

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

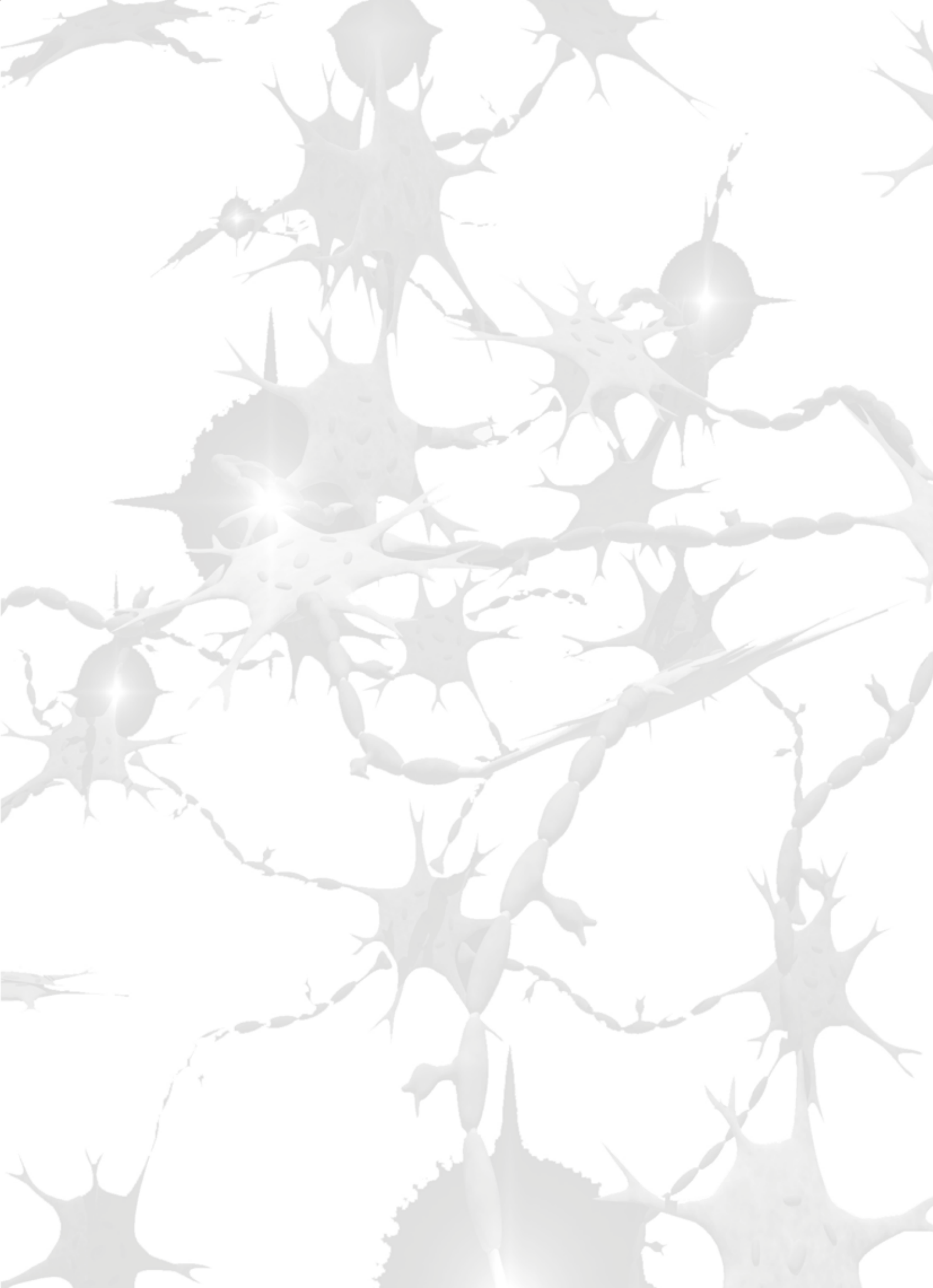
ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Τόμος 31 - Τεύχος 5

Vol. 31 - Issue 5

ΑΡΘΡΑ / ARTICLES

- CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS AFTER COVID-19 VACCINATION. CASE REPORT
- THALAMIC INFARCT AND THE EYES: A CASE SERIES
- EFFECTS OF ALCOHOL ON THE FETAL BRAIN. A BRIEF REVIEW OF PATHOPHYSIOLOGIC MECHANISMS AND STRUCTURAL LESIONS
- ΛΟΓΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΓΕΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ PARKINSON: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΑΣΗΣ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ FOR HEALTH AE / REASONS FOR DISCONTINUATION OF LEVODOPA-CARBIDOPA INTESTINAL GEL INFUSION THERAPY OF PATIENTS WITH ADVANCED PARKINSON DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE DATABASE FOR HEALTH SA
- ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΚΗΣ ΑΝΤΙΛΗΨΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ ΘΑΛΑΜΙΚΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ / TIME PERCEPTION IMPAIRMENT IN A PATIENT WITH BILATERAL THALAMIC STROKE: A CASE REPORT



Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 31, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2022

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αηκμάνος 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. Γραμματείς: Ν. Γρηγοριάδης
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Θ. Αβραμίδης
Κ. Βουμβουράκης
Ι. Ελλιούη
Κ. Κυλιντράς
Τ. Ντόσκας

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος - Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιάτης
Γ. Δερετζή
Ι. Ελλιούη
Τ. Ντόσκας
Γ. Ρούντολφ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αηκμάνος 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

ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

5

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (EDITORIAL BOARD)

6

ΑΡΘΡΑ

▲ CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS AFTER COVID-19 VACCINATION. CASE REPORT.

Artemios Artemiadis, Antonios Nteveros, Rafaella Theologou, Rodo Chirbaki,
Irena Motkova, Christina Argyropoulou, Pericles Ioannidis, Stefania Kalampokini,
Panagiotis Bargiotas, Panagiotis Zis, Konstantinos Faropoulos,
Georgios Hadjigeorgiou

18

▲ ΘΑΛΑΜΙΚΑ ΕΜΦΡΑΚΤΑ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΚΙΝΗΣΗ: ΣΕΙΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Ελένη Καρανταλή, Δημήτριος Ντάντος, Αγγελική Πρεβεζιάνου,
Πέτρος Αγγελόπουλος, Δημήτριος Κάζης

21

▲ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛ ΣΤΟΝ ΕΜΒΡΥΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟ. ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

Θεοχάρης Χ. Κυζιρίδης

25

▲ ΛΟΓΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΓΕΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ PARKINSON: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΑΣΗΣ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ FOR HEALTH AE

Ευθυμία Ευθυμιοπούλου, Αλέξανδρος Ι. Αντώνογλου, Βλέρτα Λουρο, Αναστασία Μπουγέα

34

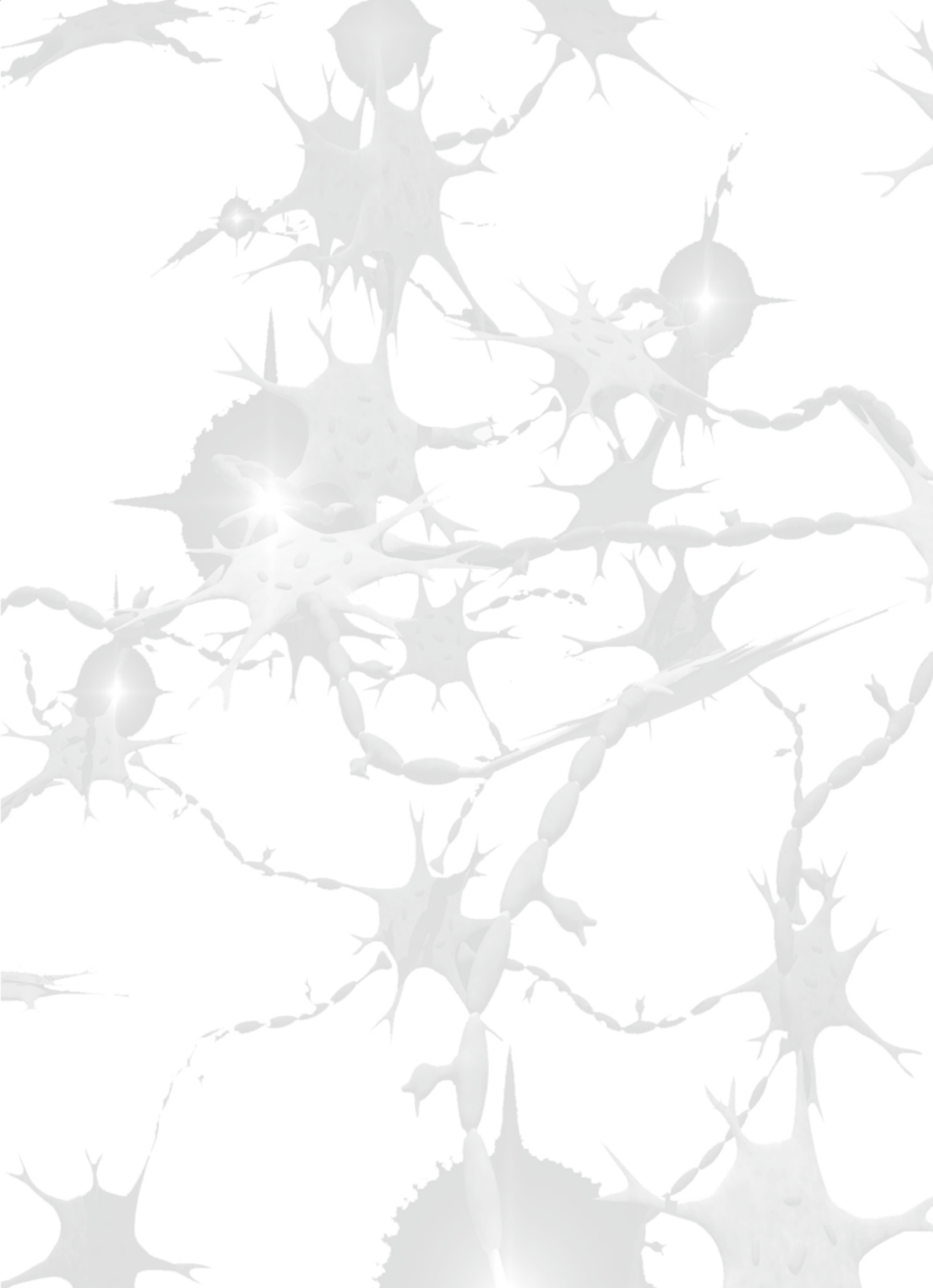
▲ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΚΗΣ ΑΝΤΙΛΗΨΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ ΘΑΛΑΜΙΚΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γεώργιος Ευσταθίου, Κωνσταντίνος Ντασόπουλος, Αιμίλιος Γκαντζιός,
Θεόδωρος Αβραμίδης

40

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

84



Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

Volume 31:5 September - October 2022

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.lyhnia.com

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

EDITORIAL

5

EDITORIAL BOARD

11

ARTICLES

▲ CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS AFTER COVID-19 VACCINATION. CASE REPORT

Artemios Artemiadis, Antonios Nteveros, Rafaella Theologou, Rodo Chirbaki, Irena Motkova, Christina Argyropoulou, Pericles Ioannidis, Stefania Kalampokini, Panagiotis Bargiotas, Panagiotis Zis, Konstantinos Faropoulos, Georgios Hadjigeorgiou

18

▲ THALAMIC INFARCT AND THE EYES: A CASE SERIES

Eleni Karantali, Dimitrios Ntontos, Angeliki Prevezianou, Petros Angelopoulos, Dimitrios Kazis

21

▲ EFFECTS OF ALCOHOL ON THE FETAL BRAIN. A BRIEF REVIEW OF PATHOPHYSIOLOGIC MECHANISMS AND STRUCTURAL LESIONS

Theocharis Chr. Kyziridis

25

▲ REASONS FOR DISCONTINUATION OF LEVODOPA-CARBIDOPA INTESTINAL GEL INFUSION THERAPY OF PATIENTS WITH ADVANCED PARKINSON DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE DATABASE FOR HEALTH SA

Efthimia Efthimiopoulou, Alexandros I. Antonoglou, Blerta Loupo, Anastasia Bougea

34

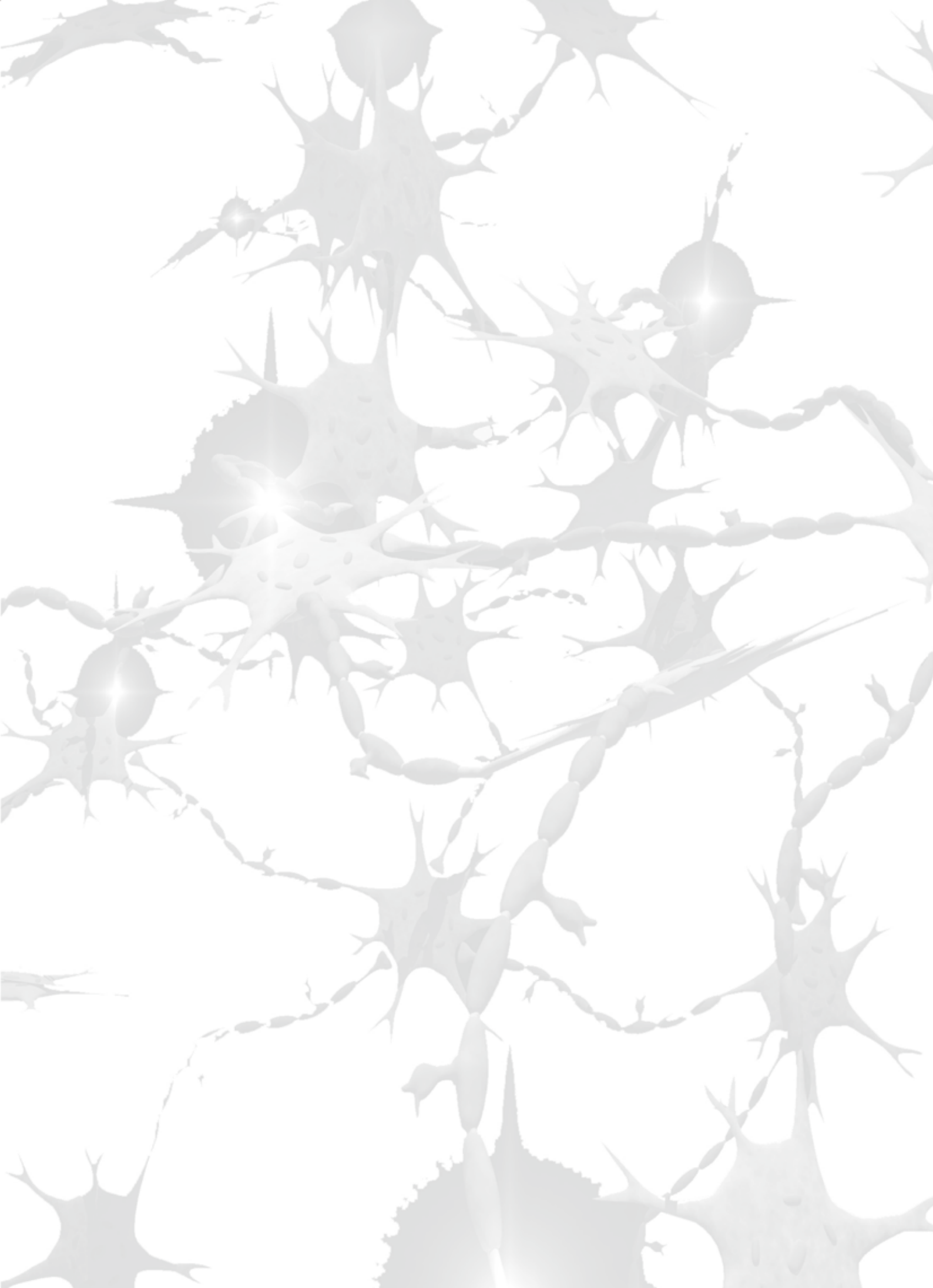
▲ TIME PERCEPTION IMPAIRMENT IN A PATIENT WITH BILATERAL THALAMIC STROKE: A CASE REPORT

Georgios Efstathiou, Konstantinos Ntasopoulos, Aimilios Gkantzos, Theodoros Avramidis

40

NEWS

84



In this issue of *Archives of Clinical Neurology* we are pleased to present a collection of 5 interesting articles.

In the article by Karantali et al., 4 patients are described, reminding us that paramedian thalamic infarcts may present by a clinical picture dominated by oculomotor symptoms. However, another important consequence of paramedian infarcts is cognitive decline and, in the article by Efstathiou et al., a patient with bilateral paramedian thalamic infarction is reported, who, following an initial 24h period of somnolence, developed a cognitive disorder characterized by an almost isolated disturbance in time perception, an entity not adequately studied so far due to its rarity.

In the article by Artemiadis et al., 2 patients with cerebral venous thrombosis are described, following ChAdOx1 nCov-19 vaccination. The 1st developed thrombosis of right transverse and sigmoid sinuses with resulting intraparenchymal parieto-occipital hemorrhage and the 2nd developed thrombosis of the superior sagittal, transverse sinuses and left sigmoid sinus with resulting subarachnoid hemorrhage. The authors suggest that, in the appropriate clinical setting, neurologists should always suspect cerebral venous thrombosis in ChAdOx-vaccinated patients, even in the absence of thrombocytopenia or prothrombotic risk factors.

The article of Kyziridis T, offers as an excellent narrative review of the pathophysiological, and biochemical mechanisms and structural changes related to the toxic effects of alcohol on the fetal brain.

In the article by Efthimiopoulou et al., the reasons of discontinuation of L-dopa-carbidopa intestinal infusion in advanced Parkinson's disease are studied and, the results of this study suggest that the most significant factors of discontinuation are psychological (anxiety, depression and social stigma).

We would like to thank all authors who contributed to this issue. We would also like to thank the reviewers for their effort and time they have dedicated in order to improve the quality of the published articles.

