		-		+	-		καλή		
(27)	29Γ	Κατά την έναρξη	+	+	+		-	+	+			καλή		
(28)	77/A	Κατά την έναρξη	+	-	+		-	-	+		Θύμιασμα			
(29)	56Γ	Κατά την έναρξη	+	-	+		-	+	+			καμία		
(30)	72Γ	Κατά την έναρξη	+	+*	-		-	-	+			καλή		
(31)	61/A	Κατά την έναρξη	+	+	+			+	+		Θύμιασμα			
(32)	48Γ	Κατά την έναρξη	+	+	+		+	-	+					
(33)	65/A	Κατά την έναρξη	+	+	-		-	-	+		ΜΚΠ			MG
†	25Γ	10 έτη μετά	+	-	+		+	-	+			καλή		MG

Ηρ.Εν.: ηλικία έναρξης μυασθένειας; Γ.: γυναικείο, Α.: άνδρας, MG: Μυασθένεια, ΗΦΕ: ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, ΑΝΣ: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, TA: Τενόντια Αντανακλαστικά, VGCC Abs: αντισώματα έναντι διαύλων ασβεστίου, AC/HR Abs: Αντισώματα έναντι υποδοχέα Ακετυλοχολίνης, MuSK Abs: Αντισώματα έναντι πρωτεΐνης MuSK, ΜΚΠ: Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα, 3,4DAP: 3,4 διαμνοπυριδίνη, ΚΦ: κατά φύσιν, \* :μυασθενική κρίση, †: Η δική μας ασθενής



λούθησης της ασθενούς, οι επανέλεγχοι του τίτλου των αντισωμάτων έναντι AChR παρέμειναν θετικοί σε υψηλούς τίτλους, παρά τη χρόνια ανοσολογική θεραπεία. Συγκεκριμένα, το 2015 ήταν 160 nM, το 2019 ήταν 93 nM και το 2021 ήταν 102 nM.

### **Ανασκόπηση περιστατικών ανοσολογικά βέβαιης μυασθένειας και με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα προσυναπτικής διαταραχής**

Πραγματοποιήσαμε μίαν εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (στο Google Scholar και στο PubMed/MEDLINE), περιλαμβάνοντας περιστατικά με κλινική εικόνα συμβατή με μυασθένεια, θετικά αντισώματα έναντι AChR ή MuSK και ηλεκτροφυσιολογική εικόνα και προσυναπτικής διαταραχής νευρομυϊκής σύναψης με λέξεις ευρητηρίου: Myasthenia gravis, Lambert-Eaton Myasthenic syndrome, overlap syndrome.

Συνολικά εντοπίσαμε 35 περιστατικά συμπεριλαμβανομένου του παρόντος περιστατικού [10-33]: 34 με θετικά AChR abs και 1 με Musk abs (Πίνακας 1). Από το σύνολο των 35 ασθενών οι 21 ήταν γυναίκες (60%) και οι 14 άντρες (40%), με μέση ηλικία έναρξης νόσου τα 48 έτη. Το 97% των ασθενών είχε μυϊκή αδυναμία άκρων, το 82% οφθαλμικά συμπτώματα το 77% προμυϊκή συμπτωματολογία το 69% είχε κατηργημένα τενόντια αντανακλαστικά, το 44% δυσσαυτονομία και το 7% εμφάνισε μυασθενική κρίση. Το 34% των ασθενών (9 εκ των 26 με γνωστά κλινικά χαρακτηριστικά) είχε ήδη γνωστό ιστορικό μυασθένειας, με διάρκεια νόσου από 1 έως 11 έτη και η διερεύνηση που οδήγησε στην ανακάλυψη της προσυναπτικής διαταραχής έγινε λόγω εμφάνισης νέων συμπτωμάτων ή λόγω σημαντικής επιδείνωσης των ήδη υπάρχοντων. Συγκεκριμένα, 2 ασθενείς εμφάνισαν μυασθενική κρίση (ο ένας μετά από χορήγηση κουραρίου), 2 εμφάνισαν για πρώτη φορά εκδηλώσεις δυσσαυτονομίας, 1 παρουσίασε γενίκευση ενώ αρχικά είχε μόνο οφθαλμικά συμπτώματα και 4 εμφάνισαν σημαντική επιδείνωση προϋπαρχόντων συμπτωμάτων και κυρίως κεντρομελικής αδυναμίας κάτω άκρων. Διπλά οροθετικοί με θετικά AChRabs (ή MuSKabs) και θετικά VGCCabs ήταν 9 (43%) από τους 21 ασθενείς για τους οποίους αναφέρεται πλήρης ανοσολογικός έλεγχος. Υποκείμενη κακοήθεια είχαν 6 ασθενείς (17%), 4 με ΜΚΠ και 2 με θύμωμα. Επανεκτίμηση πραγματοποιήθηκε σε 10 ασθενείς (29%) και ο νέος ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος ήταν αμετάβλητος σε 5 εξ αυτών ενώ σε 4 βρέθηκε φυσιολογικός. Ανταπόκριση στην πυριδοστιγμίνη αναφέρεται καλή σε 14 από τους 25 ασθενείς για τους οποίους έχουμε δεδομένα (56%), μέτρια σε 5 (20%) και μηδενική σε 6 (24%). Η χορήγηση 3,4-DAP όμως (ως μονοθεραπεία ή μαζί με πυριδοστιγμίνη), είχε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα στους 7 από τους 10 ασθενείς.

Βασικός περιορισμός της ανασκόπησης που πραγματοποιήσαμε είναι ότι λόγω της σπανιότητας των

περιστατικών, ανευρέθησαν μόνο μεμονωμένα περιστατικά με μεγάλη ετερογένεια ως προς τα κλινικά και παρακλινικά δεδομένα. Επιπρόσθετα, στοχεύοντας στη συγκέντρωση ασθενών με βέβαιη μυασθένεια επιλέξαμε να καταγράψουμε μόνο ασθενείς με θετικά αντισώματα έναντι AChR ή MuSK, με αποτέλεσμα να εξαιρούμε τους οροαρνητικούς ασθενείς. Η επιλογή αυτή έγινε με σκοπό την αύξηση της ειδικότητας του δείγματος εις βάρος της ευαισθησίας.

### **Συζήτηση**

Η ασθενής μας είχε βέβαιη AChR Abs(+) γενικευμένη μυασθένεια με αρχικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο με ευρήματα μετασυναπτικής διαταραχής της νευρομυϊκής σύναψης στην οποία σε επανέλεγχο λόγω υποτροπής με κεντρομελική αδυναμία, αναδείχθηκε και ηλεκτροφυσιολογική εικόνα προσυναπτικής διαταραχής. Η προσυναπτική διαταραχή ήταν ιδιοπαθής όπως εδείχθη από τον αρνητικό για κακοήθεια έλεγχο και επίσης από τη συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων τα οποία είναι συχνά στο ιδιοπαθές, μη παρανεοπλασματικό μυασθενικό σύνδρομο [34, 35]. Το νεαρόν της ηλικίας της επίσης υποστηρίζει την ιδιοπαθή φύση του συνδρόμου [35] καθώς επίσης και τα αρνητικά VGCC abs. Η βέβαιη μυασθένεια, σε συνδυασμό με την απουσία VGCC αντισωμάτων και την παρουσία και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων μειώνει την αναγκαιότητα συστηματικής διερεύνησης για υποκείμενη κακοήθεια. Παραμένει όμως ο προβληματισμός για το πόσο εκτενής θα πρέπει να είναι ο έλεγχος για υποκείμενη κακοήθεια, στους ασθενείς με διπλή οροθετικότητα.

Το χαμηλό ύψος του ΣΜΠΔ στην ηρεμία είναι τυπικό του συνδρόμου αλλιά, όπως παρατηρήθηκε και σε πρόσφατη μελέτη μας, δεν παρατηρείται σε όλους τους μς και χρειάζεται έλεγχος σε περισσότερους του ενός μς (3). Η αύξηση του ΣΜΠΔ στον τετανικό ερεθισμό επίσης δεν είναι ίδια σε όλους τους μς. Αύξηση του ΣΜΠΔ μεγαλύτερη του 60% θεωρείται διαγνωστική του συνδρόμου (36). Στην ασθενή μας η αύξηση ήταν 90% στον Απαγωγό του μικρού δακτύλου.

Καθ' όλη τη διάρκεια παρακολούθησης τα AChR abs ήταν πάντοτε θετικά παρά τη χρόνια ανοσολογική θεραπεία, ενώ τα anti-P/Q VGCC Abs ήταν αρνητικά. Επιπρόσθετα, λόγω της καλής ανταπόκρισης στην θεραπευτική αγωγή που λαμβάνει μέχρι στιγμής, δεν έγινε προσθήκη 3,4-DAP. Είναι όμως ενδεχόμενη θεραπευτική επιλογή σε μελλοντική επιδείνωση της κλινικής εικόνας.

Ο Oh SJ [36] προέβη σε ανασκόπηση των δημοσιευμένων μεμονωμένων περιστατικών στην οποία περιέλαβε όλα τα περιστατικά με μυασθένεια και ηλεκτροφυσιολογική εικόνα συμβατή με LEMS (χαμηλό CMAP στην ηρεμία και αύξηση του >60% στη δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών υψηλής συχνότητας ή μετά από άσκηση). Στην ανασκόπηση αυτή 39

περιστατικά πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια και βάσει αυτών προτάθηκε το συνδυαστικό σύνδρομο MLOS (myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome). Εκ των ασθενών με MLOS το 95% είχε οφθαλμοπρομηκικές εκδηλώσεις, το 41% δυσσαυτονομία, το 74% κατηργημένα τενόντια και το 96% θετικό τεστ εδροφωνίου. Τα AChR abs μετρήθηκαν στο 72% των ασθενών και εξ αυτών το 82% ήταν θετικό. Θύμωμα αναφέρεται σε 5 ασθενείς και ΜΚΠ σε 7. Μετά από σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με MLOS με μεγάλη σειρά 235 ασθενών με μυασθένεια και με σειρά 44 ασθενών με LEMS, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με MLOS είχαν μικρότερη ηλικία, μικρότερη συσχέτιση με κακοήθειες και μεγαλύτερη ανταπόκριση στην 3,4 διαμινοπυριδίνη (3,4 DAP). Ο συγγραφέας υποστηρίζει την ύπαρξη ξεχωριστού αλληλοεπικαλυπτόμενου συνδρόμου της νευρομυϊκής σύναψης που διαφέρει από τις αμιγείς μορφές MG και LEMS και προτείνει ως πιθανό μηχανισμό τη μοριακή μίμηση μεταξύ ενός ιϊκού ή βακτηριακού επιτόπου και μικρής περιοχής των AChR και VGCC, που μπορεί να λειτουργήσει ως συνδυασμένο αντιγόνο.

Οι Alboini et al [37] σε μία μελέτη ανασκόπησης παρουσίασαν περιστατικά με μεικτά χαρακτηριστικά MG και LEMS, χωρίς τα ανωτέρω αυστηρά κριτήρια. Συμπεριέλαβαν 36 ασθενείς με προσυναπτική διαταραχή εκ των οποίων διπλή οροθετικότητα διαπιστώθηκε σε 6: 5 με AChR abs και VGCC Abs και 1 με MuSK abs και VGCC Abs. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η ύπαρξη του συνδρόμου παραμένει αμφιλεγόμενη και απαιτείται ανοσολογική τεκμηρίωση με την παρουσία διπλής οροθετικότητας.

Σημαντικός περιορισμός των ανωτέρω 2 ανασκοπήσεων [36, 37] είναι η ανομοιογένεια των κλινικών δεδομένων. Συγκεκριμένα, τα ανοσολογικά δεδομένα είναι ελλιπή, διότι πολλά από τα περιστατικά δημοσιεύτηκαν πριν την διαδεδομένη χρήση των VGCC αντισωμάτων και άλλα ακόμα παλαιότερα, πριν τη χρήση των αντισωμάτων έναντι AChRs. Ως εκ τούτου, κάποια από τα περιστατικά με προσυναπτική διαταραχή χωρίς στοιχεία για το ανοσολογικό τους προφίλ, ενδέχεται να ανήκουν εξ αρχής στο φάσμα του μυασθενικού συνδρόμου Lambert Eaton.

Στην ανασκόπησή μας η διπλή οροθετικότητα στο 43% αυτών που ελέχθησαν για AChR/MuSK abs και για VGCC abs, ενισχύει ανοσολογικά την ύπαρξη ενός ξεχωριστού συνδρόμου με μεικτά χαρακτηριστικά MG και LEMS. Η αλληλαγία των ευρημάτων του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου στην πορεία της νόσου στο 40% των ασθενών στους οποίους διενεργήθηκε επανέλεγχος, πιθανώς δηλώνει ότι η συνύπαρξη και προσυναπτικής διαταραχής σε ασθενείς με μυασθένεια μπορεί να είναι πιο συχνή από ό,τι πιστεύεται. Αν και η ευαισθησία των AChR abs στη μυασθένεια ποικίλλει ανάλογα με τη μορφή της νόσου (μεγαλύτερη ευαισθησία στη γενικευμένη συγκριτικά με την οφθαλμική), η ειδικότητα είναι υψηλή >99% [38]. Σε

παλαιότερη μελέτη αναφέρεται χαμηλός τίτλος AChR abs στο 13% ασθενών με LEMS και VGCC-abs στο 3% ασθενών με μυασθένεια [39]. Τα δεδομένα αυτά είτε συνιστούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα είτε αποτελούν περιπτώσεις συνύπαρξης των δύο νοσημάτων, χωρίς όμως να έχουν βρεθεί στοιχεία προσυναπτικής διαταραχής στους ασθενείς της συγκεκριμένης μελέτης.

Η θεραπεία με 3,4-DAP φαίνεται να είναι αποτελεσματική στους ασθενείς με μεικτά χαρακτηριστικά MG και LEMS. Η 3,4-DAP χρησιμοποιείται επιτυχώς στη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με μυασθενικό σύνδρομο LEMS [40], ενώ έχει προταθεί ως πιθανή θεραπευτική επιλογή για κάποιες μορφές συγγενών μυασθενειών [41] καθώς επίσης και στη MuSK (+) μυασθένεια [42]. Συνδυαστικά με την 3,4-DAP δύναται να χορηγηθεί πυριδοσιγγίνη [43, 44]. Αναδεικνύεται, λοιπόν, η σημασία αναγνώρισης αυτής της ιδιαίτερης μορφής διαταραχής της νευρομυϊκής σύναψης, καθώς δύναται να υπάρχει σημαντικό θεραπευτικό όφελος. Ασθενείς οι οποίοι είτε δεν ανταποκρίνονται, ανταποκρίνονται μερικώς ή δεν ανέχονται την πυριδοσιγγίνη, μπορεί να ωφεληθούν σημαντικά από την μονοθεραπεία με 3,4-DAP.

## Συμπέρασμα

Η διάκριση μεταξύ μυασθένειας και μυασθενικού συνδρόμου είναι σημαντική λόγω της διαφορετικής κλινικής πορείας, θεραπευτικής προσέγγισης και συσχέτισης με κακοήθεια. Η μυασθένεια με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα και μυασθενικού συνδρόμου φαίνεται πως έχει ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά και ιδιαιτερότητες στις θεραπευτικές επιλογές. Δεν έχει όμως ακόμα διευκρινιστεί αν πρόκειται για μία ιδιαίτερη μορφή της μυασθένειας ή αν αποτελεί ένα ξεχωριστό σύνδρομο. Η θεωρία του αυτοτελούς συνδρόμου με σύγχρονη διαταραχή της προσυναπτικής και μετασυναπτικής περιοχής της νευρομυϊκής σύναψης υποστηρίζεται ανοσολογικά από την ανεύρεση ασθενών με διπλή οροθετικότητα, αλλά δεν δύναται να τεκμηριωθεί με τα μέχρι στιγμής δεδομένα. Απαιτούνται πιο συστηματικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

## Βιβλιογραφία

- [1] Comacchio GM, Marulli G, Mammanna M, Natale G, Schiavon M, Rea F. Surgical Decision Making: Thymoma and Myasthenia Gravis. *Thoracic surg clin.* 2019;29:203-13.
- [2] Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, van Engelen BG, van der Kooi AJ, Kuks JB, et al. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology.* 2004; 63:397-98.
- [3] Zambelis T, Anagnostou E, Zouvelou V., Karandreas N. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Clinical and electrophysiological findings in 35 patients. *Νευρολογία.* 2020;29:21-26.

- [4] Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurologic clinics* 2018;36:261-74.
- [5] Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Front in Immunol* 2020;11:212.
- [6] Zouvelou V. Autoantibodies in Myasthenia Gravis: the clinical view. *Νευρολογία*. 2014;24:31-5.
- [7] Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, Fukuda T, Shiraiishi H, Yoshimura T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology*. 2002;59:1773-75.
- [8] Motomura M, Lang B, Johnston I, Palace J, Vincent A, Newsom-Davis J. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J neurol sci*. 1997;147:35-42.
- [9] Stalberg E, Trontelj JV, Sanders DB. Single fiber EMG. Uppsala, Edshagen; 2010.
- [10] Oh SJ. Myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome. *Muscle & nerve*. 2016;53:20-6.
- [11] Alboini PE, Damato V, Iorio R, Luigetti M, Evoli A. Myasthenia gravis with presynaptic neurophysiological signs: Two case reports and literature review. *Neuromusc dis* 2015;25(8):646-50.
- [12] Lee MK, Sunwoo IN, Kim SM. 3,4-Diaminopyridine for the treatment of myasthenia gravis with electrophysiological patterns of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J clin neurosc*: 2018;50:194-8.
- [13] Callaghan B, Moster ML, Bird SJ. Myasthenia gravis with presynaptic electrophysiologic abnormalities. *J clin neuromusc dis*. 2009;10(4):185-90.
- [14] Singer P, Smith L, Ziegler DK, Festoff BW. Posttetanic potentiation in a patient with myasthenia gravis. *Neurology*. 1981;31:1345-7.
- [15] Sanders DB SE. The overlap between myasthenia gravis and Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1987(505:864-865).
- [16] Taphoorn MJ, Van Duijn H, Wolters EC. A neuromuscular transmission disorder: combined myasthenia gravis and Lambert Eaton syndrome in one patient. *J neurol, neurosurg psych*. 1988;51:880-2.
- [17] Newsom-Davis J, Leys K, Vincent A, Ferguson I, Modi G, Mills K. Immunological evidence for the co-existence of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis in two patients. *J neurol neurosurg psych*. 1991;54:452-3.
- [18] Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, Tintner R, Barohn RJ. Acetylcholine receptor antibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 1998;50:470-5.
- [19] Kanzato N, Motomura M, Suehara M, Arimura K. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with ophthalmoparesis and pseudoblepharospasm. *Muscle & nerve*. 1999;22:1727-30.
- [20] Patel VB BP, Bhigjee AI. Possible myasthenia and LEMS in the same patient: case report and review of the literature. *Afr J Neurol Sci*. 2004;23:46-50).
- [21] Oh SJ, Sher E. MG and LEMS overlap syndrome: case report with electrophysiological and immunological evidence. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1167-71.
- [22] Sha SJ, Layzer RB. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the same patient. *Muscle & nerve*. 2007;36:115-7.
- [23] Basta I, Nikolic A, Losen M, Martínez-Martínez P, Stojanovic V, Lavrnica S, et al. MuSK myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the same patient. *Clin neurol neurosurg*. 2012;114:795-7.
- [24] Kim JA, Lim YM, Jang EH, Kim KK. A patient with coexisting myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J clin neurol* 2012;8:235-7.
- [25] Lee JH, Shin HY, Kim SM, Sunwoo IN. A case of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with small-cell lung cancer and transient increase in anti-acetylcholine-receptor-binding antibody titer. *J clin neurol* 2012;8: 305-07.
- [26] Jia R, Chen J, Ge R, Zheng Q, Chen F, Zhao Z. Coexistence of myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a small cell lung cancer patient: A case report. *Medicine* 2018;97:e10976.
- [27] Priola AM, Gned D, Veltri A, Priola SM. Case 261: Thymoma Embedded in Thymus with Pleural Implant in Myasthenia Gravis Lambert-Eaton Overlap Syndrome. *Radiology*. 2019; 290:264-9.
- [28] Dineen JM, Greenberg SA. Myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome? *Am j phys med rehabil*. 2015;94:e20-1.
- [29] Kim P, Arnold M, Gunti J. Five-Month Trial of Whole-Food Plant-Based Diet in a Patient With Coexisting Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Am J Lifest Med* 2021;15:237-239.
- [30] Henson T, Matayeva E, Kale S, Malik S, Akella J, Ullah A. Myasthenia gravis Lambert Eaton overlap syndrome after Rocuronium administration. *Chest* 2019;156:A1473.
- [31] Mitomo H, Tabata T, Sugawara T, Miyamoto A, Fujimura S, Murakami K. [Resected thymic hyperplasia with myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome]. *Kyobu geka* 2014;67:194-97.
- [32] Karam C, Scelsa SN. Clinical Reasoning: A 48-year-old woman with generalized weakness. *Neurology* 2010;74:e76-80.

- [33] Matsumoto H, Ohtomo G, Akahori T, Hashida H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with anti-acetylcholine receptor antibody and anterior mediastinal tumor. *Journal of general and family medicine* 2017;18:282-4.
- [34] O'Neill J.H, Murray N.M., Newsom-Davis J. The Lambert Eaton Myasthenic Syndrome. *Brain* 1988;111:577-596.
- [35] Wirtz P.W, Smallegenge T.M, Wintzen A.R, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert- Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:359-363.
- [36] Oh SJ. Myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome. *Muscle & nerve*. 2016;53:20-6.
- [37] Alboini PE, Damato V, Iorio R, Luigetti M, Evoli A. Myasthenia gravis with presynaptic neurophysiological signs: Two case reports and literature review. *Neuromusc dis* 2015;25:646-50.
- [38] Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromusc dis* 2006;16:459-67.
- [39] Lennon VA. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. 1997;48 (Suppl 5):23S-7S.
- [40] Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A, Alsharabati M, Dimachkie M, Blanco JM, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS *Muscle & Nerve*.2016;53:717-25.
- [41] Lee M, Beeson D, Palace J. Therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes. *Annals New York Acad Sci*. 2018;1412:129-136.
- [42] Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R, Provenzano C, Bartoccioni E, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Annals New York Acad Sci*. 2018;1412:82-89.
- [43] Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, de Kam ML, Schoemaker RC, van Hasselt JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin pharmacol therap*.2009;86:44-48.
- [44] Lee MK, Sunwoo IN, Kim SM. 3,4-Diaminopyridine for the treatment of myasthenia gravis with electrophysiological patterns of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J clin neurosci*: 2018;50:194-8.

## ΚΛΑΣΣΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ. ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ;

Γεώργιος Παρασκευάς\*, Ιωάννα Τσαντζαλή\*, Ελένη Σιδερά, Αικατερίνη Θεοδώρου, Αντώνης Μαυρόματος, Βασιλική Κότσαλη-Πετενέλλη, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης

Β' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

\* Και οι δύο συγγραφείς συμμετείχαν εξίσου στη δημιουργία του παρόντος άρθρου

### Περίληψη

Οι βιοδείκτες της νόσου Alzheimer στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (αμυλοειδές Αβ, υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη τ και ολική πρωτεΐνη τ) αποτελούν χρήσιμο βοήθημα στην διαφορική διαγνωστική της νόσου και έχουν ενσωματωθεί σε πολλά διαγνωστικά κριτήρια. Ο προσδιορισμός των ίδιων βιοδεικτών στο πλάσμα αποφεύγει την σχετικώς παρεμβατική οσφυονωτιαία παρακέντηση και την πιθανή, έστω βραχεία, νοσηλεία, και επιτρέπει ακόμα και πολλαπλές επαναλήψεις αν κριθεί απαραίτητη η παρακολούθηση, ή για επανέλεγχο αμφίβολων αποτελεσμάτων. Τα μέχρι τώρα δεδομένα, αν και όχι πολλά, υποστηρίζουν ότι η υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη τ ( $\tau_{p-181}$ ) στο πλάσμα παρουσιάζει υψηλή διαγνωστική αξία παρόμοια με αυτή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού με ικανοποιητικό διαχωρισμό από άλλα αίτια άνοιας, ενώ τα επίπεδα αμυλοειδούς πλάσματος (λόγος  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ) αποτελούν εξαιρετικό δείκτη του αμυλοειδικού φορτίου στον εγκέφαλο, ικανοποιητικό υποκατάστατο της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων και, ενδεχομένως, ικανοποιητική εξέταση ελέγχου (screening). Αρκετές μελέτες χρειάζονται ακόμα, κυρίως για την βελτιστοποίηση της μεθοδολογίας προσδιορισμού των βιοδεικτών του πλάσματος, την βελτιστοποίηση της διαγνωστικής τους αξίας, ιδιαίτερα μέσω συνδυασμού αυτών και την οικονομικά προσιτή διάδοση της χρήσης τους στην καθημερινή πρακτική.

**Λέξεις ευρητηρίου:** νόσος Alzheimer, αμυλοειδές Αβ, υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη τ, ολική πρωτεΐνη τ, βιοδείκτες πλάσματος

## CLASSICAL ALZHEIMER'S DISEASE BIOMARKERS IN PLASMA. CURRENT STATUS

George P. Paraskevas, Ioanna Tsantzali, Eleni Sideri, Ekaterini Theodorou, Antonis Mavromatos, Vasiliki Kotsali-Peteinelli, Konstantinos Voumvourakis

2<sup>nd</sup> Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, «Attikon» General University Hospital

### Abstract

Cerebrospinal fluid (CSF) levels of amyloid peptide Aβ, phospho-tau protein and total tau protein are currently considered as the 3 established (core) biomarkers for Alzheimer's disease (AD). They have been incorporated in various diagnostic criteria as a useful tool in the (differential) diagnosis of AD. Assessment of the same biomarkers in plasma does not require the relatively invasive lumbar puncture and allows sampling in the community, storing of larger quantities of plasma, testing a larger spectrum of analytes and repeated testing when this is considered necessary for follow up and for marginal or conflicting results. Data so far indicate that plasma phospho-tau ( $\tau_{p-181}$ ) offers a high diagnostic value, similar to that of CSF  $\tau_{p-181}$ , with a very good discrimination between AD and other dementia disorders. Plasma amyloid, in the form of the  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio, seems to be very good predictor of brain amyloid burden and offers a useful screening tool and a good substitute of amyloid positron emission tomography. The above data are encouraging; however, further studies are needed for optimization of assessment methods for plasma biomarkers, optimization of their diagnostic value and for widespread availability in every day practice.

**Key words:** Alzheimer's disease, amyloid peptide Aβ, phospho-tau, total tau, plasma biomarkers

## 1. Εισαγωγή

Οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) του β αμιλοειδικού πεπτιδίου με 42 αμινοξέα ( $A\beta_{42}$ ), της πρωτεΐνης τ φωσφορυλιωμένης στη θρεονίνη της θέσης 181 ( $\tau_{p-181}$ ) και της ολικής πρωτεΐνης τ ( $\tau_T$ ) θεωρούνται σήμερα ως κλασσικοί βιοδείκτες της νόσου Alzheimer (NA) [1]. Οι πρώτοι δύο αντανακλούν τους βασικούς παθοβιοχημικούς μηχανισμούς της NA, δηλαδή την εξωκυττάρια συσσώρευση αμιλοειδούς υπό μορφή αμιλοειδικών πλάκων και την υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης τ με ενδοκυττάρια συσσώρευση υπό μορφή νευροϊνιδιακών βλαβών αντίστοιχα [2, 3], ενώ ο τρίτος αποτελεί μη ειδικό δείκτη νευρωνικής ή/και αξονικής εκφύλισης/καταστροφής [4]. Τα παραπάνω μόρια έχουν μελετηθεί εκτεταμένα τις τελευταίες 2 δεκαετίες και, με ειδικότητα και ευαισθησία που προσεγγίζει ή ξεπερνά το 90%, έχουν πλέον ενσωματωθεί σε διαγνωστικά κριτήρια [5] και συστάσεις [6], ως διαγνωστικά εργαλεία χρήσιμα για την (διαφορική) διάγνωση της NA εν ζώη. Πρόσφατα, εντάσσονται στα «πυρηνικά» χαρακτηριστικά για την αναγνώριση της NA *in vivo*, ως μια βιολογική παθολογική διαδικασία, ανεξάρτητα από το είδος, την βαρύτητα και την παρουσία ή απουσία, των συμπτωμάτων ενός ασθενούς σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή [7].

## 2. Γιατί βιοδείκτες αίματος;

Καθώς το ENY βρίσκεται σε στενή δομική και λειτουργική σχέση με το εξωκυττάριο/διάμεσο υγρό, θεωρείται ότι αντανακλά με σχετική ακρίβεια τις βιοχημικές διεργασίες που συμβαίνουν στον εγκέφαλο [8]. Ωστόσο για την δειγματοληψία ENY απαιτείται οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ). Πρόκειται για διαδικασία ρουτίνας για τις νευρολογικές κλινικές, που συνήθως είναι καλά ανεκτή, με χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, η πιο συχνή από τις οποίες είναι η κεφαλαλγία [9]. Η χρησιμοποίηση μη τραυματικής βελόνης ελαττώνει την πιθανότητα κεφαλαλγίας [9] και, στο σύννηθες ηλικιακό φάσμα των ασθενών με νοντικές διαταραχές, το ποσοστό κεφαλαλγίας μετά από ΟΝΠ είναι <4.5% [10] ακόμα και όταν χρησιμοποιούνται οι κλασσικές βελόνες τύπου Quincke [11]. Παρ' όλα αυτά, η ΟΝΠ παραμένει μια σχετικώς παρεμβατική διαδικασία, που σπάνια εκτελείται από γιατρούς άλλων ειδικοτήτων, απαιτεί νοσοκομειακή νοσηλεία σε κάποιες χώρες ή ιδρύματα, αποτελεί συχνά πηγή φόβου ή ανησυχίας για τους ασθενείς και τους συγγενείς τους, ενώ και η ποσότητα του λαμβανόμενου ENY δεν είναι απεριόριστη. Από την άλλη μεριά η αιμοληψία είναι ουσιαστικά μια μη παρεμβατική διαδικασία, που δεν απαιτεί νοσηλεία, μπορεί να πραγματοποιηθεί εύκολα, επιτρέπει την συλλογή σαφώς μεγαλύτερου δείγματος για τον προσδιορισμό πολύ περισσότερων ουσιών, ενώ και η επαναλαμβανόμενη αιμοληψία (για ερευνητικούς σκοπούς, για μακροχρόνια παρακολούθηση, ή για επαναξιολόγηση διαγνωστικά αμφίβολων

αποτελεσμάτων) δεν αποτελεί πρόβλημα και, σε κάθε περίπτωση, είναι μακράν πιο αποδεκτή από την επαναλαμβανόμενη ΟΝΠ.

Με βάση τα παραπάνω, τα τελευταία λίγα χρόνια, μεταξύ άλλων, οι κλασσικοί βιοδείκτες της NA δηλαδή  $A\beta_{42}$ ,  $\tau_{p-181}$  and  $\tau_T$  στο αίμα (συνήθως πλάσμα, σπανιότερα ορός) έχουν αρχίσει να συγκεντρώνουν το ερευνητικό ενδιαφέρον αρκετών κέντρων [12, 13]. Έχει παρατηρηθεί, ότι στη NA οι δείκτες αυτοί μεταβάλλονται προς στην παθολογική κατεύθυνση στο πλάσμα σχεδόν ταυτόχρονα με το ENY και με καμπύλες μεταβολής παρόμοιες με αυτές του ENY [14]. Παρά την ποιοτική ομοιότητα των μεταβολών, ο βαθμός ποσοτικής μεταβολής προς στην παθολογική κατεύθυνση για το  $A\beta_{42}$  (μείωση) και την  $\tau_T$  (αύξηση) είναι μικρότερος στο πλάσμα σε σχέση με το ENY, όμως για την  $\tau_{p-181}$  ο βαθμός αύξησης είναι παρόμοιος και στα δύο υγρά [14].

## 3. Επίπεδα αμιλοειδούς

Στατιστικώς σημαντική μείωση του  $A\beta_{42}$  στο πλάσμα ασθενών με NA έχει παρατηρηθεί από τους Shin και συν. [15], χωρίς μεταβολή του  $A\beta_{40}$  σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, ο λόγος  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  έκανε ακόμα πιο εμφανή την διαφορά. Ομοίως, η Janelidze και συν. [16] παρατήρησαν στο πλάσμα σημαντική μείωση του  $A\beta_{42}$  και του λόγου  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ , χωρίς μεταβολή του  $A\beta_{40}$ . Προς στην ίδια κατεύθυνση με στατιστικώς σημαντικές διαφορές ήταν και τα ευρήματα δύο ακόμα μελετών [17, 18] όμως, ο λόγος  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  (αν και καλύτερος από μόνο το  $A\beta_{42}$ ) παρουσίαζε μέτρια διαχωριστική ικανότητα μεταξύ σποραδικής προγεροντικής NA και φυσιολογικών υγείων ατόμων, με εμβασδόν κάτω από την καμπύλη ROC της τάξης του 0,76 και ευαισθησία και ειδικότητα, που δεν ξεπερνούσαν το 70% [17], λόγω ικανού βαθμού αλληλοεπικάλυψης τιμών μεταξύ NA και λοιπών ομάδων [16, 18]. Ωστόσο, με εξελιγμένες τεχνικές ανίχνευσης ακριβείας (multiplexed, densely aligned sensor array), ο λόγος  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  φαίνεται ότι μπορεί να φτάσει σε ικανά ποσοστά διαχωρισμού της NA από την ομάδα ελέγχου με εμβασδόν κάτω από την καμπύλη 0,925 και ευαισθησία και ειδικότητα της τάξης του 90% [19].

Ο λόγος  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  στο πλάσμα φαίνεται ότι προβλήπει το φορτίο αμιλοειδούς στον εγκέφαλο ανεξαρτήτως της παρουσίας ή απουσίας συμπτωμάτων άνοιας [18, 20, 21] γεγονός που μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο για την πρώιμη (στο προσυμπτωματικό στάδιο) διάγνωση της NA και την ένταξη ατόμων αυτού του σταδίου σε μελέτες νέων φαρμάκων. Ο παθολογικός λόγος  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  αναγνωρίζει την παρουσία αμιλοειδούς στον εγκέφαλο με εμβασδόν κάτω από την καμπύλη της τάξης του 0,88, που αυξάνει σε 0,94 αν προστεθεί και το APO E4, ενώ αναγνωρίζει την παρουσία αυξημένης phospho-tau στο ENY με εμβασδόν κάτω από την καμπύλη της τάξης του 0,85 [22]. Επίσης,

μειωμένα επίπεδα  $A\beta_{42}$  συνδέονται με μειωμένο όγκο ιπποκάμπου και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης NA [23].

Δεν συμφωνούν όλες οι μελέτες με τα παραπάνω και οι Feinkohl και συν., δεν παρατηρούν στατιστικώς σημαντική διαφορά στο  $A\beta_{42}$ ,  $A\beta_{40}$  και  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  στο πλάσμα ασθενών με NA [24], ενώ, αντίθετα, 2 μελέτες βρίσκουν αυξημένο το  $A\beta_{42}$  στο πλάσμα της NA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [25, 26].

Στην πλειοψηφία τους οι προαναφερθείσες μελέτες χρησιμοποιούν πιο προηγμένη μεθοδολογία, όπως υπερευαίσθητες τεχνικές ανοσοπροσδιορισμού, φασματομετρία μάζας, Simoa (single molecule array), Luminex xMAP®, ή IMR (immunomagnetic reduction). Το γεγονός αυτό συνεπάγεται κάποια αύξηση του κόστους, καθώς η προϋπάρχουσα, χαμηλού κόστους τεχνική υποδομή της συνήθους ELISA, που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των κλασικών βιοδεικτών στο ENY, τις περισσότερες φορές δεν μπορεί να αξιοποιηθεί στο πλάσμα.

#### 4. Επίπεδα υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης $\tau$

Η  $\tau_{p-181}$  στο πλάσμα είναι αυξημένη στη NA κατά 3,5 φορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και η αύξηση αυτή είναι η μεγαλύτερη από κάθε άλλο βιοδείκτη [14, 27, 28, 29]. Τα επίπεδα στο πλάσμα συσχετίζονται ισχυρά και με τα επίπεδα στο ENY [14] και με το φορτίο εναπόθεσης πρωτεΐνης  $\tau$  και αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, όπως αυτό εκφράζεται με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων [27]. Σε ασυμπτωματικά άτομα η σε ήπια νοτική διαταραχή, η ανεύρεση υψηλών επιπέδων πλάσματος προμηνύει την μελλοντική εμφάνιση άνοιας τύπου Alzheimer [29].

Τα επίπεδα πλάσματος της  $\tau_{p-181}$  έδειξαν σημαντική αξία για τον διαχωρισμό της NA από άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους με εμβασμό κάτω από την καμπύλη της τάξης του 0,94-0,98 [29]. Ειδικά για ιστολογικά επιβεβαιωμένη μετωποκροταφική εκφύλιση το εμβασμό κάτω από την καμπύλη είναι της τάξης 0,88 [28]. Το ίδιο εμβασμό, για την αγγειακή άνοια είναι 0,92, για τη νόσο Parkinson ή ατροφία πολλαπλών συστημάτων 0,82 και για την προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση ή φλοιοβασικό σύνδρομο 0,88 [30]. Η διαχωριστική αυτή ικανότητα φαίνεται σαφώς ανώτερη από αυτή του λόγου  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ , καθιστώντας την  $\tau_{p-181}$  του πλάσματος πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη, με διαγνωστική αξία παρόμοια με αυτήν της  $\tau_{p-181}$  του ENY [31]. Και πάλι όμως χρησιμοποιείται υπερευαίσθητη τεχνική ανοσοπροσδιορισμού με ηλεκτροχημειοφωταύγεια, που έχει αναπτυχθεί και σταθμιστεί σε συγκεκριμένα κέντρα [27, 30] και δεν είναι επί του παρόντος μαζικά διαθέσιμη.

#### 5. Επίπεδα ολικής πρωτεΐνης $\tau$ και άλλοι βιοδείκτες

Παρά κάποιες αρχικές παρατηρήσεις για μείωση [31], τα επίπεδα της  $\tau$  είναι αυξημένα στο πλάσμα

ασθενών με NA αν και χωρίς ισχυρή συσχέτιση με τα επίπεδα του ENY [32, 33]. Ωστόσο αύξηση έχει παρατηρηθεί και σε άλλα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της μετωποκροταφικής άνοιας [34], περιορίζοντας την ειδικότητα αυτού του βιοδείκτη, του οποίου ο προσδιορισμός στο πλάσμα απαιτεί μέθοδο Simoa.

Δείκτης αξονικής καταστροφής θεωρείται επίσης και η NFL (neurofilament light) που παρουσιάζει σημαντική αύξηση στο πλάσμα ασθενών με NA [35], αλλά και σε άλλα νοσήματα, καθιστώντας αυτόν το βιοδείκτη ευαίσθητο, αλλά όχι ειδικό [13].

Η  $\alpha$ -συνουκλεΐνη του πλάσματος, που είναι αυξημένη στη νόσο Parkinson [36], θα μπορούσε θεωρητικά να αποτελέσει χρήσιμο βιοδείκτη για τον διαχωρισμό μεταξύ NA και συνουκλεΐνοπαθειών με σωμάτια Lewy. Ωστόσο πολύπλοκα μεθοδολογικά προβλήματα, που αφορούν τόσο στο είδος του προσδιοριζόμενου μορίου (μονομερής, ολιγομερής, ολική, φωσφορυλιωμένη), όσο και στην επίδραση πολλαπλών συγχητικών (κυρίως προαναλυτικών) παραγόντων, επιβάλλουν περαιτέρω έρευνα για την εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας της  $\alpha$ -συνουκλεΐνης του πλάσματος [13].

#### 6. Συμπεράσματα

Λόγω των προαναφερθέντων πλεονεκτημάτων της αιμοληψίας, έναντι της ΟΝΠ, κατά το τελευταίο διάστημα, ο προσδιορισμός βιοδεικτών για τη NA στο πλάσμα, έχει συγκεντρώσει σημαντικό ενδιαφέρον [12, 13, 37, 38]. Αν και οι μελέτες δεν είναι προς το παρόν πολυάριθμες, ο αριθμός τους αυξάνει με γρήγορους ρυθμούς. Αν χρησιμοποιηθεί ένας μεμονωμένος δείκτης, η  $\tau_{p-181}$  μπορεί να έχει την μεγαλύτερη διαγνωστική αξία [29, 30]. Από την άλλη μεριά, ο λόγος  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  μπορεί να προβλέψει με εξαιρετική ικανότητα την παρουσία αμυλοειδούς στον εγκέφαλο ακόμα και στην ασυμπτωματική φάση της NA [22], προσφέροντας ένα εργαλείο ακόμα και μαζικής ανίχνευσης του πληθυσμού και ένα σαφώς φθηνότερο και πιο προσιτό υποκατάστατο της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET αμυλοειδούς), περιορίζοντας την ανάγκη της τελευταίας μέχρι και κατά 90% [39]. Αρκετές μελέτες χρειάζονται ακόμα, κυρίως για την βελτιστοποίηση της μεθοδολογίας προσδιορισμού των βιοδεικτών του πλάσματος, την βελτιστοποίηση της διαγνωστικής τους αξίας, ιδιαίτερα μέσω συνδυασμού αυτών και την οικονομικά προσιτή διάδοση της χρήσης τους στην καθημερινή πρακτική.

#### Βιβλιογραφία

- [1] Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med* 2018;284:643-663.
- [2] Sjögren M, Minthon L, Davidsson P, Granérus A-K, Clarberg A, Vanderstichele H et al. CSF levels of tau, beta-amyloid(1-42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of

- dementia and normal aging. *J Neural Transm (Vienna)* 2000;107:563-579.
- [3] Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanoiu A et al. Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1472-1480.
- [4] Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol* 1995;26:231-245.
- [5] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-629.
- [6] Simonsen AH, Herukka SK, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimer's Dement* 2017;13:274-284.
- [7] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-562.
- [8] Shetty AK, Zanirati G. The Interstitial System of the Brain in Health and Disease. *Aging Dis* 2020;11:200-211.
- [9] Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement* 2017;8:111-126.
- [10] Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, Blennow K. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001;58:373-379.
- [11] Kapaki E, Paraskevas GP, Zalonis I, Zournas C. CSF tau protein and beta-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal ageing and other dementias in the Greek population. *Eur J Neurol* 2003;10:119-128.
- [12] Zetterberg H, Blennow K. Blood Biomarkers: Democratizing Alzheimer's Diagnostics. *Neuron* 2020;106:881-883.
- [13] Obrocki P, Khatun A, Ness D, Senkevich K, Hanrieder J, Capraro F et al. Perspectives in fluid biomarkers in neurodegeneration from the 2019 biomarkers in neurodegenerative diseases course-a joint PhD student course at University College London and University of Gothenburg. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:20. doi: 10.1186/s13195-020-00586-6.
- [14] Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2019;11:e11170. doi: 10.15252/emmm.201911170.
- [15] Shin HS, Lee SK, Kim S, Kim HJ, Chae WS, Park SA. The Correlation Study between Plasma Aβ Proteins and Cerebrospinal Fluid Alzheimer's Disease Biomarkers. *Dement Neurocogn Disord*. 2016;15:122-128.
- [16] Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, Zetterberg H, van Westen D, Jeromin A et al. Plasma β-amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Sci Rep* 2016;6:26801.
- [17] Kim HJ, Park KW, Kim TE, Im JY, Shin HS, Kim S et al. Elevation of the Plasma Aβ40/Aβ42 Ratio as a Diagnostic Marker of Sporadic Early-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2015;48:1043-1050.
- [18] Verberk IMW, Slot RE, Verfaillie SCJ, Heijst H, Prins ND, van Berckel BNM et al. Plasma amyloid as Prescreener for the earliest Alzheimer pathological changes. *Ann Neurol*. 2018;84:648-658.
- [19] Kim K, Kim MJ, Kim DW, Kim SY, Park S, Park CB. Clinically accurate diagnosis of Alzheimer's disease via multiplexed sensing of core biomarkers in human plasma. *Nat Commun*. 2020;11:119.
- [20] Doecke JD, Pérez-Grijalba V, Fandos N, Fowler C, Villemagne VL, Masters CL et al. Total Aβ(42)/Aβ(40) ratio in plasma predicts amyloid-PET status, independent of clinical AD diagnosis. *Neurology* 2020;94:e1580-e1591.
- [21] Vergallo A, Mégret L, Lista S, Cavado E, Zetterberg H, Blennow K et al. Plasma amyloid β 40/42 ratio predicts cerebral amyloidosis in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15:764-775.
- [22] Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA et al. High-precision plasma β-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology* 2019;93:e1647-e1659.
- [23] Hilal S, Wolters FJ, Verbeek MM, Vanderstichele H, Ikram MK, Stoops E et al. Plasma amyloid-β levels, cerebral atrophy and risk of dementia: a population-based study. *Alzheimers Res Ther* 2018;10:63.
- [24] Feinkohl I, Schipke CG, Kruppa J, Menne F, Winterer G, Pischon T, Peters O. Plasma Amyloid Concentration in Alzheimer's Disease: Performance of a High-Throughput Amyloid Assay in Distinguishing Alzheimer's Disease Cases from Controls. *J Alzheimers Dis* 2020;74:1285-1294.
- [25] Teunissen CE, Chiu M-J, Yang C-C, Yang S-Y, Scheltens P, Zetterberg H et al. Plasma amyloid-



- beta (Abeta42) correlates with cerebrospinal fluid Abeta42 in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2018;62:1857-1863.
- [26] Fan L-Y, Tzen K-Y, Chen Y-F, Chen T-F, Lai Y-M, Yen R-F et al. The relation between Brain amyloid deposition, cortical atrophy, and plasma biomarkers in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2018;10:175.
- [27] Mielke MM, Hagen CE, Xu J, Chai X, Vemuri P, Lowe VJ et al. Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-positron emission tomography. *Alzheimers Dement.* 2018;14:989-997.
- [28] Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med* 2020;26:387-397.
- [29] Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med.* 2020;26:379-386.
- [30] Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol* 2020;19:422-433.
- [31] Sparks DL, Kryscio RJ, Sabbagh MN, Ziolkowski C, Lin Y, Sparks LM et al. Tau is reduced in AD plasma and validation of employed ELISA methods. *Am J Neurodegener Dis* 2012;1:99-106.
- [32] Zetterberg H, Wilson D, Andreasson U, Mint-hon L, Blennow K, Randall J et al. Plasma tau levels in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:9.
- [33] Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol* 2018;136:821-853.
- [34] Foiani MS, Woollacott IO, Heller C, Bocchetta M, Heslegrave A, Dick KM et al. Plasma tau is increased in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:804-807.
- [35] Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. Association of Plasma Neurofilament Light with Neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2017;74:557-566.
- [36] Bougea A, Stefanis L, Paraskevas GP, Emmanouilidou E, Vekrelis K, Kapaki E. Plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2019;40:929-938.
- [37] Simrén J, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H. An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: recent success and challenges ahead. *Curr Opin Neurobiol.* 2020;61:29-39.
- [38] Westwood S, Baird AL, Anand SN, Nevado-Holgado AJ, Kormilitzin A, Shi L et al. Validation of Plasma Proteomic Biomarkers Relating to Brain Amyloid Burden in the EMIF-Alzheimer's Disease Multimodal Biomarker Discovery Cohort. *J Alzheimers Dis* 2020;74:213-225.
- [39] Palmqvist S, Insel PS, Zetterberg H, Blennow K, Brix B, Stomrud E et al. Accurate risk estimation of  $\beta$ -amyloid positivity to identify prodromal Alzheimer's disease: Cross-validation study of practical algorithms. *Alzheimers Dement.* 2019;15:194-204.

## ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ

Βασιλική Ζαχαροπούλου<sup>1</sup>, Γεωργία Ζαχαροπούλου<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Διδάκτωρ, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Σχολή Οικονομίας, Διοίκησης και Πληροφορικής, Τμήμα Οικονομικών Επιστημών, Πανεπιστημιακή Υπότροφος, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Αποκατάστασης Υγείας

<sup>2</sup> Διδάκτωρ, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Σχολή Οικονομίας, Διοίκησης και Πληροφορικής, Τμήμα Οικονομικών Επιστημών, Φυσικοθεραπεύτρια, Κέντρο Υγείας Καλαμάτας

### Περίληψη

Τα ιδιαίτερα κλινικά και κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά των ασθενών με άνοια σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές δεν έχουν τύχει ανάλογης καταγραφής. Επιπλέον η συμβολή της γεωγραφικής διαφοροποίησης στην οδό της φροντίδας της άνοιας και η χρήση των τεχνολογιών για την ασφάλεια των ασθενών είναι σχεδόν άγνωστη. Για την διερεύνηση των χαρακτηριστικών αυτών διεξήχθη συγχρονική μελέτη με 779 ασθενείς, τα στοιχεία των οποίων ελήφθησαν από τα αρχεία των εξωτερικών νευρολογικών ιατρείων δημοσίων νοσοκομείων της 6ης Υγειονομικής Περιφέρειας. Βασικό εργαλείο της συλλογής των δεδομένων αποτέλεσε ερωτηματολόγιο, με πληροφορίες για το ιατρικό ιστορικό, τα δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά στοιχεία, καθώς και στοιχεία για τη διαχείριση της νόσου. Τα ερωτηματολόγια συλλέχθηκαν με προσωπικές συνεντεύξεις, αφού εξασφαλίστηκε η γραπτή συναίνεση των ασθενών και των φροντιστών τους. Καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αστικές και αγροτικές περιοχές όσον αφορά: στο κλινικό προφίλ, στις αναλογίες και τον αριθμό των συνοδών νοσημάτων και στον αριθμό φαρμάκων. Υπήρχαν επίσης διαφορές και στην κοινωνικό-οικονομική κατάσταση των ασθενών καθώς και στην επιλογή του κύριου φροντιστή, τη χρήση των υπηρεσιών υγείας, κοινωνικής-κοινωνικής φροντίδας και στην υιοθέτηση της τεχνολογίας.

**Λέξεις ευρητηρίου:** άνοια, γεωγραφική διαφοροποίηση, φροντίδα στην κοινότητα, υπηρεσίες υγείας, κοινωνική φροντίδα, Τεχνολογίες Πληροφορικής και Επικοινωνιών

## GEOGRAPHICAL DIFFERENCES IN DEMENTIA CARE

Vasiliki Zacharopoulou<sup>1</sup>, Georgia Zacharopoulou<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PhD, University of Peloponnese, Faculty of Economy, Management and Informatics, Department of Economics, Teaching Fellow, University of Patras, Health Rehabilitation Sciences

<sup>2</sup> PhD, University of Peloponnese, Faculty of Economy, Management and Informatics, Department of Economics, Physiotherapist, Kalamata Health Center

### Abstract

The particular clinical and socio-economic characteristics of patients with dementia in different geographical areas have not been adequately recorded. In addition, the contribution of geographical differentiation to the path of dementia care and the use of technologies for patient safety is almost unknown. To investigate these characteristics was conducted cross-sectional study with 779 patients, the data of which were obtained from the records of the external neurological clinics from public hospitals under the 6th Health District. The main tool of data collection was a questionnaire, with information on medical history, demographic and socio-economic data, as well as data on disease management. The questionnaires were collected through personal interviews, after obtaining the written consent of patients and their caregivers. Statistically significant differences were recorded in urban and rural areas in terms of: clinical profile, proportions and number of comorbidities as well as number of drugs. There were also differences in the socio-economic status of patients as well as in the choice of the primary caregiver, the use of health services, social-community care services and the adoption of technology.

**Key words:** dementia, geographical differentiation, community care, health services, social care, Information and Communication Technologies

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η άνοια αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας, αναπηρίας και εξάρτησης των ηλικιωμένων με σοβαρό κοινωνικό και οικονομικό αντίκτυπο [1]. Βασική μέριμνα των κρατών, για τη συγκράτηση του κόστους, είναι η παραμονή του ασθενούς στην κοινότητα και η καθυστέρηση εισαγωγής του σε δομή μακροχρόνιας περίθαλψης [2]. Βέβαια η φροντίδα της άνοιας στην κοινότητα απαιτεί ένα σύνολο υπηρεσιών [3], όπου η χρήση τους επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες όπως το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο [4] αλλά και η περιοχή διαμονής των ασθενών [5, 6, 7].

Μελέτες έχουν εξετάσει και συγκρίνει την αγροτική και αστική διαβίωση σε πολλές πτυχές της άνοιας, που συμπεριλαμβάνουν τη συνεισφορά τους στην ανάπτυξη της νόσου [8], τους διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου (κλινικούς και περιβαλλοντικούς) και το κλινικό προφίλ [9], τις διαφορές στον επιπολασμό [8], τη διαθεσιμότητα και προσβασιμότητα σε εξειδικευμένες υπηρεσίες για ασθενείς και φροντιστές, τα διαφορετικά κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά και τη διαχείριση της φροντίδας [5, 10].

Αγροτικές-αστικές διαφοροποιήσεις έχουν εντοπιστεί στην έγκαιρη διάγνωση, στην προσβασιμότητα και διαθεσιμότητα εξειδικευμένων υπηρεσιών και στην ύπαρξη ενός ολοκληρωμένου συστήματος διαχείρισης του ασθενούς και υποστήριξης της οικογένειας [5, 6, 10, 11]. Οι περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι η πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα υψηλής ποιότητας μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη για όσους κατοικούν σε αγροτικές περιοχές [10, 11]. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να μην έχουν επαρκή πρόσβαση στο φάσμα των πρωτοβάθμιων, ειδικευμένων και κοινοτικών υπηρεσιών υποστήριξης που είναι απαραίτητες για τη διαχείριση των πολύπλοκων αναγκών τους [11].

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και καταγραφή του κλινικού, δημογραφικού και κοινωνικοοικονομικού προφίλ των Ελλήνων ασθενών με άνοια στην κοινότητα σε αγροτικές και αστικές περιοχές. Αναζητήθηκε επίσης η συμβολή της περιοχής διαμονής στον καθορισμό της οδού διαχείρισης της φροντίδας που ακολουθούν αυτοί οι ασθενείς και οι οικογένειές τους. Περαιτέρω, πως αυτή επηρεάζει τη χρήση υπηρεσιών υγείας και κοινωνικής φροντίδας, καθώς και την υιοθέτηση καινοτόμων λύσεων για την ασφάλεια και την παράταση της ανεξάρτητης διαβίωσης στην κοινότητα.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

**Δείγμα μελέτης.** Τα στοιχεία των ασθενών ελήφθησαν από αρχεία των Εξωτερικών Νευρολογικών Ιατρείων και Κέντρων Ψυχικής Υγείας, δημοσίων νοσοκομείων της 6<sup>ης</sup> Υγειονομικής Περιφέρειας, μετά τη λήψη της σχετικής άδειας (αριθμ. πρωτοκόλλου 7110-18/3/15). Επιλέχθηκαν 779 ασθενείς, άνω των 65 ετών, με διάγνωση οποιουδήποτε τύπου άνοιας. Η

συλλογή των δεδομένων από τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε με προσωπικές συνεντεύξεις. Χρησιμοποιήθηκε γενικό ερωτηματολόγιο με πληροφορίες για το ιατρικό ιστορικό (συνοδά νοσήματα και φαρμακευτική αγωγή), τα δημογραφικά, κοινωνικοοικονομικά στοιχεία (επίπεδο εκπαίδευσης και εισόδημα) και τις πτυχές της περίθαλψης και συνολικής διαχείρισης της νόσου. Τα κλινικά στοιχεία των ασθενών (συνοδές παθήσεις, φαρμακευτική αγωγή) αντλήθηκαν από τις καταγραφές των ιατρών ειδικότητας, στα εξωτερικά ιατρεία και τα κέντρα ψυχικής υγείας. Καταγράφηκε η αξιοποίηση των δομών υγείας (δημόσιο νοσοκομείο, πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας (Π.Φ.Υ.): ΠΕΔΥ, Μονάδες Υγείας, Κέντρα Υγείας, ιδιώτες ιατροί) και κοινοτικών δομών-υπηρεσιών (ΚΑΠΗ, ΚΗΦΗ, πρόγραμμα «Βοήθεια στο Σπίτι»). Τέθηκαν ερωτήσεις και για τη χρήση των τεχνολογιών πληροφορικής και επικοινωνιών (ΤΠΕ) που αφορά κυρίως βοηθήματα μνήμης και συσκευές ασφάλειας μέσα και έξω από την οικία.

**Στατιστική Ανάλυση.** Για την περιγραφή των μεταβλητών των δημογραφικών στοιχείων, των ανθρωπομετρικών και κλινικών χαρακτηριστικών, έγινε χρήση των βασικών μέτρων θέσης και διασποράς καθώς και των συχνοτήτων και σχετικών συχνοτήτων. Για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις (SD), οι διάμεσοι και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη: μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (Mean ± Standard Deviation), διάμεση τιμή (Median) και το 25<sup>ο</sup> και 75<sup>ο</sup> σημείο της κατανομής (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> quartiles). Για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε μονομεταβλητή διερεύνηση. Στις υπό διερεύνηση συσχετίσεις εφαρμόστηκε ο έλεγχος  $\chi^2$ , ενώ όπου δεν πληρούσαν οι προϋποθέσεις εφαρμογής χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test. Τα p-value με τιμή χαμηλότερη από 0,05 θεωρούνται ως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε πολυμεταβλητή ανάλυση. Η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνιση του αριθμού συνοδών νοσημάτων των ασθενών πραγματοποιήθηκε με τη διατάξιμη λογαριθμιστική παλινδρόμηση. Η εξαρτημένη μεταβλητή, αριθμός συνοδών νοσημάτων, αποτελείται από τις κατηγορίες (α) 0-2 νοσήματα, (β) 3-4 νοσήματα και (γ) 5-7 νοσήματα. Για τη διερεύνηση των παραγόντων που πιθανόν να σχετίζονται με την επίσκεψη σε δομές υγείας εφαρμόστηκε η πολυωνυμική λογαριθμιστική παλινδρόμηση. Η εξαρτημένη μεταβλητή αποτελείται από τις κατηγορίες (α) δημόσιο νοσοκομείο (β) Π.Φ.Υ. Για την αξιολόγηση των παραγόντων που πιθανόν να σχετίζονται με τη συμμετοχή σε κοινωνικές δομές εφαρμόστηκε η λογαριθμιστική παλινδρόμηση. Η εξαρτημένη μεταβλητή είναι δίτιμη με κατηγορίες τη συμμετοχή σε κοινωνικές δομές (ΚΑΠΗ, ΚΗΦΗ και «Πρόγραμμα Βοήθεια στο Σπίτι») και τη μη συμμετοχή. Για την αξιολόγηση των παραγόντων που πιθανόν να

επηρεάζουν τη χρήση των ΤΠΕ εφαρμόστηκε επίσης η λογαριθμιστική παλινδρόμηση. Η εξαρτημένη μεταβλητή είναι δίτιμη με κατηγορίες τους χρήστες των ΤΠΕ και τους μη χρήστες. Ως ανεξάρτητη μεταβλητή ορίστηκε η περιοχή διαμονής. Για την καλύτερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε ο κατάλληλος αντίστροφος μετασχηματισμός των συνεπιδεστών παλινδρόμησης, συνεπώς δόθηκε ο λόγος των συμπληρωματικών πιθανοτήτων (OR). Για την πραγματοποίηση της στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., 2003, Chicago, USA).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

**Δημογραφικά στοιχεία.** Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 77,7 έτη (SD = 6,9 έτη), το 58,8% ήταν γυναίκες και το 56,9% διέμενε σε αστική περιοχή.

**Φροντίδα.** Υπήρχαν αγροτικές-αστικές διαφορές στη χρήση οικογενειακού φροντιστή (86,9% vs 60%), μη επαγγελματία επί πληρωμή φροντιστή (12,7% vs 37%) και επαγγελματία φροντιστή (2,9% vs 0,4%). Οι διαφορές στις αναλογίες είναι στατιστικά σημαντικές ( $p$ -value < 0.001).

**Εκπαίδευση-εισόδημα.** Αγροτικές-αστικές διαφορές καταγράφηκαν και στο επίπεδο εκπαίδευσης και την οικονομική κατάσταση. Οι ασθενείς των αγροτικών περιοχών είχαν χαμηλή εκπαίδευση (69% vs 42%) και χαμηλό εισόδημα (59,5% vs 28,7%) σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο ( $p$ -value < 0.001), σε σχέση με τους διαμένοντες σε αστική περιοχή.

## Κλινικά στοιχεία

**Συνοδά νοσήματα.** Στο 98,7% του συνόλου των ασθενών καταγράφηκαν συνοδά προβλήματα υγείας: υπέρταση, καρδιαγγειακά, κατάθλιψη, αγχώδης διαταραχή, σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), νόσος Πάρκινσον (ΝΠ). Το 39% του συνόλου των ασθενών είχε τρία συνοδά νοσήματα, ενώ το 24,6% είχε πάνω από τρία. Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση των αναλογιών ορισμένων συνοδών νοσημάτων σε σχέση με την περιοχή διαμονής των ασθενών. Η κατάθλιψη και η αγχώδης διαταραχή ανευρέθηκαν σε υψηλά ποσοστά στην αστική σε σχέση με την αγροτική περιοχή με ποσοστά 34,1% vs 17,8% και 31,4% vs 17,8% αντίστοιχα (πίνακας 1).

Στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε επίσης στον αριθμό συνοδών νοσημάτων των ασθενών και στη μονοπαγοντική (πίνακας 2) και στην πολυμεταβλητή ανάλυση (πίνακας 3). Οι ασθενείς από αστική περιοχή είχαν σημαντικά υψηλότερο αριθμό νοσημάτων από αυτούς από αγροτική περιοχή.

**Φαρμακευτική αγωγή.** Η πλειοψηφία του συνόλου των ασθενών (99,2%) λάμβανε φάρμακα για την άνοια, ενώ σε μεγάλα ποσοστά λάμβαναν παράλληλα αντιπηκτικά, αντιυπερτασικά, αντικαταθλιπτικά, αντιδι-

αβητικά, αγχολυτικά, αντιπαρκινσονικά, αντιψυχωσικά. Το 82,3% του συνόλου των ασθενών έπαιρναν πάνω από 2 φάρμακα.

Στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε και στον αριθμό φαρμάκων ανάλογα με την περιοχή διαμονής. Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν πάνω από 2 φάρμακα ήταν σημαντικά υψηλότερο σε εκείνους που διέμεναν σε αστική περιοχή από το αντίστοιχο εκείνων από αγροτική (πίνακας 4).

## Αξιοποίηση Υπηρεσιών

**Χρήση Υπηρεσιών Υγείας.** Η συχνότερη ανάγκη που δήλωσαν ότι καλύπτουν οι ασθενείς ανά περιοχή διαμονής, στο εξωτερικό νευρολογικό ιατρείο του δημόσιου νοσοκομείου ήταν η επανεξέταση σε παρόμοια ποσοστά, ενώ υπήρχαν διαφορές στη συνταγογράφηση και τη διάγνωση (πίνακας 5).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυωνυμικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, για την αξιολόγηση πιθανών προσδιοριστικών παραγόντων στην επιλογή των δομών υγείας, οι ασθενείς από αστική περιοχή είχαν μειωμένη πιθανότητα κατά 75% να επισκεφτούν δομές Π.Φ.Υ. από το να επισκεφτούν δημόσιο νοσοκομείο συγκριτικά με εκείνους από αγροτική περιοχή. Όσοι διέμεναν σε ημιαστική περιοχή είχαν διπλάσια πιθανότητα να επισκεφτούν δομές Π.Φ.Υ. από το να επισκεφτούν το δημόσιο νοσοκομείο (πίνακας 6).

**Συμμετοχή των ασθενών σε κοινοτικές δομές και προγράμματα.** Στην πλειονότητά τους (74,1%) οι ασθενείς στο σύνολο του δείγματος, δεν συμμετείχαν σε καμία δομή ή πρόγραμμα, το 16,7% συμμετείχε στα ΚΑΠΗ, το 8,9% δήλωσε ότι χρησιμοποιεί τις υπηρεσίες του προγράμματος «Βοήθεια στο Σπίτι» και μόνο το 0,4% συμμετέχει σε ΚΗΦΗ. Σε πρόγραμμα νοτικής ενδυνάμωσης, συμμετείχε το 10,3% των ασθενών, και μόνο το 9,2% χρησιμοποιούσε κάποια μεμονωμένη συσκευή βασισμένη στις ΤΠΕ. Οι συσκευές ΤΠΕ που χρησιμοποιούσαν οι ασθενείς με άνοια αφορούσαν κυρίως προβλήματα μνήμης (υπενθύμιση φαρμάκων, ανίχνευσης καπνού-νερού, παρακολούθησης/φορητές συσκευές γεωεντοπισμού GPS). Με βάση τη μονομεταβλητή ανάλυση, στο ΚΑΠΗ συμμετέχουν πιο συχνά οι διαμένοντες στις αστικές περιοχές (21,9% vs 3%), ενώ υψηλότερη χρήση του προγράμματος «Βοήθεια στο Σπίτι» κάνουν οι ασθενείς από τις αγροτικές περιοχές (17,8% vs 4,3%) σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο ( $p$ <0,001). Μεγαλύτερη συμμετοχή σε πρόγραμμα νοτικής ενδυνάμωσης έχουν αυτοί που διαμένουν σε αστική περιοχή ( $p$ =0,026).

Σύμφωνα με τη λογαριθμιστική παλινδρόμηση για την αξιολόγηση πιθανών προσδιοριστικών παραγόντων στη συμμετοχή σε κοινοτικές δομές, οι ασθενείς που διαμένουν σε αγροτική περιοχή εμφανίζουν μειωμένη πιθανότητα κατά 37% να συμμετέχουν συγκριτικά με εκείνους που διαμένουν σε αστική περιοχή (πίνακας 7).

Η λογαριθμιστική παλινδρόμηση για την αξιολόγηση

**Πίνακας 1.** Περιγραφή κατανομής συχνότητας συνοδών νοσημάτων ανά περιοχική διαμονής

		Περιοχική διαμονής						χ <sup>2</sup> p-value
		Αστική (n = 443)		Ημιαστική (n = 100)		Αγροτική (n = 236)		
		N	%	N	%	N	%	
<b>Συνοδά νοσήματα</b>	Όχι	6	1,4	1	1,0	3	1,3	<b>1,000<sup>1</sup></b>
	Ναι	437	98,6	99	99,0	233	98,7	
ΣΔ	Όχι	325	73,4	73	73,0	187	79,2	0,211
	Ναι	118	26,6	27	27,0	49	20,8	
Υπέρταση	Όχι	294	66,4	60	60,0	148	62,7	0,39
	Ναι	149	33,6	40	40,0	88	37,3	
ΑΕΕ	Όχι	364	82,2	79	79,0	176	74,6	0,066
	Ναι	79	17,8	21	21,0	60	25,4	
ΝΠ	Όχι	380	85,8	80	80,0	186	78,8	0,051
	Ναι	63	14,2	20	20,0	50	21,2	
Καρδιαγγειακά	Όχι	308	69,5	68	68,0	159	67,4	0,837
	Ναι	135	30,5	32	32,0	77	32,6	
Αθηρωματική νόσος	Όχι	434	98,0	96	96,0	234	99,2	0,138 <sup>1</sup>
	Ναι	9	2,0	4	4,0	2	0,8	
Κατάθλιψη	Όχι	292	65,9	80	80,0	194	82,2	<b>&lt;0,001*</b>
	Ναι	151	34,1	20	20,0	42	17,8	
Αγχώδης Διαταραχή	Όχι	304	68,6	82	82,0	194	82,2	<b>&lt;0,001*</b>
	Ναι	139	31,4	18	18,0	42	17,8	
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	Όχι	406	91,6	89	89,0	217	91,9	0,651
	Ναι	37	8,4	11	11,0	19	8,1	
Προβλήματα Όρασης	Όχι	422	95,3	90	90,0	213	90,3	<b>0,022*</b>
	Ναι	21	4,7	10	10,0	23	9,7	
Άλλα	Όχι	134	30,2	43	43,0	91	38,6	<b>0,014*</b>
	Ναι	309	69,8	57	57,0	145	61,4	

<sup>1</sup> Fisher's exact test p-value.

\* στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

**Πίνακας 2.** Περιγραφή κατανομής αριθμού συνοδών νοσημάτων/περιοχική διαμονής

		Περιοχική Διαμονής						Σύνολο N	χ <sup>2</sup> p-value
		Αστική		Ημιαστική		Αγροτική			
		N	%	N	%	N	%		
<b>Αριθμός συνοδών νοσημάτων</b>	0-1	22	5,0	6	6,0	27	11,4	55	<b>0,013</b>
	2	119	26,9	37	37,0	72	30,5	228	
	3	184	41,5	33	33,0	87	36,9	304	
	>3	118	26,6	24	24,0	50	21,2	192	
	Σύνολο	443	100	100	100	236	100	779	

\* στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

**Πίνακας 3.** Αποτελέσματα ανάλυσης διατάξιμης λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση πιθανών προσδιοριστικών παραγόντων στην εμφάνιση αριθμού συνοδών νοσημάτων

Περιοχή διαμονής	OR	95% Δ.Ε.	p-value
Αστική (άνω των 10.000)	1,48	(1,03-2,12)	<b>0,034</b>
Ημιαστική (2.000 - 10.000)	1,15	(0,71-1,87)	0,571
Αγροτική (κάτω των 2.000)	1 (κατ. αναφοράς)		

OR = Odds Ratio, Δ.Ε. = Διάστημα Εμπιστοσύνης,  $p < 0.05$ .

