

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Τόμος 31 - Τεύχος **6**

Vol. 31 - Issue **6**

ΑΡΘΡΑ / ARTICLES

- ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΤΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΜΕ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ / DEPRESSION IN CAREGIVERS OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IS ASSOCIATED WITH PATIENTS' DEPRESSIVE SYMPTOMS
- ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ / PATHOPHYSIOLOGY, BIOMARKERS AND RADIOLOGICAL FEATURES IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS
- ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΣΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ DABIGATRAN ΜΕ IDARUCIZUMAB / INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE AFTER DABIGATRAN ETEXILATE REVERSAL WITH IDARUCIZUMAB
- Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ: ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ / THE EFFECT OF PHYSICAL EXERCISE ON MENTAL DISORDERS: BENEFITS AND NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 31, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 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. Ελλούλη
Κ. Κυλιντράας
Τ. Ντόσκας

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος - Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιώτης
Γ. Δερετζή
Ι. Ελλούλη
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, Χαμόμυθο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lychnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159|ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

5

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (EDITORIAL BOARD)

6

ΑΡΘΡΑ

▲ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΤΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΜΕ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Αναστασία Μπαλντούμα, Πέτρος Πετρίκης, Αριστείδης Χ. Κατσάνος,
Βασιλική Κωσταδήμα, Σπυρίδων Κονιτσιώτης, Σωτήριος Γιαννόπουλος

18

▲ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Ανδρέας Ελευθερίου, Ιωάννα Τσαντζαλή, Αθανασία Αθανασάκη,
Στέλλα Φανουράκη, Χαραλαμπία Χασιροπούλου, Χρύσα Αρβανίτη,
Σταυρούλα Σαλάκου, Ιωάννης Τζάρτος, Αναστάσιος Μπανάκης,
Σωτήριος Γιαννόπουλος, Γεώργιος Π. Παρασκευάς

25

▲ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΣΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ DABIGATRAN ΜΕ IDARUCIZUMAB

Ευάγγελος Νταής, Σοφία Μαρκούλα, Θωμάς Βαδιβούλης,
Σωτήριος Γιαννόπουλος

37

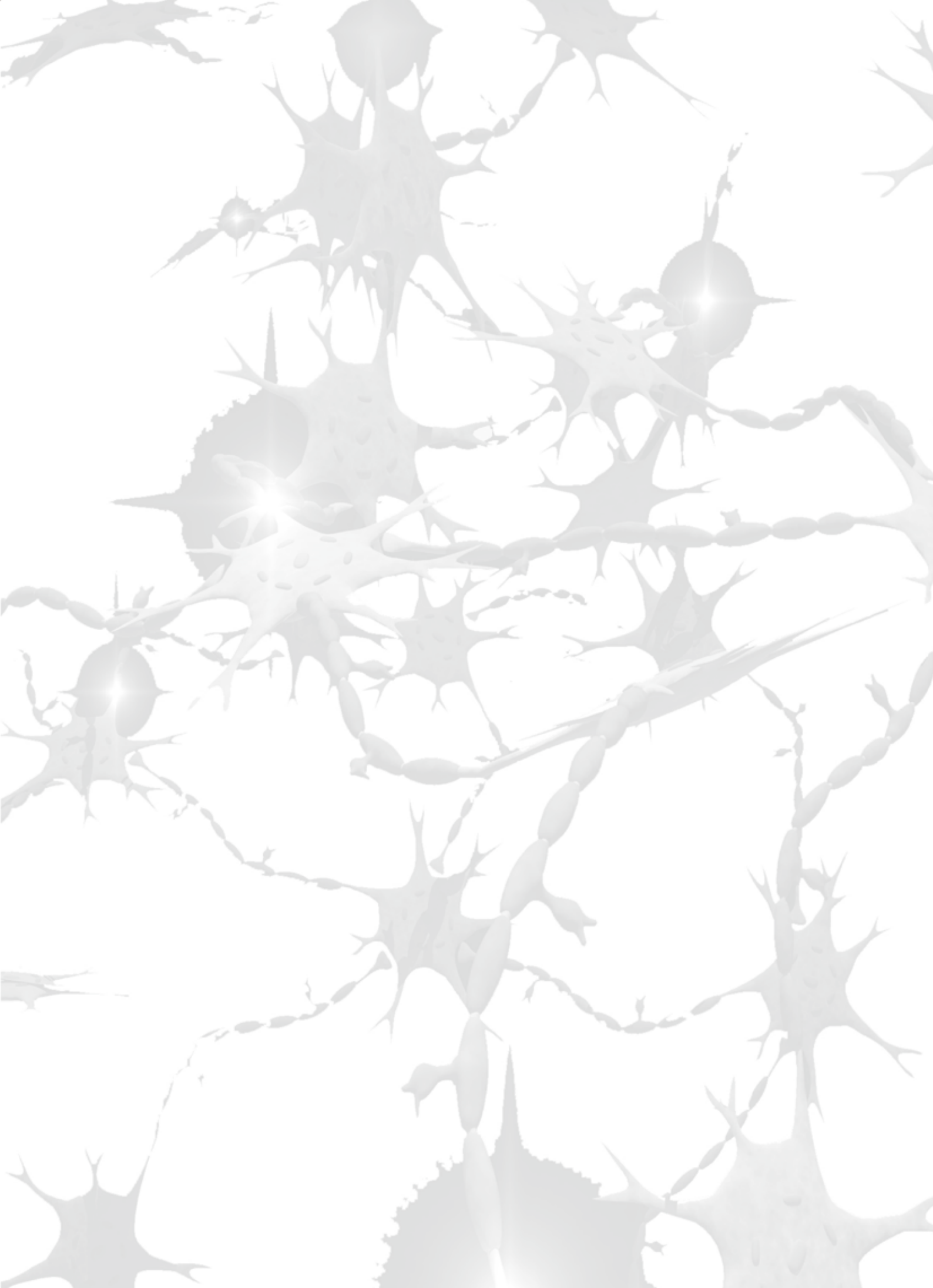
▲ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ: ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Γεώργιος Κατσιμάνης, Γεώργιος Κώτσικας, Αναστασία Μπέκα,
Σωτήριος Παπαγιαννόπουλος

41

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

80



Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

Volume 31:6 November - December 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

▲ DEPRESSION IN CAREGIVERS OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IS ASSOCIATED WITH PATIENTS' DEPRESSIVE SYMPTOMS

Anastasia Baldouma, Petros Petrikis, Aristeidis H. Katsanos, Vasiliki Kostadima, Spyridon Konitsiotis, Sotirios Giannopoulos

18

▲ PATHOPHYSIOLOGY, BIOMARKERS AND RADIOLOGICAL FEATURES IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS

Andreas Eleftheriou, Ioanna Tsantzali, Athanasia Athanasaki, Stella Fanouraki, Charalabia Chasiropoulou, Chrysa Arvaniti, Stavroula Salakou, Ioannis Tzartos, Anastasios Bonakis, Sotirios Giannopoulos, George P. Paraskevas

25

▲ INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE AFTER DABIGATRAN ETEXILATE REVERSAL WITH IDARUCIZUMAB

Evangelos Ntais, Sofia Markoula, Thomas Vadivoulis, Sotirios Giannopoulos

37

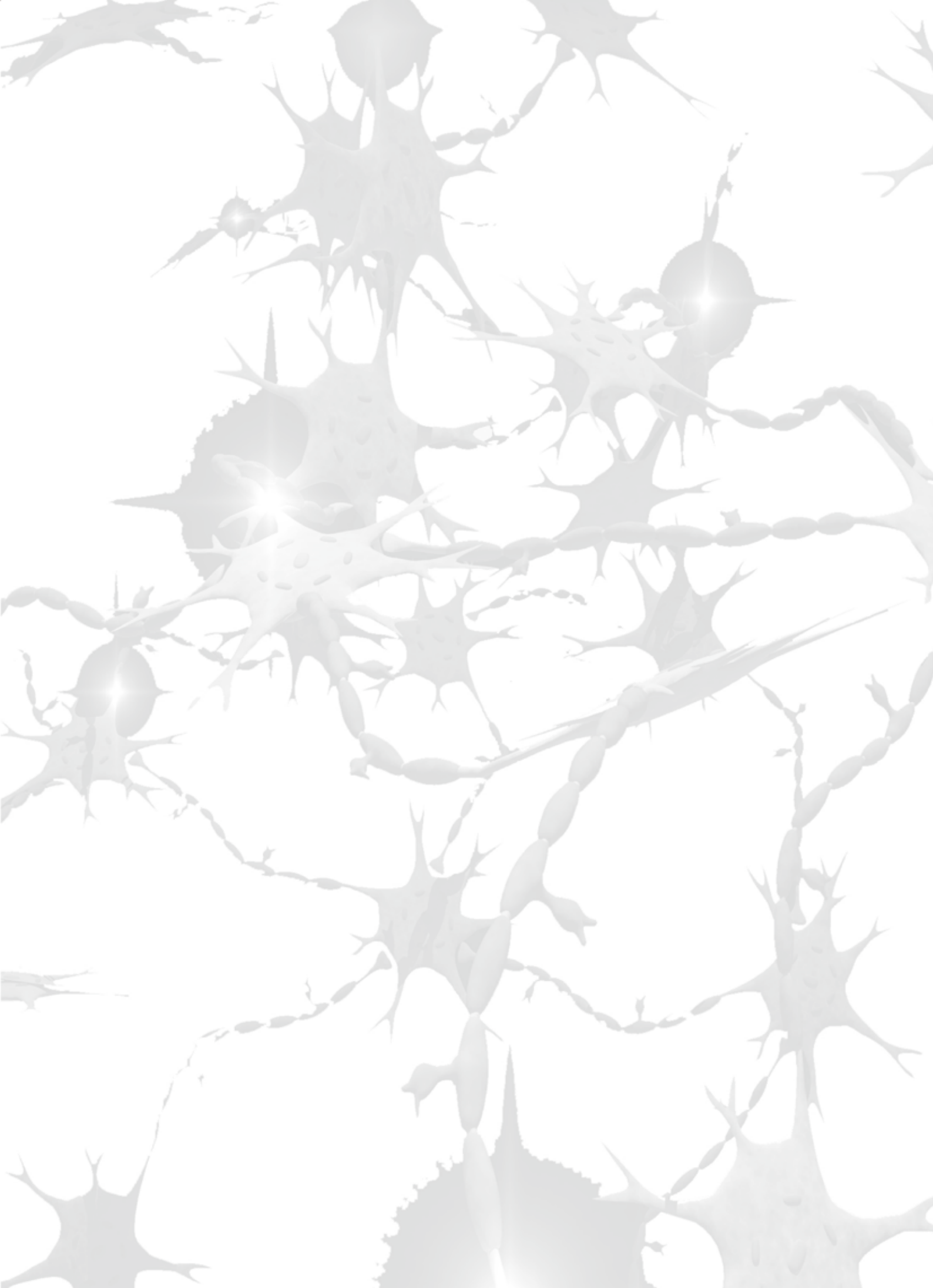
▲ THE EFFECT OF PHYSICAL EXERCISE ON MENTAL DISORDERS: BENEFITS AND NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS

George Katsimanis, George Kotsikas, Anastasia Beka, Sotirios Papagiannopoulos

41

NEWS

80



We welcome you to this new issue of Archives in Clinical Neurology where you can find four interesting papers addressing topics with significant impact on everyday practice of Neurology. We thank the authors for their contributions and we thank our reviewers whose valuable comments contributed substantially to the improvement of the manuscripts. Most of all we thank you for your keen interest and support which keep our Journal advancing and prospering.

Baldouma et al. evaluated depression in 94 patients with multiple sclerosis (MS) and their respective caregivers and investigated the reciprocal impact of depressive symptoms between the two groups. They concluded that depressive symptoms in caregivers, appear to impact negatively on patients' depression initiating a vicious circle of mutual depressive interaction between the cared and the carer. This paper underscores the importance of a holistic approach encompassing MS patients and their families in everyday practice.

In an elegant review Eleftheriou et al. summarize the key points of the clinical picture, of the pathophysiology and of the diagnosis of idiopathic normal or (more accurately) low-pressure hydrocephalus (iNPH). The authors describe the controversial use of CSF biomarkers to set the diagnosis and highlight in educative manner the more reliable imaging features of iNPH focusing on Radscale.

Ntais et al. present an exciting case of a patient who suffered a middle cerebral artery infarction while on dabigatran for chronic atrial fibrillation. The patient underwent uncomplicated intravenous thrombolysis with alteplase following reversal of dabigatran activity by idarubicumab. This unique case highlights the dilemmas associated with the acute reperfusion strategy associated with the growing numbers of patients taking direct oral anticoagulants and reminds us the need for prespecified protocols in particular and less often encountered clinical scenarios.

The issue closes with an excellent narrative review by Katsimanis et al. on the benefits of physical exercise on mental disorders. The authors summarize the main neurobiological mechanisms through which exercise may influence the course of mental diseases and provide useful suggestions regarding the optimal parameters a physical training programme should include to maximize clinical gains.

We address you our warmest wishes for Happy Christmas and a (neurologically) fruitful New Year and we are sure that you will enjoy reading the issue as much as we enjoyed preparing it.

Theodoros Karapanayiotides MD, PhD, FESO

Associate Professor of Neurology
Aristotle University of Thessaloniki

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. Μήτσιας (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. Ευδοκίμίδης (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. Καραβάτος (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 Νευροεπερχογραφία

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. Γ. 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 Εκπρωώπνηση

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

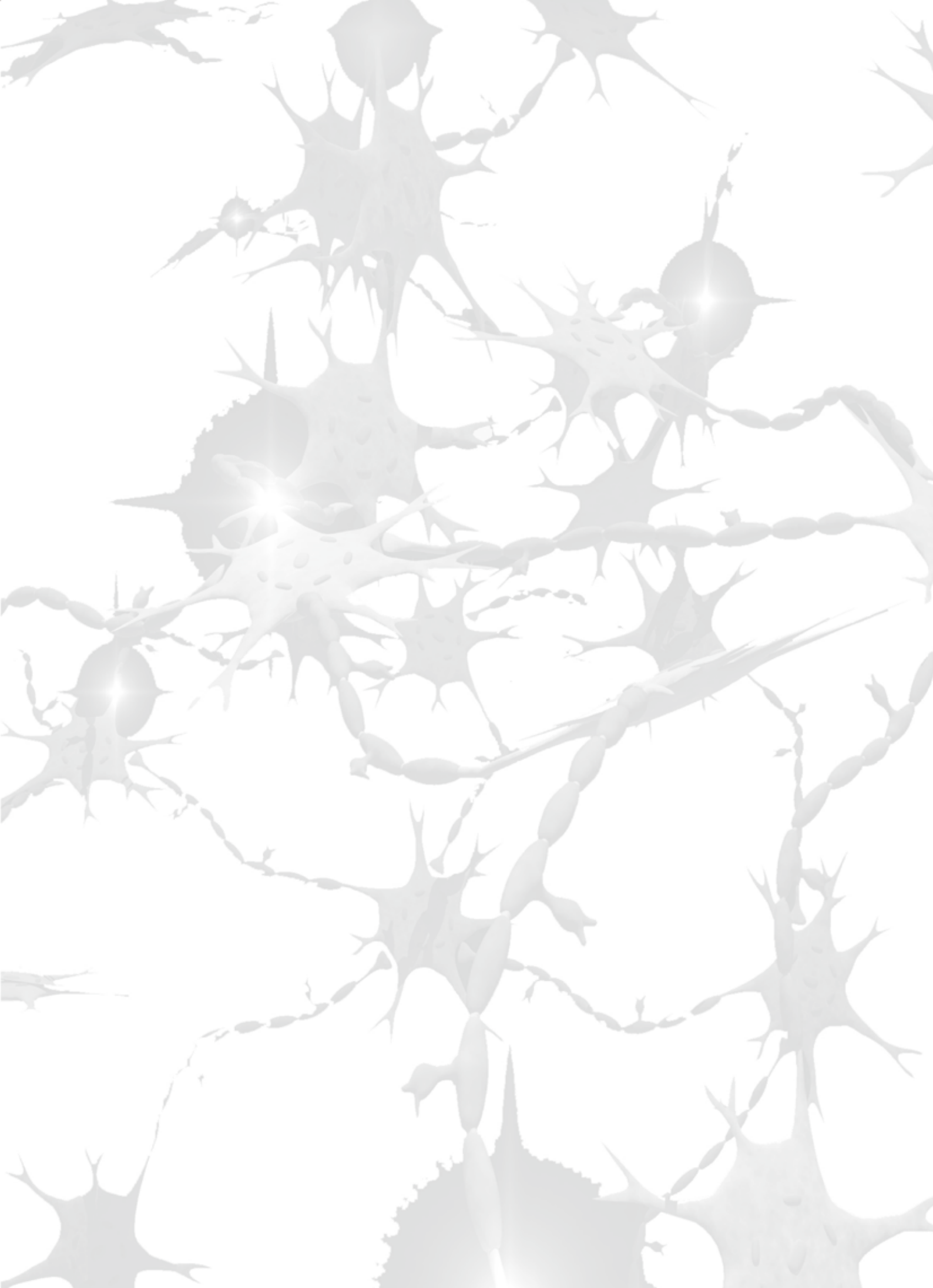
1. Paladini A. (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G. (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

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

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΤΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΜΕ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Anastasia Baldouma, PhD¹, Petros Petrikis, MD, PhD², Aristeidis H. Katsanos, MD, PhD¹, Vasiliki Kostadima, MD, PhD¹, Spyridon Konitsiotis, MD, PhD¹, Sotirios Giannopoulos, MD, PhD^{1,3,4}

¹ Τμήμα Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

² Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

³ Ινστιτούτο Νευροχειρουργικών Ερευνών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

⁴ Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αξιολόγηση της κατάθλιψης σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) και των αντίστοιχων φροντιστών τους και η διερεύνηση της επίδρασης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων των φροντιστών στα καταθλιπτικά συμπτώματα των ασθενών και αντίστροφα.

Μέθοδος: Συμπεριλάβαμε δεδομένα από 94 ασθενείς με ΠΣ και τους φροντιστές τους. Αξιολογήσαμε την κατάθλιψη των ασθενών με ΠΣ και των φροντιστών τους, χρησιμοποιώντας την HAM-D (Κλίμακα Hamilton για την Κατάθλιψη). Η εκτίμηση του βαθμού αναπηρίας των ασθενών πραγματοποιήθηκε με την κλίμακα EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale).