George P. Paraskevas

Professor of Neurology and Neuropsychology
National and Kapodistrian University of Athens

Συντακτική Ομάδα (Editorial Board)

Διευθυντές Σύνταξης

Σ. Γιαννόπουλος (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. Ρούντολφ (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. Θωμαΐδης (Αθήνα, Ελλάδα)

4. Τ. Ντόσκας (Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα)

5. Ε. Σταμπουλής (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. Μήτσιος (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 (Ιαώ Παίδων, Αθήνα)

Κλινική Νευροφυσιολογία

1. Ε. Αναγνώστου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
2. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
3. Ι. Καράκας (Emory University, Atlanta, USA)
4. Β. Κιμισκίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
5. Π. Κοκότης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
6. Α. Κωδούνης (251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα)
7. Α. Μπανάκης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
8. Μ. Παπαδοπούλου (Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής)
9. Χ. Πιπερίδου (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
10. Ε. Σταμπουλής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
11. Δ. Τσίπτσιος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
12. 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)

Επιδημία

1. M. 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. Μητσικώστας (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. Μ. Αρναούτογλου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
2. Ζ.Μ. Κεφαλοπούλου (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)
3. Σ. Κοντσιώτης (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα)
4. Σ. Μποσταντζοπούλου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
5. Μ. Πολίτης (University of Exeter, UK)
6. Μ. Σταμέλου (University of Marburg, Germany)
7. Λ. Στεφανής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

Νευρογενετική

1. Κ. Kleopa (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. Κυθλητηρέας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
10. Π. Μήτσιος (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
11. Ι. Μυλωνάς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
12. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
13. Λ. Στεφανής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
14. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
15. 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. Ε. Αναγνώστου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
2. Ι. Ευδοκίμιδης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

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

Νευροψυχολογία – Νευροψυχιατρική

1. Γ. Δελατόλιας (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. Ρομπάκνς (Mounti Sinai, New York, USA)
7. Μ. Συγγελάκνς (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Νευροακτινολογία και Νευροπερηχογραφία

1. Μ. Rubiera (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
2. Μ. Rubin (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
3. Ν. Αρτέμνς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Κ. Βαδικόλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
5. Α. Βαλαβάννς (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
6. Ν. Βλαϊκίδνς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
7. Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
8. Ι. Ηλιόπουλος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
9. Θ. Καραπαναγιωτίδνς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
10. Α. Κατσάνος (McMaster University, Hamilton, Canada)
11. Σ. Κόηλιας (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. Πολίτνς (University of Exeter, UK)
16. Θ. Τέγος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
17. Γ. Τσιβγούηλνς (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. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

Ιατρική του Ύπνου

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

Διεθνής Εκπροσώπηση

1. Π. Ζης (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)

Tsvigoulis 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. Tsigvoulis 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. Anagnostou E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
2. Bonakis A (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
3. Chroni E (University of Patras, Patras, Greece)
4. Karakis I (Emory University, Atlanta, USA)
5. Kimiskidis V (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
6. Kodounis A (251 Air Force General Hospital, Athens, Greece)
7. Kokotis P (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
8. Papadopoulou M (University of West Attica)
9. Piperidou H (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
10. Stamboulis E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
11. Tsiptsios D (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
12. 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. Skarmeas 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. Arnaoutoglou M (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Bostantjopoulou S (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Kefalopoulou Z-M (University of Patras, Greece)
4. Konitsiotis S (University of Ioannina, Greece)
5. Politis M (University of Exeter, UK)
6. Stamelou M (University of Marburg, Germany)
7. 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. Milonas I (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
8. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
9. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
10. Stefanis L (National & Kapodistrian University of Athens, Greece)
11. Tsigvoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
12. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
13. Varelas P (Albany Medical College, Albany, USA)
14. Voumvourakis K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
15. 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. Parissis 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. Anagnostou E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
2. Evdokimidis I (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
3. 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

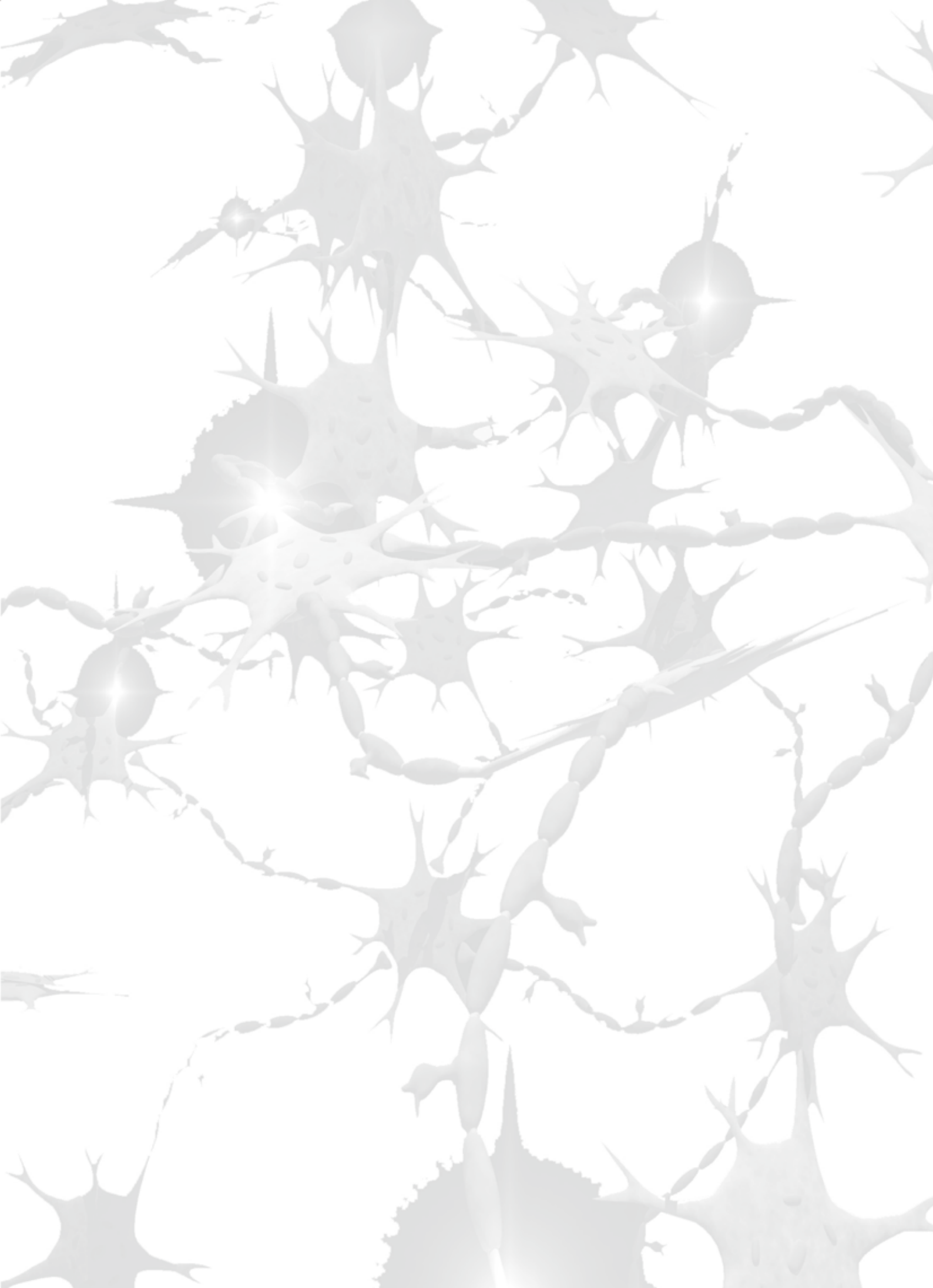
1. Paladini A. (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G. (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

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

CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS AFTER COVID-19 VACCINATION. CASE REPORT.

Artemios Artemiadis¹, Antonios Nteveros¹, Rafaella Theologou¹, Rodo Chirbakia, Irena Motkova¹, Christina Argyropoulou¹, Pericles Ioannidis¹, Stefania Kalampokini¹, Panagiotis Bargiotas¹, Panagiotis Zis¹, Konstantinos Faropoulos^{2*}, Georgios Hadjigeorgiou^{1*}.

¹ Neurology Department, Medical School, University of Cyprus, Palaioi Dromos Lefkosias Lemesou, 215/6, 2029, Aglantzia, Nicosia, Cyprus

² Neurosurgery Department, Nicosia General Hospital, Palaioi Dromos Lefkosias Lemesou, 215/6, 2029, Aglantzia, Nicosia, Cyprus

* These authors share equally last authorship

Abstract

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is a rare complication in recipients of the adenovirus-vectored coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine ChAdOx1 nCov-19 (Vaxzevria®; AstraZeneca®). So far, the majority of CVST cases after ChAdOx1 were women under 60 years old with predisposing prothrombotic risk factors presenting with thrombocytopenia in the context of vaccine-induced immune thrombotic thrombopenia (VITT) syndrome. Non-VITT CVST cases are extremely rare. In this report we present two CVST cases, one 59-year-old male and one 71-year-old female, with no previous risk factors or evidence of VITT syndrome that were successfully treated with low-molecular weight heparin. Clinical research findings on the matter and pathogenic mechanisms are briefly discussed. Although definite causality remains to be proven, clinicians should be suspicious of CVST in recipients of ChAdOx1 even in the absence of thrombocytopenia or prothrombotic risk factors.

Key words: cerebral venous sinus thrombosis; ChAdOx1; Vaxzevria®; vaccine-induced immune thrombotic thrombopenia

Introduction

Up to the end of August 2021, the cumulative number of COVID-19 cases reported globally was 216 million and the cumulative number of deaths was just under 4.5 million [1]. On 29th of January 2021, the European Medicines Agency (EMA) authorised use of Vaxzevria® (AZD1222, ChAdOx1 nCoV-19) throughout the European Union. The vaccine uses a modified simian adenovirus to deliver the SARS-COV-2 spike glycoprotein into human cells [2]. While the vaccine prevents severe course and death from COVID-19 and mainly causes minor adverse effects, rare cases of thrombosis have been reported, including cerebral venous sinus thrombosis (CVST) especially in women under 55 years old [3]. More specifically, among 281,264 people who received ChAdOx1 in Denmark and Norway an excess of 2.5 (0.9 to 5.2) CVST events per 100,000 vaccinations were found [4]. However, EMA concluded that the vaccine efficacy against COVID-19 infection outweighs the rare risk of blood clots' events [3].

Among CVST cases after ChAdOx1 vaccination (i.e. 169 cases per 34 million people up to April 4 2021), the majority was women (i.e. up to 77.8%) under 60 years old (i.e. 80%) diagnosed with the newly recognised vaccine-induced immune thrombotic thrombopenia (VITT) syndrome [5,6]. VITT clinically resembles autoimmune heparin-induced thrombo-

cytopenia (HIT) and is caused by activating platelet factor 4 (PF4) antibodies on the platelet surface inducing thrombopenia along with organ-specific or disseminated thrombosis [7]. Definite diagnosis is based on recent vaccination history (i.e. 5-30 days before), clinical symptoms and signs of thrombosis, thrombocytopenia (i.e. <150,000/μL), increased blood D-dimers (>4000 μg/L) and positive PF4 antibodies [7,8]. Intravenous immunoglobulin and/or corticosteroids are the mainstay of VITT treatment. As in HIT, low-molecular weight heparin (LMWH) must be avoided except for fondaparinux. However, there are reports of non-VITT-related CVST cases [6,8]. In this case paper, we present two such cases with no previous thrombotic risk factors or diseases.

Cases

Case 1

A 59-year-old male patient was referred to the Neurological Department due to blurred vision since a few hours accompanied by right-sided progressive headache starting one week earlier. His medical history was unremarkable. He received the ChAdOx1 vaccine 15 days prior presentation. Vital signs were within normal limits. On neurological examination left homonymous hemianopsia was found. The remainder of the physical examination was unremarkable. The

patient had a computed tomography (CT) brain scan and angiography and magnetic resonance imaging (MRI) and MR venography (MRV). These revealed intraparenchymal brain haemorrhage in the right parieto-occipital region with surrounding oedema and thrombosis of right transverse and sigmoid cerebral sinuses (Fig. 1). Nasal swab PCR was negative for COVID-19. Blood testing for autoimmune diseases (including PF4 antibodies), infections and thrombophilia were unremarkable. D-dimers and fibrinogen were within normal limits. The patient was diagnosed with cerebral sinuses venous thrombosis after ChAdOx1 vaccination, as no other obvious cause was found. The patient was firstly treated with intravenous mannitol for the cerebral oedema and therapeutic dose of enoxaparin. After a neurosurgical consultation, a non-invasive management was decided. The case was complicated with a lower respiratory infection successfully treated with intravenous ceftriaxone. At discharge the patient was still experiencing left hemianopsia with some improvement in his visual fields. A follow-up CT scan showed partial absorption of the hematoma.

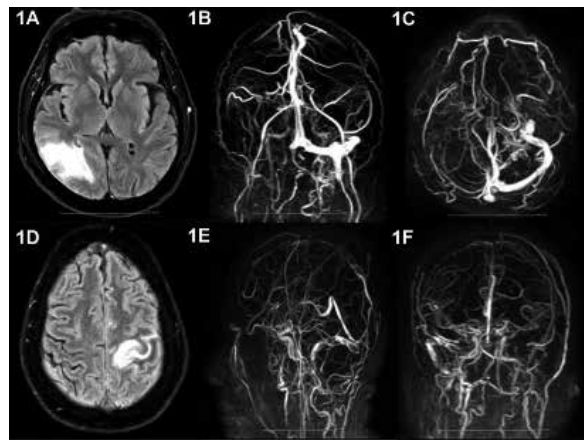
Case 2

A 71-year-old woman presented with right-sided weakness, and speech problems. Further questioning revealed a 10-day history of progressive headache which began few hours after the vaccination with ChAdOX1. Her medical history was unremarkable. Vital signs, on admission, were stable and within normal range. Neurological examination showed right-sided hemiparesis with hemisensory loss and aphasia. Fundoscopic exam was normal. Brain CT and MRI revealed a subarachnoid haemorrhage in the left parietal lobe with mild oedema. Brain MRV demonstrated occlusion of superior sagittal sinus, transverse sinus bilaterally and the left sigmoid sinus (Fig. 1). Nasal swab PCR was negative for COVID-19. Blood tests for autoimmune diseases (including PF4 antibodies), infections and thrombophilia were unremarkable. D-dimers were 8,923 μ g/L and fibrinogen was 5,96g/L. The patient was diagnosed with cerebral sinuses venous thrombosis after ChAdOx1 vaccination and therapeutic enoxaparin was initiated. After neurosurgical consultation, a non-invasive management was decided. At the 20th day the patient's neurological status was found markedly improved and she was discharged.

Discussion

In this case report we present two CVST cases after ChAdOx1 vaccine with no previous risk factors for thrombosis and no evidence of VITT syndrome. In one cohort study 37 cases of CVST after ChAdOx1 vaccination were reported, 11 of whom had low

Figure 1. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance venography (MRV) of the case 1 and 2. Case 1: Axial FLAIR (1A) showing hyperacute in the right parieto-occipital region with surrounding oedema. Coronal (1B) and axial (1C) MRV showing thrombosis of the right transverse and sigmoid venous sinus. Case 2: Axial FLAIR (1D) showing subarachnoid hemorrhage with surrounding edema. Sagittal (1E) and coronal (1F) MRV showing thrombosis of the superior sagittal sinus, bilateral transverse sinuses and left sigmoid sinus



probability for VITT based on the VITT score [6]. In another more informative cohort of CVST patients in the UK, 25 non-VITT CVST cases (out of 95 CVST cases related to ChAdOx1 vaccine) were identified [8]. Researchers found that non-VITT cases had older age than VITT cases and CVST occurred even after the second dose of the vaccine in contrast to the VITT cases occurring only after the first dose. About 44% of non-VITT cases had no previous thrombotic venous risk factor, like in our cases, compared to 66% of VITT cases, but the difference was marginally non-significant. Also, non-VITT patients had higher fibrinogen blood levels and lower prothrombin time and activated partial thromboplastin time than VITT-cases. Non-VITT cases had fewer thrombosed veins, less venous infarctions, and less cerebral hemorrhages than VITT-cases. Clinical features were similar among VITT and non-VITT CVST cases. However non-VITT cases showed a more favorable outcome compared to VITT cases, like the patients presented in this report [8].

In our first case D-dimers and fibrinogen were normal, while the second patient had increased D-dimers (i.e. over 4,000 μ g/L) with normal fibrinogen. This is accordance with previous research showing that D-dimers levels were suboptimal for including them in VITT criteria. In the same study a D-dimers level of >2000 μ g/L or fibrinogen <2g/L has been suggested for probable VITT-associated CVST [8]. On the other hand, normal D-dimers do not preclude

CVST [9]. Based on these suggestions, fibrinogen was more indicative than D-dimers for a non-VITT-related CVST in our patients.

Both of our cases were successfully treated with LMWH according to the published guidelines [9]. On the contrary, LMWHs are contraindicated in VITT syndrome [5], thus further substantiating the absence of VITT syndrome in our cases. Surgical and neurointerventional treatment is reserved only in selected cases, such as patients showing neurological deterioration or radiological signs of herniation or increased, uncontrollable intracranial pressure due to haemorrhagic or oedematous infarcts [9]. Our patients remained alert and clinically stable throughout their hospitalization.

The exact pathogenic mechanism explaining non-VITT-related thrombosis after ChAdOx-1 vaccination remains speculative. As in human adenovirus infections, the ChAdOx1 simian adenovirus vector can potentially interact with human platelets and activate them [10]. Also the transcription of codon-optimized SARS-CoV-2 S proteins has been found to induce alternative splicing, producing truncated soluble S protein variants that could potentially bind to angiotensin-converting enzyme (ACE2) receptors on endothelial cells triggering thromboembolic events [10].

Although we cannot prove a direct causal relationship between previous ChAdOx1 and CVST in our cases, we could not identify any background thrombotic risk factor or disease. The absence of VITT in these cases outlines the need to keep health professionals vigilant for CVST diagnosis even in the absence of thrombocytopenia or increased D-dimers or previous thrombotic risk factors in patients presenting with symptoms like progressive headaches, or focal neurological signs up to 1 month after ChAdOx1.