**Πίνακας 4.** Συσχέτιση της περιοχής διαμονής των ασθενών με τη χρήση των υπηρεσιών υγείας

		Περιοχή Διαμονής						Σύνολο	Χ <sup>2</sup> p-value
		Αστική		Ημιαστική		Αγροτική			
		N	%	N	%	N	%	N	
<b>Αριθμός φαρμάκων</b>	1-2	62	14,0	16	16,0	60	25,4	138	< 0,001*
	> 2	381	86,0	84	84,0	176	74,6	641	

\*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

**Πίνακας 5.** Περιγραφή κατανομής αριθμού φαρμάκων/περιοχή διαμονής

	Περιοχή Διαμονής			Σύνολο	Χ <sup>2</sup> p-value
	Αστική N (%)	Ημιαστική N (%)	Αγροτική N (%)		
<b>Ανάγκες που καλύπτονται από το Εξωτερικό Νευρολογικό Ιατρείο</b>					
Συνταγογράφηση	221 (49,9)	18 (18,0)	71 (30,1)	310	<0,001*
Επανεξέταση	433 (97,7)	96 (96,0)	224 (94,9)	753	
Διάγνωση	144 (32,5)	32 (32,0)	65 (27,5)	241	

\*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

**Πίνακας 6.** Αξιολόγηση πιθανών προσδιοριστικών παραγόντων στην επιλογή των δομών υγείας

Περιοχή διαμονής	OR	95% Δ.Ε.	p-value
	Π.Φ.Υ vs. Νοσοκομείο		
Αστική (άνω των 10.000)	0,26	(0,17 - 0,39)	<b>&lt;0,001</b>
Ημιαστική (2.000 - 10.000)	2,02	(1,11 - 3,68)	<b>0,021</b>
Αγροτική (κάτω των 2.000)	1 (κατ. αναφοράς)		

OR = Odds Ratio, Δ.Ε. = Διάστημα Εμπιστοσύνης,  $p < 0.05$ .

**Πίνακας 7.** Αξιολόγηση πιθανών προσδιοριστικών παραγόντων για τη συμμετοχή σε κοινωνικές δομές

Περιοχή διαμονής	OR	95% Δ.Ε.	p-value
Αστική (άνω των 10.000)	1 (κατ. αναφοράς)		
Ημιαστική (2.000 - 10.000)	1,48	(0,90 - 2,44)	0,119
Αγροτική (κάτω των 2.000)	0,63	(0,40 - 0,99)	<b>0,045</b>

OR = Odds Ratio, Δ.Ε. = Διάστημα Εμπιστοσύνης,  $p < 0.05$ .

**Πίνακας 8.** Αξιολόγηση πιθανών προσδιοριστικών παραγόντων στη χρήση των ΤΠΕ

Περιοχή διαμονής	OR	95% Δ.Ε	p-value
Αστική (άνω των 10.000)	1 (κατ. αναφοράς)		
Ημιαστική (2.000 - 10.000)	0,34	(0,11 - 1,1)	<b>0,058</b>
Αγροτική (κάτω των 2.000)	0,16	(0,05 - 0,56)	<b>0,004</b>

OR = Odds Ratio, Δ.Ε. = Διάστημα Εμπιστοσύνης,  $p < 0.05$ .

ση πιθανών προσδιοριστικών παραγόντων στη χρήση μεμονωμένων συσκευών ΤΠΕ έδειξε ότι οι ασθενείς από ημιαστική και αγροτική περιοχή εμφανίζουν μειωμένη πιθανότητα κατά 66% και 84% αντίστοιχα, να κάνουν χρήση των ΤΠΕ σε σχέση με όσους διαμένουν σε αστικές περιοχές (πίνακας 8).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ενδιαφέροντα ήταν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά τις αγροτικές-αστικές διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών αλλά και στις οδούς της φροντίδας.

**Μορφωτικό επίπεδο.** Στις αγροτικές περιοχές η πλειοψηφία των ασθενών ήταν αναλφάβητοι ή βασικής εκπαίδευσης, ενώ αυτοί με ανώτατη και ανώτερη εκπαίδευση διέμεναν κυρίως σε αστικές περιοχές. Σε αντίστοιχη Ελληνική μελέτη, τα αποτελέσματα έδειξαν αγροτικές-αστικές διαφορές στο χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, με ποσοστά 76,3% και 35,8% αντίστοιχα [12]. Η χαμηλή εκπαίδευση σε αρκετές μελέτες έχει συνδεθεί με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας [13], ιδιαίτερα στις αγροτικές περιοχές [14]. Όμως και το χειρωνακτικό επάγγελμα όταν περιλαμβάνει την παραγωγή αγαθών, έχει αναφερθεί ότι θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο άνοιας [15, 16].

**Οικονομική κατάσταση.** Οι ασθενείς με πολύ χαμηλό εισόδημα, διέμεναν κυρίως σε αγροτικές περιοχές. Υπάρχει έλλειψη αντίστοιχων αποτελεσμάτων σε ελληνικό πληθυσμό, ενώ οι ελάχιστες μελέτες περιορίζονται στην οικονομική κατάσταση κυρίως των φροντιστών και όχι των ίδιων των ασθενών [17]. Η σχέση εισοδήματος και υγείας είναι πολύπλοκη. Το πρώτο μπορεί να επηρεάσει το δεύτερο με διάφορους τρόπους, όπως στην πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη, ενώ η μακροχρόνια οικονομική στέρση έχει αναφερθεί ως ιδιαίτερα επιβλαβής για την υγεία [18].

**Φροντίδα ασθενούς.** Όσον αφορά τη χρήση των επί πληρωμή φροντιστών πραγματοποιείται στις αστικές περιοχές σε μεγαλύτερο ποσοστό, κάτι που συμφωνεί με την έρευνα του Μούγια [19], όπου το 21,75% των ασθενών με άνοια σε αστική περιοχή είχαν προσλάβει επικουρικά επαγγελματία φροντιστή. Οι ασθενείς στις αγροτικές περιοχές φροντίζονταν στο μεγαλύτερο ποσοστό (86,9%) από οικογενειακό φροντιστή. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην αντίληψη ότι η

φροντίδα είναι ευθύνη της οικογένειας η οποία είναι ισχυρότερη στις μικρότερες κοινωνίες [20], αλλά και στη χειρότερη οικονομική κατάσταση των ασθενών στις αγροτικές περιοχές. Η πιθανότητα υψηλότερης χρήσης έμμισθης φροντίδας, φαίνεται ότι συνδέεται με υψηλότερο εισόδημα [21].

### Συχνότητα και αριθμός συνοδών νοσημάτων.

Οι ασθενείς με άνοια έχουν κατά πλειοψηφία και άλλες συνυπάρχουσες χρόνιες παθήσεις, αποτέλεσμα που συμφωνεί με τη διεθνή και ελληνική βιβλιογραφία [12, 19, 22]. Η συννοσηρότητα εκτός από παράγοντας κινδύνου φαίνεται ότι συμβάλλει σε μία ταχύτερη επιδείνωση των συμπτωμάτων της γεροντικής άνοιας [23, 24], παρουσιάζοντας ιδιαίτερες προκλήσεις για την πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια περίθαλψη [25].

Η συχνότητα και ο αριθμός των συνοδών νοσημάτων στη μελέτη μας, καταγράφηκαν σε υψηλότερα ποσοστά στις αστικές περιοχές. Αντίθετα, σύμφωνα με τους Τountas και συν [26] στους κατοίκους της υπαίθρου, αναμένεται υψηλότερη συννοσηρότητα, συνήθως λόγω ανεπαρειών του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης στις αγροτικές περιοχές της Ελλάδας [26]. Οι ηλικιωμένοι από αστικές περιοχές παρουσίασαν σε υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψη και αγχώδη διαταραχή, ενώ η υπέρταση, η ΝΠ, το ΑΕΕ και τα καρδιαγγειακά, βρέθηκαν να υπερτερούν στις αγροτικές περιοχές. Στην Ελληνική μελέτη των Jelastopulu και συν [12], οι συχνότερες συνοδές παθήσεις (υπέρταση, άλλες καρδιολογικές διαταραχές, ΣΔ, ψυχιατρικές διαταραχές, ΝΠ) υπερίσχυαν στις αγροτικές περιοχές. Σε μελέτη επίσης σε ελληνικό αγροτικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της κατάθλιψης επί άνοιας βρέθηκε σε χαμηλό ποσοστό (7,2%) [27]. Σε αγροτικές περιοχές των ΗΠΑ, φάνηκε να είναι λιγότερο πιθανό να διαγνωστούν σε ασθενείς με άνοια, το ΑΕΕ και η κατάθλιψη, ενώ είχαν περισσότερες πιθανότητες να διαγνωστούν με ΣΔ και υπέρταση. Αυτά τα αποτελέσματα δικαιολογούνται ίσως, λόγω της υποδιάγνωσης σε σχέση με τις αστικές περιοχές όπου υπάρχουν περισσότεροι ιατροί ειδικότητας [10].

**Αριθμός φαρμάκων και περιοχή διαμονής.** Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν πάνω από 2 φάρμακα, στην παρούσα μελέτη ήταν σημαντικά υψηλότερο σε εκείνους που διέμεναν σε αστική περιοχή σε σχέση με την αγροτική (86% vs 74,6%). Παρόμοια

στους Jelastorpu και συν [12], η λήψη φαρμάκων (>3), στις αστικές περιοχές ήταν υψηλότερη σε σχέση με τις αγροτικές (39,3% vs 31,2%), παρά το γεγονός ότι η συννοσηρότητα βρέθηκε υψηλότερη στις αγροτικές περιοχές.

#### **Συμμετοχή των ασθενών σε δομές υγείας.**

Η χρήση των υπηρεσιών υγείας επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες και σύμφωνα με το μοντέλο Andersen & Newman [28] λαμβάνει υπόψη πολλούς ατομικούς παράγοντες, όπως δημογραφικά στοιχεία, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, αλλά και αντιληπτές ανάγκες, τη βαρύτητα της άνοιας, τις διαθέσιμες υπηρεσίες κ.λπ.

Τα άτομα που διέμεναν σε αστική περιοχή προτιμούσαν να επισκέπτονται το δημόσιο νοσοκομείο, ενώ οι ασθενείς από ημιαστικές και αγροτικές περιοχές επισκέπτονταν με μεγαλύτερη συχνότητα τις δομές της Π.Φ.Υ. Μελέτη που διερεύνησε τις διαφορές στη χρήση των υπηρεσιών από ασθενείς με άνοια, έδειξε μεγαλύτερη πιθανότητα στα άτομα που ζουν στις αστικές περιοχές να επισκεφθούν έναν ειδικό γιατρό (νευρολόγο, ψυχίατρο) και γενικότερα υψηλότερο ποσοστό χρήσης των εξειδικευμένων υπηρεσιών [29]. Στις αγροτικές περιοχές, συχνά αναφέρονται λιγότερες επιλογές υπηρεσιών εξειδικευμένων για την άνοια, από ότι στις αστικές [7]. Επιπλέον, οι ιατροί ειδικότητας τείνουν επίσης να δραστηριοποιούνται σε μεγάλα αστικά κέντρα για να υποστηρίξουν τις πρακτικές τους [10]. Γενικότερα, αδύναμα σημεία στην Π.Φ.Υ. εντοπίζονται στην ενημέρωση και εκπαίδευση, στα προληπτικά προγράμματα, στην προσβασιμότητα, στη συντονισμένη φροντίδα, στη συνέχεια της φροντίδας (αποσπασματική φροντίδα) και στην ποιότητα και ανεπαρκή κάλυψη των υπηρεσιών [5].

#### **Χρήση υπηρεσιών κοινοτικής φροντίδας**

– **Συμμετοχή σε προγράμματα.** Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών της μελέτης δεν συμμετείχε σε αντίστοιχες υπηρεσίες και προγράμματα τα οποία ούτως ή άλλως δεν είναι εξειδικευμένα για την άνοια. Το ΚΗΦΗ μπορεί να δεχθεί και ανοϊκούς ασθενείς (με ήπια άνοια), ωστόσο η συμμετοχή ήταν ελάχιστη. Οι ασθενείς των αγροτικών περιοχών εμφάνισαν μειωμένη πιθανότητα να συμμετέχουν συγκριτικά με εκείνους που διαμένουν σε αστική περιοχή, ενώ έκαναν χρήση του προγράμματος «Βοήθεια στο Σπίτι». Σε μελέτη των McAuley και συν [30], φάνηκε ότι οι ηλικιωμένοι που κατοικούν σε αγροτικές περιοχές, είναι πιο πιθανό να χρησιμοποιήσουν οποιαδήποτε επίσημη κατ' οίκου φροντίδα, σε σχέση με τους κατοίκους των αστικών.

Ακόμα και αν οι κοινωνικές υπηρεσίες και αυτές με βάση την κοινότητα, είναι απαραίτητες και μπορεί να αποτελέσουν πολύτιμο πόρο για την υποστήριξη των εντατικών επιπέδων φροντίδας, τα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν χαμηλά ποσοστά χρήσης [3,31]. Οι συνηθέστεροι λόγοι για αυτό, περιλαμβάνουν την αντιληπτή έλλειψη ανάγκης, την απροθυμία του ασθενή, την έλλειψη χρόνου και ενημέρωσης, την παρουσία

οικιακών βοηθών, αλλά και την ανεπάρκεια και την απόσταση [31]. Συνήθως υπηρεσίες εξειδικευμένες για την άνοια είναι διαθέσιμες κυρίως στα μεγάλα αστικά κέντρα, με αποτέλεσμα να μην ωφελούνται οι επαρχιακές πόλεις και οι αγροτικές περιοχές [5]. Ακόμη και για τους φροντιστές υπάρχει σημαντική δυσκολία στη συμμετοχή σε δραστηριότητες υποστήριξης και συναντήσεις ομάδων λόγω γεωγραφικής απόστασης [32].

#### **Χρήση μεμονωμένων συσκευών βασισμένων**

**στις ΤΠΕ.** Οι κάτοικοι των αστικών περιοχών με υψηλό εισόδημα, χρησιμοποιούσαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τις ΤΠΕ με τη μορφή της υποβοηθητικής τεχνολογίας (Assistive technology) για να υποκαταστήσουν κυρίως τα ελλείμματα μνήμης, και να προωθήσουν την ασφάλεια στις καθημερινές δραστηριότητες. Σύμφωνα με άλλες έρευνες [33] οι ασθενείς χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου έχουν μικρότερη πρόσβαση στις ΤΠΕ και υποστήριξη στην κάλυψη των ιδιαίτερων αναγκών τους, αλλά και λιγότερες πιθανότητες εκμάθησης νέων δεξιοτήτων και γνώσεων. Η χρήση των ΤΠΕ είτε με τη χρήση διαδικτύου, είτε πολύπλοκων συστημάτων παρακολούθησης κατ' οίκον ή απλών συσκευών προσαρμοσμένων όμως στις ιδιαίτερες ανάγκες των ηλικιωμένων με άνοια, έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει τη διαβίωση των ασθενών και των οικογενειακών φροντιστών τους, συμβάλλοντας στην προώθηση της ποιότητας ζωής και των δύο [34, 35]. Οι υπηρεσίες υποστήριξης με βάση τις ΤΠΕ έχουν τη δυνατότητα να προσφέρουν μεγαλύτερη βοήθεια σε ασθενείς και φροντιστές ακόμα και στις αγροτικές περιοχές, καθώς μπορούν να παρέχονται και να προσφέρονται ανεξάρτητα από τις γεωγραφικές αποστάσεις [32].

#### **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- [1] Rakesh G., Szabo S.T., Alexopoulos G.S., Zannas A.S., "Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications", *The Adv Chronic Dis*, 8(8-9): 121-136, 2017.
- [2] Wübker A., Zwakhalen S.M., Challis D., Suhonen R., Karlsson S., Zabalegui A., et al., "Costs of care for people with dementia just before and after nursing home placement: primary data from eight European countries", *Eur J Health Econ*, 16(7): 689-707, 2015.
- [3] Scalmana S., Di Napoli A., Franco F., Vanacore N., Di Lallo D., Giarrizzo M.L., et al., "Use of health and social care services in a cohort of Italian dementia patients", *Funct Neurol*, 28(4): 265-273, 2013.
- [4] Alsubaie A.M., Almohaimede K.A., Aljadoa A.F., Jarallah O.J., Althnayan Y.I., Alturki Y.A., "Socio-economic factors affecting patients' utilization of primary care services at a Tertiary Teaching Hospital in Riyadh, Saudi Arabia", *J Family Community Med*, 23(1): 6-11, 2016.
- [5] Morgan D.G., Kosteniuk J.G., Stewart N.J.,



- O'Connell M.E., Kirk A., Crossley M., et al., "Availability and Primary Health Care Orientation of Dementia-Related Services in Rural Saskatchewan, Canada", *Home Health Care Serv Q*, 34(3-4): 137-158, 2015.
- [6] Dal Bello-Haas V.P., Cammer A., Morgan D., Stewart N., Kosteniuk J., "Rural and remote dementia care challenges and needs: perspectives of formal and informal care providers residing in Saskatchewan, Canada", *Rural Remote Health*, 14(3): 2747, 2014.
- [7] McDonald A., Heath B., "Developing services for people with dementia", *Working with Older People*, 13(3): 18-21, 2009.
- [8] Ji Y., Shi Z., Zhang Y., Liu S., Liu S., Yue W., et al., "Prevalence of Dementia and Main Subtypes in Rural Northern China", *Dement Geriatr Cogn Disord*, 39(5-6): 294-302, 2015.
- [9] Russ T.C., Gatz M., Pedersen N.L., Hannah J., Wyper G., Batty G.D., et al., "Geographical variation in dementia: examining the role of environmental factors in Sweden and Scotland", *Epidemiology*, 26(2): 263-270, 2015.
- [10] Abner E., Jicha G., Christian W., Schreurs B., "Rural-Urban differences in Alzheimer's disease and related disorders diagnostic prevalence in Kentucky and West Virginia", *J Rural Health*, 32(3): 314-320, 2016.
- [11] Thorpe J.M., Van Houtven C.H., Sleath B.L., Thorpe C.T., "Rural-Urban Differences in Preventable Hospitalizations Among Community-Dwelling Veterans with Dementia", *J Rural Health*, 26(2): 146-155, 2010.
- [12] Jelastopulu E., Giourou E., Argyropoulos K., Kariori E., Moratis E., Mestousi A., et al., "Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Dementia in Greece", *Advances in Psychiatry*, 2014(Article ID 636151): 1-7, 2014.
- [13] Wei C.J., Cheng Y., Zhang Y., Sun F., Zhang W.S., Zhang M.Y., "Risk factors for dementia in highly educated elderly people in Tianjin, China", *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 122: 4-8, 2014.
- [14] Hall K.S., Gao S.J., Unverzagt F.W., Hendrie H.C., "Low education and childhood rural residence: risk for Alzheimer's disease in African Americans", *Neurology*, 54(1): 95-99, 2000.
- [15] Qiu C., Karp A., von Strauss E., Winblad B., Fratiglioni L., Bellander T., "Lifetime principal occupation and the risk of Alzheimer's disease in the Kungsholmen Project", *Am J Ind Med*, 43(2): 204-211, 2003.
- [16] Nunes B., Silva R.D., Cruz V.T., Roriz J.M., Pais J., Silva M.C., "Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal", *BMC Neurology*, 10: 42, 2010.
- [17] Ζαχαροπούλου Γ., Ζαχαροπούλου Β., Κωνσταντινοπούλου Α., Τσαλουκίδης Ν., Λαζακίδου Α., «Μέτρηση της επιβάρυνσης των οικογενειακών φροντιστών ηλικιωμένων ασθενών με άνοια που διαμένουν στην κοινότητα», *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 32(5): 614-621, 2015.
- [18] D'Errico A., Ricceri F., Stringhini S., Carmeli C., Kivimaki M., Bartley M., et al., LIFEPATH Consortium, "Socioeconomic indicators in epidemiologic research: A practical example from the LIFEPATH study", *PLoS ONE*. 12(5): e0178071, 2017.
- [19] Μούγιας Α., «Άνοια και Ποιότητα Ζωής στην Τρίτη Ηλικία», Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, 2011.
- [20] Chen R., Wilson K., Chen Y., Zhang D., Qin X., He M., "Association between environmental tobacco smoke exposure and dementia syndromes", *Occupational and Environmental Medicine*, 70(1): 63-69, 2013.
- [21] Li F., Fang X., Gao J., Ding H., Wang C., Xie C., et al., "Determinants of formal care use and expenses among in-home elderly in Jing'an district, Shanghai, China", *PLoS ONE*, 12(4): e0176548, 2017.
- [22] Browne J., Edwards D.A., Rhodes K.M., Brimicombe D.J., Payne R.A., "Association of comorbidity and health service usage among patients with dementia in the UK: a population-based study", *BMJ Open*, 7(3): e012546, 2017.
- [23] Haaksma M.L., Vilela L.R., Marengoni A., Calderón-Larrañaga A., Leoutsakos J.S., Olde Rikkert M.G.M., et al., "Comorbidity and progression of late onset Alzheimer's disease: A systematic review", *PLoS ONE*, 12(5): e0177044, 2017.
- [24] Fotuhi M., Hachinski V., Whitehouse P.J., "Changing perspectives regarding late-life dementia", *Nat Rev Neurol*, 5(12): 649-658, 2009.
- [25] Bunn F., Burn A.M., Goodman C., Rait G., Norton S., Robinson L., et al., "Comorbidity and dementia: a scoping review of the literature", *BMC Medicine*, 12: 192, 2014.
- [26] Tountas Y., Oikonomou N., Palikarona G., Dimitrakaki C., Tzavara C., Souliotis K., et al., "Sociodemographic and socioeconomic determinants of health services utilization in Greece: The Hellas Health I study", *Health Serv Manage Res*, 24(1): 8-18, 2011.
- [27] Tsolaki M., Gkioka M., Verykouki E., Galoutzi N., Kavalou E., Pattakou-Parasyri V., "Prevalence of Dementia, Depression, and Mild Cognitive Impairment in a Rural Area of the Island of Crete, Greece", *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 32(5): 252-264, 2017.
- [28] Andersen R., Newman J.F., "Societal and individual determinants of medical care utilization

- in the United States", *Milbank Mem Fund Q Health Soc*, 51(1): 95-124, 1973.
- [29] Koller D., Kaduszkiewicz H., Van den Bussche H., Eisele M., Wiese B., Glaeske G., Hoffmann F., "Survival in patients with incident dementia compared with a control group: A five-year follow-up", *Int Psychogeriatr*. 24(9): 1522-1530, 2012.
- [30] McAuley W.J., Spector W.D., Van Nostrand J., Shaffer T., "The influence of rural location on utilization of formal home care: the role of Medicaid", *Gerontologist*, 44(5): 655-664, 2004.
- [31] Lim J., Goh J., Chionh H.L., Yap P., "Why do patients and their families not use services for dementia? Perspectives from a developed Asian country", *Int Psychogeriatr*, 24(10): 1571-1580, 2012.
- [32] Blusi M., Asplund K., Jong M., "Older family carers in rural areas: experiences from using caregiver support services based on Information and Communication Technology (ICT)", *Eur J Ageing*, 10(3): 191-199, 2013.
- [33] Nauta J.M., Brangert J., Roest M., Janssen R., Hettinga M., "Talkmehome: a feasibility study of using real-time communication and location services to guide a lost person with dementia home safely", *J Int Soc Telemed Telehealth*, 1(2): 54-61, 2013.
- [34] Meiland F., Innes A., Mountain G., Robinson L., van der Roest H., García-Casal J., "Technologies to Support Community-Dwelling Persons With Dementia: A Position Paper on Issues Regarding Development, Usability, Effectiveness and Cost-Effectiveness, Deployment, and Ethics", *JMIR Rehabil Assist Technol*, 4(1): e1, 2017.
- [35] Czarnuch S., Ricciardelli R., Mihailidis A., "Predicting the role of assistive technologies in the lives of people with dementia using objective care recipient factors", *BMC Geriatr*. 16: 143, 2016.

# ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΥΠΟΑΕΡΙΣΜΟΥ ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΠΡΟΜΗΚΙΚΟΥ ΕΜΦΡΑΚΤΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γεώργιος Ευσταθίου, Κωνσταντίνος Ντασόπουλος, Θεόδωρος Αβραμίδης

Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο», Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

## Περίληψη

Ο προμήκης μυελός είναι ζωτικής σημασίας για την αναπνευστική λειτουργία καθώς εκεί βρίσκονται οι ομάδες νευρώνων που ελέγχουν και συντηρούν την αυτόματη αναπνοή. Η δυσλειτουργία αυτών των νευρώνων συνθέτουμερα λόγω ισχαιμικού εμφράκτου οδηγεί σε σημαντική διαταραχή της αυτόματης αναπνοής, που εκδηλώνεται ως σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τον ύπνο. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται αρχικά η περίπτωση μίας γυναίκας που μετά από εγκεφαλικό εμφάνισε επεισόδια απνοιών και κατόπιν αναπνευστική ανακοπή, με συνεπεία να χρειαστεί επεμβατικό μηχανικό αερισμό και έπειτα γίνεται μία σύντομη αναφορά στα αναπνευστικά κέντρα του στελέχους.

**Λέξεις ευρητηρίου:** προμήκης, εγκεφαλικό, αναπνευστικό κέντρο

## CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME AS A CONSEQUENCE OF MEDULLARY INFARCTION: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Georgios Efstathiou, Konstantinos Ntasopoulos, Theodoros Avramidis

Neurology Department, Red Cross Hospital "Korgialeneio - Benakeio", Athens

## Abstract

The medulla oblongata is crucial for respiratory function as it contains groups of neurons that control and maintain spontaneous respiration. Dysfunction of these neurons most commonly due to ischemic infarction leads to a significant disturbance of spontaneous respiration which manifests as severe respiratory failure during sleep. We present the case of a woman who after a stroke experienced episodes of apnea and subsequently respiratory arrest requiring invasive mechanical ventilation.

**Key words:** medulla oblongata, stroke, respiratory center

## Παρουσίαση περιστατικού

Στη λειτουργία της αναπνοής σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα αναπνευστικά κέντρα του στελέχους και ιδιαίτερα του προμήκη μυελού καθώς είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της αυτόματης αναπνοής. Μία οξεία προσβολή αυτών των ομάδων νευρώνων οδηγεί στο λεγόμενο «σύνδρομο κεντρικού υποαερισμού», δηλαδή σε αιφνίδια αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια του ύπνου. Εδώ παρουσιάζεται η περίπτωση μιας ασθενούς που εμφάνισε το σύνδρομο αυτό μετά από ισχαιμικό έμφρακτο του προμήκους.

Γυναίκα 82 ετών με ατομικό αναμνηστικό κοιλιακής μαρμαρυγής υπό απιξαμπάνη διεκομίσθη στα επείγοντα λόγω έκπτωσης επιπέδου συνείδησης από 12ώρου και ενός επεισοδίου εμέτου. Στο ΤΕΠ η ασθενής ήταν αιμοδυναμικά σταθερή με ομαλή αναπνευστική λειτουργία. Από τον εργαστηριακό έλεγχο δεν προέκυψε κάποια διαταραχή (γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, νεφρική και ηπατική λειτουργία, δείκτες φλεγμονής). Η ασθενής ήταν υπνηλική, αφυπνιζόταν με απλά εξωτερικά ερεθίσματα και δεν παρουσίαζε αφασικές διαταραχές. Από την νευρολογική εξέταση διαπιστώ-

θηκε δυσαρθρική ομιλία με αμφοτερόπλευρη πάρεση υπογλωσσίου νεύρου και αδυναμία εξόδου της γλώσσας από το στόμα καθώς και παρεγκεφαλιδική αταξία αριστερών άκρων, σημείο Barre δεξιού άνω άκρου και εκτατικά πέληματα αμφοτερόπλευρα. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε ευρήματα μικροϊσχαιμικής λευκοεγκεφαλοπάθειας. Το κυμαινόμενο επίπεδο συνείδησης της ασθενούς αποκαταστάθηκε πλήρως εντός του πρώτου 24ώρου της νοσηλείας της. Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου που διενεργήθηκε την επόμενη ημέρα διαπιστώθηκαν πρόσφατα ισχαιμικά έμφρακτα στην πρόσθια και αριστερή πλάγια επιφάνεια του προμήκη, στα μέσα παρεγκεφαλιδικά σκέλη αμφοτερόπλευρα και το αριστερό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο. Η μαγνητική αγγειογραφία ανέδειξε απόφραξη της αριστερής σπονδυλικής αρτηρίας στο ενδοκράνιο τμήμα της και της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας περιφερικότερα της έκφυσης της PICA καθώς και υποψία στένωσης της έκφυσης της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής. Επίσης παρατηρήθηκε απόφραξη της βασικής αρτηρίας στο κατώτερο ήμισυ με νηματοειδή ροή στο ανώτερο ήμισυ. Ακόμη διαπιστώθηκε μεγάλου βαθμού στένωση του σπυραγγώδους τμήματος της αριστερής έσω καρωτίδας. Η ασθενής τις επόμενες ημέρες παρουσίασε επεισόδια άπνοιας κατά τον ύπνο διάρκειας έως και 15 δευτερόλεπτα. Οι συγγενείς της δεν ανέφεραν προηγούμενο ιστορικό υπνικής άπνοιας. Κατά την εγρήγορση η ασθενής δεν παρουσίαζε διαταραχή του αερισμού και τα αέρια αίματος ήταν φυσιολογικά. Την 6<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας της κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου η ασθενής παρουσίασε παρατεταμένο επεισόδιο άπνοιας και χρειάστηκε διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό. Τα αέρια αίματος κατά τη διάρκεια του επεισοδίου έδειξαν  $pH = 7,2$ ,  $pO_2 = 55\text{mmHg}$  και  $pCO_2 = 69\text{mmHg}$ . Η ασθενής μεταφέρθηκε σε ΜΕΘ, όπου κατέληξε μετά από 7 ημέρες λόγω σηπτικής καταπληξίας.

### Συζήτηση

Το περιστατικό αυτό παρουσιάζει ενδιαφέρον καθώς μας δίνει την ευκαιρία να διερευνήσουμε τους μηχανισμούς κεντρικής οργάνωσης της αναπνοής και τα αναπνευστικά κέντρα του προμήκου. Η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης που εμφάνισε αρχικά μπορεί να αποδοθεί στην προσβολή του δικτυωτού σχηματισμού. Η αμφοτερόπλευρη προσβολή των πρόσθιων τμημάτων του προμήκου στη συγκεκριμένη περίπτωση δημιουργεί μία εικόνα που στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως «heart appearance sign» [1, 2] και συνήθως προκύπτει από απόφραξη των κλάδων του ενδοκράνιου τμήματος των σπονδυλικών αρτηριών που αιματώνουν την πρόσθια επιφάνεια του προμήκου. Το αμφοτερόπλευρο προμηκικό έμφρακτο είναι μια αρκετά σπάνια κατάσταση με σημαντική αναπηρία. Το συνηθέστερο σύμπτωμα σε μία τέτοια κατάσταση είναι η ημιπληγία ή τετραπληγία και ακολουθούν η

διαταραχή της εν τω βάθει αισθητικότητας, η δυσαρθρία και η παράλυση του υπογλωσσίου. Βέβαια στη συγκεκριμένη ασθενή δεν υπήρξε ιδιαίτερη διαταραχή της κινητικότητας. Ως κυριότερη αιτία του αμφοτερόπλευρου εμφράκτου αναφέρεται η ενδοκράνια αθηρωμάτωση [3].

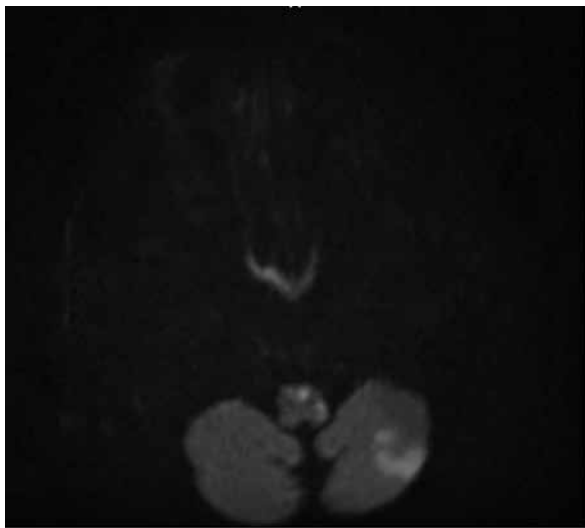
Στην αναπνευστική λειτουργία πρωτεύοντα ρόλο παίζουν διάφορες ομάδες νευρώνων στη γέφυρα και στον προμήκη. Ουσιαστικά υπάρχουν δύο αναπνευστικά κέντρα: το γεφυρικό αναπνευστικό κέντρο, που αποτελείται από το πνευμοταξικό και το απνευστικό κέντρο και το προμηκικό αναπνευστικό κέντρο, που αποτελείται από το ραχιαίο και το κοιλιακό αναπνευστικό κέντρο [4].

Ο προμήκης παίζει το βασικότερο ρόλο στην αναπνευστική λειτουργία καθώς μία εγκάρσια διατομή άνωθέν του δε διαταράσσει τον αναπνευστικό ρυθμό, ενώ μία διατομή ακριβώς κάτω από το επίπεδο του προμήκου διακόπτει πλήρως την αναπνοή. Το ραχιαίο αναπνευστικό κέντρο, μία ομάδα νευρώνων κατά μήκος της ραχιαίας επιφάνειας του προμήκου ακριβώς πίσω από το κοιλιακό κέντρο, έχει το βασικότερο ρόλο καθώς εκκινεί τη διαδικασία της εισπνοής και ρυθμίζει το ρυθμό της αναπνοής. Πρόκειται για αμιγώς εισπνευστικό κέντρο, οι νευρώνες του οποίου εν μέρει ανήκουν στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και εν μέρει στο δικτυωτό σχηματισμό και στέλνει ίνες αφενός στον αντίπλευρο νωτιαίο μυελό μέσω του πυραμιδικού δεματίου νευρώνοντας τους κινητικούς νευρώνες του φρενικού νεύρου και αφετέρου στο κοιλιακό αναπνευστικό κέντρο [4, 5]. Δέχεται αισθητικές ίνες από το γλωσσοφαρυγγικό και το πνευμονογαστρικό νεύρο, που μέσω της μονήρους δεσμίδας μεταφέρουν πληροφορίες από τους χημειούποδοχείς των πνευμόνων. Συνεπώς το ραχιαίο κέντρο θεωρείται ως ένα οργανωτικό κέντρο, που αξιοποιεί τα ερεθίσματα της περιφέρειας για να ελέγξει το ρυθμό της αναπνοής μέσω του κοιλιακού κέντρου [4]. Το κοιλιακό κέντρο αποτελείται από νευρώνες, που κυρίως ελέγχουν τη διαδικασία της εκπνοής και στέλνουν νευρικές ίνες αντίπλευρα στο νωτιαίο μυελό που καταλήγουν στους θωρακικούς και επικουρικούς αναπνευστικούς μύες. Το κοιλιακό κέντρο στέλνει ανασταλτικές ίνες στο απνευστικό κέντρο της γέφυρας [4].

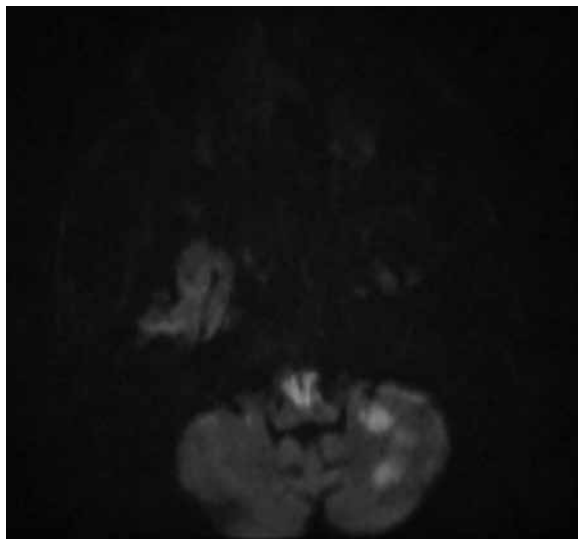
Στο επίπεδο της γέφυρας το πνευμοταξικό κέντρο βρίσκεται στον ανώτερο τμήμα της και επηρεάζει το ρυθμό και το μοτίβο της αναπνοής. Η κύρια λειτουργία του είναι να περιορίζει τη διαδικασία της εισπνοής μέσω ινών που στέλνει στο ραχιαίο προμηκικό κέντρο [6, 7]. Επίσης έχει ανταγωνιστική λειτουργία ως προς το απνευστικό κέντρο, το οποίο βρίσκεται στο κατώτερο όριο της γέφυρας και προάγει την εισπνοή μέσω ινών στο ραχιαίο προμηκικό κέντρο.

Όσον αφορά τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, οι φλοιικές περιοχές κυρίως ασκούν ανασταλτική δράση στη διαδικασία της αναπνοής εκτός από τον κινητικό και τον προκινητικό φλοιό, που διεγείρουν ελαφρώς την

Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



αναπνοή. Οι περιοχές που εμπλέκονται κυρίως στις αναπνευστικές διεργασίες είναι η πρόσθια ιπποκάμπεια έλικα, η έσω επιφάνεια του κροταφικού λοβού και η πρόσθια επιφάνεια της νήσου. Γενικά τα ημισφαίρια δεν παίζουν κρίσιμο ρόλο στην αναπνοή καθώς η αναπνευστική λειτουργία σπανίως διαταράσσεται σοβαρά στις περισσότερες περιπτώσεις εγκεφαλικών εκτός από τις περιπτώσεις μεγάλων αμφοτερόπλευρων ημισφαιρικών βλαβών [4].

Οι ομάδες νευρώνων που είναι υπεύθυνες για την αυτόματη αναπνοή κατά κύριο λόγο βρίσκονται στην πηλαγοραχιαία επιφάνεια του προμήκους. Προσβολή αυτών των νευρώνων συνηθέστερα λόγω ισχαιμίας οδηγεί στο ηλεγόμενο Σύνδρομο Κεντρικού Υποαερισμού [8]. Στη διεθνή βιβλιογραφία αυτή η κατάσταση αναφέρεται αρκετά συχνά με το χαρακτηρισμό «κατάρτα της Οντί» (από μία ενδιαφέρουσα ιστορία της γερμανικής μυθολογίας) [9, 10]. Οι ασθενείς με αυτό το σύνδρομο δεν παρουσιάζουν διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας κατά την εγρήγορση αλλά όμως κατά τη διάρκεια του ύπνου όταν δεν υπάρχει ο συνειδητός έλεγχος επί της αναπνοής, μπορεί να εμφανιστούν παρατεταμένες άπνοιες έως και πλήρη παύση της αναπνευστικής λειτουργίας με επακόλουθο θάνατο [4]. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ετερόπλευρη προσβολή του αναπνευστικού κέντρου και συνηθέστερα της αριστερής πλευράς (όπως και στην ασθενή μας) καθώς έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι το αριστερό αναπνευστικό κέντρο του προμήκους έχει επικρατητικό ρόλο [4]. Το συγκεκριμένο σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί αιφνίδια αρκετές ημέρες μετά την εγκατάσταση του εγκεφαλικού και σε πολλές περιπτώσεις παρατηρείται υπερκαπνία και υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων καθώς και αιφνίδια παρατεταμένη παύση της αναπνευστικής

λειτουργίας, που απαιτεί διασωλήνωση του ασθενούς. Η μόνη ουσιαστική θεραπεία για την αποφυγή της διασωλήνωσης είναι η εφαρμογή CPAP [11]. Το σύνδρομο συνοδεύεται από σημαντική θνητότητα [9] αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις μερικής αποκατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας μετά από ικανό χρονικό διάστημα.

### Συμπέρασμα

Η αναπνευστική ανεπάρκεια συνεπεία προμηκικού εμφράκτου είναι μία κατάσταση που μπορεί να αποβεί επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς κυρίως λόγω της αιφνίδιας επιδείνωσης που μπορεί να συμβεί. Σε κάθε ασθενή με εγκεφαλικό που έχει υποστεί βλάβη η πηλαγοραχιαία περιοχή του προμήκους θα πρέπει να υπάρχει η υπόνοια ανάπτυξης αυτού του συνδρόμου και η συνεχής παρακολούθηση των ζωτικών του λειτουργιών.

### Βιβλιογραφία

- [1] Lu, Jie-Ping; Wu, Yan; Xiao, Fang; Li, Huai-Yu; Tang, Qi-Qiang Bilateral medial medullary infarction with distal stenosis of hypoplastic vertebral artery, Chinese Medical Journal: April 20, 2019, Volume 132, Issue 8, p. 998-999.
- [2] Tokuoka K, Yuasa N, Ishikawa T, Takahashi M, Mandokoro H, Kitagawa Y, et al. A case of bilateral medial medullary infarction presenting with "heart appearance" sign. *Tokai J Exp Clin Med* 2007;32:99-102.
- [3] Pongmoragot J, Parthasarathy S, Selchen D, Saposnik G. Bilateral medial medullary infarction: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Aug;22(6):775-80. doi: 10.1016/j.

- jstrokecerebrovasdis.2012.03.010. Caplan, L., & Van Gijn, J. (Eds.). (2012). *Stroke Syndromes*, 3ed (3rd ed.). Cambridge: Cambridge University Press pp. 320-322.
- [4] Caplan, L., & Van Gijn, J. (Eds.). (2012). *Stroke Syndromes*, 3ed (3rd ed.). Cambridge: Cambridge University Press pp. 320-322
- [5] Smith JC, Abdala AP, Borgmann A, Rybak IA, Paton JF. Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. *Trends Neurosci.* 2013;36(3):152-162.
- [6] Song G, Yu Y, Poon CS. Cytoarchitecture of pneumotaxic integration of respiratory and non-respiratory information in the rat. *J Neurosci.* 2006;26(1):300-310.
- [7] Dutschmann M, Dick TE. Pontine mechanisms of respiratory control. *Compr Physiol.* 2012;2(4):2443-2469.
- [8] Muzumdar H, Arens R. Central Alveolar Hypoventilation Syndromes. *Sleep Med Clin.* 2008;3(4):601-615.
- [9] Terao S, Miura N, Osano Y, Noda A, Sobue G. Rapidly progressive fatal respiratory failure (Ondine's curse) in the lateral medullary syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004 Jan-Feb;13(1):41-4.
- [10] Pedroso JL, Baiense RF, Scalzaretto AP, Neto PB, Teixeira de Gois AF, Ferraz ME. Ondine's curse after brainstem infarction. *Neurol India.* 2009 Mar-Apr;57(2):206-7.
- [11] Schestatsky P, Fernandes LN. Acquired Ondine's curse: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Jun;62(2B):523-7.

# APPLICATIONS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING - BASED BRAIN VOLUMETRY IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW - UP OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Maria Pelechrini<sup>1,2</sup>, Danai-Eleni Stefanou<sup>1</sup>, Maria-Ioanna Stefanou<sup>3</sup>, Vasileios K. Katsaros<sup>1,4,6</sup>

<sup>1</sup> Department of Advanced Imaging Modalities, MRI Unit, General Anticancer and Oncological Hospital of Athens "St. Savvas", Athens, Greece

<sup>2</sup> Department of Radiology, Athens Medical Center, Athens, Greece

<sup>3</sup> Department of Neurology & Stroke, and Hertie Institute for Clinical Brain Research, Eberhard-Karls University of Tübingen, Germany

<sup>4</sup> 1<sup>st</sup> Department of Neurosurgery, National and Kapodistrian University of Athens, Evangelismos Hospital, Athens Greece

<sup>5</sup> 1<sup>st</sup> Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens Greece

<sup>6</sup> Department of Neuroradiology, University College London (UCL), London, UK

## Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system (CNS) characterized by a widely variable clinical manifestation and course. Although MS is generally considered a disease of the white matter (WM), pathology is also found in the gray matter (GM). Axonal loss and neurodegeneration occur early and can lead to permanent neurological and cognitive impairment.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) offers excellent anatomical - structural information and since 2001, MRI has been incorporated in the diagnostic workup of patients with a clinical suspicion of MS (1). Changes in brain volume, detected from the early stages of MS and proceeding throughout the course of disease, may offer an accurate measure of neurodegeneration and tissue damage. Qualitative (i.e., visual) interpretation of structural brain images can detect only macroscopic changes and shows a low level of interobserver agreement. On the other hand, advanced MRI techniques –such as MRI-based brain volumetry– developed in the recent years through the advances in computational technology have greater sensitivity than conventional MRI and allow quantitative assessment of structural brain images. Since manual identification and measurement of MS lesions on MRI can be extremely time-consuming and subjective, multiple semi-automated and automated methods for the determination of overall and regional brain volumes and of "lesion load" have been suggested. Nonetheless, although these methods seem sensitive and reproducible, their role should be mainly supportive to that of visual assessment of brain structural images, since variable factors (e.g. pseudoatrophy) can have a confounding influence on measurements.

After a brief overview of the different volumetric MRI techniques, this review will assess the clinical use of MRI-derived brain volumetry in the diagnosis, follow-up and monitoring of treatment effects in patients with MS.

**Key words:** magnetic resonance imaging, volumetry, Radiologically Isolated Syndrome, Clinically Isolated Syndrome, multiple sclerosis

# ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΟΓΚΟΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Μαρία Πελεχρίνη<sup>1,2</sup>, Δανάη-Ελένη Στεφάνου<sup>1</sup>, Μαρία-Ιωάννα Στεφάνου<sup>3</sup>, Βασίλειος Κ. Κατσαρός<sup>1,4,6</sup>

<sup>1</sup> Τμήμα Νεότερων Απεικονιστικών Μεθόδων, Μονάδα Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού, Γενικό Αντικαρκινικό και Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών, «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

<sup>2</sup> Ιατρικό Αθηνών, Κλινική Περιστερίου, Αθήνα

<sup>3</sup> Τμήμα Νευρολογίας & ΑΕΕ, και Hertie Institute για την Κλινική Έρευνα στον Εγκέφαλο, Eberhard-Karls University of Tübingen, Germany

<sup>4</sup> Α' Νευροχειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός

<sup>5</sup> Α' Νευρολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Αιγινήτειο, Αθήνα

<sup>6</sup> Τμήμα Νευροακτινολογίας, University College London (UCL), London, UK

## Περίληψη

Η σκλήρυνση κατά πλάκας ή πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια απομυελινωτική ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που χαρακτηρίζεται από μια ευρέως μεταβλητή κλινική εκδήλωση και πορεία. Παρόλο που η σκλήρυνση κατά πλάκας θεωρείται γενικά ασθένεια της λευκής ουσίας, η παθολογία επεκτείνεται και μπορεί να ανιχνευθεί επίσης και στη γαία ουσία. Η απώλεια των νευρώνων και η νευροεκφύλιση εμφανίζονται νωρίς και μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμη νευρολογική και γνωσιακή εξασθένηση. Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI) προσφέρει εξαιρετικές ανατομικές - μορφολογικές πληροφορίες και από το 2001, η MRI ενσωματώθηκε στη διαγνωστική διερεύνηση ασθενών με κλινική υποψία ΠΣ (1). Οι αλλαγές στον όγκο του εγκεφάλου, που ανιχνεύονται από τα πρώτα στάδια της ΠΣ και προχωρούν καθ' όλη τη διάρκεια της ασθένειας, μπορεί να προσφέρουν ένα μετρήσιμο ποσοτικά μέγεθος της νευροεκφύλισης και της προϊούσας ιστικής βλάβης. Η ποιοτική (δηλ. οαπτική) ερμηνεία των μορφολογικών εικόνων του εγκεφάλου μπορεί να ανιχνεύσει μόνο μακροσκοπικές αλλαγές και το επίπεδο συμφωνίας μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών φαίνεται χαμηλό. Από την άλλη πλευρά, οι προηγμένες τεχνικές MRI –όπως η ποσοτική αξιολόγηση μέσω της ογκομέτρησης του εγκεφάλου με βάση την MRI– που αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια μέσω των εξελίξεων στην υπολογιστική τεχνολογία έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία από τη συμβατική MRI και επιτρέπουν την ποσοτική αξιολόγηση ειδικών μορφολογικών ακολουθιών του εγκεφάλου. Δεδομένου ότι η χειροκίνητη αναγνώριση και μέτρηση των βλαβών της ΠΣ στη MRI μπορεί να είναι εξαιρετικά χρονοβόρα και υποκειμενική, έχουν προταθεί πολλές ημι-αυτόματες και αυτοματοποιημένες μέθοδοι για τον προσδιορισμό του συνολικού όγκου του εγκεφάλου, πολλαπλών ξεχωριστών δομών αυτού και του «φορτίου των βλαβών» της ΠΣ. Παρ' όλα αυτά, αν και αυτές οι μέθοδοι φαίνονται ευαίσθητες και αναπαραγωγίμες, ο ρόλος τους θα πρέπει να είναι κυρίως υποστηρικτικός σε αυτόν της ποιοτικής-οπτικής αξιολόγησης των μορφολογικών εικόνων του εγκεφάλου, καθώς μεταβλητοί παράγοντες (π.χ. ψευδοατροφία) μπορούν να έχουν μια συγκεχυμένη επίδραση στις μετρήσεις.