Αποτελέσματα: Η κατάθλιψη στους φροντιστές ασθενών με ΠΣ συσχετίζεται αρνητικά με το μορφωτικό επίπεδο και θετικά με το γυναικείο φύλο. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης η κατάθλιψη των ασθενών συσχετίζεται αντίστροφα με το μορφωτικό τους επίπεδο (συντελεστής = -1.88; 95%CI: -3.16, -0.61; $p = 0.004$) και θετικά με το βαθμό αναπηρίας τους (συντελεστής = 1.04; 95%CI: 0.49, 1.59; $p < 0.001$). Σε αντίθεση με τους φροντιστές, τα καταθλιπτικά συμπτώματα των ασθενών συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τα καταθλιπτικά συμπτώματα των φροντιστών (συντελεστής = 0,29, 95%CI: 0,11, 0,47, $p = 0,002$).

Συμπέρασμα: Τα συμπτώματα κατάθλιψης των φροντιστών, τα οποία φαίνεται να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην κατάθλιψη των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να αντιμετωπίζονται, γιατί μαζί με την επιβάρυνση των φροντιστών οι ψυχολογικές δυσκολίες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τον υποστηρικτικό τους ρόλο ενώ αυξάνουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα των ασθενών με αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τους και προσαρμογή στην ΠΣ.

Λέξεις ευρητηρίου: πολλαπλή σκλήρυνση, αναπηρία, φροντιστές, κατάθλιψη

DEPRESSION IN CAREGIVERS OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IS ASSOCIATED WITH PATIENTS' DEPRESSIVE SYMPTOMS

Anastasia Baldouma, PhD¹, Petros Petrikis, MD, PhD², Aristeidis H. Katsanos, MD, PhD¹, Vasiliki Kostadima, MD, PhD¹, Spyridon Konitsiotis, MD, PhD¹, Sotirios Giannopoulos, MD, PhD^{1,3,4}

¹ Department of Neurology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Greece

² Psychiatric Clinic, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Greece

³ Neurosurgical Research Institute, University of Ioannina, Greece

⁴ 2nd Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Abstract

Background and Purpose: To evaluate depression in a consecutive sample multiple sclerosis (MS) patients and their respective caregivers and to investigate the impact of caregivers' depressive symptoms to the patients' depressive symptoms and vice versa.

Methods: We included data from 94MS patients and their consecutive caregivers. We assessed the depression of MS patients and their caregivers using the HAM-D (Hamilton Scale for Depression). The disability status of the patients was assessed using the EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale).

Results: Depression in caregivers of MS patients is negatively correlated with education status and positively with female sex. In multivariable linear regression analysis on the association of baseline characteristics with patients' Hamilton scale scores the patients' depressive symptoms were also found to be inversely correlated with a higher education level (coefficient = -1.88; 95%CI -3.16, -0.61; $p = 0.004$) and positively associated with the patients' disability status, assessed with the EDSS score (coefficient = 1.04, 95%CI: 0.49, 1.59; $p < 0.001$). Opposed to caregivers, patients' depressive symptoms was independently correlated to the caregivers' depressive symptoms (coefficient = 0.29; 95%CI: 0.11, 0.47; $p = 0.002$).

Conclusion: Caregivers depressive symptoms, which seem to have a negative impact on patients' depression should be carefully monitored and treated, because together with burden and caregivers psychological difficulties can affect negatively their supportive role while increase patients depressive symptoms with negative impact in their quality of life and adjustment to MS.

Key words: multiple sclerosis, disability, caregivers, depression

Introduction

Patients with MS have an increased incidence of neuropsychiatric disorders, with depression being one of the most common among them (Henry et al., 2019), with a life-time prevalence estimated at around 50% (Pappariopoulos et al., 2010). MS patients seem to experience more frequently severe depression than patients affected by other severe neurological diseases (Wallin et al., 2006) with suicide rates two-fold higher compared to those reported in the general population (Bronnum-Hansen et al., 2005). Severe depression affects 15.7% of MS patients, compared with 7.4% in the general population and 9.1% in people suffering from other chronic disorders, suggesting a direct effect of MS on the depression (Henry et al., 2019). In a recent meta-analysis, the annual prevalence of a depressive episode is reported to be almost three times greater compared with the general population (17% versus 6%) while the mean prevalence was 30.5% (Boeschotten et al., 2017).

Depressive symptoms have an important negative impact upon quality of life (Feinstein et al., 2007), cognitive functions, adherence to treatment (Alba-Pale et al., 2017), compromised social functioning, and more somatic complains, increasing the need for health services (Henry et al., 2019) and increased suicide risk (Boeschotten et al., 2017). Although the causes of the high rates of depression in MS are not well understood, many factors are supposed to be implicated in its etiology: Brain lesions immunological changes, the unpredictable course of the disease, disability due to the disease, lack of social support and inadequate caregiving (Boeschotten et al., 2017). Depression is considered to be, after disability, the most important factor regarding the patients quality of life (Berrigan et al., 2016).

In a previous study (Petrikis et al., 2019), where

these patients and their caregivers were also included, we found high rates of clinical depression in caregivers, with very severe depression (HAM-D score ≥ 23) reported in 12.2% ($N = 16$), severe depression in 3.8% ($N = 5$), and moderate depression in 9.2% ($N = 12$) of the caregivers. Depression was negatively correlated with both physical health status and mental health status, and positively correlated with fatigue and caregiver stress. The aim of the present study is to evaluate the impact of caregivers depression to the patients depressive symptoms and vice versa.

Materials and Methods

Setting, study design, and subjects

Ninety four patients with MS and their corresponding caregivers, were prospectively enrolled in this study. Their baseline characteristics are presented in Table 1. The MS patients were recruited from the Department of Neurology, University Hospital of Ioannina, Greece from October 2016 to March 2017. The inclusion criteria for the patients were: (1) having a definite diagnosis of MS, (2) being stable at the time of the study (defined as no change in the Kurtzke Expanded Disability Status Scale [EDSS] in the 3 months prior to study enrolment), (3) needing a caregiver to help them in everyday life, and (4) able to understand the aim of the study and give informed consent. The exclusion criteria for the patients were: (1) acute phase or relapse of MS, (2) change in the EDSS score during the previous 3 months, (3) coexistence with another disabling disease not related to MS, (4) diagnosis of dementia according to Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders -5 (DSM-V) criteria, (5) history of alcohol or substance abuse, or (6) refusing to give informed consent.

For the caregivers, defined as the persons who provided informal care on a regular basis, the inclusion

Table 1. Baseline characteristics of patients with multiple sclerosis and their corresponding caregivers

	Caregivers (n = 94)	Patients (n = 94)	p-value
Age (years, mean±SD)	52.2 ± 12.3	43.0 ± 12.0	<0.001
Females (%)	46.2%	62.2%	0.103
Education			
– ≤6 years	27.7%	16.0%	
– 7-9 years	12.7%	8.5%	
– 9-12 years	26.6%	39.4%	
– >12 years	33.0%	36.2%	
Profession			
– Household	10.6%	17.0%	
– Retired	31.9%	37.2%	
– State employee	12.8%	14.9%	
– Private employee	8.5%	8.5%	
– Freelance	17.0%	7.5%	
– Unemployed	5.3%	7.5%	
– Farmer	13.8%	3.2%	
– Student	0%	4.3%	
Years of care(mean ± SD)	9.5 ± 5.9	–	
Years since MS diagnosis (mean ± SD)	–	9.7±6.4	
EDSS score (mean ± SD)	–	3.9±2.0	
Hamilton score (mean ± SD)	7.8 ± 5.9	11.1 ± 6.3	<0.001

criteria were: (1) living with the patient and being responsible for his/her everyday care and well-being, and (2) not being paid for caregiving.

The complete study protocol was approved prior to study initiation by the Ethics Committee of the University Hospital of Ioannina. Written informed consent was obtained from all patients and caregivers prior to study enrollment.

Methods

Caregiver assessments

Caregiver depression was assessed using the Hamilton Scale for Depression (HAM-D). This scale consists of 21 items, with the score being based on the first 17: 8 are scored on a 5-point scale ranging from 0 (not present) to 4 (severe), and 9 are scored from 0 to 2. For evaluating the HAM-D scores, we adopted the severity ranges for the HAM-D reported by Zimmermann et al. as follows: no depression (score of 0-7), mild depression (8-16), moderate depression [17-22], and severe depression (≥ 23). We used validated Greek versions of HAM-D (Stathopoulou et al., 2011).