Declarations of interest: None

References

- [1] Weekly epidemiological update on COVID-19 - 31 August 2021 n.d. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---31-august-2021> (accessed September 2, 2021).
- [2] DIMITROVA EK. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). Eur Med Agency 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca> (accessed September 2, 2021).
- [3] PINHO AC. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets. Eur Med Agency 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots> (accessed September 2, 2021).
- [4] Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 2021;373:n1114. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1114>.
- [5] Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci* 2021;428:117607. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117607>.
- [6] Schulz JB, Berlit P, Diener H-C, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. *Ann Neurol* 2021. <https://doi.org/10.1002/ana.26172>.
- [7] Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>.
- [8] Perry RJ, Tamborska A, Singh B, Craven B, Marigold R, Arthur-Farraj P, et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet Lond Engl* 2021:S0140-6736(21)01608-1. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01608-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01608-1).
- [9] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e31820a8364>.
- [10] Lundstrom K, Barh D, Uhal BD, Takayama K, Aljabali AAA, Abd El-Aziz TM, et al. COVID-19 Vaccines and Thrombosis-Roadblock or Dead-End Street? *Biomolecules* 2021;11:1020. <https://doi.org/10.3390/biom11071020>.

ΘΑΛΑΜΙΚΑ ΕΜΦΡΑΚΤΑ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΚΙΝΗΣΗ: ΣΕΙΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Ελένη Καρανταλή^{1,2}, Δημήτριος Ντάντος², Αγγελική Πρεβεζιάνου², Πέτρος Αγγελόπουλος², Δημήτριος Κάζης²

¹ Νευρολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών, Σέρρες

² Γ' Πανεπιστημιακή Νευρολογική κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»

Περίληψη

Ο θάλαμος αποτελεί τον τελικό σταθμό των αισθητικών οδών πριν την φλοιική τους προβολή. Ένα θαλαμικό έμφρακτο μπορεί να εμφανισθεί με πληθώρα συμπτωμάτων, η οποία εν μέρει μπορεί να δικαιολογηθεί από την πολυπλοκότητα της θαλαμικής αγγείωσης και των νευρωνικών κυκλωμάτων. Παρουσιάζουμε τέσσερις περιπτώσεις θαλαμικών εμφράκτων με κυρίαρχη τη διαταραχή της οφθαλμοκίνησης. Η διενέργεια νευροαπεικόνισης είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και εντοπιστική ενός οξέος θαλαμικού εμφράκτου, καθώς συχνά η κλινική εξέταση μπορεί να είναι παραπλανητική.

Λέξεις ευρητηρίου: ΑΕΕ, θάλαμος, διαταραχές οφθαλμοκίνησης, διπλωπία, MRI

THALAMIC INFARCT AND THE EYES: A CASE SERIES

Eleni Karantali^{1,2}, Dimitrios Ntontos², Angeliki Prevezianou², Petros Angelopoulos², Dimitrios Kazis²

¹ Neurological Department, General Hospital of Serres, Serres

² Third Neurological Department, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital of Thessaloniki, «G. Papanikolaou», Thessaloniki

Abstract

The behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD) are a huge problem for patients with dementia and for their caregivers. They affect the rate of cognitive decline of the patient, lead to early institutionalization, increase the cost and become a crucial burden for the caregivers. Unfortunately, the pharmacological treatment so far either is not effective or has many adverse effects. Furthermore, the pharmacological treatment for many BPSD is not specialized such as in apathy. Hence, the non-pharmacological interventions should be a first-line solution. The Neuropsychiatric Inventory (NPI) has been used for many studies of neuropsychiatric symptoms in neurodegenerative disorders for the past 25 years. It has been translated into approximately 40 languages and has been used in approximately 350 clinical trials. There are four groups of non pharmacological interventions: a) Cognitive, b) Sensory, c) Behavioral and d) Other kind of interventions. In this review all cognitive and sensory interventions are presented. In conclusion we need more well designed studies with all kind of interventions.

Key words: stroke; thalamus; oculomotor disturbances; diplopia; MRI

Introduction

Thalamus is the most significant part of the diencephalon and the final relay of somatic and special sensory pathways before their cortical projection. The complexity of neuronal circuits and vascular supply makes thalamic lesions the “Proteus” of clinical localization. Oculomotor disturbances are usually indicative of a brainstem lesion. Rarely does a tha-

lamic lesion underlies. We present four cases with prominent eye movement impairment.

Case reports

Patient One: A 35-year-old patient presented with abrupt onset of double vision, slurred speech, and altered mental status. Neurological examina-

tion revealed vertical gaze palsy, skew deviation with hypotropia of the right eye, mild dysarthria, and imbalance. Personal medical and family history was unremarkable. MRI depicted an acute ischemic lesion of the right thalamus (Figure 1a). After a few days, the symptoms improved. However, after a thorough workup, the stroke was considered cardioembolic due to patent foramen ovale (PFO). PFO was characterized by a large left-to-right shunt and the coexistence of an atrial septal aneurysm. We recommended a PFO closure, but the patient refused further intervention.

Patient Two: A 27-year-old patient presented with acute onset of dizziness and diplopia. Neurological examination revealed skew deviation with a hypotropia of the right eye. Despite being an occasional smoker, patient's personal medical and family history was unremarkable. MRI revealed a right thalamic infarct (Figure 1b). After a thorough workup, the stroke was considered cryptogenic, despite the presence of a small PFO. We referred our patient to an expert Cardiologist for further monitoring.

Patient Three: A 47-year-old patient presented with acute vertigo, diplopia, and transient disturbance of consciousness, which lasted two hours. Neurological examination revealed downbeat nystagmus and mild paresis of right eye abduction. Personal medical and family history was unremarkable. MRI depicted an acute bilateral thalamic infarct, implying Percheron's artery occlusion (Figure 1c). The symptoms resolved during the second day of his hospitalization. Further investigation revealed PFO characterized by a large shunt and septal aneurysm. The patient was referred for PFO closure.

Patient Four: A 30-year-old patient presented with acute onset diplopia and transient disturbance of consciousness starting ten days ago. The symptoms began after surgical removal of peritoneal carcinomatosis due to a reproductive system's malignancy. Personal medical and family history was otherwise unremarkable. Neurological examination revealed mild right eyelid ptosis, horizontal and downbeat nystagmus, complete paralysis of the right eye abduction with esotropia, and vertical gaze palsy. MRI revealed an acute bilateral thalamic infarct, implying Percheron's artery occlusion (Figure 1d). After a thorough workup, the stroke was accredited to the underlying malignancy.

Discussion

Thalamus lies deep in the cerebral hemispheres' white matter, occupying the diencephalon's fourth-fifths. The arterial supply of the thalamus is characterized by high complexity. Four arteries are the major contributors of thalamic blood supply: 1) tuberothalamic artery, 2) paramedian artery, which occasionally originates from one side or a common pedicle (artery of Percheron), 3) thalamogeniculate arteries, and 4) posterior choroidal arteries, arising from both anterior and posterior circulation [1].

The functional complexity of the thalamic nuclei and the variations of the thalamic arterial supply can induce multiple clinical syndromes [1]. Typically, a thalamic infarct presents with a pure sensory deficit or a combination of altered level of consciousness, somatosensory findings, cognitive and behavioral symptoms. Rarely, oculomotor disturbances are the main clinical presentation.

Thalamus plays a role in eye movement control, but the exact pathways are still unclear. A wide variety of oculomotor disturbances have been associated with paramedian artery occlusion [1] and have been described in the literature; skew deviation, vertical gaze palsy, loss of convergence, pseudo-abducens nerve palsy or sustained downward deviation of the eyes [2]. The intralaminar and dorsomedial nuclei of the thalamus connect with the frontal and supplementary eye fields and are supplied by the paramedian artery [1]. Uni- or bilateral inhibition of these pathways has been suggested as the underlying pathophysiologic mechanism. Nonetheless, thalamic lesions sometimes extend to the rostral mesencephalon, thereby involving the interstitial nucleus of Cajal and the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus [3]. Brain MRI 1.5 Tesla used on routine parameters (slice thickness 3-5 mm) may underestimate the mesencephalic involvement of thalamic infarcts.

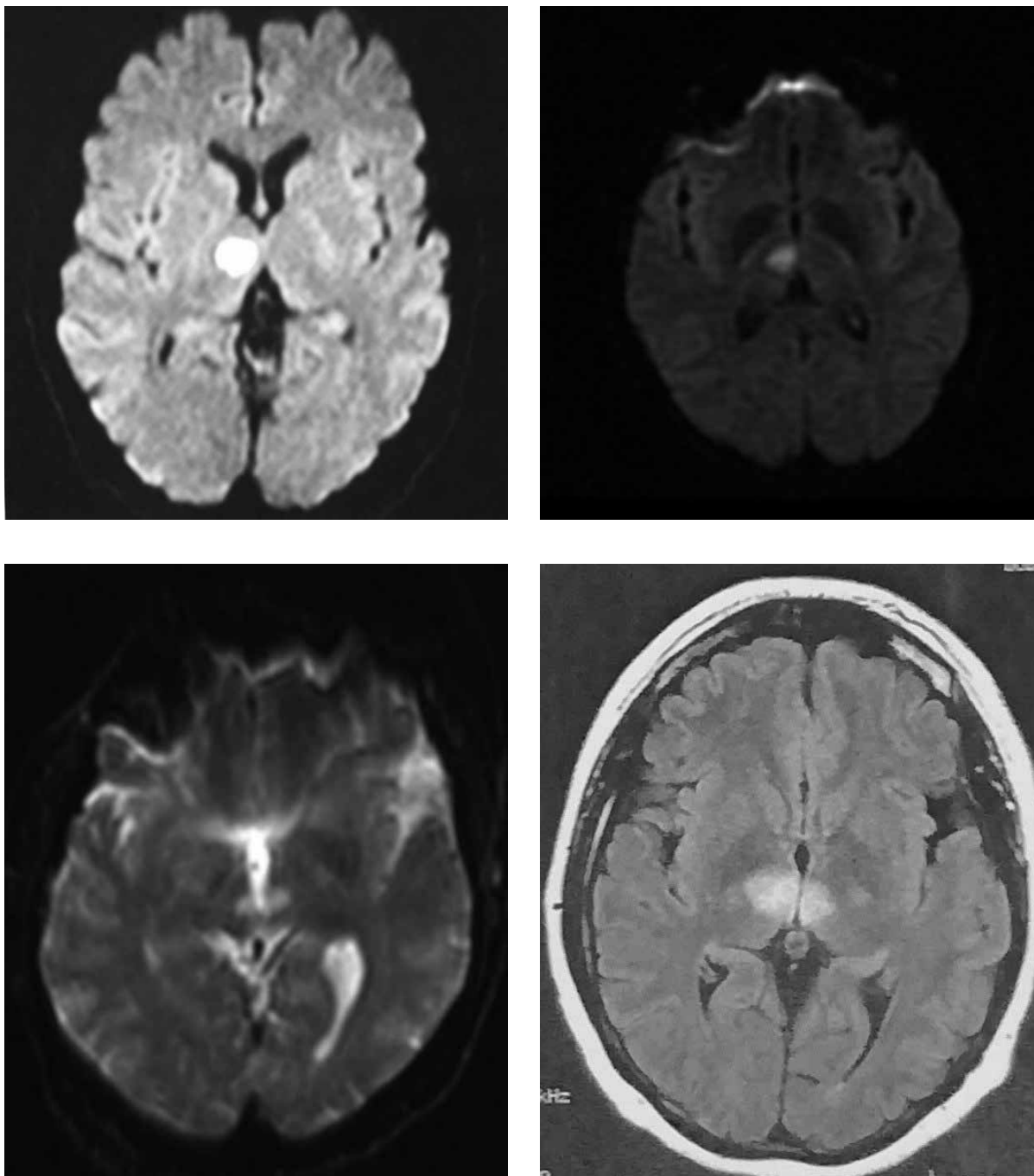
Our cases feature various oculomotor disturbances as the main presentation of a paramedian thalamic infarct (Figure 1, Table 1). Case one presented with vertical gaze palsy, and case two with skew deviation with hypotropia of the right eye. Both symptoms can result from disrupting the cortico-mesencephalic tract

Table 1. Overview of thalamic lesion and eye involvement per case

	Thalamic lesion	Eye involvement
Patient 1	Right	vertical gaze palsy, skew deviation with a hypotropia of the right eye
Patient 2	Right	skew deviation with a hypotropia of the right eye
Patient 3	Bilateral	downbeat nystagmus and mild paresis of right eye abduction
Patient 4	Bilateral	mild right eyelid ptosis, horizontal and downbeat nystagmus, complete paralysis of the right eye abduction with esotropia, and vertical gaze palsy

Figure 1. MRI findings

a. Patient 1, DWI acute ischemic stroke right thalamus (black arrow), **b.** Patient 2, DWI acute ischemic stroke right thalamus (white arrow), **c.** Patient 3, DWI acute bilateral thalamic infarct (black arrow), **d.** Patient 4, FLAIR acute bilateral thalamic infarct (black arrow)



within the thalamus or a rostral interstitial nucleus and interstitial nucleus of Cajal damage [1, 4]. Although vertical nystagmus is a rare finding in patients with unilateral thalamic infarcts, it has been previously described in bilateral thalamic involvement. Vertical nystagmus in cases 3-4 is hypothesized to be caused by a disturbance in both the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus and the interstitial nucleus of Cajal [5]. Contralateral abduction palsy or "pseudo-abducens palsy" results from disruption of descending mesencephalic inhibitory convergence pathways [6].

Conclusion

Acute infarcts of the thalamus presenting with disturbed oculomotion can be challenging to diagnose, solely relying on clinical examination. Brain imaging is crucial for the diagnosis and localization of such lesions. Further research on the role of the thalamus in oculomotion is needed.

References

- [1] Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke*. 2003;34:2264-2278.
- [2] Ghasemi M, Riaz N, Bjornsdottir A, Paydarfar D. Isolated pseudoabducens palsy in acute thalamic stroke. *Clin Imaging*. 2017;43:28-31.
- [3] Anagnostou E, Zachou A, Kararizou E. Skew deviation after blunt head trauma. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176:399-401.
- [4] Clark JM, Albers GW. Vertical gaze palsies from medial thalamic infarctions without midbrain involvement. *Stroke*. 1995;26:1467-1470.
- [5] Moon Y, Eah KS, Lee EJ, Kang DW, Kwon SU, Kim JS, et al. Neuro-ophthalmologic features and outcomes of thalamic infarction: A single-institutional 10-year experience. *J Neuroophthalmol*. 2021;41:29-36.
- [6] Deleu D, Imam YZ, Mesraoua B, Salem KY. Vertical one-and-a-half syndrome with contralesional pseudo-abducens palsy in a patient with thalamomesencephalic stroke. *J Neurol Sci*. 2012;312:180-183.

EFFECTS OF ALCOHOL ON THE FETAL BRAIN. A BRIEF REVIEW OF PATHOPHYSIOLOGIC MECHANISMS AND STRUCTURAL LESIONS

Theocharis Chr. Kyziridis

Consultant Psychiatrist

3rd University Department of Psychiatry, AHEPA University General Hospital of Thessaloniki

Abstract

Alcohol is commonly used among people in social occasions and in everyday life but alcohol use disorders are a major health concern with multiple negative effects. Among these, is the toxic effect of alcohol on the developing fetus, even though it has not yet received the proper attention. Ethanol is a well-known teratogen that crosses the placenta and causes diffuse structural and functional lesions in the developing brain. The spectrum of disorders that can be caused by prenatal exposure to alcohol is known as fetal alcohol spectrum disorders.

Ethanol administration to pregnant women, in order to examine its teratogenic effects, cannot be justified by the rules of medical ethics and law. Thus, experimental models are of great importance in order to gain understanding into these effects. The use of experimental models though presents some difficulties concerning the application of their results in human embryos, such as the time duration of embryologic developmental stages and the different rate of alcohol metabolism. Nevertheless, well-designed experimental models may provide useful information including the quantity of alcohol that can induce damage to the fetus, the critical neurodevelopmental periods of greater vulnerability for the brain as well as the underlying pathogenetic mechanisms.

Alcohol has been shown to affect practically the whole brain: its actions are relevant to neural crest formation, central nervous system differentiation, neuronal migration, myelination, synaptogenesis and gliogenesis. Among the anatomic structures, corpus callosum, hippocampus and cerebellum seem to be most vulnerable to the toxic effects of alcohol.

We initially describe the pathophysiologic and biochemical mechanisms underlying the toxic effects of alcohol in the fetal brain. Then, we describe the structural changes of the brain resulting from these toxic effects, based on results from experimental animal models.

Key words: alcohol, brain, experimental models, fetal alcohol syndrome

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛ ΣΤΟΝ ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟ. ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

Θεοχάρης Χ. Κυζιρίδης

Επιμελητής Β' ΕΣΥ

Γ' Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Το αλκοόλ είναι ουσία με ευρεία διάδοση και οι διαταραχές της χρήσης του αποτελούν σημαντικό πρόβλημα υγείας με πολλαπλές αρνητικές επιδράσεις. Μία από αυτές, που δεν έχει τύχει της ανάλογης προσοχής, είναι η τοξική του δράση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Η αιθανόλη είναι γνωστό τερατογόνο που διαπερ-

νά τον πηλακούντα και προκαλεί διάχυτες δομικές και λειτουργικές βλάβες στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Το φάσμα των διαταραχών που μπορεί να προκαλέσει η προγεννητική έκθεση στο αλκοόλ είναι γνωστό ως φάσμα των διαταραχών του εμβρυϊκού αλκοολικού συνδρόμου.

Καθώς η χορήγηση αιθανόλης σε εγκύους, προκειμένου να διαπιστωθεί η τερατογενετική της δράση, αντιβαίνει τους κανόνες ιατρικής ηθικής και δεοντολογίας, τα πειραματικά μοντέλα είναι πολύ χρήσιμα στην κατανόηση αυτής της δράσης. Η χρήση των ζωικών μοντέλων παρουσιάζει κάποια προβλήματα όσον αφορά τη συσχέτιση με τις αντίστοιχες βλάβες στους ανθρώπους (π.χ., χρονική διάρκεια των σταδίων εμβρυολογικής ανάπτυξης και διαφορετικός ρυθμός μεταβολισμού του αλκοόλ), αλλά καλά σχεδιασμένα ζωικά μοντέλα μπορούν να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες όπως, ποια ποσότητα αλκοόλ είναι επιβλαβής, ποιες είναι οι νευροαναπτυξιακές περίοδοι που ο εγκέφαλος είναι περισσότερο ευάλωτος και ποιοι είναι οι υποκείμενοι μηχανισμοί των βλαβών.