Μετά από μια σύντομη επισκόπηση των διάφορων ογκομετρικών τεχνικών MRI, αυτή η ανασκόπηση θα αξιολογήσει τις κλινικές χρήσεις της ποσοτικής ογκομετρικής αξιολόγησης του εγκεφάλου μέσω ειδικών μεθόδων MRI στη διάγνωση, την παρακολούθηση, αλλά και την αξιολόγηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με ΠΣ.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI) εγκεφάλου, ογκομέτρηση (volumetry), Ακτινολογικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (RIS), Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (CIS), πολλαπλή σκλήρυνση (MS)



## Introduction

Imaging is broadly used in the diagnosis and monitoring of neurological diseases, including MS. MRI has become the cornerstone for the diagnosis, follow-up and management of numerous neurological and psychiatric conditions. In current clinical practice though, these assessments are based on the visual inspection of MR images by experts, who are responsible for the initial diagnosis and for the interpretation of follow-up examinations.

Lately, within the scientific literature, we find an increasing interest in the use of quantitative medical imaging biomarkers, i.e., relevant numerical values that can be extracted with advanced image processing techniques from 2D or 3D image data sets. Many imaging biomarkers, such as volumetric assessment of brain structures, have shown excellent sensitivity and specificity in the diagnosis and prognosis of various neurological diseases, including MS.

The aim of this review is to enlighten the usefulness of quantitative volumetric evaluation of MS patients in the everyday clinical routine for the initial diagnosis, as well as for the follow-up and even in treatment modification, if needed.

## Background

MS is a chronic autoimmune, inflammatory and demyelinating disease of the CNS characterized by a widely variable clinical manifestation and course. MS commonly affects young adults and causes changes in the morphology and structure of the brain, leading to disability and cognitive impairment. Although in some cases MS may not directly affect the patients' life expectancy, it has a significant impact on their quality of life.

Establishing the prognosis for MS early in the disease course is important for selecting the appropriate treatment and for determining, throughout the course of disease, when the therapeutic approach should be modified. Nonetheless, our ability to predict how a patient's disease will evolve is still limited. For many years, we have known that specific clinical features of MS are associated with a more benign course (e.g., female gender, clinical onset before the age of 40 years, few early relapses, few early fixed deficits, initial involvement of only sensory systems), but these clinical features offer limited help in decision making since they have a low prognostic value. Throughout the years there have been various attempts to develop paraclinical tests, that could reinforce this clinical prognostic information. Among these, the use of MRI markers, including gadolinium enhancing lesions, new T2 lesions, volume of T2 and/or T1 lesion burden, brain atrophy (either whole brain or separately for grey and white matter), spinal cord atrophy, cortical connectivity, and

chemical composition of the normal appearing white matter (NAWM) have been investigated.

Conventional MRI is an excellent, non-invasive imaging technique, very sensitive in detecting brain multifocal WM damage, but it is often not satisfactory in detecting evidence of subtle and widespread abnormalities in the so-called NAWM [2, 3] and in the GM [(4, 5]. The most common MRI protocols (Hashemi et al., 2012) used in discerning MS lesions are T1-weighted (T1-W), T2-weighted (T2-W), PD-weighted (PD-W) and fluid attenuated inversion recovery T2 (T2-FLAIR) sequences. Lesions (also known as "plaques") can be visualized with several MRI sequences: (1) on *T1-WI*: chronic lesions with axonal destruction and irreversible damage appear as dark spots ("black holes"), compared to the surrounding WM tissue intensities; (2) on *gadolinium - enhanced T1 - WI*: "active" inflammatory lesions that enhance indicate breakdown of the blood-brain barrier and ongoing disease activity, since only new lesions (under 6 weeks old) enhance; (3) on *T2-WI, FLAIR and PD-WI*: lesions appear as hyperintense spots compared to the surrounding brain parenchyma.

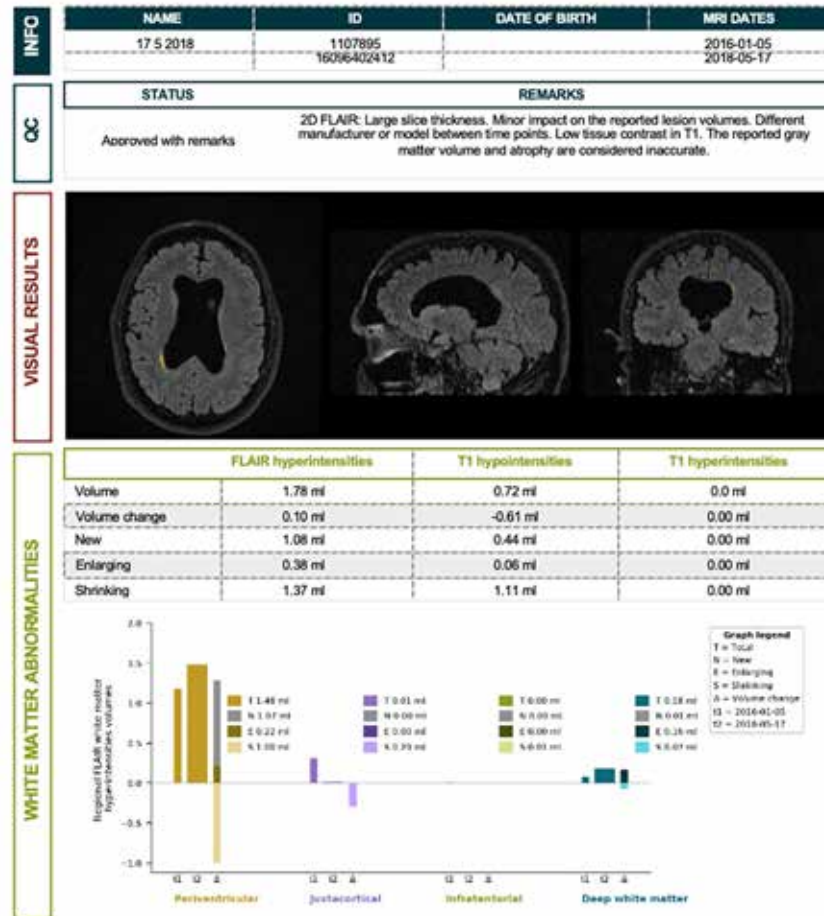
Double inversion recovery (DIR) is an additional MRI sequence that can increase the conspicuity of WM plaques on T2 -WI. It is an inversion recovery MRI pulse sequence that uses two different inversion pulses selected to suppress signal from CSF (e.g.  $T_{11} = 2000-3000$  msec before readout) and from WM (e.g.  $T_{12} = 450$  msec before readout). It is useful in the estimation of lesion load, in the differentiation of juxtacortical from mixed GM-WM plaques, and in the detection of infratentorial or spinal cord lesions. Another MRI sequence helpful in the revelation of spinal cord lesions is T1-W Phase-sensitive IR (PSIR) [6] although it is somewhat tricky to implement since it suffers from phase error artifacts and long scanning times.

The "lesion load", defined as the lesions' total volume in the brain, is one of the key biomarkers in MS. Usually, a distinction is made between T2 lesions (i.e., lesions that appear hyperintense on T2-WI or FLAIR images), T1 lesions (i.e., lesions that appear hypointense on T1-WI, "black holes") and contrast-enhancing lesions (Figure 1a).

Apart from the lesion load, brain volumetry [7] and, more precisely, cerebral atrophy [8] and, specifically, GM atrophy [9] are currently considered to be important biomarkers, that seem to have a positive correlation with the speed of disease progression. Consequently, not only the detection of lesions, but the quantification of brain volumes and atrophy rates is crucial in the management of patients with MS (Figure 1b).

Widespread application of MRI biomarkers is hindered by issues such as non-standardized imaging protocols, imaging artifacts, lack of normative data and manual segmentations to interpret values in

**Figure 1a.** Longitudinal follow up report (**Icometrix**®) of a 57-year-old male patient with RRMS. The volume of FLAIR and T1-W lesions is estimated. The lesions are classified into N = new, E = enlarging and S = shrinking and their volume is presented in a chart to facilitate their quantitative evaluation and show disease progression



clinical practice. In order to mitigate such issues, the MAGNIMS study group published guidelines for the use of MRI in MS diagnosis [10], as well as recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal MS studies [10, 11]. The recommended brain MRI sequences are 3D FLAIR, pre- and post-gadolinium 3D T1-W, axial T2-W and/or PD-W, obtained with a minimum MRI field strength of 1.5 T and near-isotropic spatial resolution. It should be noted that total head coverage should include the entire brain and brainstem.

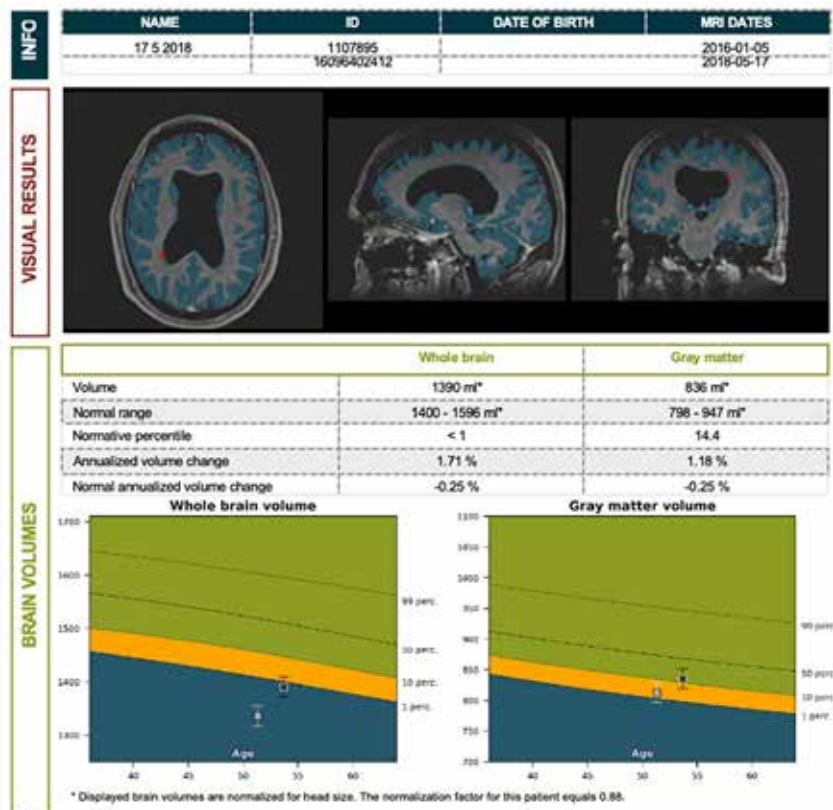
This article offers a brief review of the different volumetric MRI techniques and discusses the clinical relevance of MRI-derived brain volumetry in the diagnosis and follow-up of patients with MS.

### Brain Volume

The volume of the whole brain and of brain structures can be calculated through brain segmentation techniques. Brain segmentation relies on high-contrast

borders between brain tissue and cerebral spinal fluid (CSF) (Figure 2a). Standard high-resolution 3D acquisitions (that can be acquired in less than 10 minutes) decrease partial volume effects and yield good CSF/brain and GM/WM contrast, allowing imaging and measurement of small regional structures. Firstly, “brain extraction” is performed to ensure that only brain tissue is conveyed to the segmentation pathway. Various brain extraction methods, such as the brain extraction tool (BET) [12] and the brain surface extractor (BSE) [13] are available and their approaches vary including morphological and geometrical techniques, as well as image processing and modelling functions (hole filling, surface modelling, edge detection, intensity thresholding, atlas matching, etc.). Once brain extraction is completed, the process of brain segmentation begins. This process is typically based on a probabilistic modeling of voxel intensities that takes advantage of the fact that different tissues have different MRI characteristics. Literature provides an excellent overview of brain segmentation

**Figure 1b.** Automated MRI Brain volumetry system report by **Icometrix**<sup>®</sup> of the same patient, showing cerebral and GM atrophy; important biomarkers, that seem to have a positive correlation with the speed of disease progression



methods [14] that include FSL FAST [15], SIENAX [16] and FreeSurfer [17]. To give an example, SIENAX [18] (Structural Image Evaluation, using Normalization of Atrophy-Cross-Sectional) uses a fully automated algorithm to quantify the volume of whole brain, GM and WM. An automated BET is used to segment brain from non-brain tissue and appraise the outer skull surface. The brain images are registered to a stereotactic space to perform normalizing for head size and then a brain mask is applied to exclude extracerebral tissue. SIENAX can segment the extracted brain into GM, WM, and CSF with great accuracy and low mean absolute error of volume measurements [18].

### Lesion Detection and Volume Estimation

Automatic lesion segmentation methods can be divided into supervised and unsupervised classification methods. The first group requires a prototypical training dataset in order to build a model that will then be used on new patients for lesion segmentation. Although excellent results can be obtained with the proposed variants of this group [19-22] building a training dataset that incorporates MS lesions of all possible shapes and intensities that are heterogeneously distributed in the WM is difficult. Moreover,

it is difficult to preprocess new images –acquired on different scanners than the one used for the training dataset– in order to match the characteristics of the training dataset. The second group includes methods that are mainly based on stochastic modelling of voxel intensity distribution. These perform brain segmentation into GM, WM and CSF (with or without lesion detection) and often depend on post-processing approaches for lesion segmentation. The assumptions made for the lesion segmentation have a great effect on the results. For example, LST [23] and MSmetrix [24] detect FLAIR-hyperintense outliers, which are further characterized as lesions according to their spatial probability of being in the WM, where the WM segmentation is basically derived from T1-WI segmentation. LesionTOADS [25] on the other hand, combines information from different MR sequences in order to synchronously segment lesions and brain structures. In the meantime, the segmented lesions are confined to typical locations by using maps from the boundaries of structures such as CSF (Figure 2).

### Longitudinal Biomarkers

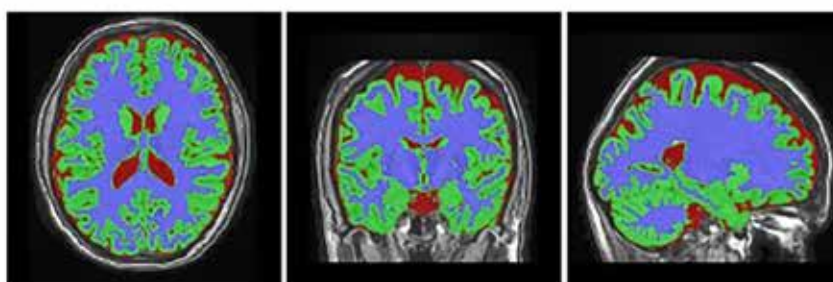
Brain volume measurements derived from a single scan are often hard to interpret because there is a

**Figure 2.** Brain segmentation (**volBrain**) after brain extraction in a 27-year-old female patient with no clinical history of demyelinating attacks or other alternative causes for WM lesions (such as vascular, infectious or toxic) presented with dizziness

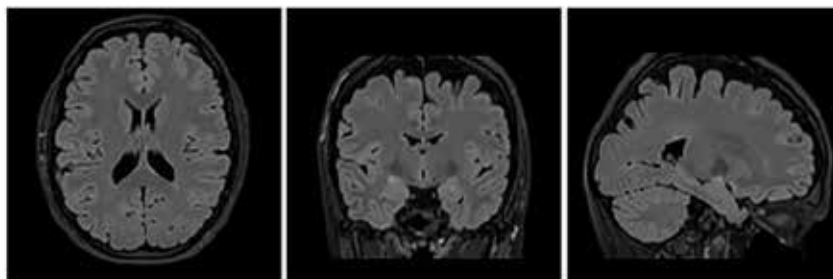
#### Intracranial cavity extraction



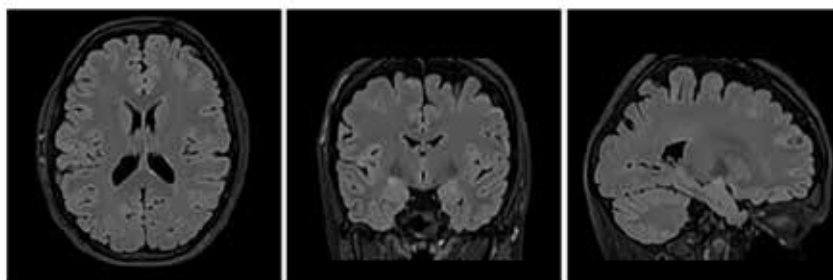
#### Tissue classification



#### FLAIR



#### Lesions

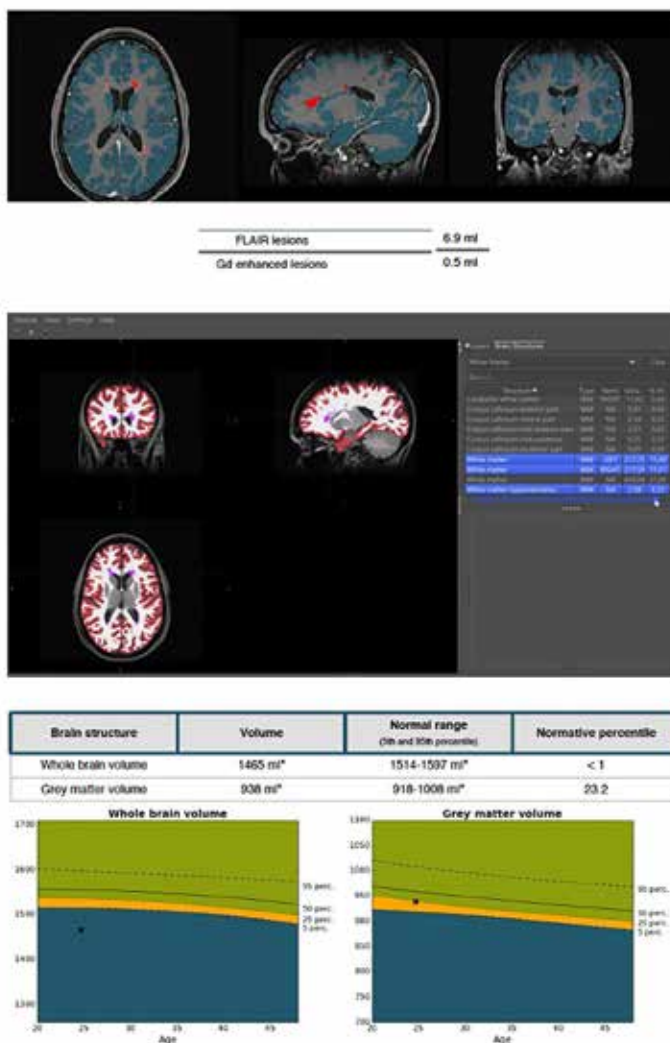


broad normal variability. Since small volume changes are apt to being concealed by the interindividual variability in absolute brain volumes, normalization to intracranial volume should be carried out. Longitudinal measurements allow for a more accurate monitoring of the disease progression by identifying the extent of true interindividual differences (Figures 1, 3).

Diffuse atrophy from consecutive scans can be assessed by image subtraction, as less errors occur when we directly quantify the volume change. To do so, however, serial images must be positionally registered (spatially matched). Longitudinal methods typically try to match two MRI scan registration techniques and directly extract small changes in

**Figure 3.**

**(3a)** Initial MRI based Volumetry report (**Icometrix®**) of a 24-year-old female patient identifies FLAIR lesions with a volume of 6.9 ml and “active” inflammatory (Gd enhanced) lesions with a volume of 0.5 ml, “black holes” volume of 3.08 ml (**Imagilys, SurferMagix®**). As far as brain atrophy (<1<sup>th</sup> normative percentile – matched for her gender and age) the report (**Icometrix®**) shows no GM atrophy and normal thalamic volumes (**Imagilys, SurferMagix®**) **(3b)**  
**(3c).** After treatment, the report (**Icometrix®**) shows decrease of lesion volume in FLAIR (3.54ml). Their distribution is 2.79 ml periventricular, 0.03 ml juxtacortical, 0.09 ml infratentorial and 0.63 ml involving the deep WM. No “active” (Gd-enhanced) lesions were demonstrated. “Black holes” (chronic lesions with axonal destruction and irreversible damage that appear as dark spots on T1-WI) coexist with a volume of 2.14 ml



brain volume from this process. For example, SIENA (Structural Image Evaluation, Using Normalization, of Atrophy) (18) uses the outer skull surface to restrict the registration of serial images while normalizing to image geometry changes. The brain surface is perceived using a local threshold and smoothness factor, and the percentage brain volume change is based on the displacement of this edge between images, with sub-voxel accuracy. Edge finding is relatively insensitive to changes of intensity in tissues through serial images, making this technique applicable to different acquisitions with great accuracy [18].

In what concerns lesion load, there are many methods that focus on segmenting MS lesions at a single time point. However, according to the review of Lladó et al. [26] there is not yet a single approach that can be used as a standard in everyday clinical practice for the analysis of lesion evolution over time, since quantification of atrophy and lesion load using registration-based techniques such as SIENA may be affected by differences in tissue intensity between consecutive images and incorrectly interpret changes in voxel intensity between a baseline and a repeat image as atrophy of the brain or change in lesion load.

### Clinical Course and Imaging Findings

From a clinical point of view, MS starts with a “radiologically isolated syndrome” (RIS) or a “clinically isolated syndrome” (CIS) suggestive of MS. RIS [27] refers to an entity in which brain and /or spine MRI reveals serendipitous WM lesions that fulfill the revised 2017 McDonald Criteria for dissemination in space (DIS) but the patient has no clinical history of demyelinating attacks or other alternative causes for the WM lesions such as vascular, infectious or toxic. RIS has been linked to MS and the prevalence of RIS is known to be increased in healthy relatives of patients with MS. In their study Gabelic et al [28] found that the prevalence of RIS in the healthy relatives of patients with MS was 2.9% compared to the prevalence of RIS in unrelated healthy controls that was 2.4%. On the other hand, patients are considered to have CIS when they present with their first clinical symptom suggestive of CNS demyelination but they do not fulfill the McDonald criteria for clinically definite MS. CIS patients who have a normal brain MRI at presentation have only a 5 % risk of progression to clinically definite MS in the next 1-5 years [29]. Diversely, RIS and CIS patients with cerebral lesions on MRI at presentation have a substantially higher risk, although the risk remains below 50 % when the total lesion volume does not exceed 1.2 ml [29].

After disease onset, MS may take one of the following forms: (1) relapsing-remitting MS (RRMS), which is characterized by acute attacks followed by periods of remission; (2) primary progressive MS (PPMS) and (3) secondary progressive MS (SPMS), both of which are predominantly characterized by progressive accumulation of disability, but may also present concomitant clinical and/or MRI activity [30]. MR studies have demonstrated the existence of lesions and the development of brain atrophy in all MS subtypes [31-33].