Patient assessments

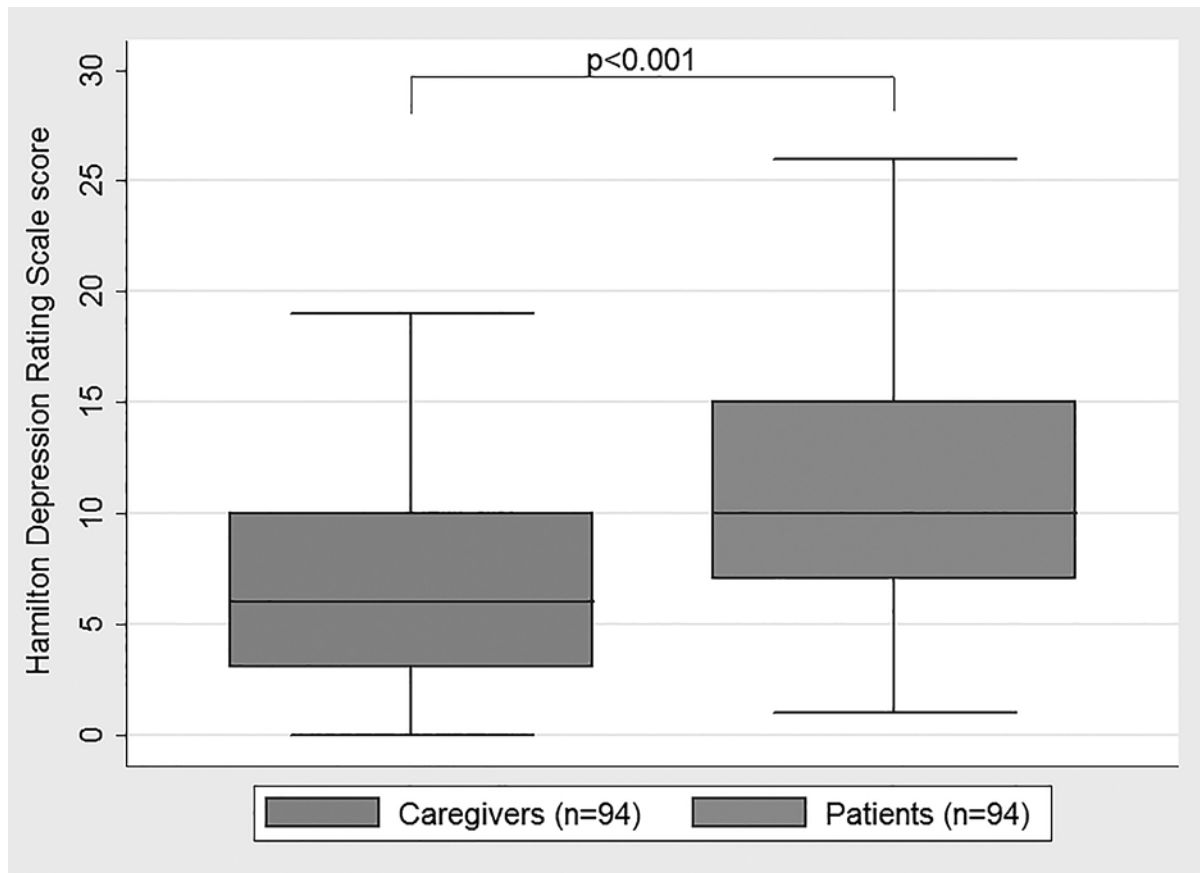
– The EDSS was applied by an experienced neu-

rologist to rate the disability status of each patient (Kurtzke et al., 1983).

Statistical analysis

We presented all dichotomous variables as percentages and continuous variables with their mean values and corresponding standard deviations. Baseline characteristics between patients and their caregivers were compared with the use of paired t-test (continuous variables) and McNemar test (dichotomous variables). We performed independent multivariable linear regression analyses for patients and their caregivers to investigate for potential correlations between available baseline characteristics and the depression status (assessed with the Hamilton depression scale) for each group. Per study protocol we also assessed with linear regression analysis the association of patients' Hamilton depression scale scores with the caregivers' Hamilton depression scale scores, and vice versa. All baseline characteristics that contributed to the outcome of interest in the initial univariable analyses at p values < 0.1 were included in the multivariable model as candidate variables. The final variables that were independently associated in the multivariable regression analyses with the outcome of interest were selected by backward stepwise selection procedure using a p value < 0.05 . All statistical analyses

Figure 1. Hamilton Depression Scale scores of patients with multiple sclerosis and their corresponding caregivers



were performed with the use of the Stata Statistical Software Release 13 for Windows (College Station, TX, StataCorp LP).

Results

We had available data for 94 patients with MS and their corresponding caregivers. Compared to their caregivers MS patients were significantly younger (52.2 ± 12.3 vs. 43.0 ± 12.0 ; $p < 0.001$) and had higher Hamilton depression scale scores (11.1 ± 6.3 vs. 7.8 ± 5.9 ; $p < 0.001$; Figure 1). Other available baseline characteristics for both groups are presented in Table 1.

In multivariable linear regression analysis on the association of baseline characteristics with caregivers' depression status (Table 2), female sex (coefficient = 4.64; 95% CI: 2.53, 6.75; $p < 0.001$) and caregivers' level of education (coefficient = -1.02; 95% CI: -2.01, -0.03; $p = 0.043$) were found to be significantly associated with their depressive symptoms assessed with the Hamilton scale for Depression. Interestingly, no independent association between the caregivers' and patients' Hamilton scale scores was evident (coefficient = 0.14; 95% CI: -0.32, 0.32; $p = 0.108$).

In multivariable linear regression analysis on the association of baseline characteristics with patients' Hamilton scale scores (Table 3) the expressed patients' depressive symptoms were again found to be inversely correlated with a higher education level (coefficient = -1.88; 95% CI: -3.16, -0.61; $p = 0.004$) and positively associated with the patients' disability status, assessed with the EDSS score (coefficient = 1.04, 95% CI: 0.49, 1.59; $p < 0.001$). Opposed to caregivers, patients' depressive symptoms was independently correlated to the caregivers' depressive symptoms (coefficient = 0.29; 95% CI: 0.11, 0.47; $p = 0.002$; Figure 2).

Discussion

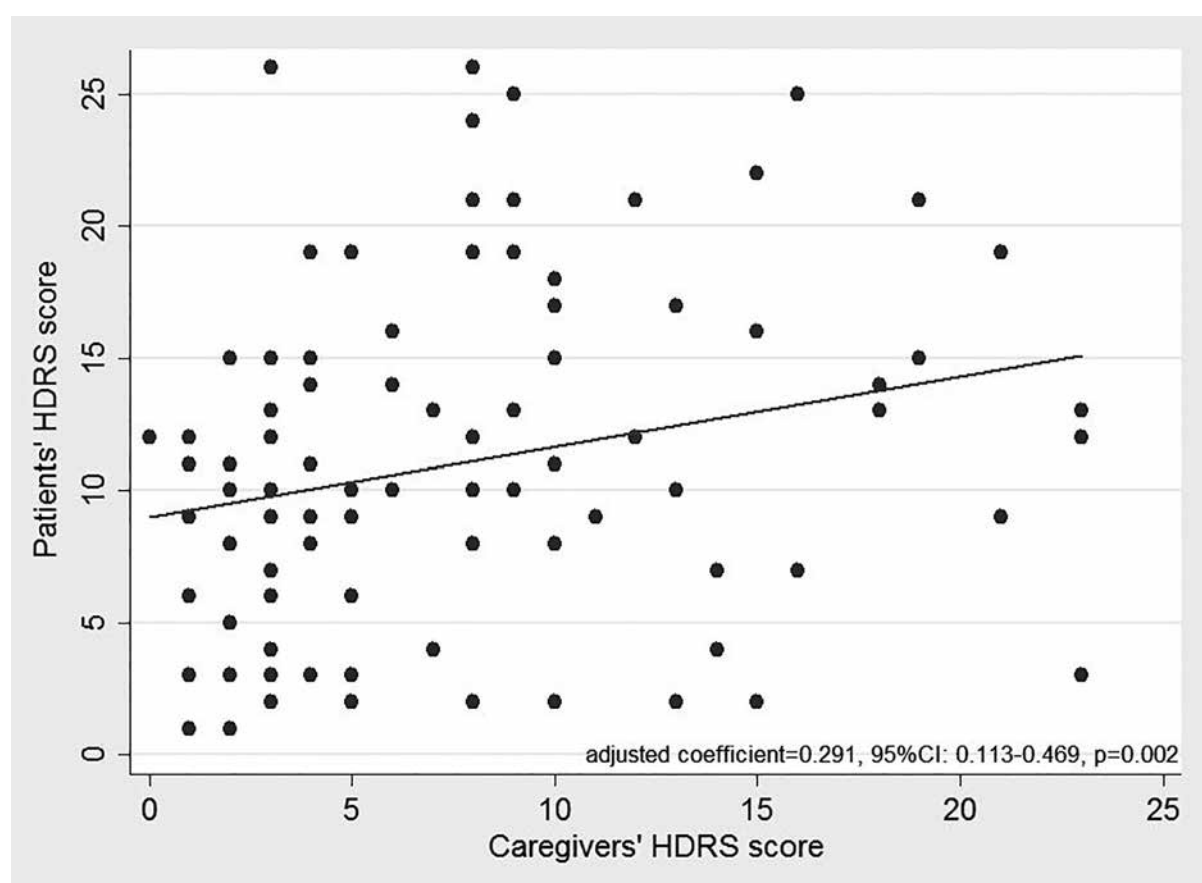
In this study we found caregivers depression to be positively associated with female sex and negatively associated with education level while patients' depression was positively associated with disability status and negatively associated with education level. Patients' depression –but not caregivers' depression– was independently correlated to the caregivers' depression.

The relationship between MS severity and depres-

Table 2. Univariable and multivariable linear regression analysis on the association of baseline characteristics with caregivers' depression status (assessed with the Hamilton Scale)

Variable	Univariable Linear Regression Analysis		Multivariable Linear Regression Analysis	
	coefficient (95%CI)	p	coefficient (95%CI)	p
Age	0.092 (-0.005, 0.189)	0.062	0.533 (-0.047, 0.154)	0.296
Female sex	4.064 (1.852, 6.276)	<0.001	4.640 (2.533, 6.748)	<0.001
Education	-1.315 (-2.289, -0.342)	0.009	-1.019 (-2.007, -0.031)	0.043
Years of care	-0.073 (-0.280, 0.135)	0.488	-	-
Patients' Hamilton scale score	0.231 (0.044, 0.419)	0.016	0.143 (-0.319, 0.318)	0.108

Figure 2. Scatterplot on the association of Hamilton Depression Scale scores of patients with multiple sclerosis and the corresponding Hamilton Depression Scale scores from their caregivers



sion remains unclear, with some studies reporting a positive association (Chwastiak and Edhe, 2009) and others none (Möller et al., 1994; Pronvinciali et al., 1999). Recently, Kalron et al. (2018) reported a positive correlation between self-perception of walking and depression but not between quantitative gait parameters and depression. Ensari et al. (2017) found an association between depression and disability in MS patients while Lewis et al. (2017) found a direct relationship between actual disability and depression and perceived disability and suicide ideation.