Έχει βρεθεί ότι το αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει πρακτικά όλο τον εγκέφαλο: οι δράσεις του σχετίζονται με τον σχηματισμό της νευρικής ακρολοφίας, τη διαφοροποίηση στο κεντρικό νευρικό σύστημα και τη νευρωνική μετανάστευση, τη μυελίνωση, τη συναπτογένεση και τη γλιολογένεση. Από τις ανατομικές δομές φαίνεται να επηρεάζονται ιδιαίτερα το μεσολόβιο, ο ιππόκαμπος και η παρεγκεφαλίδα.

Περιγράφουμε αρχικά τους παθοφυσιολογικούς και βιοχημικούς μηχανισμούς διά των οποίων το αλκοόλ ασκεί τις τοξικές του δράσεις στον εμβρυϊκό εγκέφαλο. Κατόπιν, αναφερόμαστε στις δομικές μεταβολές που επέρχονται στον εγκέφαλο συνεπεία αυτών των τοξικών δράσεων, έτσι όπως έχουν παρατηρηθεί σε πειραματικά μοντέλα.

Λέξεις κλειδιά: αλκοόλ, εγκέφαλος, εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο, πειραματικά μοντέλα

Introduction

Alcohol use during pregnancy, especially if it is heavy and continuous, can lead to fetal growth restriction and concurrent cognitive defects and behavioral problems. Except for the permanent defects in cognitive, functional, anatomic, neurobiological, and neurobehavioral level, the negative consequences of maternal alcohol use on the child extend beyond the in utero effects, affecting also the maternal care [1]. The neurodevelopmental effects of in utero exposure to alcohol are long-lasting and are the main reason of concern about prenatal exposure to alcohol [2].

Knowledge about the negative effects of alcohol use during pregnancy on the fetal development has a long history. In fact, experimental data concerning these effects have been known since the beginnings of the 20th century [3]. The spectrum of the major effects that alcohol may exert to the developing fetus is known as fetal alcohol spectrum disorders [3]. The consequences of maternal alcohol use during pregnancy in the neurobehavioral development of the fetus depend upon various factors including the pattern of alcohol use, the period of pregnancy during which alcohol is used, and, perhaps the most important, the quantity of alcohol used [2]. Nevertheless, it is probable that even non continuous pattern of alcohol use, such as binge drinking, may cause more serious defects [2].

The usefulness of animal models for the understanding of the harmful effects of alcohol is well documented. Since the neuroanatomical, molecular and cellular effects of alcohol use during pregnancy cannot be studied in vivo, well-designed animal mod-

els can provide very useful information [4] answering questions such as which quantity of alcohol is harmful, which are the neurodevelopmental periods of greatest vulnerability for the brain and which are the underlying mechanisms of the harmful effects [2].

The first studies using experimental animals confirmed the relationship between prenatal alcohol exposure and fetal alcohol syndrome in observational studies in humans [5]. The better mechanistic understanding of the effects induced by alcohol in the developing brain, in experimental studies, can prove useful for two reasons. First, it can help the development of effective therapeutic strategies. Second, it may make possible the discovery of biological markers which could aid to diagnosis [6].

Of course, using animal models presents some difficulties as far as it concerns associating findings in animals with similar problems in humans. One difficulty has to do with the duration of various stages of embryological development and a second one with the different rate of metabolism of alcohol in humans versus experimental models [6]. The critical periods for the harmful effects and the teratogenic action of alcohol are embryological time periods during pregnancy when specific developmental changes take place. These changes vary between different species [5].

Mechanisms of fetal alcohol toxicity

Alcohol is a well-known teratogen and the developing central nervous system (CNS) is very vulnerable to its effects [2]. It is a CNS depressant that crosses

Table 1. Mechanisms of fetal alcohol toxicity

Hypoxia	
Oxidative stress	
Placenta	Decreased blood flow in the umbilical artery Vasoconstriction Disrupted architecture Decreased size Decreased ability to transport nutrients
Disordered absorption of nutrients from the gut	
Effects on hormonal levels	
Decreased protein synthesis	
Disrupted signaling of growth factor	
Disordered microvascular development	
Transient cortical astrogliosis	
Effects on the activity of ion channels, receptors and enzymes	
Neuronal cells	Effects on neuronal development, synaptic function, neuronal plasticity Cellular death Depressed migration of neural crest cells Disruption of normal aggregation and adhesion of neuronal cells

the placenta, is rapidly distributed to the fetus [7] and affects the fetal brain through various mechanisms, such as hypoxia, decreased blood flow in the umbilical artery [8], oxidative stress, which increases through the depression of oxidative phosphorylation and NADH addition by ethanol oxidation [9], as well as negative effects in neuronal development, synaptic function and neuronal plasticity [10] (Table 1).

Alcohol affects the fetal brain through neuronal anomalies or cellular death [11], decreases protein synthesis and affects hormonal levels [12], disrupts signaling of growth factor [13] and depresses migration of neural crest cells resulting to the migration of fewer cells from prosencephalon, mesencephalon and rhombencephalon. Furthermore, this migration takes place in a distorted way in higher concentrations of ethanol and causes cellular death in neural crest at a great degree [10, 14]. It can cause disorders in microvascular development and transient cortical astrogliosis through increased expression of glial fibrillary acidic protein [15]. This protein has been a focus of research in various studies concerning fetal alcohol syndrome and is frequently used as a biomarker for astrocytes, their up-regulation being an indication of reactive astrogliosis [15].

Contrary to adults, the fetus is more vulnerable to the effects of ethanol. Its fetal concentrations are estimated to be at about 2/3 of those in maternal blood. Furthermore, ethanol is found in amniotic fluid and the fetal liver does not metabolize it sufficiently, thus the fetus depends on the mother for

its catabolism [16]. The rate of ethanol removal from the fetus is estimated roughly at 3-4% of maternal rate of removal, thus it accumulates in amniotic fluid resulting to greater exposure of the fetus to ethanol: the fetal renal system removes xenobiotics in amniotic fluid which are consequently reassumed by the fetus with its swallowing movements [17]. It should be also bore in mind that both alcohol and its metabolite, acetaldehyde, are teratogenic, irrespectively of the presence of dietary deficiencies or other environmental factors [18]. The effect of alcohol on the fetus is long-lasting due to its accumulation in amniotic fluid, decreased concentration of metabolic enzymes in fetal liver and decreased removal [19].

Alcohol affects absorption of nutrients from the gut which, in turn, leads to decreased availability of nutrients for the fetus despite the fact that it has higher metabolic rate compared to the mother [20]. Concurrently, both the size of the placenta and its ability to transport nutrients are decreased while its architecture is disrupted [21]. Necessary factors for the fetal development (biotin and vitamin B6) may not be properly transported to the fetus owing to mechanisms such as ethanol-induced vasoconstriction in the placenta, oxidative stress leading to decrease of nitrous oxide, which has vascular dilatation properties, and the disruption of balance between thromboxane, which causes vasoconstriction, and prostacyclin, which causes vascular dilatation [22].

Ethanol affects the activity of ion channels, receptors and enzymes. It increases glutamate levels and

decreases NMDA receptors [23], blocking their activity, increases the GABAergic activity, thus decreasing cortical and subcortical activity [24]. Blockade of glutamate receptors causes their up-regulation leading possibly to increased vulnerability in cases of increased excitability and to epileptic seizures during alcohol withdrawal [25]. Lack of neuronal inhibition by GABA receptors [26] and changes to voltage-gated calcium channels [27] also lead to increased neuronal excitability during alcohol withdrawal.

Free radicals can cause brain cellular damage through uncontrollable apoptosis, as has been shown in experimental models [28]. Thus, the characteristic facial morphology in fetal alcohol syndrome may relate to apoptosis of cells of neural crest in cranium, while the neuropsychiatric symptoms may relate to apoptosis in serotonergic neurons [29]. Ethanol disrupts the normal aggregation and adhesion of neuronal cells by increasing molecules that play an important role in the normal brain development: laminin-1 (α and β), β -integrins 3 and 5, sarcoglycan- ϵ and phosphoprotein-1 [30].

The placenta is very vulnerable to the effects of alcohol. Experiments in animals have shown that prenatal exposure to alcohol has wide, multiple effects both on its morphology and function [31]. The relevant mechanisms include disordered transport of nutrients [32], vasoconstriction in the placenta and the umbilical cord [33], effects on signaling of insulin and its growth factor leading to problems in the mobility of trophoblast [34], disorders in the natural change of maternal spiral arteries and inhibition of cellular mobility of trophoblast in a dose-dependent manner [34, 35], disruption of placental angiogenesis, decreased efficacy of nutrient-waste exchange, increased oxidative stress [36], DNA damage, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction [35], decreased survival of trophoblast and disordered gene expression [37]. Yet, the effects of alcohol on brain development are not confined to processes, such as partition, increase, and migration of neurons [18].

Alcohol and structural lesions in the fetal brain of experimental animals

Even though, as a rule of thumb, studies about fetal alcohol syndrome focus on the maternal use of alcohol during pregnancy, there are indications concerning the role of paternal alcohol use, even in the absence of alcohol use by the pregnant mother. This has been shown in studies in rodents over a century ago [38].

Many animal models have been developed and tested in order to understand better the effects of alcohol on the developing brain. The majority of the studies though are done in mice and rats [15]. For decades, rodents have been used as models to ex-

amine the teratogenic effects of alcohol which seem to include developmental delay, congenital defects of the CNS, intellectual disability, and craniofacial anomalies [39]. Animal models show that prenatal alcohol use affects multiple neurodevelopmental processes. The importance of the effects varies from person to person and depends on factors, such as the pattern, the dose and the duration of alcohol use, genetic, environmental and nutritional effects [40].

Animal models of prenatal alcohol exposure have revealed increased teratogenic effects and congenital defects, including serious neurological injuries. The effects of alcohol are devastating for the developing brain during all the stages of pregnancy [15] with structural anomalies being similar to those observed in human embryos: hypoplasia or aplasia of the corpus callosum [41], microcephaly [42], disorders of the neocortex [14], the hippocampus [43], with disruption in organization and allocation of hippocampal nervous fibers, decreased number of neural cells and dendritic size [44], the cerebellum and the basal ganglia [45], decreased myelination in major tracts of the white matter of brain's midline [46], decreased production and size of brain and spinal motor neurons, increased neuronal cell death, disordered cellular migration, problems in the integration of receptors of cytoplasmic membrane [47] (Table 2).

The anatomical lesions may include decreased volume of the brain and the brain cells in specific regions, spoiling of neuronal cells, molecular, biochemical and cellular events that contribute to the formation of the brain, such as defects in cellular development, differentiation and migration [48]. Short-term exposure to substances that block NMDA receptors or act synergistically to GABA_A receptors (both are properties that alcohol has) causes diffuse apoptotic neurodegeneration of the developing brain, the period of brain development being the one of greatest vulnerability [49].

Experimental animals of young age, exposed to alcohol in utero, manifested disorders of neuroendocrine and immunological nature, that is changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis resulting to increased response to stress and immunological disorders resulting to increased vulnerability to infections [50]. In rodents of very young age, even only one high dose of alcohol is sufficient enough to cause diffuse apoptosis of neurons in the forebrain, the mesencephalon, the cerebellum, the spinal cord and the retina [51]. Phenotypes similar to the fetal alcohol syndrome in these models have been related to changes in gene expression in the developing brain [52].

Exposure of experimental animals to alcohol during the developmental period, which is equivalent to the 1st trimester of pregnancy in humans, may cause facial morphological disorders similar to those observed in fetal alcohol syndrome. Furthermore,

Table 2. Alcohol-induced structural lesions in the fetal brain of experimental animals

Diffuse apoptotic neurodegeneration	Forebrain Mecencephalon Cerebellum Spinal cord Retina
Decreased production and size	Brain Spinal motor neurons
Defects	Cellular development, differentiation, migration Neural crest
Decreased	Myelin Neural tissue
Disorders	Neuroendocrine Immunological Integration of receptors of cytoplasmic membrane Cellular migration Neuronal development Neural circuits
Inhibition	Catabolism of brain proteins Dendritic spreading
Increased	Neuronal cell death Neuronal loss Cellular disorganization Gliosis
White matter	Reduced volume Complete absence of formation and decreased myelination of important white matter tracts Hypoplasia or aplasia of the corpus callosum
Cerebellum	Reduced number of granular and stellate cells Basket and Purkinje cells less affected Partial dendritic hypertrophy
Hippocampus	Decreased volume, number and density of cells Disorders in synaptic morphology, mechanisms of intracellular signaling and plasticity

defects of neural crest and disorders of neuronal development are observed [18, 42]. Exposure during the period that is equivalent to the 2nd trimester in humans may cause loss of neurons, disorders of neuronal differentiation and migration with resultant decrease of neural tissue, cellular disorganization and developmental delay. During the 3rd trimester, it can lead to disorders in neural circuits, extended gliosis and serious neural loss. In fact, this last period is a period during which the brain is extremely vulnerable to its insult from alcohol [18, 53].

During the 3rd week after fertilization, alcohol-specific defects begin to appear in the developing fetus. Between weeks 3 and 6, the cells of cranial neural crest become vulnerable to the toxic effects of alcohol, while from the 3rd week until the 3rd trimester of pregnancy morphological anomalies of the CNS and decrease of the white matter of the brain may appear. During weeks 6 and 7 after fertilization,

the corpus callosum is very vulnerable to the effects of alcohol and the same is true for the cerebellum during week 8 [54].

Alcohol is a teratogen that affects the whole brain, nevertheless, cerebellum, hippocampus, corpus striatum and frontal cortex are more vulnerable [55]. Experimental models reveal that hippocampus is subjected to structural damage, including decrease of its volume, the number and the density of its cells, as well as disorders in synaptic morphology, the mechanisms of intracellular signaling and its plasticity [56]. Hippocampus, which plays an important role in memory, knowledge and cognitive functions, is especially vulnerable to the neurotoxic effects of ethanol [57]. Exposure to alcohol may lead to serious decrease (up to 40%) of pyramidal cells of the ventral hippocampus, which are considered more vulnerable contrary to those of dorsal hippocampus [58], of granular cells of dentate gyrus (which are

considered less sensitive to the effects of ethanol compared to the previous ones) [59], and of the cells of relay neuronal circuits in these areas [60]. The loss of the above cells probably comes as a result, mainly, during cessation than exposure to ethanol, or beyond the exposure period continuing even to withdrawal period [61].

The cerebellum is also vulnerable to the effects of prenatal alcohol exposure. Cerebellar lesions may, at least in part, probably be reversible. Slowing of the naturally occurring thinning of the outer granular layer or even delay in the decrease of the outer granular layer in rats is observed. These processes may be indicative of a delay of inward migration of granular cells [62]. Alcohol reduces the number of granular and stellate cells of cerebellum while the basket and Purkinje cells seem to be less affected, and the Golgi cells are probably not affected at all [63]. Cerebellar neurons of rats, which survive ethanol exposure for 12 months, show partial dendritic hypertrophy [64].

Prenatal exposure to alcohol inhibits dendritic spreading in various brain regions, which could finally lead to disordered neuronal interconnection [44]. Furthermore, delay in neuronal myelination may be observed [65]. Chronic administration of ethanol leads to decrease of myelin [66], inhibition of catabolism of brain proteins [67] and gliosis [68]; it is speculated that glial cells possibly play an active role in ethanol metabolism in the brain [69].

Alcohol can induce activation of microglia, and even cellular death. This activation may take place through Bcl-2-associated X protein, as has been shown in mice [70]. Alcohol increases the release of inflammatory cytokines from microglia and reduces intracellular cyclic AMP and brain-derived neurotrophic factor [71], increases the vulnerability of microglia [70], which can lead to its long-term sensitization resulting in persistent inflammatory signaling in the brain after an insult [72].

The white matter is a target of alcohol's harmful effects on the developing CNS (reduced volume and/or complete absence of formation of important white matter tracts in the brain). These effects on the oligodendrocytes and the microscopic structure of myelin have been well documented [73]. In rats, clear changes in the expression of oligodendrocytes, delay and reduction in the expression of basal protein of myelin in cerebellum, disorders of the myelination of optic nerve with reduced thickness and fewer myelin sheaths with microscopic lesions, have been shown [54, 74]. Studies in experimental animals also reveal that genetic factors play an important role in the risk and the importance of alcohol-induced damage in the developing brain [5, 75].

Conclusions

Alcohol's toxic effects in the fetal brain are well documented and have been shown both in experimental models and human embryos. These effects are caused through various mechanisms and depend on various factors, such as the dose and the duration of alcohol use. Since experimental studies in pregnant women are not ethical, the lowest dose of alcohol that can be safely used by the pregnant woman without causing harm to the fetus has not been yet documented with safety. For this reason, total abstinence from alcohol should be proposed during pregnancy and this suggestion should be part of a systematic effort of preventive medicine in pregnant women.

All studies converge to the fact that alcohol affects practically the whole brain. This is evident in infancy, adolescence and adult life, but the most important is that the effects may last throughout the whole life. Experimental models have been of great value in trying to understand the effects of alcohol on the CNS. Ethanol readily crosses the placenta and reaches the embryo, whose brain is a major target of its toxic action. This action has many sides and various clinical manifestations depending on the developmental stage of the embryo.

Ethanol induces massive neuroapoptosis in the developing brain. Studies in experimental models have shown the toxic effects of ethanol through various mechanisms causing major damage in critical neurodevelopmental periods [76] leading to changes in the volume of the brain, to anatomic lesions in areas such as the cerebellum, the corpus callosum, the basal ganglia and the optic nerve. Furthermore, morphological defects and disorganization in microcellular level in areas such as the frontal cortex, the corpus striatum and mesencephalon may be observed.

References

- [1] Workman J.L., Rainecki C., Weinberg J., Galea L.A.M., "Alcohol and pregnancy: effects on maternal care, HPA axis function, and hippocampal neurogenesis in adult females". *Psychoneuroendocrinology* 57: 37-50, 2015.
- [2] Guerri C., Bazinet A., Riley E.P., "Foetal Alcohol Spectrum Disorders and alterations in brain and behavior". *Alcohol Alcohol* 44: 108-114, 2009.
- [3] Streissguth A.P. & O'Malley K., "Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders". *Semin Clin Neuropsychiatry* 5(3): 177-190, 2000.
- [4] Thompson B.L., Levitt P., Stanwood G.D., "Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education". *Nat Rev Neurosci* 10(4): 303-312, 2009.