Clinically the progression of MS is characterized by both motor and cognitive deterioration [34, 35]. Pathological changes in the NAWM have a better correlation with progressive cognitive deficits than with visual, sensory and motor symptoms [9, 36]. Brain atrophy, defined as the diminution of brain volume over time, is considered one of the characteristic consequences of MS even though its pathophysiological mechanisms remain unclear [37]. Patients with MS show a higher rate of brain volume loss compared to healthy controls, that is, 0.5-1 % per year in MS patients versus 0.1-0.3 % per year in age-matched healthy controls [38].

It has been reported that 60-80% of patients with CIS suggestive of MS (e.g., optic neuritis) that undergo MRI evaluation of their brain that detect lesions develop clinically definite MS in the following years [39]. Notably, previous studies have demonstrated greater ventricular enlargement within one year in

people who develop MS compared to those who remain stable (+0.5 to 0.8 cm<sup>3</sup> /year compared to -0.1 to +0.06 cm<sup>3</sup> /year) [18]. A three-year follow-up study of 58 patients with CIS observed a 17.9% increase in the ventricular volume in 31 patients who developed MS, while only a 2.3% increase was found in 27 patients who remained stable [40]. Statistical Parametric Mapping (SPM) was used to analyze BPF, WM lesion load and GM lesion load changes in these 58 patients, showing significant decreases in both MS (n = 31) and CIS (n = 27) patients (-1.4% and -0.6% in BPF and -3.3% and -1.1% in GMF, respectively). The decreases were greater in the MS group, with the later also showing a weak but statistically significant increase (1.3%) in WM lesion load.

Okuda et al. [41] in their multicenter study of 451 patients with RIS, found that approximately two-thirds of them developed new lesions on longitudinal MR imaging, while one-third of them developed CIS within 5 years of the index MR imaging.

Various studies have shown that brain volume is notably reduced in RRMS patients when compared to age-matched controls [42-44]. The majority of longitudinal studies –even when including subjects in the earliest stages of MS with no significant disability– have estimated atrophy rates of around -0.5 to -0.8% /year. A study of the mean atrophy rate in 34 subjects, estimated using SIENA, found a 0.7% /year (SD = 0.9) decrease in brain volume over an interval of one year [45].

It is widely accepted that atrophy occurs from the earliest stages of MS and continues throughout the disease course, but it is not yet established if there are differences in the development of atrophy between PPMS and RRMS, or if the atrophy rate changes during the disease course. One study suggested that atrophy is confined to the supratentorial brain during the RR stage, but extends to the brain and spinal cord during the SP phase [42]. A SPM analysis of brain atrophy measured by SIENA was used to explore the evolution of brain atrophy in MS patients according to their subtype (RRMS, SPMS, and PPMS) [46], and the results suggested that while ventricular enlargement was predominant in RRMS, cortical atrophy was the dominant feature in PPMS.

Cross-sectional correlations between normalized brain volume (NBV) and disease duration [43, 47, 48] indicate that brain atrophy is progressive. In a longitudinal analysis of 27 RRMS and 9 SPMS patients brain atrophy was greater in SPMS patients who had a longer disease duration, than in RRMS patients [47]. Another longitudinal study indicated higher annual atrophy rates in RRMS and SPMS compared to PPMS, even though the PPMS patients had a longer disease duration. On the other hand, similar annual atrophy rates were found in PPMS and RRMS patients [49], with reduced rates in SPMS; however,

the differences were not statistically significant and the analysis was conducted on a moderately small number of subjects. Whether atrophy rates decelerate or accelerate during the course of progressive disease is yet to be determined. An analysis of 100 PPMS subjects indicated that the degree of atrophy over the first year did not correlate with that over the second year [50]. However, an ensuing five-year follow-up study indicated a relatively consistent atrophy rate within individuals [51]. For the temporal dynamics of atrophy in MS to be clarified, studies of patients over longer periods are necessary.

It is worth emphasizing, that although focal demyelination in the cerebral WM was until recently considered the pathological hallmark of MS, we now know that in addition to WM lesions MS is also characterized by GM lesions [52]. Brain atrophy in MS is nowadays considered a global process related to both GM and WM pathology. Actually, MRI-based volumetric data have shown that GM atrophy (especially that of thalamus) has a better correlation with physical and cognitive disability than WM atrophy and T1 and T2 lesions do [9, 53, 54]. Morgan et al. examined, and confirmed, the unwritten “rule of five”, according to which five new lesions compared to the baseline MRI scan are correlated to a higher risk of ensuing relapses [55]. Sormani et al. followed-up 58 patients with RRMS for a 10-year period and their study confirmed the long-term clinical relevance of lesion load since it showed that the escalation of clinical disability measured by the Expanded Disability Status Scale (EDSS) correlated with the increase of T1 lesion load [56]. Their study showed an annual volume increase of  $(+0.25 \pm 0.5) \text{ cm}^3$  for T2-W lesions and of  $(+0.20 \pm 0.31) \text{ cm}^3$  for T1-W lesions [56]. In the analysis, EDSS worsening over 10 years correlated best with the combination of baseline T1-W lesion number and the increase of T1-W lesion load ( $R = 0.61$ ,  $p < 0.001$ ). Fisniku et al. evaluated the longitudinal relationships between the MRI lesions and clinical course of 107 MS patients over a period of 20 years. They found a lesion load increase of  $0.80 \text{ cm}^3/\text{year}$  in those with RRMS but of  $2.89 \text{ cm}^3/\text{year}$  in those with SPMS [57]. In addition, a multicentre 10-year follow-up study by Popescu et al. showed that brain atrophy and lesion load have a complementary predictive value for disease progression since they correlate with long-term disability in MS [58].

The correlation between cortical lesion load and cognitive impairment has been investigated with conflicting results. Nelson et al. in a study that combined two different MRI techniques, DIR and T1-W phase-sensitive inversion recovery (PSIR), showed that intracortical and mixed lesions play a more important role than juxtacortical lesions and measures of atrophy in cognitive impairment [59]. A longitudinal study of 13 MS patients showed that cortical lesions

have a tendency to increase over time and this is associated with a cognitive decline. More specifically, the authors found a significant correlation between the hippocampal lesion load and the location learning test score (LLT), while investigating visuospatial memory [60]. Mike et al. [61] found a similar correlation between cortical lesion load and WM volume damage. They also found that cortical lesions were a good predictor of verbal learning and memory assessed by California verbal learning test (CVLT-II). Calabrese et al. [62] demonstrated that cortical lesions, GM damage volume, and age are good predictors of cognitive impairment, showing also a better correlation of cognitive impairment with cortical lesion load, than with WM damage in MS patients. However, Papadopoulou et al. [63] did not confirm these findings, as their study demonstrated that WM lesion load plays a more important role in the development of cognitive impairment when compared to cortical lesion load.

### Treatment monitoring

It is widely accepted that MRI has an indispensable role in the monitoring of disease progression and of therapeutic efficacy [64, 65]. Newly developed treatments, especially those prescribed in the early stages of MS, focus not only on treating the symptoms but on modifying the natural course of the disease. Because of their serious side effects many of these disease-modifying therapies are not prescribed as first-line treatments. Even though imaging criteria for switching from one treatment to another are still under consideration, MRI-based monitoring of therapeutic effects becomes more and more crucial in clinical trials and clinical practice, a fact that increases the need for standardization of MRI-derived metrics [64-66].

Currently, in patients with a clinically active disease (showing relapses and disability progression), who develop at least three active MRI lesions, a change in treatment is recommended [66]. During the course of disease-modifying therapy, new or enlarging lesions should be monitored with MRI at regular intervals, ranging between 3, 6 and 12 months, based on individual clinical assessment and in line with national and international guidelines [67-70]. The development of one or more gadolinium-enhancing lesions on a 6- or 12-month follow-up scan, or two or more new or enlarging lesions on a 12-month follow-up scan, should trigger consideration of treatment modification; however, in cases of isolated MRI-activity (i.e., without evidence of clinical activity) individualized risk/benefit assessment, which besides MRI findings takes into account the patient's history and clinical status, is warranted to guide decisions on potential treatment modification [67, 70, 71].

Clinical trials indicate that the use of lesion load and brain atrophy as endpoints is more efficient than the Expanded Disability Status Scale (EDSS) [54], since it decreases the required sample size for the demonstration of statistically significant therapeutic effects in placebo-controlled trials. Moreover, in clinical practice, MRI indices may facilitate early detection of subclinical disease activity, and instigate timely modification of disease-modifying treatments (DMTs) to avert clinical relapses or EDSS progression.

There is no consensus on whether whole-brain atrophy should be used as the point of reference for the evaluation of therapeutic efficacy after the first year of treatment (38). The main hampering factor is that whole-brain atrophy after 1 year of treatment might be an inaccurate parameter, due to the occurrence of pseudo-atrophy, with the latter representing an early decrease of brain volume due to the diminution of inflammation [72]. Pseudo-atrophy seems to affect WM more than GM [38] and may persist for more than 2 years after treatment initiation. Therefore, measuring GM atrophy, instead of whole-brain atrophy, might be more useful.

Some clinical trials have shown that brain volume loss (or GM volume loss) is a good prognostic indicator for the natural course of the disease [72]. However, in clinical trials where DMTs were used, the results were contradictory. The inconsistency between the acquired results could be attributed to various factors, such as differences in the action mechanism of DMTs, patient populations, applied MRI protocols and software applications used for the analysis.

It is obvious that if brain atrophy is to be used as a representative marker of axonal loss in clinical trials, reliable detection of atrophy over short intervals would probably ameliorate trial efficiency and reduce costs. However, the effect of measurement errors on brain atrophy quantification is increased over short intervals; therefore larger subject numbers are needed for credible results to be obtained. For example, in a study of 30 RRMS patients, no significant brain atrophy was found over three months [73].

Agents such as interferon and glatiramer acetate are considered efficacious in lowering relapse rates and lesion formation, but it is still uncertain whether they actually slow down neurodegeneration and disability progression. Although brain atrophy cannot be used to directly monitor neurodegeneration, it has been used as a representative marker and outcome measure in several interferon- $\beta$  trials in MS (Table 1). Brain atrophy seems to progress despite treatment with these alleged disease-modifying drugs; however, the results of longer follow-up periods in studies by Paolillo et al [74] and Turner et al [75] suggest that either therapeutic action is delayed or a beneficial effect from baseline becomes apparent only in later atrophy measures. It is becoming increasingly impor-

tant to develop neuroprotective strategies, and brain atrophy rates are likely to be included as outcome measures in such strategies. The acquisition protocols and atrophy measurement techniques used in clinical trials must be highly reproducible and robust, since the data will be acquired over multiple sites (Table 1).

#### Relationship Between Lesions and Brain Atrophy

It is widely accepted that focal inflammation can eventually cause brain atrophy; nonetheless, attempts to correlate brain atrophy with lesion measures have produced diverse results. In the literature we find studies of CIS and MS that show an association between brain volumes and T1-hypointense lesions [40, 76, 77], T2-hyperintense lesions [40, 42, 44, 76-78], and gadolinium (Gd) -enhancing lesions [79] and others that do not [47, 72, 76]. It is evident that to evaluate such a relationship consecutive data are needed.

CIS patients that had T1-, T2-, or Gd-enhancing lesions at baseline showed greater ventricular enlargement over a period of one year compared to patients who had no lesions on baseline imaging [80]. In the existing literature we find many studies that show a relationship between brain atrophy and change in lesion volumes over the same period of time [48, 50, 81]; however, we also find studies that indicate no correlation [82]. Studies that included therapeutic trials indicated that the number and volume of Gd-enhancing lesions discerned during the early study periods were highly correlated with brain atrophy developed over periods of 18 months to three years in CIS and MS patients [79, 82-84]. This is probably due to the fact that focal inflammation seems to have a delayed effect on neuroaxonal degeneration and ensuing atrophy. Even though many studies have shown mixed results about the existing relationship between lesions at baseline and subsequent atrophy [81, 85, 86], findings from studies that included a longer follow-up period enhance the belief that atrophy results from earlier inflammation. Chard et al. followed 28 RRMS patients for 14 years after their initial onset of symptoms and discovered that the alterations in lesion load during the first five years was more closely correlated to brain atrophy at 14 years than later alterations in lesion load [87].

In order to explain the fact that some studies have found no correlation between lesions and atrophy one may consider the presence of small lesion loads, the fact that lesion activity may lead to variable degrees of axonal damage, the presence of inflammation causing edema, or the fact that GM lesions could have a greater effect on following atrophy than WM lesions. Additionally, there is evidence that factors not related to lesion formation play a part in the progression of atrophy. It is worth noting that Inglese et al. showed in their study that their attempt to suppress the inflammation with autologous hematopoietic stem cell transplantation this did have a significant



**Table 1.** Indicative Therapeutic Trials of Interferon  $\beta$  That Have Used Brain Atrophy as an Outcome Measure

Subjects	Study Design	Atrophy measure	Comments	Reference number
263 CIS	123 treated subjects (22 $\mu$ g) with 2 year data. 117 assigned placebo with 2 year data. MRI at baseline, 1 year and 2 years.	SIENA	Brain atrophy rate 1.18% reduction (SD 1.51) in treated and 1.68% reduction (SD 1.99) in placebo over a 2 years period.	(91)
			Significant treatment effect detected at 2 years.	
			31% of treated and 47% of placebo developed MS.	
			Median 2 year atrophy rate 1.63% and 0.97% reduction in those developing MS compared to those who did not ( $P = 0.046$ )	
386 RRMS	189 subjects treated for 3 years (30 $\mu$ g).	Brain parenchymal fraction	Brain atrophy greater during the first year than the following 2 years.	(92)
	197 subjects treated for 3 years (60 $\mu$ g). MRI at baseline, 1 year, 2 years and 3 years.		68% of the atrophy occurring during the first year occurred during first 4 months of treatment.	
	138 subjects had MRI at 3 months, and 2 months before treatment, and months 4, 5, 6, 10, and 11.		Annual atrophy rates were evaluated -0.33% (95% CI -1.50 to -0.62) during the treatment phase and -1.06% (95% CI -0.39 to -0.27) during the pretreatment phase.	
140 RRMS	68 subjects treated for 2 years.	Brain parenchymal fraction	Similar rate of brain atrophy during year 1 was found in both treated and placebo groups.	(48)
	72 assigned placebo.		Brain atrophy rate was significantly lowered during year 2 in the treated group.	
	MRI at baseline, 1 year and 2 years.			
106 RRMS	106 subjects treated for 2 years. MRI at baseline, 2 years and 8 years.	Brain parenchymal fraction	Significant brain atrophy over 8 years.	(93)

and sustained effect on Gd enhancement and T2 lesion formation but did in the long term it did not hinder atrophy [88].

We should also contemplate the fact that lesions may affect both segmentation- and registration-based brain atrophy measurements. For example, it is possible for T1-hypointense lesions to be incorrectly classified as CSF or for GM lesions to cause indistinct signal intensity changes and affect segmentation. However, Sharma et al. analysed 10 MS patients with high T1 lesion loads and found that lesion misclassification had a frivolous effect on brain volume measurements by SPM [89]. Likewise, in the literature

we find studies that show no significant difference in tissue volumes estimated with SPM between images with simulated WM lesions and those without [90]. We may assume that brain volumes calculated with SPM segmentations are relatively insensitive to WM lesions, and therefore measurement of GM atrophy may provide a more thorough assessment of neurodegeneration in MS, not affected by alterations in tissue volume due to inflammation.

### Conclusion

MS is a chronic demyelinating disease of the cen-

tral nervous system that leads to disability and cognitive impairment. Conventional MRI is considered the modality of choice for diagnosing and following up patients with MS. Manual detection of MS lesions in the MRI images is a time-consuming and subjective process. Newly developed MRI methods and software applications can assist in the quantitative evaluation of MS. Both segmentation- and registration-MRI based methods may be used to measure brain volume. Brain volume loss and in particular GM volume loss occurs early and progresses throughout the course of MS; it is considered one of the most valid prognostic parameters of subsequent disability progression in patients with MS. Nonetheless, serious considerations should be made before widely implementing it in clinical practice, mainly because despite recent progress, there is not yet a robust enough automated lesion segmentation approach. It seems that there is still room for improvement; new algorithms and advances in MRI acquisition protocols will unequivocally assist neuroradiologists in the early diagnosis, follow up and assessment of treatment effects.

#### Conflicts of Interest Statement

The authors declare no conflicts of interest.

#### Consent for publication

All patients provided written informed consent for the scientific use of de-identified imaging data.

#### REFERENCES

- [1] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.
- [2] Evangelou N, Konz D, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews P. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*. 2000 Oct 1;123 (Pt 9):1845-9.
- [3] DeLuca GC, Ebers GC, Esiri MM. Axonal loss in multiple sclerosis: a pathological survey of the corticospinal and sensory tracts. *Brain* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2021 May 6];127(5):1009-18. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awh118>.
- [4] Geurts JJG, Bö L, Pouwels PJW, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical Lesions in Multiple Sclerosis: Combined Postmortem MR Imaging and Histopathology. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2021 May 6];26(3):572-7. Available from: <http://www.ajnr.org/content/26/3/572>.
- [5] Amann M, Papadopoulou A, Andelova M, Magon S, Mueller-Lenke N, Naegelin Y, et al. Magnetization transfer ratio in lesions rather than normal-appearing brain relates to disability in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2015 Jun 5;262.
- [6] MSK protocols [Internet]. [cited 2021 May 6]. Available from: <https://www.magnetomworld.siemens-healthineers.com/clinical-corner/protocols/neurology-neurography/ms-protocols>.
- [7] Schmitter D, Roche A, Maréchal B, Ribes Lemay D, Abdulkadir A, Bach Cuadra M, et al. An Evaluation of Volume-Based Morphometry for Prediction of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *NeuroImage: Clinical*. 2014 Nov 1;7.
- [8] Tauhid S, Neema M, Healy B, Weiner H. MRI phenotypes based on cerebral lesions and atrophy in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014 Nov 1;346.
- [9] Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2021 May 6];11(12):1082-92. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442212702302>.
- [10] Wattjes M, Steenwijk M, Stangel M. MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update. *Clinical neuroradiology*. 2015 Jul 23;25.
- [11] Vrenken H, Jenkinson M, Horsfield MA, Battaglini M, van Schijndel RA, Rostrup E, et al. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2021 May 6];260(10):2458-71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6762-5>.
- [12] Fast robust automated brain extraction - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12391568/>.
- [13] Shattuck DW, Sandor-Leahy SR, Schaper KA, Rottenberg DA, Leahy RM. Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model. *Neuroimage*. 2001 May;13(5):856-76.
- [14] MRI Segmentation of the Human Brain: Challenges, Methods, and Applications [Internet]. [cited 2021 May 6]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cm/mm/2015/450341/>.
- [15] Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2001 Jan;20(1):45-57.
- [16] Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Mat-

- thews PM, Federico A, et al. Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis. *NeuroImage* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2021 May 6];17(1):479-89. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902910402>.
- [17] FreeSurfer - ScienceDirect [Internet]. [cited 2021 May 6]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811912000389?via%3Dihub>.
- [18] Anderson VM, Fox NC, Miller DH. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [Internet]. 2006 [cited 2021 May 6];23(5):605-18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmri.20550>.
- [19] Geremia E, Clatz O, Menze BH, Konukoglu E, Criminisi A, Ayache N. Spatial decision forests for MS lesion segmentation in multi-channel magnetic resonance images. *NeuroImage* [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2021 May 6];57(2):378-90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911003740>.
- [20] Khayati R, Vafadust M, Towhidkhal F, Nabavi M. Fully automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images using adaptive mixtures method and Markov random field model. *Comput Biol Med*. 2008 Mar;38(3):379-90.
- [21] Lao Z, Shen D, Liu D, Jawad AF, Melhem ER, Launer LJ, et al. Computer-Assisted Segmentation of White Matter Lesions in 3D MR Images Using Support Vector Machine. *Academic Radiology* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2021 May 6];15(3):300-13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1076633207005831>.
- [22] Steenwijk MD, Pouwels PJW, Daams M, van Dalen JW, Caan MWA, Richard E, et al. Accurate white matter lesion segmentation by k nearest neighbor classification with tissue type priors (kNN-TTPs). *NeuroImage: Clinical* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 May 6];3:462-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158213001332>.
- [23] Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förschler A, Berthele A, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2021 May 6];59(4):3774-83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911013139>.
- [24] Jain S, Sima DM, Ribbens A, Cambron M, Maertens A, Van Hecke W, et al. Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *NeuroImage: Clinical* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 May 6];8:367-75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158215000959>.
- [25] Shiee N, Bazin P-L, Ozturk A, Reich DS, Calabresi PA, Pham DL. A topology-preserving approach to the segmentation of brain images with multiple sclerosis lesions. *NeuroImage* [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2021 May 6];49(2):1524-35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811909009823>.
- [26] Lladó X, Ganiler O, Oliver A, Martí R, Freixenet J, Valls L, et al. Automated detection of multiple sclerosis lesions in serial brain MRI. *Neuroradiology*. 2012 Aug;54(8):787-807.
- [27] Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2021 May 6];ajnr;ajnr.A6649v1. Available from: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A6649>.
- [28] Gabelic T, Ramasamy DP, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kennedy C, Melia R, et al. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Jan;35(1):106-12.
- [29] Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of Multiple Sclerosis: Role in Neurotherapeutics. *NeuroRX* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2021 May 6];2(2):277-303. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1545534306700773>.
- [30] Lubin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revision. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
- [31] Filippi M, Rocca MA. MR Imaging of Gray Matter Involvement in Multiple Sclerosis: Implications for Understanding Disease Pathophysiology and Monitoring Treatment Efficacy. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2021 May 6];31(7):1171-7. Available from: <http://www.ajnr.org/content/31/7/1171>.
- [32] Inglese M, Grossman RI, Filippi M. Magnetic Resonance Imaging Monitoring of Multiple Sclerosis Lesion Evolution. *Journal of Neuroimaging* [Internet]. 2005 [cited 2021 May 7];15(s4):225-29S. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/1051228405282243>.
- [33] Radue E, Bendfeldt K, Mueller-Lenke N, Magon S, Sprenger T. Brain atrophy: An in-vivo measure of disease activity in multiple sclerosis. *Swiss medical weekly*. 2013 Dec 1;143:w13887.
- [34] Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Gallo P. Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2021 May

- 7];11(3):425-32. Available from: <https://doi.org/10.1586/ern.10.155>.
- [35] Correlations between MRI and Information Processing Speed in MS: A Meta-Analysis [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/msi/2014/975803/>.
- [36] Benedict RHB, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011 May 10;7(6):332-42.
- [37] Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2021 May 7];5(2):158-70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442206703490>.
- [38] Filippi M, Rocca MA. Preventing brain atrophy should be the gold standard of effective therapy in MS (after the first year of treatment): No. *Mult Scler*. 2013 Jul;19(8):1005-6.
- [39] Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):158-64.
- [40] Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes | *Brain* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/127/5/1101/303064>.
- [41] Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLOS ONE* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 7];9(3):e90509. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090509>.
- [42] Lin X, Blumhardt LD, Constantinescu CS. The relationship of brain and cervical cord volume to disability in clinical subtypes of multiple sclerosis: a three-dimensional MRI study. *Acta Neurol Scand*. 2003 Dec;108(6):401-6.
- [43] A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/12639726?pa=g5H7kob7wNG%2F0Pzgx%2F3%2BwBGqsp%2FH1xnFgsCAKIH45JOAEASEsf6hx%2By7aax3fgKb43mU9jD%2B1DtnxY47OmyyBA%3D%3D>.
- [44] Stefano ND, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, Luca MD, Bartolozzi ML, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: Relevance to white matter changes and disability. *Neurology* [Internet]. 2003 Apr 8 [cited 2021 May 7];60(7):1157–62. Available from: <https://n.neurology.org/content/60/7/1157>.
- [45] Rovaris M, Agosta F, Sormani MP, Inglese M, Martinelli V, Comi G, et al. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: A medium-term follow-up study. *Brain : a journal of neurology*. 2003 Nov 1;126:2323-32.
- [46] Regional Brain Atrophy Evolves Differently in Patients with Multiple Sclerosis According to Clinical Phenotype | *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: <http://www.ajnr.org/content/26/2/341>.
- [47] Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology*. 2000 Mar;214(3):665-70.
- [48] Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Duda JT, Simon J. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. *Mult Scler*. 2000 Dec;6(6):365-72.
- [49] Adams HP, Koziol JA. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1242-3.
- [50] Two-year follow-up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis - G T Ingle, V L Stevenson, D H Miller, S M Leary, M Rovaris, F Barkhof, B Brochet, V Dousset, M Filippi, X Montalban, N F Kalkers, C H Polman, A Rovira, A J Thompson, 2002 [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/1352458502ms778oa>.
- [51] Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, Thompson AJ. Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. *Brain* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2021 May 7];126(11):2528–36. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awg261>.
- [52] MRI and cognition in multiple sclerosis | SpringerLink [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-010-0367-5>.
- [53] Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O’Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. Clinical Relevance of Brain Volume Measures in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* [Internet]. [cited 2021 Apr 4];28(2):147–56. Available from: [https://www.academia.edu/11135377/Clinical\\_Relevance\\_of\\_Brain\\_Volume\\_Measures\\_in\\_Multiple\\_Sclerosis](https://www.academia.edu/11135377/Clinical_Relevance_of_Brain_Volume_Measures_in_Multiple_Sclerosis).
- [54] Lavery A, Verhey L, Waldman A. Outcome Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Capturing Disability and Disease Progression in Clinical Trials. *Multiple sclerosis international*. 2014 May 4;2014:262350.