Higher level of education is negatively associated in both patients' and caregivers' group with lower depression levels. Nakasawa et al. (2018) suggest a higher level of resilience as a possible explanation for lower depressive and anxiety symptoms in MS patients. Higher education could have a positive impact in psychological factors such as stress coping and self-esteem, notably associated with resilience.

Social support is of the utmost importance for patients in order to cope with stressful life events and has a positive impact on physical and mental health.

Table 3. Univariable and multivariable linear regression analysis on the association of baseline characteristics with patients' depression status (assessed with the Hamilton Scale)

Variable	Univariable Linear Regression Analysis		Multivariable Linear Regression Analysis	
	coefficient (95% CI)	p	coefficient (95% CI)	p
Age	0.243 (0.147, 0.340)	<0.001	0.100 (-0.017, 0.217)	0.093
Female sex	-1.765 (-4.434, 0.902)	0.192	-	-
Education	-2.766 (-3.875, -1.658)	<0.001	-1.883 (-3.158, -0.608)	0.004
Years of MS	0.074 (-0.128, 0.276)	0.467	-	-
EDSS score	1.324 (0.722, 1.927)	<0.001	1.042 (0.494, 1.589)	<0.001
Caregivers' Hamilton scale score	0.265 (0.051, 0.480)	0.016	0.291 (0.113, 0.469)	0.002

It reduces morbidity and mortality and increases quality of life in the chronically ill. Significant others and especially caregivers are the most important social support providers (Henry et al., 2019). Poor perceived social support has been strongly correlated with depressive symptoms (Jensen et al., 2014; Henry et al., 2019). Caregivers with depressive symptoms possibly fail to respond properly to their supportive role. The depression of caregivers may have a direct effect and also an indirect, through their defective supportive role, in patients' depression.

Only two studies so far have investigated possible associations between MS patients and caregivers depression. Labiano-Fontcuberta et al. (2015) consider severity of MS patients depression to be a significant predictor of caregivers depression while Giordano et al. (2012) found in a sample of 251 persons that patients' depression was significantly associated with caregivers depression. Studies regarding other chronic disabling neuro-psychiatric disorders such stroke (Cameron et al., 2011), report that baseline depressive symptoms of caregivers were associated with more depressive symptoms in the patients' group (Klinedinst et al., 2009) while Cameron et al. (2011) found an association between patients' depression and family caregiver depression during the first two years of caregiving.

The cross-sectional study design and the limited sample size are two limitations of our study that preclude us from drawing general conclusions. Further studies in his direction will shed light to the complicated relationships between MS patients and their caregivers.

Conclusion

Caregivers depressive symptoms, which seem to have a negative impact on patients' depression should be carefully monitored and treated, because together with burden and caregivers psychological difficulties can affect negatively their supportive role

while increase patients depressive symptoms with negative impact in their quality of life and adjustment to MS.

References

- [1] Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Fiest KM, MacKay KA, Marrie RA. Health related quality of life in multiple sclerosis: direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology* 2016; 86(15): 1417-1424.
- [2] Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitdehaag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2017; 372: 331-341.
- [3] Bronnum-Hansen H, Stenager E, Stenager EN, Kock-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neuropsychiatry Psychiatry*. 2005; 76:1457-1459.
- [4] Cameron JI, Cheung AM, Streiner DL, Coyte PC, Stewart DE. Stroke survivor depressive symptoms are associated with family caregiver depression during the first 2 years poststroke. *Stroke* 2011; 42:302-306.
- [5] Chwastiak LA, Edhe DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 2007; 30:803-817.
- [6] Ensari I, Adamson BC, Motl RW. Longitudinal association between depressive symptoms and walking impairment in people with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Health Psychol.* 2015; 21(1): 82-92.
- [7] Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004; 62:586-590.
- [8] Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10: 507-517.

- [9] Giordano A, Ferrari G, Radice D, Randi G, Bisanti L, Solari A, on behalf of the POSMOS study. (2012). Health related quality of life and depressive symptoms in significant others of people with multiple sclerosis: a community study. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19: 847-854.
- [10] Gold SM, Irwin MR. Depression and immunity:inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 2006; 24:507-519.
- [11] Hamilton M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry.* 1980;41:21-24.
- [12] Henry A, Tourbah A, Camus G, Deschamps R, Mailhan L, Castex C, Gout O, Montreuil M. (2019). Anxiety and depression in patients with multiple sclerosis: The mediating effects of perceived social support. *Mult. Sler. Relat. Disord.* 2019; 27:46-51.
- [13] Jensen MP, Smith AE, Bombardier CH, Yorkston KM, Miro J, Molton IR. Social support, depression, and physical disability:Age and diagnostic group effects. *Disabili. Health J.* 2014; 7:164-172.
- [14] Kalron A, Aloni R. Contrasting relationship between depression, quantitative gait characteristics and self-report walking difficulties in people with multiple sclerosis. *Mult. Sler. Relat. Disord.* 2018; 19:1-5.
- [15] Klinedinst NJ, Gebhardt MC, Aycok DM, Nichols-Larsen DS, Uswatte G, Wolf SL, Clark PC. Caregiver characteristics predict stroke survivor quality of life at 4 months and 12 year. *Res in Nursing and Health.* 2009;32: 592-605.
- [16] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444-1452.
- [17] Labiano-Fontcuberta A, Mitchell AJ, Moreno-Garcia S, Benito-Leon J. Anxiety and depressive symptoms in caregivers of multiple sclerosis patients: The role of information processing speed impairment. *J. Neurol. Sci.* 2015;349:220-225.
- [18] Lewis VM, Williams K, Koko C, Woolmore J, Jones C, Powel T. Disability, depression and suicide ideation in people with multiple sclerosis. *J. Affect. Disord.* 2017; 208:662-669.
- [19] Möller A, Wiedemann G, Robde U, Backmund H, Sonntag A. Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994; 89: 117-121.
- [20] Nakazawa K, Noda T, Ichikura K, Okamoto T, Takahashi Y, Yamamura T, Nakagome K. Resilience and depressio/anxiety symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018; 25:309-315.
- [21] Palé LA, Caballero JL, Buxareu BS, Serrano PS, Sola VP. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon β treatment. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017 ;17:138-143.
- [22] Pappargopoulos T, Ferrentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. (2010). The neuropsychiatry of multiple sclerosis : focus on disorders of mood, affect and behavior. *Int. Rev. Psychiatry* 2010 ; 22(1): 14-21.
- [23] Petrikis P, Baldouma A, Katsanos A, Konitsiotis S, Giannopoulos S. Quality of life And emotional strain in caregivers of patients with multiple sclerosis. *J. Clin. Neurol.* 2019;15(1) :1-7.
- [24] Provinciali I, Ceravolo MG, Bartolini M, Logullo F, Danni M. A multidimensional assessment of multiple sclerosis: relationships between disability domains. *Acta Neurol. Scand.* 1999; 100: 156-162.
- [25] Stathopoulou H, Karanikola MN, Panagiotopoulou F, Papathanassoglou ED. Anxiety levels and related symptoms in emergency nursing personnel in Greece. *J Emerg Nurs.* 2011;37:314-320.
- [26] Tarrant M, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ. The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler. Int.* 2011; 271321.
- [27] Wallin MT, Wilken JA, Turner AP, Williams RM, Kane R. Depression and multiple sclerosis: review of a lethal combination. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2006; 43(1):45-62.
- [28] Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013;150:384-388.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Ανδρέας Ελευθερίου^{1,2}, Ιωάννα Τσαντζαλή¹, Αθανασία Αθανασάκη¹, Στέλλα Φανουράκη¹, Χαραλαμπία Χασιροπούλου¹, Χρύσα Αρβανίτη¹, Σταυρούλα Σαλάκου¹, Ιωάννης Τζάρτος¹, Αναστάσιος Μπονάκης¹, Σωτήριος Γιαννόπουλος¹, Γεώργιος Π. Παρασκευάς¹

¹ Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν»

² Τμήμα Νευρολογίας και Τμήμα Βιοϊατρικών και Κλινικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Linköping, Σουηδία