- [5] Chernoff G.F., "The fetal alcohol syndrome in mice: an animal model". *Teratology* 15: 223-230, 1980.
- [6] Gerlai R., "Embryonic alcohol exposure: towards the development of a zebrafish model of fetal alcohol spectrum disorders". *Dev Psychobiol* 57: 787-798, 2015.
- [7] Brien J.F., Clarke D.W., Richardson B., Patrick J., "Disposition of ethanol in maternal blood, fetal blood, and amniotic fluid of third-trimester pregnant ewes". *Am J Obstet Gynecol* 152: 583-590, 1985.
- [8] Jones P.J., Leichter J., Lee M., "Placental blood flow in rats fed alcohol before and during gestation". *Life Sci* 29(11): 1153-1159, 1981.
- [9] Cunningham C.C. & Van Horn C.G., "Energy availability and alcohol-related liver pathology". *Alcohol Res Health* 27: 291-299, 2003.
- [10] Rovasio R.A. & Battiato N.L., "Ethanol induces morphological and dynamic changes on in vivo and in vitro neural crest cells". *Alcohol Clin Exp Res* 26: 1286-1298, 2002.
- [11] Ikonomidou C., Bittigau P., Koch C., Genz K., Hoerster F., Felderhoff-Mueser U., Tenkova T., Dikranian K., Olney J.W., "Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain". *Biochem Pharmacol* 62(4): 401-405, 2001.
- [12] Kennedy L.A., "Changes in the term mouse placenta associated with maternal alcohol consumption and fetal growth deficits". *Am J Obstet Gynecol* 149(5): 518-522, 1984.
- [13] Ornoy A., "Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy". *Reprod Toxicol* 24(1): 31-41, 2007.
- [14] Miller M.W. & Robertson S., "Prenatal exposure to ethanol alters the postnatal development and transformation of radial glia to astrocytes in the cortex". *J. Comp. Neurol.* 337: 253-266, 1993.
- [15] Wilhelm C.J. & Guizzetti M., "Fetal alcohol spectrum disorders: An overview from the glia perspective". *Frontiers in Integrative Neuroscience*; January 2016 (9): Article 65.
- [16] Smith S.M., Garic A., Flentke G.R., Berres M.E., "Neural crest development in fetal alcohol syndrome". *Birth Defects Res C Embryo Today* 102(3): 210-220, 2014.
- [17] Underwood M.A., Gilbert W.M., Sherman M.P., "Amniotic fluid: not just fetal urine anymore". *J Perinatol* 25: 341-348, 2005.
- [18] Zajac C.S. & Abel E.L., "Animal models of prenatal alcohol exposure". *Int J Epidemiol* 21 (4) (Suppl. 1): S24-S32, 1992.
- [19] Zelner I. & Koren G., "Pharmacokinetics of ethanol in the maternal-fetal unit". *J Popul Ther Clin Pharmacol* 20: e259-e265, 2013.
- [20] Lieber C.S., "Interactions of alcohol and nutrition: Introduction to a Symposium". *Alcohol Clin Exp Res* 7: 2-4, 1983.
- [21] Michaelis E.K., "Fetal alcohol exposure: cellular toxicity and molecular events involved in toxicity". *Alcohol Clin Exp Res* 14: 819-826, 1990.
- [22] Burd L., Cotsonas-Hassler T.M., Martsolf J.T., Kerbeshian J., "Recognition and management of fetal alcohol syndrome". *Neurotoxicol Teratol* 25: 681-688, 2003.
- [23] Hughes P.D., Kim Y.N., Randall P.K., Leslie S.W., "Effect of prenatal ethanol exposure on the developmental profile of the NMDA receptor subunits in rat forebrain and hippocampus". *Alcohol Clin Exp Res* 22(6): 1255-1261, 1998.
- [24] Huang Z.J., Di Cristo G., Ango F., "Development of GABA innervation in the cerebral and cerebellar cortices". *Nat Rev Neurosci* 8: 673-686, 2007.
- [25] Lovinger D.M., White G., Weight F.F., "Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons". *Science* 243: 1721-1724, 1989.
- [26] Montpied P., Morrow A.L., Karanian J.W., Ginns E.I., Martin B.M., Paul S.M., "Prolonged ethanol inhalation decreases gamma-aminobutyric acid A receptor alpha subunit mRNAs in the rat cerebral cortex". *Mol. Pharmacol*, 39: 157-163, 1991.
- [27] Rius R.A., Bergamashi S., DiFonso F., Govonis S., Trabucchi M., "Acute ethanol effect on calcium antagonist binding in rat brain". *Brain Res* 402: 359-361, 1987.
- [28] Cohen-Kerem R. & Koren G., "Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity. I. Review of the experimental data and implications to humans". *Neurotoxicol Teratol* 25: 1-9, 2003.
- [29] Sari Y. & Zhou F.C., "Prenatal alcohol exposure causes long-term serotonin neuron deficit in mice". *Alcohol Clin Exp Res* 28: 941-994, 2004.
- [30] Pruett D., Waterman E.H., Caughey A.B., "Fetal alcohol exposure: consequences, diagnosis, and treatment". *Obstet Gynecol Surv* 68: 62-69, 2013.
- [31] Burd L., Roberts D., Olson M., et al., "Ethanol and the placenta: a review". *J Matern Fetal Neonatal Med* 20: 361-375, 2007.
- [32] Fisher S.E., Atkinson M., Burnap J.K., et al., "Ethanol-associated selective fetal malnutrition: a contributing factor in the fetal alcohol syndrome". *Alcohol Clin Exp Res* 6: 197-201, 1982.
- [33] Erskine R.L. & Ritchie J.W., "The effect of maternal consumption of alcohol on human umbilical artery blood flow". *Am J Obstet Gynecol* 154: 318-321, 1986.

- [34] Gundogan F., Elwood G., Longato L., et al., "Impaired placentation in fetal alcohol syndrome". *Placenta* 29: 148-157, 2008.
- [35] Gundogan F., Gilligan J., Qi W., et al., "Dose effect of gestational ethanol exposure on placentation and fetal growth". *Placenta* 36: 523-530, 2015.
- [36] Kay H.H., Grindle K.M., Magness R.R., "Ethanol exposure induces oxidative stress and impairs nitric oxide availability in the human placental villi: a possible mechanism of toxicity". *Am J Obstet Gynecol* 182: 682-688, 2000.
- [37] Kalisch-Smith J.I., Outhwaite J.E., Simmons D.G., et al., "Alcohol exposure impairs trophoblast survival and alters subtype-specific gene expression in vitro". *Placenta* 46: 87-91, 2016.
- [38] Jamerson P.A., Wulser M.J., Kimler B.F., "Neurobehavioral effects in rat pups whose sires were exposed to alcohol". *Dev Brain Res* 149(2): 103-111, 2004.
- [39] Parnell S.E., O'Leary-Moore S.K., Godin E.A., Dehart D.B., Johnson B.W., Allan Johnson G., Styner M.A., Sulik K.K., "Magnetic resonance microscopy defines ethanol-induced brain abnormalities in prenatal mice: effects of acute insult on gestational day 8". *Alcohol Clin Exp Res* 33(6): 1001-1011, 2009.
- [40] May P.A., Gossage J.P., Kalberg W.O., Robinson L.K., Buckley D., Manning M., Hoyme H.E., "Prevalence and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies". *Dev Disabil Res Rev* 15: 176-192, 2009.
- [41] Livy D.J. & Elberger A.J., "Alcohol exposure during the first two trimesters-equivalent alters the development of corpus callosum projection neurons in the rat". *Alcohol* 42: 285-293, 2008.
- [42] Bonthius D.J. & West J.R., "Alcohol-induced neuronal loss in developing rats: increased brain damage with binge exposure". *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 14: 107-118, 1990.
- [43] Berman R.F. & Hannigan J.H., "Effects of prenatal alcohol exposure on the hippocampus: spatial behavior, electrophysiology and neuroanatomy". *Hippocampus* 10: 94-110, 2000.
- [44] Davies D.L. & Smith D.E., "Effects of perinatally administered ethanol on hippocampal development". *Alcohol Clin Exp Res* 5: 147, 1981.
- [45] Creeley C.E. & Olney J.W., "Drug-induced apoptosis: mechanism by which alcohol and many other drugs can disrupt brain development". *Brain Sci* 3: 1153-1181, 2013.
- [46] Cao W., Li W., Han H., O'Leary-Moore S.K., Sulik K.K., Allan Johnson G., Liu C., "Prenatal alcohol exposure reduces magnetic susceptibility contrast and anisotropy in the white matter of mouse brains". *Neuroimage* 102 (Pt. 2): 748-755, 2014.
- [47] Hughes P.D., Wilson W.R., Leslie S.W., "Effect of gestational ethanol exposure on the NMDA receptor complex in rat forebrain: from gene transcription to cell surface". *Brain Res Dev Brain Res* 129: 135-145, 2001.
- [48] Wilson D.A., Peterson J., Basavaraj B.S., Saito M., "Local and regional network function in behaviorally relevant cortical circuits of adult mice following postnatal alcohol exposure". *Alcohol Clin Exp Res* 35: 1974-1984, 2011.
- [49] Cattano D., Young C., Straiko M.M., Olney J.W., "Sub-anesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain". *Anesth Analg* 106: 1712-1714, 2008.
- [50] Weinberg J., "Hyper-responsiveness to stress: differential effects of prenatal ethanol on males and females". *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 12: 647-652, 1988.
- [51] Young C., Roth K.A., Klocke B.J., West T., Holtzman D.M., Labruyere J., Qin Y.Q., DiKranian K., Olney J.W., "Role of caspase-3 in ethanol-induced developmental neurodegeneration". *Neurobiol Dis* 20: 608-614, 2005.
- [52] Kleiber M.L., Laufer B.I., Wright E., Diehl E.J., Singh S.M., "Long-term alterations to the brain transcriptome in a maternal voluntary consumption model of fetal alcohol spectrum disorders". *Brain Res* 1458:18-33, 2012.
- [53] Bonthius D.I. & West J.R., "Permanent neuronal deficits in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt". *Teratology* 44: 147-163, 1991.
- [54] Guerri C., Pascual M., Renau-Piqueras J., "Glia and fetal alcohol syndrome". *Neurotoxicology* 22: 593-599, 2001.
- [55] Riley E.P. & McGee C.L., "Fetal alcohol spectrum disorders: an overview with emphasis on changes in brain and behavior". *Exp Biol Med* 230: 357-365, 2005.
- [56] Gil-Mohapel J., Boehme F., Kainer L., Christie B.R., "Hippocampal cell loss and neurogenesis after fetal alcohol exposure: insights from different rodent models". *Brain Res Rev* 64: 283-303, 2010.
- [57] Miki T., Yokoyama T., Sumitani K., Kusaka T., Warita K., Matsumoto Y., Wang Z.-Y., Wilce P.A., Bedi K.S., Itoh S., Takeuchi Y., "Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development". *Congenital Anomalies* 48: 110-117, 2008.
- [58] Bengoechea O. & Gonzalo L.M., "Effects of alcoholization on the rat hippocampus". *Neurosci Lett* 123: 112-114, 1991.
- [59] Cadete-Leite A., Tavares M.A., Uylings H.B., Paula-Barbosa M., "Granule cell loss and dendritic regrowth in the hippocampal dentate gyrus of the rat after chronic alcohol consumption". *Brain Res.* 473: 1-14, 1988.

- [60] Scheetz A.J., Markham J.A., Fifkova E., "Changes in the frequency of basket cells in the dentate fascia following chronic ethanol administration in mice". *Brain Res.*, 403: 151-154, 1987.
- [61] Phillips S.C. & Cragg B.G., "Chronic consumption of alcohol by adult mice: Effect on hippocampal cells and synapses". *Exp. Neurol* 80: 218-226, 1983.
- [62] Bauer-Moffett C. & Altman J., "Ethanol-induced reductions in cerebellar growth of infant rats". *Experimental Neurology* 48: 378-382, 1975.
- [63] Tavares M.A., Paula-Barbosa M.M., Cadete-Leite A., "Chronic alcohol consumption reduces the cortical layer volumes and the number of neurons of the rat cerebellar cortex". *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 11: 315-319, 1987.
- [64] Pentney R.J., "Remodeling of neuronal dendritic networks with aging and alcohol". *Alcohol Alcohol* 1: 393-397, 1991.
- [65] Hammer R.P. & Scheibel A.B., "Morphologic evidence for a delay of neuronal maturation in fetal alcohol exposure". *Experimental Neurology* 74: 582-596, 1981.
- [66] Sedmak P.A., Sedmak D., Fritz J.I., Peterson G.R., "Myelination in chronically alcoholic mice". *Experientia* 34: 1059-1060, 1978.
- [67] Toth E. & Lajtha A., "Effect of chronic ethanol administration on brain protein breakdown in mice in vivo". *Subst Alcohol Actions/Misuse* 5: 175-183, 1984.
- [68] Rosengren L.E., Wronski A., Briving C., Haglid K.G., "Long lasting changes in gerbil brain after chronic ethanol exposure: A quantitative study of the glial cell marker S-100 and DNA". *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 9: 109-113, 1985.
- [69] Hanson T., Tindberg N., Ingelman-Sundberg M., Kohler C., "Regional distribution of ethanol-inducible cytochrome P450 IIE1 in the rat central nervous system". *Neuroscience* 34: 451-463, 1990.
- [70] Ahlers K.E., Karaçay B., Fuller L., Bonthius D.J. & Dailey M.E., "Transient activation of microglia following acute alcohol exposure in developing mouse neocortex is primarily driven by BAX-dependent neurodegeneration". *Glia* 63: 1694-1713, 2015.
- [71] Boyadjieva N.I. & Sarkar D.K., "Role of microglia in ethanol's apoptotic action on hypothalamic neuronal cells in primary cultures". *Alcohol. Clin.Exp.Res.* 34: 1835-1842, 2010.
- [72] Chastain L.G. & Sarkar D.K., "Role of microglia in regulation of ethanol neurotoxic action". *Int. Rev.Neurobiol.* 118: 81-103, 2014.
- [73] Sowell E.R., Johnson A., Kan E., Lu L.H., Van Horn J.D., Toga A.W., et al., " Mapping white matter integrity and neurobehavioral correlates in children with fetal alcohol spectrum disorders". *J. Neurosci.* 28: 1313-1319, 2008.
- [74] Bichenkov E. & Ellingson J.S., "Ethanol alters the expressions of c-Fos and myelin basic protein in differentiating oligodendrocytes. *Alcohol* 43: 627-634, 2009.
- [75] Goodlett C.R., Gilliam D.M., Nichols J.M., West J.R., "Genetic influences on brain growth restriction induced by developmental exposure to alcohol". *NeuroToxicology* 10: 321-334, 1989.
- [76] Lotfullina N. & Khazipov R., "Ethanol and the developing brain: Inhibition of neuronal activity and neuroapoptosis". *The Neuroscientist* 1-12, 2017.

ΛΟΓΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΓΕΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ PARKINSON: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΑΣΗΣ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ FOR HEALTH AE

Ευθυμία Ευθυμιπούλου^{1,3}, Αλέξανδρος Ι. Αντώνογλου², Blerta Loupo¹, Αναστασία Μπουγέα³

¹ FOR HEALTH AE

² Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πολυτεχνική Σχολή, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών

³ Α' Νευρολογική κλινική Αιγινήτειο Νοσοκομείο ΕΚΠΑ

Περίληψη

Η παρεμβατική μέθοδος της εντερικής γέλης Levodopa-carbidopa (LCIG) μειώνει τις κινητικές/μη κινητικές επιπλοκές σε ασθενείς με προχωρημένη ιδιοπαθή νόσο Parkinson (PD). Σκοπός μας ήταν η διερεύνηση για πρώτη φορά στον ελληνικό χώρο των παραγόντων που σχετίζονται με τη διακοπή της LCIG θεραπείας σε ασθενείς με PD. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη 140 ασθενών με PD σε θεραπεία LCIG μεταξύ Ιανουαρίου 2015-Ιανουαρίου 2020 της βάσης των δεδομένων FOR HEALTH AE. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα ερωτηματολόγια: Social Phobia Scale, Stigma Scale for Chronic Illness, Brown Assessment of beliefs και Hospital Anxiety and Depression Scale. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη διακοπή της LCIG αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Συνοδικά εξετάστηκαν 140 ασθενείς με προχωρημένη PD. Η κοινωνική φοβία αναφέρεται στο 21,4% των ασθενών που συνέχισαν τη LCIG θεραπεία και στο 45% αυτών που την διέκοψαν ($p=0,012$). Η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή ήταν παρούσα στο 25,7% και στο 30% αυτών που διέκοψαν ($p=0,004$), και η διαταραχή σωματοποίησης αναφέρεται στο 19% αυτών που διέκοψαν ($p=0,010$). Η συνέχιση της LCIG θεραπείας ήταν επιτυχής στο 63% του συνόλου των ασθενών. Στο 37% των ασθενών καταγράφονται ως αίτια διακοπής της LCIG θεραπείας: θάνατος, ψυχολογικοί λόγοι, επιπλοκές και μη αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Ως μη σοβαρές σχετιζόμενες επιπλοκές αναφέρθηκαν απόφραξη του σωλήνα της αντλίας (2%), απώλεια σωματικού βάρους (2.7%) και χρόνια νευροπάθεια (4.4%). Συγκρίνοντας τις αιτίες διακοπής με την πιθανότητα διακοπής, οι σημαντικοί παράγοντες που ωθούν τους ασθενείς να σταματήσουν τη LCIG θεραπεία, είναι το άγχος, η κατάθλιψη, και το κοινωνικό στίγμα, λόγω της ύπαρξης της συσκευής.