- [55] Morgan CJ, Ranjan A, Aban IB, Cutter GR. The magnetic resonance imaging "rule of five": predicting the occurrence of relapse. *Mult Scler*. 2013 Nov;19(13):1760-4.
- [56] Giorgio A, Stromillo ML, Bartolozzi ML, Rossi F, Battaglini M, De Leucio A, et al. Relevance of hypointense brain MRI lesions for long-term worsening of clinical disability in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):214-9.
- [57] Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):808-17.
- [58] Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1082-91.
- [59] Nelson F, Datta S, Garcia N, Rozario NL, Perez F, Cutter G, et al. Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Sep;17(9):1122-9.
- [60] Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment - SD Roosendaal, B Moraal, PJW Pouwels, H Vrenken, JA Castelijns, F Barkhof, JGG Geurts, 2009 [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458509102907>.
- [61] Mike A, Glanz BI, Hildenbrand P, Meier D, Bolden K, Liguori M, et al. Identification and Clinical Impact of Multiple Sclerosis Cortical Lesions as Assessed by Routine 3T MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2021 May 7];32(3):515-21. Available from: <http://www.ajnr.org/content/32/3/515>.
- [62] Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1144-50.
- [63] Papadopoulou A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1290-6.
- [64] Arnold DL, Li D, Hohol M, Chakraborty S, Chankowsky J, Alikhani K, et al. Evolving role of MRI in optimizing the treatment of multiple sclerosis: Canadian Consensus recommendations. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2015 Dec;1:2055217315589775.
- [65] Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013 May;40(3):307-23.
- [66] Rocca MA, Anzalone N, Falini A, Filippi M. Contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Radiol Med*. 2013 Mar;118(2):251-64.
- [67] Hellenic Ministry of Health/Scientific Research Group for Multiple Sclerosis. Available from <https://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-draseis-gia-thn-ygeia/kwdikopoihseis/therapeytika-prwtokollasyntagografhshs/diagnwstika-kai-therapeytika-prwtokollasyntagografhshs/5414-diagnwstika-kai-therapeytika-prwtokollasyntagografhshs-neurologikwn-noshmatwn>.
- [68] Traboulsee A, Li D. Addressing concerns regarding the use of gadolinium in a standardized MRI protocol for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*. 2016 Dec;37(12):E82.
- [69] MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology*. 2015 Oct;11(10):597-606.
- [70] Riley C, Azevedo C, Bailey M, Pelletier D. Clinical applications of imaging disease burden in multiple sclerosis: MRI and advanced imaging techniques. *Expert Rev Neurother*. 2012 Mar;12(3):323-33.
- [71] Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, De Angelis F, Barletta V, Pozzilli C. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Apr;20(5):566-76.
- [72] De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O'Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014 Feb;28(2):147-56.
- [73] Zivadinov R, Bagnato F, Nasuelli D, Bastianello S, Bratina A, Locatelli L, et al. Short-term brain atrophy changes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004 Aug 30;223(2):185-93.
- [74] Paolillo A, Pozzilli C, Giugni E, Tomassini V, Gasperini C, Fiorelli M, et al. A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with Interferon-beta. *Eur J Neurol*. 2002 Nov;9(6):645-55.
- [75] Turner B, Lin X, Calmon G, Roberts N, Blumhardt LD. Cerebral atrophy and disability in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis over four years. *Mult Scler*. 2003 Feb;9(1):21-7.
- [76] Chard DT, Griffin CM, Parker GJM, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis.

- Brain [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2021 May 7];125(2):327-37. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awf025>.
- [77] Sailer M, Fischl B, Salat D, Tempelmann C, Schönfeld MA, Busa E, et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. Brain [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2021 May 7];126(8):1734-44. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awg175>.
- [78] Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Ramió-Torrentà L, Miller DH, Thompson AJ. Grey and white matter atrophy in early clinical stages of primary progressive multiple sclerosis. NeuroImage [Internet]. 2004 May 1 [cited 2021 May 7];22(1):353-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811904001016>.
- [79] Luks TL, Goodkin DE, Nelson SJ, Majumdar S, Bacchetti P, Portnoy D, et al. A longitudinal study of ventricular volume in early relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2000 Oct;6(5):332-7.
- [80] Dalton C, Brex P, Jenkins R, Fox N, Miszkief K, Crum W, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2002 Aug [cited 2021 May 7];73(2):141-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1737988/>.
- [81] Rudick RA, Fisher E. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. :8.
- [82] Gasperini C, Paolillo A, Giugni E, Galgani S, Bagnato F, Mainero C, et al. MRI brain volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2002 Apr 1;8:119-23.
- [83] Paolillo A, Piattella MC, Pantano P, Di Legge S, Caramia F, Russo P, et al. The Relationship between inflammation and atrophy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. J Neurol [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2021 May 7];251(4):432-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0349-8>.
- [84] The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis – Italian Ministry of Health [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/the-effect-of-interferon-beta-1b-treatment-on-mri-measures-of-cer>.
- [85] Losseff NA, Wang L, Lai HM, Yoo DS, Gawne-Cain ML, McDonald WI, et al. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis A serial MRI study. Brain [Internet]. 1996 Dec 1 [cited 2021 May 7];119(6):2009-19. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/119.6.2009>.
- [86] Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Wolinsky JS, Filippi M, European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. Brain. 2001 Sep;124(Pt 9):1803-12.
- [87] Chard D, Brex P, Ciccarelli O, Griffin C, Parker G, Dalton C, et al. The longitudinal relation between brain lesion load and atrophy in multiple sclerosis: a 14 year follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2003 Nov [cited 2021 May 7];74(11):1551-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1738226/>.
- [88] Inglese M, Mancardi GL, Pagani E, Rocca MA, Murialdo A, Saccardi R, et al. Brain tissue loss occurs after suppression of enhancement in patients with multiple sclerosis treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Apr;75(4):643-4.
- [89] Sharma J, Sanfilippo MP, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Bakshi R. Whole-Brain Atrophy in Multiple Sclerosis Measured by Automated versus Semiautomated MR Imaging Segmentation. American Journal of Neuroradiology [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2021 May 7];25(6):985-96. Available from: <http://www.ajnr.org/content/25/6/985>.
- [90] Chard DT, Parker GJM, Griffin CMB, Thompson AJ, Miller DH. The reproducibility and sensitivity of brain tissue volume measurements derived from an SPM-based segmentation methodology. J Magn Reson Imaging. 2002 Mar;15(3):259-67.
- [91] Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004 Oct 23;364(9444):1489-96.
- [92] Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P, Fisher E, Rudick RA, Kooijmans M, et al. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a. Neurology. 2005 Jan 25;64(2):236-40.
- [93] Fisher E, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Miller D, Weinstock-Guttman B, et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2000 Dec;6(6):373-7.

δραστηριότητες  
συνεδριακά  
βιβλία

In Memoriam...

ημερίδες  
νευρολογικά  
νεα  
ενημέρωση

## Χαρίλαος Ε. Μικρόπουλος, In memoriam



Ο Χαρίλαος Ε. Μικρόπουλος, γεννήθηκε στις 30/1/1928 στην Αθήνα, στην Καλλιθέα, από γονείς που ήρθαν στην Ελλάδα από τον Πό-ντο και την Κωνσταντινούπολη.

Έλαβε τη σχολική του εκπαίδευση από το 1933 έως το 1945 και αποφοίτησε από το Γυμνάσιο του Ελληνικού Εκπαιδευτηρίου Παναγιωτόπουλου-Ελευθεριάδου («Λίαν Κα-λώς»).

Φοίτησε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών από το 1945 έως το 1952. Έλαβε άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος από το 1953 και άσκησε την ιατρική έως το 2016, εγγεγραμμένος στον Ιατρικό Σύλλογο Αθηνών.

Ειδικεύτηκε στη Νευρολογία-Ψυχιατρική στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο υπό τον Καθ. Γ. Παμπούκη από το 1953 έως το 1956, οπότε και έλαβε τον τίτλο ειδικότητας Νευρολόγου-Ψυ-χιάτρου.

Μετέβη στις ΗΠΑ το 1956 ως υπότροφος του προγράμματος Fulbright. Μετεκπαιδεύτηκε στη Νευρολογία στο Montefiore Hospital and Medical Center του Albert Einstein College of Medicine της Νέας Υόρκης από το 1956 έως το 1958, με ταυτόχρονη υπηρεσία στο Νευροχειρουργικό (υπό τον L. Davidoff),

Φυσιοθεραπευτικό, Ηλεκτροεγκεφαλογραφικό, Ηλεκτρομυογραφικό, Νευροοφθαλμολογικό και Νευροακτινολογικό τμήμα, με ταυτόχρονη παρακολούθηση μετεκπαιδευτικών ηλεκτροεγκεφαλογρα-φικών μαθημάτων στο Πανεπιστήμιο Columbia.

Το 1958 και 1959 μετεκπαιδεύτηκε στην Ψυχιατρική στο κρατικό ψυχιατρικό νοσοκομείο Creedmoor της Νέας Υόρκης, με ταυτόχρονη εργασία στο παιδιατρικό ψυχιατρικό τμήμα του νοσοκομείου και πα-ρακολούθηση μαθημάτων του Αμερικανικού Ινστιτούτου Ψυχαναλύσεως στην ψυχιατρική θεραπεία του παιδιού, στην ομαδική Ψυχοδυναμική και Ψυχανάλυση, και στη μελέτη επί της Ιστορίας της Ψυχα-νάλυσης.

Στη συνέχεια διατέλεσε για 6 μήνες ως Fellow του Montreal Neurological Institute κυρίως στο τμήμα Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας και Ηλεκτρομυογραφίας υπό τον Η. Jasper, καθώς και στα εξωτερικά νευ-ρολογικά ιατρεία και το Ειδικό Ιατρείο Επιληπτικών Ασθενών, σε συνεργασία με τους W. Penfield και T. Rasmussen.



Επέστρεψε στην Αθήνα το 1960. Από το 1961 διατέλεσε επιμελητής Νευρολόγος-Ψυχίατρος και Ηλεκτροεγκεφαλογραφιστής του Ελληνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου στο Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας», και από το 1966 έως το 1988 κατείχε τον τίτλο του Διευθυντή του τμήματος, συνεργαζόμενος στενά με τον νευροχειρουργό Ι. Ταπτά, με τον οποίο εκδώσαν το βιβλίο «Κεφαλαλγίαι – Νευραλγίαι, Κρανιοπροσωπικά Άλγη» το 1967, ένα σημαντικό έργο για την εποχή του. Για πολλά χρόνια διατέλεσε σύμβουλος σε θέματα νευρολογίας και ψυχιατρικής της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και της Παιδιατρικής Κλινικής Δαβάκη, καθώς και σε άλλες κλινικές.

Από το 1960 έως το 2016 άσκησε επίσης ιδιωτικά τις ειδικότητες της Νευρολογίας και της Ψυχιατρικής, διατηρώντας και Εργαστήριο Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας, Ηλεκτρομυογραφίας και Οπτικών Προκλήτων Δυναμικών, στο οποίο διενεργήθηκαν πολλές χιλιάδες τέτοιες εξετάσεις.

Το 1963 ανακηρύχθηκε αριστούχος Διδάκτωρ του Πανεπιστημίου Αθηνών με βάση τη διατριβή του «Όγκοι της Τρίτης Κοιλίας του Εγκεφάλου». Μεγάλο μέρος του υλικού προέκυψε από τη συνεργασία του με τον νευροχειρουργό L. Davidoff.

Από το 1975 έως το 1985 παρακολούθησε πολλαπλά βραχείας διάρκειας μετεκπαιδευτικά σεμινάρια στην ηλεκτρομυογραφία σε νευρολογικές κλινικές της Mayo Clinic, Montreal Neurological Institute, Vancouver General Hospital, Queen Square Hospital, Walton Hospital.

Από το 1958 διατέλεσε μέλος της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας και το 1959 της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Ένωσης, και αργότερα της Ελληνικής Εταιρίας Νευρολογίας και Ψυχιατρικής, της Ελληνικής Εταιρίας Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας και της Ελληνικής Εταιρίας Κεφαλαλγίας. Επίσης, ήταν μέλος του Royal Society of Medicine του Λονδίνου.

Πλέον τιμητική ήταν η παρουσία του ως μέλος της Διεθνούς Ομάδας Έρευνας της Ημικρανίας και των Κεφαλαλγιών της Παγκόσμιας Νευρολογικής Ένωσης (Migraine and Headache Research Group, WFN), που προέκυψε από τη στενή του συνεργασία με τον Α. Friedman, με τον οποίο το 1958 δημοσίευσαν ένα ιδιαίτερα σημαντικό άρθρο περί Αθροιστικών Κεφαλαλγιών στο περιοδικό Neurology (Cluster Headaches, A. P. Friedman, H. E. Mikropoulos, Neurology, Vol. 8, No. 9, September 1958), βάσει μελέτης την οποία ο ίδιος παρουσίασε στο ετήσιο συνέδριο της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας το 1958.

Έλαβε μέρος σε εκατοντάδες διεθνή και ελληνικά συνέδρια και σεμινάρια από το 1956, ενώ διατέλεσε προεδρεύων και ομιλητής σε δεκάδες περιπτώσεις, κυρίως σε θέματα Κεφαλαλγίας, Επιληψίας και Ηλεκτροφυσιολογίας. Επιπλέον, συμμετείχε στη συγγραφή πολλών άρθρων για περιοδικά και βιβλία.

Εφαπτόμενος στενά με το ακαδημαϊκό περιβάλλον της Νευρολογίας, κυρίως, στην Ελλάδα, προσέφερε για 64 συναπτά έτη (1952-2016) τις ευρέως φάσματος αλληλά και ιδιαίτερης εξειδίκευσης γνώσεις του σε χιλιάδες βρέφη, παιδιά και ενήλικες κάθε ηλικίας, που έπασχαν από ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών παθήσεων. Οι παλαιότεροι εναπομείναντες της γενεάς του, καθώς και αυτοί της επόμενης, τον θυμούνται από την τακτική του παρουσία στα συνέδρια και την ακόρεστη επιθυμία του για συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση.

Απεβίωσε κατ' οίκον στις 9/4/2021.

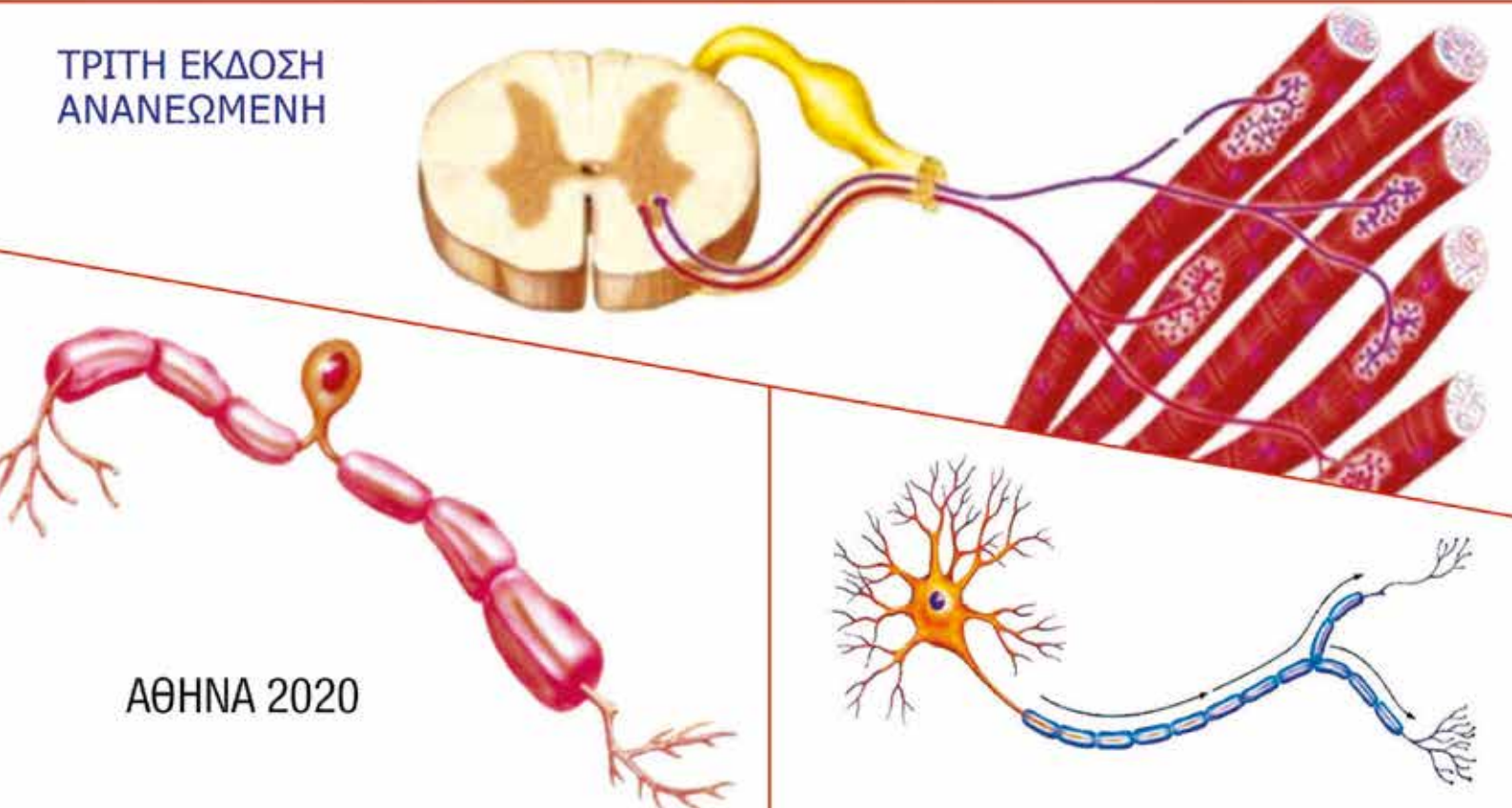
ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΣΤΑΜΠΟΥΛΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

# ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ

παθήσεις  
περιφερικού νευρικού  
συστήματος

ΤΡΙΤΗ ΕΚΔΟΣΗ  
ΑΝΑΝΕΩΜΕΝΗ



ΑΘΗΝΑ 2020

δραστηριότητες  
συνεδριακά  
βιβλία

Εκπαιδευτικές Δράσεις της ΕΝΕ

ημερίδες  
νευρολογικά  
νεα  
ενημέρωση

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ 2021-2022

- ❖ **30 Οκτωβρίου 2021: «Η Ιατρική της Ακριβείας και η Γενετική στις Κινητικές Διαταραχές»,** Μονοήμερο Σεμινάριο
- ❖ **20 Νοεμβρίου 2021: «Βιοδείκτες στη διάγνωση των Ανοϊκών Συνδρόμων»,** Webinar
- ❖ **4 Δεκεμβρίου 2021: «Ιατρική βασισμένη στην τεκμηρίωση: Από τη θεωρία στην πράξη»,** Ημερίδα, Αθήνα
- ❖ **29-30 Ιανουαρίου 2022: «Γενετικός Έλεγχος στα Νευρολογικά Νοσήματα-Θεραπεύσιμα Νευρογενετικά Νοσήματα»,** Διημερίδα, Αθήνα
- ❖ **26-27 Φεβρουαρίου 2022: «Κεφαλαλγίες»,** Διημερίδα, Ηράκλειο Κρήτης
- ❖ **19-20 Μαρτίου 2022: «Απομυελινωτικά Νοσήματα σε όψιμη ηλικία»,** Διημερίδα, Θεσσαλονίκη
- ❖ **9 Απριλίου 2022: «Νεότερες διαγνωστικές και θεραπευτικές εξελίξεις στο χώρο των Νευρομυϊκών Νοσημάτων»,** Μονοήμερο Σεμινάριο, Πάτρα
- ❖ **14 Μαΐου 2022: «Πρακτική διαχείριση των ασθενών με Άνοια στην καθημερινότητα»,** Μονοήμερο Σεμινάριο, Αθήνα
- ❖ **16-19 Ιουνίου 2022: 33° Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας,** Ηράκλειο Κρήτης

δραστηριότητες  
συνεδριακά  
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες  
νευρολογικά  
νεα  
ενημέρωση

# Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

## 2021 - 2022

- ❖ **13-15 Οκτωβρίου 2021: 37<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis**, Διαδικτυακό
- ❖ **9-12 Νοεμβρίου 2021: 6<sup>th</sup> Nasche/UEMS Scientific Meeting – New Frontiers in Open Innovation**, Αθήνα
- ❖ **11-14 Νοεμβρίου 2021: 9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων**, Θεσσαλονίκη
- ❖ **9-11 Δεκεμβρίου 2021: 7<sup>th</sup> ENEA Workshop: Cushing's Disease**, Dubrovnik, Croatia
- ❖ **16-19 Δεκεμβρίου 2021: 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας, Υβριδικό**, Θεσσαλονίκη
- ❖ **24-27 Φεβρουαρίου 2022: WCN 2022**, Kuala Lumpur, Malaysia
- ❖ **13-18 Μαρτίου 2022: XVII World Congress of Neurosurgery WFNS**, Bogota, Colombia
- ❖ **24-27 Μαρτίου 2022: 16<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Neurology (CONy)**, London UK
- ❖ **2-8 Απριλίου 2022: AAN Annual Meeting**, Seattle, UK
- ❖ **4-6 Μαΐου 2022: 8<sup>th</sup> European Stroke Organisation Conference (ESOC)**, Lyon, France
- ❖ **16-19 Ιουνίου 2022: 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας**, Ηράκλειο Κρήτης
- ❖ **25-28 Ιουνίου 2022: 8<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology**, Vienna, Austria
- ❖ **9-13 Ιουλίου 2022: 14<sup>th</sup> European Epilepsy Congress**, Geneva, Switzerland