Περίληψη

Ο ιδιοπαθής υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης (iNPH) είναι μια νοσολογική οντότητα που εμφανίζεται συχνά σε ηλικιωμένο πληθυσμό προκαλώντας διαταραχή στη βάδιση ή/και στην ισορροπία, γνωστική έκπτωση και ακράτεια ούρων. Ο επιπολασμός του iNPH είναι περίπου 3,7%. Υπάρχουν πολλοί ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν ποτέ βαλβίδα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η νόσος έχει ύπουλη έναρξη και εξελίσσεται σταδιακά, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών δικαιολογούν τα συμπτώματα τους με την αύξηση της ηλικίας τους. Η διαφορά σε σχέση με νευροεκφυλιστικές παθήσεις είναι ότι αντιμετωπίζεται με χειρουργική επέμβαση παροχέτευσης βελτιώνοντας τα συμπτώματα μέχρι και 84%, και γι' αυτό κατατάσσεται στις δυνητικά «αναστρέψιμες άνοιες». Ως εκ τούτου, ο iNPH είναι μια μεγάλη πρόκληση για τους νευρολόγους λόγω των δυσκολιών στη διάγνωση ασθενών που είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση και πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες επικεντρώθηκαν στον εντοπισμό αυτών των ασθενών. Η φυσική πορεία του iNPH είναι μια σταδιακή επιδείνωση της συμπτωματολογίας με επιδείνωση της βάδισης και έκπτωση της νοητικής λειτουργίας με συνοδό διαταραχή της ούρησης. Η άλλη πρόκληση είναι να κατανοήσουμε τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό πίσω από αυτήν την ασθένεια. Οι κατευθυντήριες γραμμές του iNPH αλληλάζουν και υπάρχει συνεχής προσπάθεια διαφοροποίησης των ασθενών με iNPH από νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Η έλλειψη σαφών κριτηρίων για τη διάγνωση του iNPH καθιστά την αναγνώριση των ασθενών με iNPH δύσκολη. Ασθενείς με iNPH χωρίς θεραπεία μπορούν εν μέρει να επιτύχουν τα ίδια μετεγχειρητικά αποτελέσματα που θα είχαν, αν είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση με βαλβίδα παροχέτευσης έγκαιρα. Στόχος αυτού του άρθρου είναι να ανασκοπήσει σύντομα τη βιβλιογραφία και να αναζητήσει έναν πρακτικό τρόπο σκέψης.

Λέξεις ευρητηρίου: υδροκεφαλία, παθοφυσιολογία, βιοδείκτες, Radscale, CSF tap test

PATHOPHYSIOLOGY, BIOMARKERS AND RADIOLOGICAL FEATURES IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUSS

Andreas Eleftheriou^{1,2}, Ioanna Tsantzi¹, Athanasia Athanasaki¹, Stella Fanouraki¹, Charalabia Chasiropoulou¹, Chrysa Arvaniti¹, Stavroula Salakou¹, Ioannis Tzartos¹, Anastasios Bonakis¹, Sotirios Giannopoulos¹, George P. Paraskevas¹

¹ 2nd Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University Hospital, Greece

² Department of Neurology, and Department of Biomedical and Clinical Sciences, Linköping University, Sweden

Abstract

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a disease that often appears in elderly population causing gait and/or balance disturbance, cognitive decline and urinary incontinence. The prevalence of iNPH is around 3.7% and there are a lot of unidentified patients who never receive a shunt. The disease has an insidious onset and progress gradually and the majority of patients use as a possible cause age related reasons. The difference with neurodegenerative diseases is that it is treatable with a shunt surgery and this

can improve patients' symptoms as much as 84% raising the hypothesis of reversibility. Hence, iNPH is a big challenge for the neurologists because of the difficulties to diagnose patients suitable to shunt surgery and recently published studies focused to identify this control group. The other challenge is to understand the pathophysiological mechanism behind this disease. The guidelines of iNPH are changing and there is a continuous effort to differentiate iNPH patients from other neurodegenerative diseases. The lack of golden standard for diagnosis of iNPH makes the identification of iNPH patients challenging. The natural course of iNPH is a deterioration of symptomatology with worsening of gait, balance urinary disturbance and cognitive decline and patients with untreated condition can partially achieve the same results they would have experienced if they had undergone shunt surgery in good time. Therefore, the aim of this article is to shortly review the literature and come to a practical way of thinking.

Key words: hydrocephalus, pathophysiology, biomarkers, Radscale, CSF tap test

INTRODUCTION

Short History

The recognition and discovery that there was "water" in the center of the brain impressed the doctors from the beginning of medicine history since thousands of years. Doctors tried to find the cause and explanation of the existence of water in the brain center. In ancient Greece the characteristic malformation caused by the increase of "water" in oversized head and the "Olympius" face classified the disease as one of the "holy diseases" and was the reason that the philosophy was involved in medicine. It was believed that from the ventricular system, in the center of the brain, the water was the filter for the refinement of the human soul. The first observations and descriptions of the occurrence of "brain water", as well as the first therapeutic interventions to cope with excessive growth, are attributed to the ancient Greeks. Hippocrates (460-370 BC) is known as the first physician who described and tried to treat hydrocephalus (hydro = water, cephalus = skull). Hippocrates was the first to suggest catheterizations of the ventricular system [1]. Herophilos from Alexandria (325-255 BC), often called the anatomy's father, wrote about the ventricular system and about the fourth ventricle, the meninges, and tried to explain their function [2]. Galinos (128-200 BC) and Orivasios (325-405 BC) introduced thoughts about hydrocephalus [3]. Salomón Hakim described in 1964 normal pressure hydrocephalus (NPH) as a syndrome with normal cerebrospinal fluid pressure causing gait apraxia, cognitive impairment, and urinary incontinence, responding to shunt [4].

Clinical approach

The most common symptoms in hydrocephalus are a symmetrical broad based, short-stepped gait, unexplained impairment of balance, frontal-subcortical pattern of cognitive impairment and urinary urgency or urinary incontinence [5-7]. Gait test compatible to hydrocephalus disease appears with decreased

step-height and length, decreased cadence, magnetic gait, increased trunk sway during walking, turned-out toes on walking, widened standing base, turning bloc and retropulsion. Cognitive impairment and dementia is another common symptom with involvement of the prefrontal brain areas causing executive dysfunction, slow psychomotor function with relatively intact recognition memory but with poor retrieval memory. Urinary urgency or incontinence is also common symptoms in iNPH but they are poorly described in the literature. A recently published study described bowel impairment in patients with hydrocephalus compared to healthy individuals [8]. A small study with hydrocephalus patients reported significant reduction of ganglion cell layer, suggesting an ongoing neurodegenerative process due to altered cerebrospinal fluid (CSF) dynamics [9]. Other symptoms such as depression, apathy, agnosia, seizures have been described in case control studies as uncommon symptoms of iNPH [10-12] [13, 14]. The prevalence of iNPH according to a Swedish study was estimated at 0.2% in individuals with an age of 70-79 and rising to 5.9% for individuals with an age higher than 80 years [15]. So far, there seems to be no difference in gender distribution [16].

The Computer Tomography (CT) or the Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the brain shows expanded ventricular system, where other diseases cannot explain the patient's symptoms.

Hydrocephalus (HC) is divided into communicating and non-communicating HC (figure 1a and figure 1b). Communicating HC can be further divided, to secondary normal pressure hydrocephalus (sNPH), where the underlying cause is known, for example, following a subarachnoid hemorrhage and meningitis, and idiopathic NPH (iNPH) where no underlying cause can be found (figures 2 and 3). Furthermore, in last years, there is increasing number of reports on familial iNPH which indicates a potential genetic component and leads to a wide recognition of a third form of NPH, familial NPH (fNPH). Unlike sNPH, iNPH is difficult to distinguish from other neurologi-

Figure 1. A: non communicating hydrocephalus; B: communicating hydrocephalus



Figure 2. On the left up side the normal ventricular system, on the right bottom secondary hydrocephalus caused by bilateral posterior infarcts

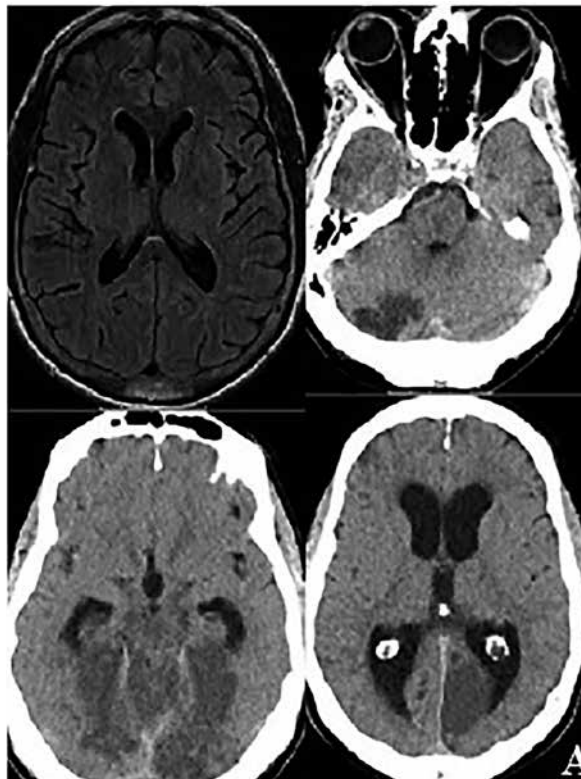


Figure 3. Typical picture of idiopathic normal pressure hydrocephalus



cal states with the symptoms of motor, cognitive and urinary incontinence in the elderly. Patients with iNPH are classified as “probable”, “possible” and “unlikely” [16].

Shunt is the only current treatment in iNPH established since 1951 by Nulsen, Spitz and Holter [17]. The aim of the treatment is to reduce the amount of CSF in the ventricle system and thus normalize the volume in the ventricular system. The standard treatment is surgery with a shunt placed from the ventricular system in the brain to the cardiac atrium, to the chest cavity, bladder, and most placed in the abdomen in peritoneal space. There is no consensus regarding the indications for surgery, but there are

guidelines, both International-European and Japanese [18-21]. Usually, those patients exhibit the above-mentioned symptoms in combination with typical ra-

diological imaging are considered for surgery. Almost 80% of iNPH patients improve their motor function but there are still a 20% of patients without any difference before and after a shunt operation [22].