Λέξεις ευρητηρίου: εντερικής γέλη Levodopa-carbidopa (LCIG), νόσος Parkinson (PD) κοινωνική φοβία, γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, διαταραχή σωματοποίησης

REASONS FOR DISCONTINUATION OF LEVODOPA-CARBI-DOPA INTESTINAL GEL INFUSION THERAPY OF PATIENTS WITH ADVANCED PARKINSON DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE DATABASE FOR HEALTH SA

Efthimia Efthimiopoulou^{1,3}, Alexandros I. Antonoglou², Blerta Loupo¹, Anastasia Bougea³

¹ FOR HEALTH AE

² Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Engineering, School of Electrical and Computer Engineering

³ 1st Neurological clinic Aeginition Hospital NKUA

Abstract

The invasive method of Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) reduces motor complications in patients with advanced Parkinson's disease (PD). Our aim was to investigate for the first time in Greece the factors related to the discontinuation of LCIG treatment in patients with PD. A retrospective study of 140 patients

with PD in LCIG treatment was performed between January 2015-January 2020 of the FOR HEALTH SA database. All patients were assessed using the following questionnaires: Social Phobia Scale, Stigma Scale for Chronic Illness, Brown Assessment of beliefs and Hospital Anxiety and Depression Scale. In total, 140 patients with advanced PD were examined. Social phobia is reported in 21.4% of patients who continued LCIG treatment and in 45% of those who discontinued it ($p = 0.012$). Generalized anxiety disorder was present in 25.7% and 30% of those who stopped ($p = 0.004$), and somatization disorder reported in 19% of those who stopped it ($p = 0.010$). LCIG treatment was successfully continued in 63% of all patients. In 37% of patients the reasons for discontinuation of LCIG treatment were: death, psychological reasons, complications and ineffectiveness of the method. Non-serious device-related adverse reactions included pump tube obstruction (2%), weight loss (2.7%), and neuropathy (4.4%). Comparing the causes of discontinuation with the likelihood of discontinuation, the determinants that push patients to discontinue LCIG therapy are anxiety, depression, and social stigma due to the device.

Key words: Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG), Parkinson's disease (PD), Social phobia, Generalized anxiety disorder, Somatization disorder

Εισαγωγή

Η νόσος του Πάρκινσον (ΝΠ) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από κινητικά όπως τρόμος, δυσκαμψία και βραδυκίνησια και μη κινητικά συμπτώματα όπως η γνωστική έκπτωση, διαταραχές του ύπνου και καταθλιψη/άγχος με σημαντικό κοινωνικο-οικονομικό κόστος [1, 2]. Στα προχωρημένα στάδια της ΝΠ, οι ασθενείς αναπτύσσουν δυνητικά σοβαρές κινητικές επιπλοκές: κινητικές διακυμάνσεις (δυσκίνησια, δυστονία), οι οποίες δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με την χορήγηση λεβοντοπα από του στόματος είτε διαδερμικά [3]. Σ' αυτό το στάδιο υπάρχουν εναλλακτικές επεμβατικές θεραπευτικές επιλογές (υποδέρια απομορφίνη, εν τω βάθει ηλεκτροδιέγερση, εντερική γέλη λεβοντόπα-καρβιντόπα) που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη [4]. Η συνεχής χορήγηση λεβοντόπα ως εντερική γέλη λεβοντόπα-καρβιντόπα (LCIG) έδειξε όχι μόνο σημαντική μείωση των κινητικών επιπλοκών, αλλά βελτιώνει τα μη κινητικά συμπτώματά και την ποιότητα ζωής τους [5-10]. Ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών των ασθενών που σχετίζονται με την ετερογένεια της συνολικής αποτελεσματικότητας του LCIG υπό πραγματικές συνθήκες παραμένει καθοριστικός για τη βελτίωση των κριτηρίων επιλογής των ασθενών.

Αρκετές μικρές μελέτες εντόπισαν σημαντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την πρόωρη διακοπή της έγχυσης LCIG, όπως η μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, η ηλικία κατά την τοποθέτηση της αντλίας (>70 ετών), η ήπια βαρύτητα των δυσκινήσιων πριν από την τοποθέτηση της αντλίας και το γυναικείο φύλο [11-15].

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν για πρώτη φορά η διερεύνηση των αιτιών και κυρίως ψυχοκοινωνικών παραγόντων που σχετίζονται με τη διακοπή της θεραπείας σε ομάδα ασθενών με προχωρημένη PD της ελληνικής βάσης των δεδομένων FOR HEALTH AE.

Υλικό και Μέθοδος

Μελετήσαμε αναδρομικά και προοπτικά τα κλινικά στοιχεία 140 ασθενών με προχωρημένη ΝΠ με κινητικές επιπλοκές που παραπέμφθησαν για νοσηλευτική/ ψυχολογική υποστήριξη στην FOR HEALTH AE από 43 νευρολογικά κέντρα (10 δημόσιες κλινικές και 33 ιδιωτικά ιατρεία) στην Ελλάδα από το 2018 μέχρι σήμερα. Κριτήριο εισαγωγής στην έρευνα ήταν η διάγνωση ασθενών με ΝΠ σε σταθερό θεραπευτικό σχήμα LCIG με 24μηνια παρακολούθηση με/ ή χωρίς συνδυασμό με οποιοδήποτε άλλη αντιπαρκινσονική αγωγή. Τα κλινικά αποτελέσματα καταγράφονταν κάθε 6 μήνες μετά την τοποθέτηση της αντλίας LCIG. Η παρούσα μελέτη έγινε με βάση την διακήρυξη του Ελσίνκι (1975) και έλαβε έγγραφη άδεια για την δημοσίευση των δεδομένων από την νομική υπηρεσία της FOR HEALTH AE.

Για την περιγραφική ανάλυση των ονομαστικών (φύλο κτλ.) και διατάξιμων μέτρων (ηλικιακή κατηγορία κτλ.), υπολογίστηκαν η σχετική συχνότητα, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές η μέση τιμή \pm τυπική διακύμανση. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη διακοπή της LCIG αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ετέθη στο $p < 0.05$.

Αρχικώς χρησιμοποιήθηκε ένα δημογραφικό ερωτηματολόγιο για τη συλλογή δεδομένων για το ιατρικό και κοινωνικό ιστορικό του ασθενούς. Η ψυχολογική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε με τα ακόλουθα ερωτηματολόγια: την 20-βαθμια Social Phobia Scale κλίμακα για την κοινωνική φοβία (0=καθόλου έως 4 σοβαρή διαταραχή) [16], την 24-βάθμια Stigma Scale for Chronic Illness κλίμακα για το κοινωνικό στίγμα (1 = ποτέ, 2 = σπάνια, 3 = μερικές φορές, 4 = συχνά, 5 = πάντα) [17], την 7-βάθμια Brown Assessment of beliefs κλίμακα για διαταραχή της σωματοποίησης (από 0 καθόλου έως 4 σοβαρή διαταραχή) [18], Hospital Anxiety and (21-βαθμια) Depression Scale για το άγχος και την κατάθλιψη (<17 ήπια, 18-24

μέτρια και 25-30 σοβαρή διαταραχή) [19]. Η καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών εκτιμήθηκε με την κλίμακα Hoehn and Yahr [20].

Οι ασθενείς της μελέτης παραπέμφθηκαν για ψυχολογική/νοσηλευτική υποστήριξη αφού, είναι πιθανότερο να εμφανίζουν συχνότερα ψυχολογικά συμπτώματα, τα οποία να μην είναι τόσο συχνά στο σύνολο των ασθενών με PD που λαμβάνουν θεραπεία με LCIG. Έτσι, εντάχθηκαν σε πρόγραμμα ψυχολογικής υποστήριξης από 4 συνεδρίες και άνω, εξειδικευμένες για τη ΝΠ. Ειδικότερα μια συνεδρία πριν την έναρξη της θεραπείας, όπου στόχος ήταν η αντιμετώπιση των αρνητικών σκέψεων και φόβων για την αντλία και τις αλληλαγές που θα επιφέρει. Εν συνεχεία, γινόταν μια συνεδρία ενώ νοσηλεύεται ο ασθενής για την αντιμετώπιση αρνητικών σκέψεων και φόβων για την αλλαγή στην εικόνα τους και στο σώμα τους, για τη συνέχιση της θεραπείας. Τέλος, ακολούθησαν 2 συνεδρίες μετά την αντλία για την υποστήριξη του ασθενή, για την αντιμετώπιση αρνητικών σκέψεων και απόκτηση θετικών για την αποδοχή της LCIG θεραπείας και βοήθεια για να προσαρμοστεί στη νέα συνθήκη και αντιμετώπιση των συναισθηματικών διακυμάνσεων.

Αποτελέσματα

Το σύνολο των ασθενών με προχωρημένη ΝΠ που αναλύθηκε στη μελέτη περιλαμβάνει 140 άτομα, 67 άνδρες (48,6%) και 73 γυναίκες (52.5%). Η μέση ηλικία κατά την έναρξη της LCIG θεραπείας ήταν τα 62 ± 5.4 έτη, η μέση διάρκεια νόσου μέχρι την τοποθέτηση της αντλίας ήταν 14.7 ± 6.5 έτη, Hoehn και Yahr Scale σκορ μέσο όρο 3 δηλαδή με ήπια έως μέτρια αναπηρία με μειωμένα αντανakλαστικά στάσις, περιπατητικοί και αυτοεξυπηρετούμενοι (Πίνακας 1). Σύμφωνα με τα δεδομένα της ελληνικής βάσης FOR HEALTH AE, δεν υπήρχε ασθενής με συνοδό γαστροστομία (δηλαδή με επιπλέον γαστροστομία πέρα από την γαστρονστιδοστομία). Με δυσκαταποσία αναφέρεται το 6,89% και με αυτόνομη ικανότητα σίτισης το υπόλοιπο 93,11%.

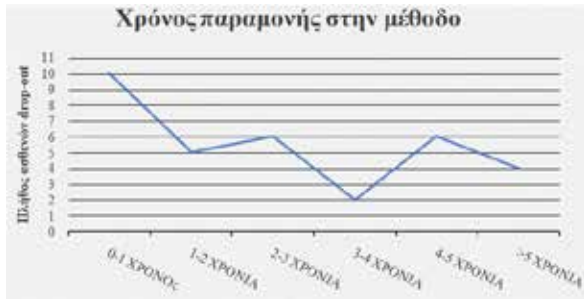
Η κοινωνική φοβία ήταν παρούσα σε τριάντα (21,4%) ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία LCIG και εξήντα τρεις (45%) ασθενείς που την εγκατέλειψαν ($p = 0,012$). Η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή ήταν παρούσα σε τριάντα έξι (25,7%) ασθενείς και σε σαράντα δύο (30%) ασθενείς που διέκοψαν την θεραπεία ($p = 0,004$), και η διαταραχή σωματοποίησης (Somatization disorder) ήταν παρούσα μόνο σε είκοσι

Πίνακας 1. Κλινικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης

		Value	%	P*
Ασθενείς	Σύνολο	140		
Φύλο	Άνδρες	67	47.5%	
	Γυναίκες	73	52.5%	
Ηλικία, έτη		70.6 ± 8.4		
Διάρκεια νόσου, έτη		14.7 ± 6.5		
Διάρκεια παραμονής στην LCIG θεραπεία, έτη		6.4 ± 3.2		
Hoehn Yahr Scale σκορ		3.2 ± 1.0		
Κοινωνική φοβία	Continue		17.35%	$p = 0.012$
	Drop-out		19.21%	
Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή	Continue		22.10%	$p = 0.004$
	Drop-out		16.42%	
Διαταραχή σωματοποίησης	Continue		13.51%	$p = 0.010$
	Drop-out		12.33%	
Κοινωνικό στίγμα	Continue		15.12%	$p = 0.03$
	Drop-out		21.12%	
Άγχος	Continue		18.43%	$p = 0.023$
	Drop-out		16.02%	
Κατάθλιψη	Continue		12.14%	$p = 0.01$
	Drop-out		13.79%	

Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών που συνέχισαν (continue) και αυτών που διέκοψαν την LCIG μέθοδο έγιναν t-tests
*P σημαντικό <0.05

Εικόνα 1. Διάγραμμα της συσχέτισης του αριθμού των ασθενών με LCIG θεραπεία και του χρόνου παραμονής σ' αυτή



επτά (19%) ασθενείς που διέκοψαν την θεραπεία ($p = 0,010$).

Η εφαρμογή της μεθόδου LCIG συνεχίστηκε στο 63% του συνόλου των ασθενών, ενώ το 37% την διέκοψε. Οι κύριες αιτίες διακοπής της μεθόδου ήταν: θάνατος (63.6%), ψυχολογικοί παράγοντες (18.2%), σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες με την αντλία (9.1%) και η μη-αποτελεσματικότητά της (9.1%). Συγκρίνοντας τις αιτίες διακοπής με την πιθανότητα να εγκαταλείψει ο ασθενής της θεραπεία, παρατηρούμε ότι οι σημαντικοί παράγοντες που ωθούν τους ασθενείς να σταματήσουν τη θεραπεία, είναι το άγχος, η κατάθλιψη, με το κοινωνικό στίγμα, λόγω της ύπαρξης της συσκευής, να ακολουθεί.

Οι σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθόδου LCIG αφορούσαν απόφραξη/φλεγμονή στο σημείο του σωλήνα της αντλίας (2%), απώλεια σωματικού βάρους (2.7%) και νευροπάθεια των άκρων (4.4%). Παράλληλα, είναι πιο πιθανό ένας ασθενής να σταματήσει τη θεραπεία τον πρώτο χρόνο, παρά μετά από μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Εικόνα 1).

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη αναλύσαμε αναδρομικά τα αίτια της διακοπής της θεραπείας της εντερικής γέλης LCIG σε ασθενείς με προχωρημένη ΝΠ της ελληνικής βάσης των δεδομένων FOR HEALTH AE. Συγκρίνοντας με τις αιτίες διακοπής που ήδη έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, νέο εύρημα είναι οι σημαντικοί παράγοντες που ωθούν τους ασθενείς να σταματήσουν τη θεραπεία με LCIG, το άγχος, η κατάθλιψη και το κοινωνικό στίγμα, λόγω της ύπαρξης της συσκευής.

Όσον αφορά την ασφάλεια της μεθόδου, τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με αυτά που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες [10, 13, 21]. Οι πιο συχνές μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη συσκευή της αντλίας (απόφραξη σωλήνα της αντλίας, φλεγμονή), γενικά δεν οδηγούν σε διακοπή όταν αντιμετωπίζονται κατάλληλα και συχνά επιλύονται με συντηρητική θεραπεία (σε περίπτωση τοπικής φλεγμονής) ή αντικατάσταση σωλήνα [4, 10, 13, 21]. Σημειώνουμε το σημαντικό ποσοστό απώλειας

βάρους (4,4%) που είναι μικρότερο από ό, τι είχε αναφερθεί προηγουμένως [22, 23], παρόλο που η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών μας διατηρεί αυτόνομη ικανότητα σίτισης. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σημαντικά διότι τονίζουν ότι ο υποσιτισμός δεν πρέπει να υποτιμάται και πρέπει να γίνεται ολιστική διατροφική παρέμβαση από διεπιστημονική ομάδα με διατροφολόγο, ειδικό νευρολόγο, νοσηλεύτρια, ψυχολόγο και φυσικοθεραπευτή.

Σημαντικό εύρημα της μελέτης μας αποτελεί το υψηλό ποσοστό διακοπής (36.7%) σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες (~17%-26%) με μεγάλο δείγμα και follow-up ασθενών [13, 24, 25-29]. Συγκρίνοντας τις αιτίες διακοπής με την πιθανότητα να εγκαταλείψει ο ασθενής την θεραπεία, οι σημαντικοί παράγοντες που ωθούν τους ασθενείς να σταματήσουν τη LCIG θεραπεία, είναι το άγχος, η κατάθλιψη, και το κοινωνικό στίγμα. Ωστόσο, οι προηγούμενες μελέτες δεν συσχετίζουν τους ψυχολογικούς παράγοντες αυτούς με την διακοπή της LCIG θεραπείας [13, 24, 25-29]. Αξιοσημείωτο είναι ότι όλοι οι ασθενείς που συνέχισαν την LCIG θεραπεία είχαν σε μικρότερα ποσοστά κοινωνική φοβία, γενικευμένη αγχώδη διαταραχή ή διαταραχή της σωματοποίησης, λάμβαναν ψυχολογική υποστήριξη. Για να μειωθούν τα drop out των ασθενών υπό θεραπεία duodora, που σε μεγάλο ποσοστό οφείλεται σε ψυχολογικά αίτια, η επιστημονική ομάδα της For Health AE, εφαρμόζει πρωτόκολλο ψυχολογικής υποστήριξης για τους ασθενείς με ΝΠ, με στόχο την υποστήριξη τους στο ψυχολογικό τμήμα. Ειδικότερα, στόχος του προγράμματος είναι να βοηθήσει τους ασθενείς να διαχειριστούν το άγχος, την ανασφάλεια και το φόβο τους για τη θεραπεία duodora, την κατάθλιψη που εμφανίζουν λόγω της ΝΠ και να απεγκλωβιστούν από σκέψεις-παγίδες. Να αναγνωρίσουν και να επαναπροσδιορίσουν τις αρνητικές σκέψεις και να αποκτήσουν κίνητρα, με στόχο την αποδοχή της θεραπείας.

Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί το ποσοστό ασθενών με χρόνια νευροπάθεια που διέκοψε τη θεραπεία. Αν και η μελέτη μας ήταν αναδρομική και ως εκ τούτου δεν θα μπορούσε να αντιμετωπίσει την ίδια χρονική στιγμή τα προβλήματα που σχετίζονται με την πολυ-νευροπάθεια, τονίζουμε την σημασία της συστηματικής χρήσης βιταμίνης B12 και φολικού οξέος, στην καθημερινή ρουτίνα των εξειδικευμένων κέντρων, που μπορεί να συμβάλει στη μείωση του αριθμού των ασθενών με νευροπάθεια, όπως έδειξε άλλη μελέτη [29]. Πράγματι, ο συνολικός αριθμός των περιστατικών ήταν μικρότερος από αυτόν που έχει ήδη δημοσιευτεί, λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό της νευροπάθειας (έως 55%) σε ασθενείς με υψηλές δόσεις λεβοντόπα (έγχυση ή δισκία) που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες [30-32].

Αυτή η μελέτη έχει περιορισμούς που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την γενίκευση των αποτελεσμάτων. Πρώτον, η αναδρομική φύση του σχεδια-

σμού της μελέτης δεν επιτρέπει να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα όσο αφορά αιτιολογικές συσχετίσεις. Δεύτερον, η μελέτη περιλαμβάνει περίπου το 80% όλων των ελληνικών κέντρων που παρέχουν θεραπεία με LCIG. Τρίτον, παρόλο που η ισχύς αυτής της πολυκεντρικής μελέτης συνίσταται στον αντικατοπτρισμό της κλινικής πραγματικότητας, η έλλειψη τυποποιημένων οδηγιών ενδέχεται να περιορίσουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος του δείγματος και των δεδομένων, η παρούσα έρευνα μπορεί να είναι η αφηρητή από την οποία θα αναπτυχθούν ενιαίες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής διαχείρισης των ασθενών με προχωρημένη ΝΠ.

Σύμφωνα με το ψυχολογικό πρωτόκολλο της FOR HEALTH AE συστήνεται συνεδρία στο κύριο φροντιστή (ατομική ή μαζί με ασθενή), όπου κρίνεται απαραίτητη, για να γίνουν δεκτικοί στη θεραπεία και να υποστηρίξουν συναισθηματικά τον ασθενή, αντιμετωπίζοντας τις δικές τους ανασφάλειες και φοβίες. Προτείνεται έτσι εξειδικευμένο και ολιστικό πρόγραμμα υποστήριξης στους ασθενείς με στόχο την για την αποδοχή της παρεμβατικής θεραπείας και αποφυγή drop out, αλλά και την ενίσχυση της απόφασης να ξεκινήσουν τη θεραπεία duodopa. Απαιτούνται μεγαλύτερες πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες για να επιβεβαιώσουν τα οφέλη του προγράμματος στους σε ασθενείς με προχωρημένη ΝΠ.

Συμπερασματικά, η μελέτη για πρώτη φορά στον ελληνικό χώρο αναδεικνύει ως σημαντικούς παράγοντες που ωθούν τους ασθενείς με προχωρημένη ΝΠ να σταματήσουν τη θεραπεία με LCIG, είναι το άγχος, η κατάθλιψη και το κοινωνικό στίγμα, λόγω της ύπαρξης της συσκευής.

Βιβλιογραφία

- [1] Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkman J., Schrag A.E., et al., "Parkinson disease", *Nat Rev Dis Primers* 3:17013, 2017.
- [2] Chaudhuri K.R., Schapira A.H., "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment", *Lancet Neurol* 8: 464-74, 2009.
- [3] Fasano A., Fung V.S.C., Lopiano L., Elibol B., Smolentseva I.G., Seppi K., et al. "Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients", *BMC Neurol* 19:50, 2019.
- [4] Antonini A., Odin P., Pahwa R., Aldred J., Alobaidi A., Jalundhwala Y.J., et al., "The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on 'Off'-time in Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review", *Adv Ther* 38(6):2854-2890, 2021.
- [5] Antonini A., Stoessl A.J., Kleinman L.S., Skalicky A.M., Marshall T.S., Sail K.R., et al., "Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multicountry Delphi-panel approach", *Curr Med Res Opin* 34:2063-2073, 2018.
- [6] Olanow C.W., Kieburtz K., Odin P., Espay A.J., Standaert D.G., Fernandez H.H., et al., "Continuous intrajejunal infusion of levodopacarbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study", *Lancet Neurol* 13:141-149, 2014.
- [7] Fernandez H.H., Standaert D.G., Hauser R.A., Lang A.E., Fung V.S.C., Klostermann F., et al., "Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results", *Mov Disord* 30:500-509, 2015.
- [8] Slevin J.T., Fernandez H.H., Zadikoff C., Hall C., Eaton S., Dubow J., et al., "Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients", *J Park Dis* 5:165-174, 2015.
- [9] Palhagen S.E., Dizdar N., Hauge T., Holmberg B., Jansson R., Linder J., et al., "Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease", *Acta Neurol Scand* 126:e29-e33, 2012.
- [10] Antonini A., Odin P., Lopiano L., Tomantschger V., Pacchetti C., Pickut B., et al., "Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care", *J Neural Transm* 120: 1553-1558, 2013.
- [11] Nyholm D., Klangemo K., Johansson A., "Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease", *Eur J Neurol* 19: 1079-1085, 2012.
- [12] Moes H.R., Groenendal-Laurensse J.W.M.J., Drent M., Tissingh G., van Laar T., "Predictors of Time to Discontinuation of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion: A Retrospective Cohort Study", *J Parkinsons Dis* 10(3):935-944, 2020.
- [13] Calandrella D., Romito L.M., Elia A.E., Del Sorbo F., Bagella C.F., Falsitta M., et al., "Causes of withdrawal of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease", *Neurology* 84:1669-1672, 2015.
- [14] Syed N., Murphy J., Zimmerman T., Mark M.H., Sage J.I., "Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease", *Mov Disord* 13:336-338, 1998.

- [15] Zibetti M., Merola A., Artusi C.A., Rizzi L., Angriano S., Reggio D., et al., "Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: A 7-year experience", *Eur J Neurol* 21:312-318, 2014.
- [16] Mattick, R. P., Clarke, J. C., "Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety", *Behavior Research and Therapy* 36:455-470, 1998.
- [17] Rao D., Choi S.W., Victorson D., Bode R., Pelterman A., Heinemann A., et al., "Measuring stigma across neurological conditions: the development of the stigma scale for chronic illness (SSCI)", *Qual Life Res.* 18(5):585-95, 2009.
- [18] Eisen J.L., Phillips K.A., Baer L., Beer D.A., Atala K.D., Rasmussen S.A., "The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity", *Am J Psychiatry* 155(1):102-8, 1998.
- [19] Zigmond A.S., Snaith R.P., "The hospital anxiety and depression scale", *Acta Psychiatr Scand* 67(6):361-70, 1983.
- [20] Hoehn M.H., Yahr M.D., "Parkinsonism: onset, progression and mortality", *Neurology* 17:427-442, 1967.
- [21] Lang A.E., Rodriguez R.L., Boyd J.T., Chouinard S., Zadikoff C., Espay A.J., et al., "Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials", *Mov. Disord* 31-4: 538-546, 2016.
- [22] Merola A., Romagnolo A., Zibetti M., Bernardini A., Cocito D., Lopiano L., "Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment", *Eur. J. Neurol.* 23: 501-509, 2016.
- [23] Fabbri M., Zibetti M., Beccaria L., Merola A., Romagnolo A., Montanaro E., et al., "Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion and weight loss in Parkinson's disease", *Eur J Neurol.* 26(3):490-496, 2019.
- [24] Buongiorno M., Antonelli F., Cámara A., Puente V., de Fabregues-Nebot O., Hernandez-Vara J., et al., "Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry", *Parkinsonism Relat. Disord.* 21 871-876, 2015.
- [25] Constantin V.A., Szász J.A., Orbán-Kis K., Rosca E.C., Popovici M., Cornea A., et al., "Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion Therapy Discontinuation: A Ten-Year Retrospective Analysis of 204 Treated Patients", *Neuropsychiatr Dis Treat.* 28;16:1835-1844, 2020.
- [26] Fernandez H.H., Boyd J.T., Fung V.S.C., Lew M.F., Rodriguez R.L., Slevin J.T., et al., "Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease", *Mov Disord* 33(6):928-936, 2018.
- [27] Lew M.F., Slevin J.T., Kruger R., Martínez Castriello J.C., Chatamra K., et al., "Initiation and dose optimization for levodopa-carbidopa intestinal gel: insights from phase 3 clinical trials", *Parkinsonism Relat Disord* 21(7):742-748, 2015.
- [28] Poewe W., Bergmann L., Kukreja P., Robieson W.Z., Antonini A., "Levodopa-Carbidopa intestinal gel monotherapy: GLORIA registry demographics, efficacy, and safety", *J Parkinsons Dis* 9(3):531-541, 2019.
- [29] Sensi M., Cossu G., Mancini F., Pilleri M., Zibetti M., Modugno N., et al., ITALIAN LEVODOPA CARBIDOPA INTESTINAL GEL WORKING GROUP, "Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up", *Parkinsonism Relat Disord.* 38:90-92, 2017.
- [30] Rispoli V., Simioni V., Capone J.G., Golfrè Andreasi N., Preda F., Sette E., et al., "Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation", *Acta Neurol Scand.* 136(6):660-667, 2017.
- [31] Ceravolo R., Cossu G., Bandettini di Poggio M., Santoro L., Barone P., Zibetti M., et al., "Neuropathy and Levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter study", *Mov. Disord.* 28: 1391-1397, 2013.
- [32] Rajabally Y.A., Martey J., "Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants", *Neurology* 77 1947-1950, 2011.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΚΗΣ ΑΝΤΙΛΗΨΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ ΘΑΛΑΜΙΚΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γεώργιος Ευσταθίου, Κωνσταντίνος Ντασόπουλος, Αιμίλιος Γκantzios, Θεόδωρος Αβραμίδης

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

Περίληψη

Η μεμονωμένη διαταραχή της αντίληψης του χρόνου είναι μία σπάνια και όχι επαρκώς μελετημένη επιπλοκή των θαλαμικών εμφράκτων κατά την οποία οι ασθενείς παρουσιάζουν μερικό ή πλήρη αποπροσανατολισμό στο χρόνο και δυσχέρεια στον ακριβή υπολογισμό των χρονικών διαστημάτων. Συνήθως ευθύνεται η προσβολή του έσω ραχιαίου πυρήνα του θαλάμου και των συνδέσεών του με τον προμετωπιαίο φλοιό. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός ασθενούς που εμφάνισε πλήρη αποπροσανατολισμό στο χρόνο μετά από αμφοτερόπλευρο θαλαμικό έμφρακτο στο πλαίσιο θρόμβωσης της αρτηρίας του Percheron.

Λέξεις ευρητηρίου: θαλαμικό έμφρακτο, χρονική αντίληψη

TIME PERCEPTION IMPAIRMENT IN A PATIENT WITH BILATERAL THALAMIC STROKE: A CASE REPORT

Georgios Efstathiou, Konstantinos Ntasopoulos, Aimilios Gkantzios, Theodoros Avramidis

Neurology Department, Red Cross Hospital «Korgialeneio-Benakeio», Athens

Abstract

Isolated disturbance of time perception is a rare and not sufficiently studied complication of thalamic infarcts in which patients experience partial or complete disorientation in time and difficulty in calculating time intervals. It results from dysfunction of the mediodorsal thalamic nucleus and its connections with the prefrontal cortex. Here we present the case of a patient who presented with severe time disorientation due to a bilateral thalamic infarct.

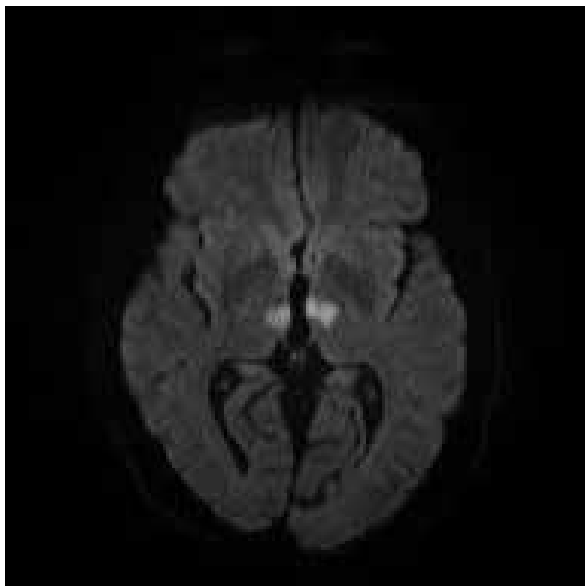
Key words: thalamic infarct, time perception

Παρουσίαση περιστατικού

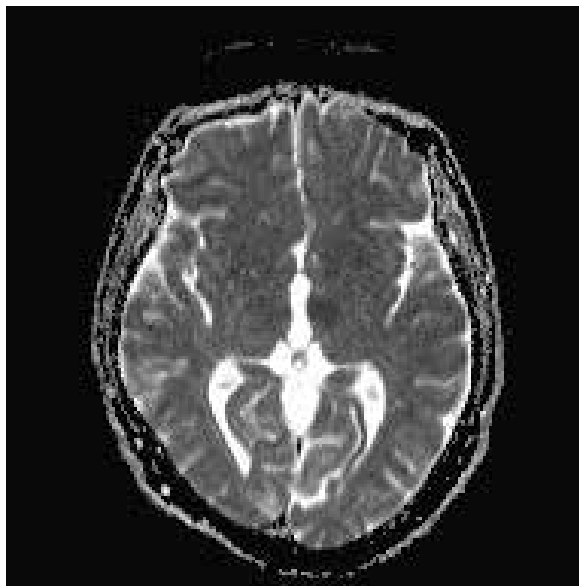
Άνδρας 65 ετών με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό χωρίς λήψη φαρμακευτικής αγωγής διεκομίσθη στο ΤΕΠ λόγω αιφνίδιας εμφάνισης διαταραχής του επιπέδου συνείδησης με πτώση επί του εδάφους. Ο ασθενής κατά την προσέλευση παρουσίαζε GCS = 11/15 (E2, V4, M5), ήταν αιμοδυναμικά σταθερός με φυσιολογικά ABGs. Κατά την παραμονή του στο ΤΕΠ ο ασθενής ήταν έντονα υπνηλικός. Με την άσκηση έντονου εξωτερικού ερεθίσματος αφυπνιζόταν και μπορούσε να εκτελέσει εντολές και να εκφέρει κανονικό λόγο χωρίς να παρουσιάζει δυσarthρία ή αφασικές διαταραχές. Ήταν προσανατολισμένος ως προς εαυτό

και χώρο αλληλά πλήρως αποπροσανατολισμένος ως προς το χρόνο. Από τη νευρολογική εξέταση δεν προέκυψε εστιακή σημειολογία. Η αξονική τομογραφία-αγγειογραφία εγκεφάλου δεν ανέδειξε κάποιο εύρημα και ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Το επίπεδο συνείδησης του ασθενούς αποκαταστάθηκε σχεδόν πλήρως εντός του πρώτου 24ώρου. Το ΗΕΓ ήταν φυσιολογικό. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε πρόσφατα ισχαιμικά έμφρακτα στην έσω επιφάνεια των θαλάμων και μικρό έμφρακτο στο αριστερό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο. Ο διαθωρακικός υπέρηχος καρδιάς δεν είχε παθολογικά ευρήματα ενώ στο holter ρυθμού 24 ωρών διαπιστώθηκε ριπή

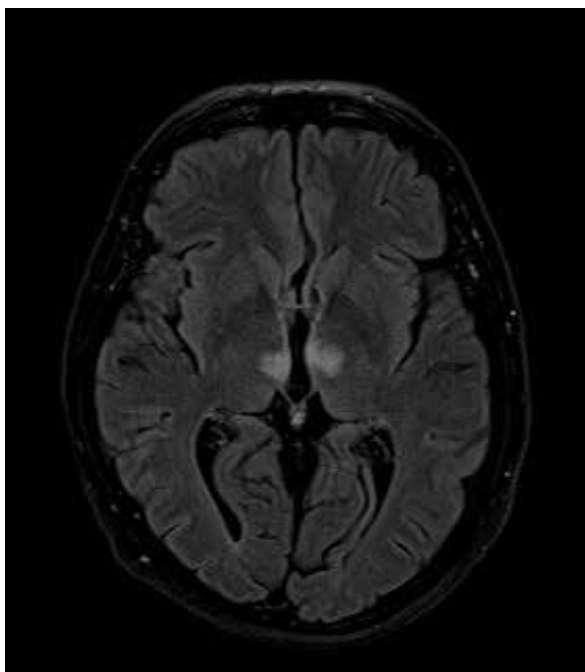
Εικόνα 1Α. Diffusion Weighted Imaging (DWI)
Στην ακολουθία περιορισμού διάχυσης απεικονίζονται με αυξημένο σήμα τα ισχαιμικά έμφρακτα στην έσω επιφάνεια και των δύο θαλάμων



Εικόνα 1Β. Apparent Diffusion Coefficient (ADC)
Σε αυτή την ακολουθία οι εστίες παρουσιάζουν χαμηλό σήμα επιβεβαιώνοντας ότι πρόκειται για ισχαιμικά ΑΕΕ



Εικόνα 1Γ. Ακολουθία FLAIR Εδώ τα έμφρακτα απεικονίζονται με αυξημένο σήμα

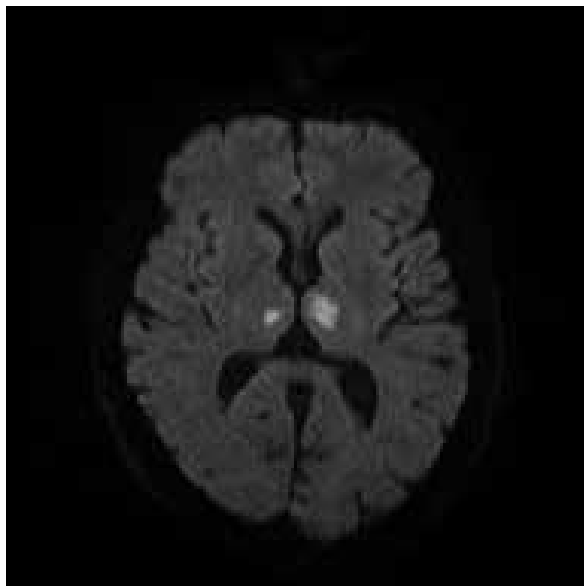


κοιλιακής μαρμαρυγής. Ο ασθενής τέθηκε σε αντιπηκτική αγωγή με απιξαμπάνη.