However, the symptoms seen in NPH are common in elderly and may have many other causes. It can also be difficult to distinguish the radiological image from that seen in brain atrophy. Patients with Alzheimer's disease (AD) or subcortical vascular disease may appear to have large ventricles on the Computer Tomography or MRI image because of cerebral atrophy. They may also have similar symptoms to normal pressure hydrocephalus that are related to different degrees of white matter ischemia [16].

PATHOPHYSIOLOGY

In 50% of patients with NPH, no known cause can be identified. The underlying pathophysiology of iNPH remains unknown. The CSF space is a dynamic system, which constantly adapts its pressure to keep it stable. It responds to changes in CSF formation or reabsorption rates, arterial and venous flow, compliance of the intracranial structures and fluctuations in intracranial pressure (ICP). This process is important to ensure the correct functioning of the brain. Indeed, the brain is enclosed in a fixed structure and any volume increase needs to be matched by a decrease to avoid changes of the intracranial pressure and consequential functional abnormalities. The volume of blood entering the brain varies with the cardiac cycle, being present a net intracranial inflow of blood during systole and a net outflow during diastole. Arterial supply to the brain is pulsatile, while venous flow does not. This mismatch generates transient rises in CSF pressure. The system compensates for this in two different ways. First, the blood vessels can smooth the arterial blood influx modulating their compliance. Second the CSF flows through the cerebral aqueduct in response to pulsatile blood flow, thus maintaining intracranial pressure stable. When these processes are altered, compensatory strategies are applied. However, the compensatory mechanisms that keep the CSF pressure constant may also produce other pathological alteration. In iNPH, the compliance of the system is reduced, especially in the vessel of the superior sagittal sinus. This lack of arterial compliance is initially countered by increases pulsatile CSF flow through the aqueduct, but as the amplitude of arterial pulsatility increases, the blood flow in systole induces large ICP pulsations, determining the "water hammer" effect. These exaggerated pulsations cause venous damage in the periventricular region and displace the brain toward the skull, thus determining the development of hydrocephalus [23-25].

A lot of other hypotheses suggest structural or tissue distortion, reserve of CSF and interstitial fluid

flow, failure of drainage of vasoactive metabolites, watershed ischemia in the deep white matter, impairment of periventricular cerebral blood flow autoregulation and dysfunction of CSF circulation or hydrodynamics. Abnormalities of CSF secretion, circulation and absorption can lead to excessive accumulation of CSF in the ventricular system and the development of hydrocephalus. Disturbances of CSF absorption play an important role in the development of hydrocephalus. It is of interest that review of the literature reveals a very high incidence of hypertensive and/or arteriosclerotic cerebrovascular disease in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. The few published autopsy and biopsy studies of iNPH or NPH patients have not revealed any specific neuropathological pattern for NPH.

Cerebrovascular and neurodegenerative, including Alzheimer's changes, are present in many NPH patients. Leptomeningeal fibrosis has been found but does not correlate to CSF outflow [26-28]. In the iNPH-CrasH study presented that hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypertension, mental inactivity, cerebrovascular disorders such as peripheral vascular diseases, obesity and psychosocial factors were over-represented in iNPH patients [29]. Tullberg et al in two previous studies found increased neurofilament (NFL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in NPH patients but no correlation of interest was found between GFAP and NFL and NPH symptoms [30],[31]. In a third study of the same institute the preoperative NFL levels in NPH group correlated with overall improvement in gait and balance [32]. In a fourth study including NPH patients found elevated NFL levels preoperatively and a trend level with lower levels of NFL in patients with longer disease duration. Higher NFL levels correlated significantly with worse gait, psychometric and overall performance [33]. Tullberg et al in a study with 18 iNPH patients higher NFL was correlated with significantly poorer preoperative performance [34]. Tarkowski et al found high preoperative NFL levels in NPH patients [35]. Leinonen et al in a study with 35 suspected iNPH patients looked at the CSF biomarkers in positive and negative external lumbar drainage patients and found that NFL was pathologically increased similarly in both groups. Mean β -amyloid did not differ significantly between the groups. T-tau increased significantly with the age [36]. Jeppsson et al in a study with iNPH patients found elevated NFL and lower tau levels in patients with iNPH than in healthy individuals. Post-operatively, NFL increased, and t-tau decreased [37]. Pyykkö et al in a study with 53 iNPH patients found that iNPH patients with positive shunt response had a tendency towards lower NFL levels in ventricular CSF compared to shunt non-responders iNPH patients. Their interpretation of their result was that as NFL reflects subcortical axonal damage. Perhaps high NFL

could represent more severe and less recovery injury in the hydrocephalic brain [38]. Jeppsson et al in a study with 20 iNPH patients and 20 neurologically healthy controls found no difference of significance in NFL [39]. Abu-Rumeileh et al in a study with 71 iNPH and 50 healthy individuals showed significantly lower levels of $\alpha\beta 42$, $\alpha\beta 40$, t-tau, p-tau compared to healthy individuals. NFL levels were increased in iNPH [40]. Jeppsson et al in a study with 82 iNPH patients and other neurodegenerative conditions reported lower p-tau concentration in the iNPH groups compared with non-iNPH group and healthy individuals [41]. Manniche et al in a study with 28 iNPH patients, 30 subcortical ischemic vascular disease, 57 AD and 33 healthy controllers found lower NFL, $\alpha\beta 42$ and t-tau levels in iNPH patients. NFL and $\alpha\beta 42$ were the most reliable biomarkers to differentiate iNPH from subcortical ischemic vascular disease [42].

Currently, the genetic and molecular pathogenesis of iNPH is undetermined. One study showed a large family with three-generation NPH patients, who had clinical and MRI findings that cannot differ from iNPH. In a study by Korhonen et al. the prevalence of the C9ORF72 expansion in Finnish iNPH patients reported higher than expected giving the suspicion of connection between frontotemporal dementia and iNPH. Eleftheriou et al described identical twins with iNPH but not further genetic analysis was performed [14, 43-45].

The most common neuropathologies in patients with iNPH are vascular and Alzheimer's disease (AD)-related changes [46]. Amyloid plaque has been reported in brain biopsies from patients with iNPH and proposed as a significant feature of the pathology. In iNPH patients the rate of amyloid deposition is higher than in cognitively normal elderly subjects, but no differences in the probability of the apoE4 carriers observed [47]. Presence of apolipoprotein E4 (APOE4) allele is associated with increased risk of AD. The APOE distribution did not differ significantly between the iNPH patients and control population [48].

Besides small vascular disease Alzheimer's disease (AD) coexists frequently [49]. Frontotemporal dementia (FTD) has been also listed as a comorbidity in iNPH [44, 50].

CSF REMOVAL – CSF TAP TEST

The CSF tap test (CSF TT) is an invasive test that helps to diagnose possible disturbance in cerebrospinal fluid dynamics. The test starts with the patient in recumbent position. The doctor performs a lumbar puncture and once CSF is obtained, a spinal manometer connects to measure the CSF pressure in cm H₂O. For iNPH diagnosis the CSF opening pressure is expected to be 5-18 mm Hg (70-245 mmH₂O). The pressure is measured during a period of about one minute to

avoid any artificially elevated levels, the patients have to be relaxed and their neck has a neutral position, the legs are extended. For the CSF TT 35-50 ml CSF is removed and the patients symptoms (especially gait and balance) are assessed before and after the CSF TT [51]. According to a review of eight CSF studies 73-100% experienced a good positive predictive value [52]. The negative predictive value of CSF TT was 18%-50%, meaning that patients with a positive CSF TT have a good prognosis to respond to a shunt surgery but a negative result from a CSF TT cannot rule out patients from surgery [53]. Extended 3 days CSF TT with the use of lumbar drainage have been used in previous studies but even with this test, a negative result could not rule out the possibility of response of a shunt surgery showing a positive predictive value of 80%-100% and a negative predictive value of 36%-100% [54] [55] [56]. Recently published study showed clear limitations of the CSF TT for selection of shunt eligible patients [57].

RADIOLOGICAL FEATURES

The presence of ventriculomegaly itself is not sufficient to diagnose iNPH. It is a common finding in elderly people due to the brain atrophy and is even more often seen in patients with AD. The perihippocampal fissure is dilated in AD, but not in iNPH.

Malm et al. and Momjian et al. considered that there may be a subcortical ischemia caused by CSF in combination with cerebrovascular disease [25, 58]. Flow MRI studies in patients with iNPH showed that the arterial pulse volume is reduced by 35%, and that the aqueduct stroke volume is elevated compared to normal, but similar results were also found in patients with dementia [23]. By introducing a shunt, the dysfunctional CSF system normalizes.

The combination of radiological findings and clinical features supports the identification of iNPH patients. However, the diagnosis of iNPH is challenging due to other neurodegenerative diseases with similar clinical symptoms and radiological picture [25]. Clinical experience presents that not all the ventriculomegaly patients, who meet all the criteria for iNPH, improve after a surgical intervention [24]. Alzheimer's disease (AD), vascular Dementia (vD), Parkinson's Disease, periventricular microangiopathy and other white matter diseases represent this group. The pathophysiology of white matter involvement is still poorly understood.

To understand how symptoms are improved in relation to the pathophysiology of iNPH, it is necessary to use techniques that can explore all lesions in the functional and anatomical structures involved in the disease. CSF withdrawal tests, intracranial pressure recording, or resistance measurement has been evaluated. Minor invasive techniques have also been

investigated, including CSF flow measurement with MR-velocity-sensitive pulse sequences or proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) and in recent years also diffusion tensor imaging (DTI).