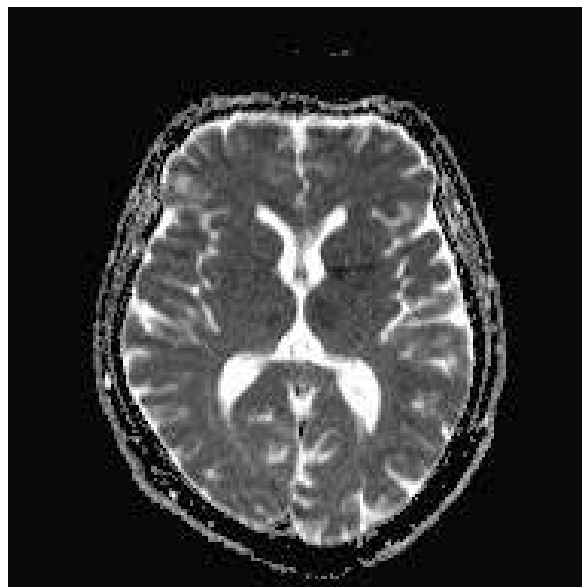
Κατά τη νοσηλεία του ο ασθενής παρέμεινε ήρεμος ψυχοκινητικά αλλά αποπροσανατολισμένος ως προς το χρόνο, ενώ όπως ανέφερε «δεν μπορούσε να ταξινομήσει χρονικά τις σκέψεις του». Δεν παρουσίαζε διαταραχή της βιωματικής μνήμης όμως δυσκολευ-

όταν να προσδιορίσει σε ποιο χρονικό διάστημα της ζωής του είχαν λάβει χώρα σημαντικά γεγονότα (π.χ. γέννηση παιδιών, γάμος) καθώς και το χρονικό διάστημα που είχε μεσοληβήσει από τα γεγονότα αυτά. Ήταν αποπροσανατολισμένος σχετικά με την ηλικία του αθλή και την ηλικία των οικείων του. Επίσης παρουσίαζε δυσκολία στην εκτίμηση των χρονικών διαστημάτων με μία σαφή τάση υπερεκτίμησης αυτών π.χ. πόσο διήρκεσε η ιατρική εξέταση καθώς και δυσκολία προσδιορισμού του σωστού διαστήματος της ημέρας π.χ. μεσημέρι, απόγευμα. Για τον έλεγχο της αντίληψης των χρονικών διαστημάτων ζητήθηκε από τον ασθενή να προσδιορίσει πότε ένα προκαθορισμένο χρονικό διάστημα ολοκληρώθηκε. Οι απαντήσεις του ήταν 14 δευτερόλεπτα για χρονικό διάστημα 30 δευτερολέπτων, 6 δευτερόλεπτα για διάστημα 15 δευτερολέπτων, 9 δευτερόλεπτα για διάστημα 22 δευτερολέπτων, 21 δευτερόλεπτα για διάστημα 45 δευτερολέπτων και 28 δευτερόλεπτα για διάστημα 60 δευτερολέπτων. Το σκορ στο Mini Mental test ήταν 25/30 (προσανατολισμός στο χρόνο 1/5, ανάκληση 2/3) ενώ στη Γνωστική Εξέταση Addenbrooke (ACE-R) ήταν 88/100 (προσοχή και προσανατολισμός 14/18, μνήμη 21/26, λεκτική ροή 11/14, γλώσσα 26/26 και οπτικοχωρικά 16/16). Κατά το υπόλοιπο της νοσηλείας του ο ασθενής παρουσίασε ελάχιστη βελτίωση των διαταραχών του χρονικού προσανατολισμού. Σε επανεκτίμηση μετά από τρεις μήνες παρουσίαζε μία σαφή βελτίωση και είχε επανέλθει μερικώς στην εργασία του.

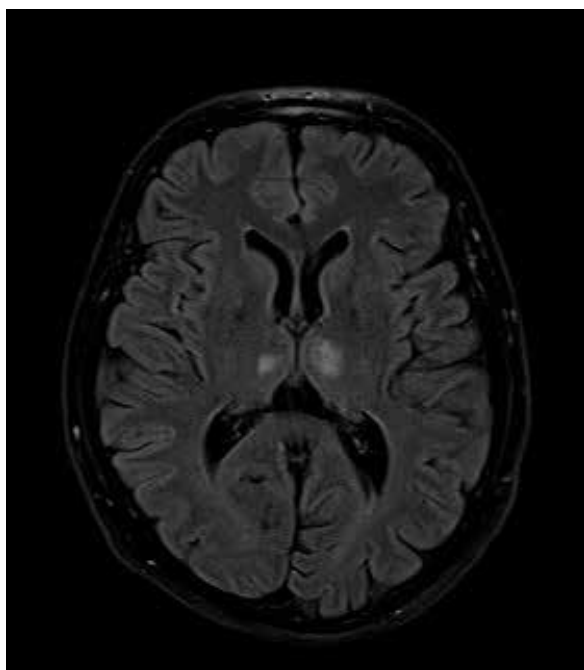
Εικόνα 2Α. Ακολουθία DWI Αυξημένο σήμα των εμφράκτων (αντίστοιχα με την εικόνα 1Α)



Εικόνα 2Β. Ακολουθία ADC (αντίστοιχα με την 1Β)



Εικόνα 2Γ. Ακολουθία FLAIR (αντίστοιχα με την 1Γ)



Συζήτηση

Τα αμφοτερόπλευρα θαλαμικά έμφρακτα αποτελούν το 22-35% όλων των θαλαμικών εμφράκτων [1]. Η συνηθέστερη αιτία είναι η απόφραξη της αρτηρίας του Percheron. Το έσω τμήμα του κάθε θαλάμου αιματώνεται από τις θαλαμοδιατρηαίνουσες αρτηρίες, που είναι κλαδίσκοι που εκφύονται από το P1 της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας σε κάθε πλευρά. Η αρτηρία του Percheron είναι μία σπάνια ανατομική παραλληλή, όπου οι θαλαμοδιατρηαίνουσες της κάθε

πλευράς εκφύονται από ένα κοινό αγγειακό στέλεχος (δηλ. την αρτηρία του Percheron), η οποία με τη σειρά της εκφύεται είτε από τη δεξιά είτε από την αριστερή οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία. Η συνηθέστερη αιτία απόφραξης της είναι τα καρδιογενή έμβολα [1].

Η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης είναι σχετικά συχνό εύρημα στα αμφοτερόπλευρα θαλαμικά έμφρακτα και είναι αποτέλεσμα της προσβολής των ινών του δικτυωτού σχηματισμού, οι οποίες διέρχονται από τους ενδοπεταλιακούς πυρήνες του θαλάμου. Ο ανιόν δικτυωτός σχηματισμός (ARAS) είναι ένα σύμπλεγμα πυρήνων που βρίσκονται διάσπαρτοι σε όλη την έκταση του στελέχους, οι ίνες των οποίων αφού σχηματίσουν συνάψεις με τους ενδοπεταλιακούς πυρήνες του θαλάμου διαχέονται στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, όπου παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της εγρήγορσης [2, 3]. Οι ενδοπεταλιακοί πυρήνες είναι μία ομάδα πυρήνων που αιματώνονται κυρίως από τις θαλαμοδιατρηαίνουσες αρτηρίες. Παρότι οι λειτουργίες τους δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως φαίνεται ότι αφενός συμμετέχουν στη λειτουργία της εγρήγορσης [4] και αφετέρου είναι δυνατό η προσβολή τους στην περίπτωση ενός θαλαμικού εμφράκτου να οδηγήσει σε έκπτωση του επιπέδου συνείδησης χωρίς να υπάρχει συνοδός εστιακή σημειολογία.

Η μεμονωμένη διαταραχή της αντίληψης του χρόνου σε θαλαμική βλάβη αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία με τον όρο «θαλαμική χρονοτάραξη» [5] (thalamic chronotaxis). Πρόκειται για μια σπάνια κατάσταση που έχει περιγραφεί ελάχιστα. Στη μόνη σειρά ασθενών που υπάρχει μέχρι στιγμής η συχνότητά της υπολογίζεται στο 4% όλων των θαλαμικών εμφράκτων και αφορά τόσο ετερόπλευρες όσο και αμφοτερόπλευρες

βλάβες του θαλάμου [5]. Στην κλινική εικόνα συνήθως περιλαμβάνονται ο αποπροσανατολισμός ως προς την ημερομηνία, ο λανθασμένος προσδιορισμός της ώρας και του διαστήματος της ημέρας και η αδυναμία προσδιορισμού χρονικών διαστημάτων. Συνήθως συνυπάρχουν διαταραχές μνήμης όσον αφορά την πρόσφατη και καθυστερημένη ανάκληση καθώς και παροδικές διαταραχές του επιπέδου συνείδησης κατά την εγκατάσταση του ΑΕΕ [5, 6]. Οι βλάβες που προκαλούν αυτή την κλινική εικόνα συμπεριλαμβάνουν πάντα το έσω τμήμα του θαλάμου, που αιματώνεται από τις θαλαμοδιατριναίνουσες αρτηρίες και πιο συγκεκριμένα για τον αποπροσανατολισμό ως προς τον χρόνο έχει ενοχοποιηθεί η προσβολή του έσω ραχιαίου πυρήνα του θαλάμου (mediodorsal nucleus)⁵. Οι βλάβες του συγκεκριμένου πυρήνα έχουν συσχετιστεί με ελλείμματα στην ενεργό μνήμη, στη λειτουργία της προσοχής, στην προοπτική μνήμη καθώς και με συμπεριφορικές αλλαγές [7]. Παρότι τα νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται στην αντίληψη του χρόνου δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως φαίνεται ότι εν μέρει αυτή η λειτουργία εξυπηρετείται από τις συνδέσεις του έσω ραχιαίου πυρήνα με τον πηλαγοραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό (dorsolateral prefrontal cortex). Το τμήμα αυτό του προμετωπιαίου φλοιού εμπλέκεται στις λειτουργίες της προσοχής και της ενεργού μνήμης και μάλιστα ο δεξιός πηλαγοραχιαίος προμετωπιαίος φλοιός θεωρείται ότι εμπλέκεται στον υπολογισμό της διάρκειας των χρονικών διαστημάτων [6].

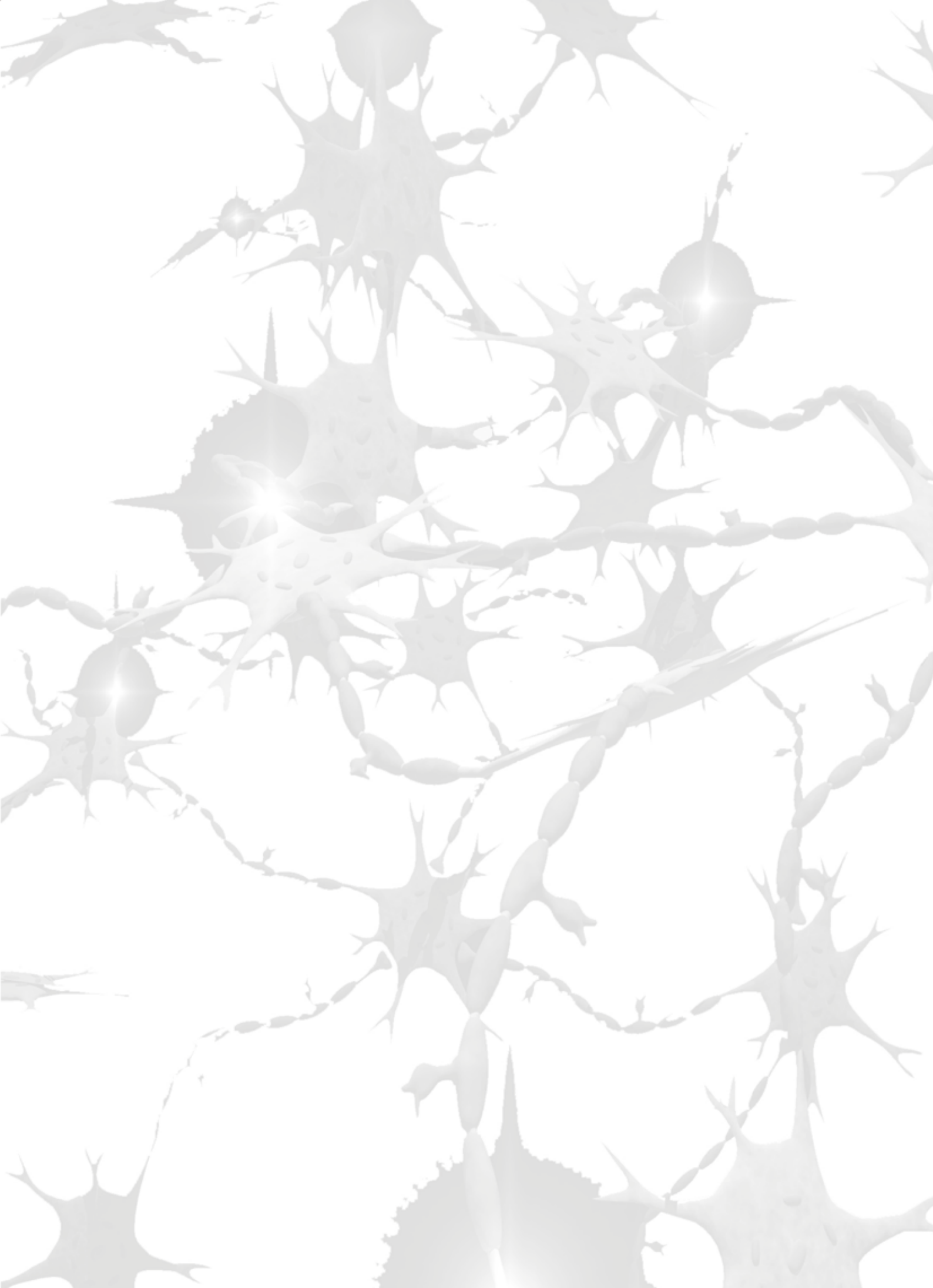
Βλέπουμε λοιπόν ότι ο ασθενής μας παρουσίαζε την τυπική εικόνα της θαλαμικής χρονοτάραξης συνεπεία απόφραξης της αρτηρίας του Percheron με παροδική διαταραχή του επιπέδου συνείδησης κατά την εγκατάσταση του ΑΕΕ, με σημαντική διαταραχή του χρονικού προσανατολισμού και της ικανότητας υπολογισμού χρονικών διαστημάτων καθώς και με ελλείμματα στην ενεργό μνήμη κυρίως στην καθυστερημένη ανάκληση, όπως παρατηρήθηκε στην εξέταση ACE-R.

Συμπέρασμα

Η μεμονωμένη διαταραχή της χρονικής αντίληψης χωρίς συνοδό σημειολογία είναι μία σπάνια κλινική εκδήλωση του αμφοτερόπλευρου θαλαμικού εμφράκτου, η οποία πολλές φορές παραβλέπεται κατά την κλινική εξέταση, εν τούτοις η περαιτέρω μελέτη αυτών των περιπτώσεων μπορεί να ρίξει φως στα νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται στο πως ο εγκέφαλός μας διαμορφώνει την αντίληψη του χρόνου.

Βιβλιογραφία:

- [1] Rodriguez EG, Lee JA. Bilateral thalamic infarcts due to occlusion of the Artery of Percheron and discussion of the differential diagnosis of bilateral thalamic lesions. *J Radiol Case Rep*. 2013;7(7):7-14.
- [2] Turner J, Richardson T, Kane I, Vundavalli S. Decreased consciousness: bilateral thalamic infarction and its relation to the artery of Percheron. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013201848.
- [3] Hindman J, Bowren MD, Bruss J, Wright B, Geerling JC, Boes AD. Thalamic strokes that severely impair arousal extend into the brainstem. *Ann Neurol*. 2018;84(6):926-930.
- [4] Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev*. 2002 Sep;39(2-3):107-40.
- [5] Kumral E, Gulluoglu H, Dramali B. Thalamic chronotaxis: isolated time disorientation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):880-882.
- [6] Hayashi R, Yamaguchi S, Katsumata Y, Mimura M. Interval timing errors in a patient with thalamic chronotaxis. *eNeurologicalSci* 10 (2018) 19-21.
- [7] Pergola G, Danet L, Pitel AL, et al. The Regulatory Role of the Human Mediodorsal Thalamus. *Trends Cogn Sci*. 2018;22(11):1011-1025.



δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Εκπαιδευτικές Δράσεις της ΕΝΕ

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση



**ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ
2022-2023

Κλάδος Κινητικών Διαταραχών

Διημερίδα Εξωπυραμιδικών
26-27 Νοεμβρίου 2022 στα Ιωάννινα

Κλάδος Νοητικών Διαταραχών και Άνοιας

Διημερίδα Νοητικών Διαταραχών
17-18 Δεκεμβρίου 2022 στην Αθήνα

Κλάδος Νευρογενετικής

Διημερίδα για Νευρογενετικά Νοσήματα
21-22 Ιανουαρίου 2023 στην Αθήνα

Κλάδος Κεφαλαλγίας

Διημερίδα για τις Κεφαλαλγίες
18-19 Φεβρουαρίου 2023 στην Αθήνα

Κλάδος Νευρομυϊκών Νοσημάτων

Διημερίδα Νευρομυϊκών Νοσημάτων
31 Μαρτίου - 1 Απριλίου 2023 στην Αθήνα

Κλάδος Νευροανοσολογίας

Διημερίδα Απομυελινωτικών Νοσημάτων
29-30 Απριλίου 2023 στη Θεσσαλονίκη

Επιτροπή Εκπαίδευσης ΕΝΕ

Webinar Νευροφυσιολογίας
20 Μαΐου 2023

34^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας

15-18 Ιουνίου 2023 στην Αθήνα

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2022-2023

- ❖ **8 Σεπτεμβρίου 2022: Νευρολογικές παθήσεις στην ΠΦΥ διεπιστημονικές προσεγγίσεις, Ε.ΚΟ.ΓΕΝ.ΙΑ., Πόρτο Χέλι**
- ❖ **24-25 Σεπτεμβρίου 2022: Το ταξίδι του ασθενούς, ΕΛΛ.Α.ΝΑ., Αθήνα**
- ❖ **26-28 Οκτωβρίου 2022: ECTRIMS 2022, Amsterdam**
- ❖ **10-13 Νοεμβρίου 2022: 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη**
- ❖ **8-11 Δεκεμβρίου 2022: ΕΛΛ.Α.ΝΑ., Θεσσαλονίκη**
- ❖ **24-26 Μαΐου 2023: 9th European Stroke Organisation Conference, Munich Germany**
- ❖ **15-18 Ιουνίου 2023: 34^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Αθήνα**
- ❖ **1-4 Ιουλίου 2023: 9th EAN Congress 2023, Budapest**
- ❖ **15-19 Οκτωβρίου 2023: XXVI World Congress of Neurology, Montreal**