The periventricular tissue is characterized by disruption of the ependyma, oedema, neuronal degeneration, and gliosis, probably because of the altered dynamics in the extracellular fluid. These periventricular changes are referred to as smooth periventricular hyperintensity at the MRI. Microangiopathy changes near the ventricle system can present in both iNPH patients and vascular patients such as Binswanger Disease patients. Because of that, in the last years there is an increasing interest in white matter changes in iNPH patients. Using DTI is the most recognized method to examine white matter pathology [59]. The diffusion tensor was originally proposed for use in MRI by Peter Basser in 1994 [60, 61]. The introduction of the diffusion tensor model allowed, for the first time, a rotationally invariant description of the shape of water diffusion. The combination of 2D diffusion-weighted images, including diagonal elements, to a 3D diffusion assessment creates a high-resolution MR technique, which can reveal integrity periventricular white matter changes [62]. DTI describes the diffusion of water molecules using a Gaussian model. Technically, it is proportional to the covariance matrix of a three-dimensional Gaussian distribution that models the displacements of the molecules. By using this technique, we achieve to measure three eigenvectors and three eigenvalues. The three positive eigenvalues of the tensor (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3) give the diffusivity in the direction of each eigenvector [63]. DTI integrity changes are quantified by apparent diffusion coefficient (ADC), which shows the diffusion changes and fractional anisotropy (FA), which presenting ADCs directivity [64]. Increased FA indicates compression of white matter and decreased FA is pointed out with axonal degeneration or brain oedema or both [65] [66, 67]. DTI is a non-invasive diagnostic promising tool which has been used in patients with iNPH. DTI has an huge ability to explore and visualize white matter and has been used as a possible diagnostic utility in patients with multiple sclerosis for quantification of brain white and grey matter damage in different MS phenotypes [68, 69], epilepsy for visualization of cyto-architecture distortion by appealing increased diffusivity and decreased AF [70]. Trying to approach a possible explanation of iNPH's onset and to differential diagnose from other entities in early disease stage is challenging. DTI has been used in several research groups.

Radiological studies with the use of cerebral blood flow (CBF) revealed a reduced perfusion in the periventricular white matter compared to the perfusion of the subcortical white matter in iNPH patients [58, 71-73]. In studies focused on neuropathologi-

cal findings, micro infarctions, lacunar infarction, microangiopathy and axonal loss to the frontal area has been described [26]. Other studies referred to the existence of AD-related CSF biomarkers in patients with iNPH and observed non-neuroinflammation in both diseases [27, 28, 38, 74].

During the last years, there is a continuous effort for more specific quantification of brain microstructure, by using diffusion MRI, and develop white matter models consisting of several compartments such as orientation, volume, fraction and diffusivity [75]. For example, the Composite Hindered and Restricted Water Diffusion (CHARMED) model provided sensible maps of axon density in vivo [76]. Measurements and simulations of diffusion in white matter using CHARMED provided an unbiased estimate of fiber orientation with consistently smaller angular uncertainty than when calculated using a DTI model or with a dual tensor model for any given signal-to-noise level. Furthermore, another paper introduced neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI), a practical diffusion MRI technique for estimating the microstructural complexity of dendrites and axons in vivo on clinical MRI scanners [77]. Such indices of neurites can be used to map over the whole brain and presents new opportunities for understanding brain development and disorders.

Smith et al. introduced 2006 a new technology called Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) [71]. TBSS aims to improve the sensitivity, objectivity, and interpretation of multidisciplinary diffusion formation studies. The purpose of TBSS was also to examine the whole brain and not just specific sites with single manual coated ROIs. This was like a calculated group mean FA-skeleton which improves a general model that can be automatically performed on all individuals who investigated by DTI. Liu et.al and Kern et al. performed TBSS in patients with MS, Knake et al. in PSP patients, Domin et al. in juvenile myoclonic epilepsy, Alves et al. in Alzheimer's patients, Liu et al. in temporal lobe epilepsy patients and in chronic schizophrenia patients. The method is not widely introduced in iNPH patients, but gives the opportunity to understand white matter changes in ventriculomegaly patients [78-85].

Bielke et al. 1984 and Basser et al. 1985 introduced Synthetic Magnetic Resonance imaging (S-MRI), a quantitative imaging technique that measures inherent T1-relaxation, T2-relaxation, and proton density [86]. These inherent tissue properties allow synthesis of various imaging sequences from a single acquisition. Synthetic MR is a method which with a simple way calculates the volume of CSF located outside the ventricles in basal cisterns and brain cells. Virhammar et al. published 2018 research in which by using S-MRI they achieved to measure the ventricle volume changes after a shunt operation. Postopera-

Figure 4. An Evans index >0.3 is considered consistent with increased ventricular size



tive decrease in ventricle size is otherwise usually not detectable either by visual assessment or by measuring Evan's index in patients with iNPH [87].

RADSCALE

The most important part in diagnosis of iNPH is neuroimaging with the use of brain CT or MRI.

Common radiological criterion for iNPH is Evans ratio, which provides certain guidance, but is of limited value in differentiating iNPH from AD. The Evans ratio is the ratio of the maximum width of the frontal horns of the lateral ventricles and maximal internal diameter of the skull at the same level employed in axial CT or MRI images. This ratio varies with age and sex. An Evans index >0.3 is considered consistent with increased ventricular size [88] (figure 4).

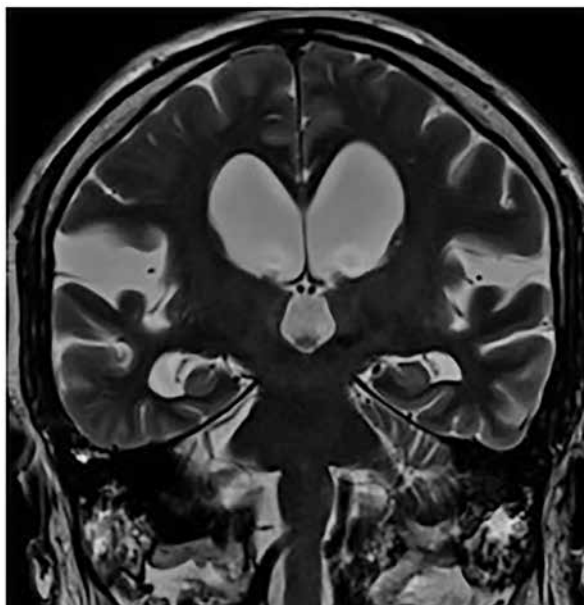
Tight high-convexity and medial subarachnoid spaces and enlarged sylvian fissure associated with ventriculomegaly, defined as disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) seem to be relatively good predictors of shunt surgery effect in iNPH. Focally enlarged sulci are seen in 25% of patients [89, 90] [91] [92] (figures 5 and 6).

The corpus callosum angle has been proposed as a useful marker of patients with iNPH, helpful in distinguishing these patients from those with ex vacuo ventriculomegaly. The most used cut-off is <90 degrees [93] [94] (figures 7 and 8).

Another radiological marker is the widening of the temporal horns not due to hippocampal atrophy [95] (figure 9).

All above radiological markers in combination with

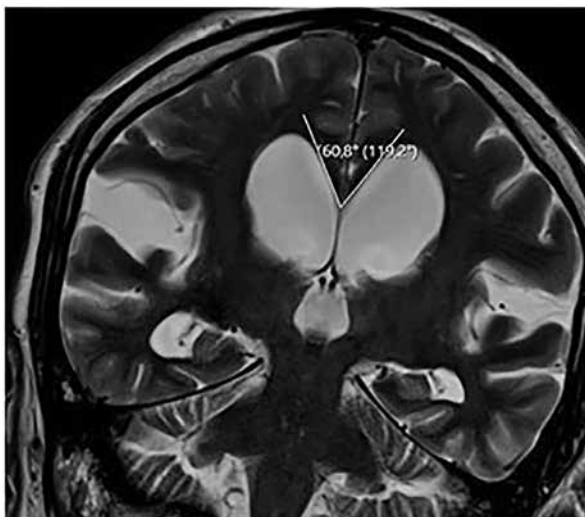
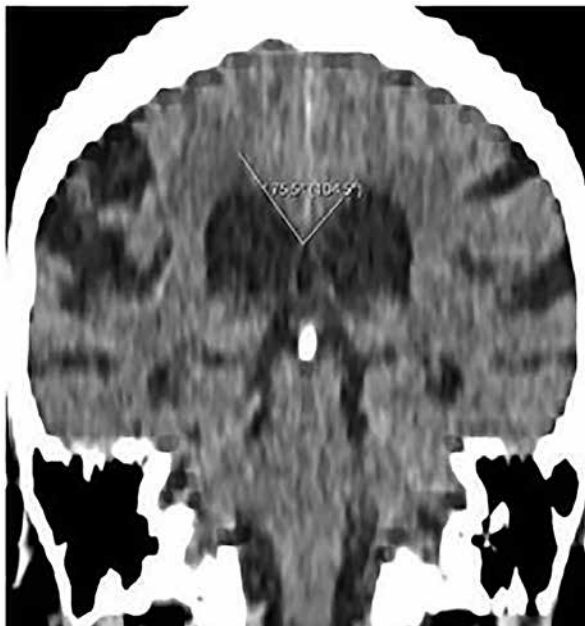
Figures 5 and 6. Tight high-convexity and medial subarachnoid spaces and enlarged sylvian fissure associated with ventriculomegaly, defined as disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) seem to be relatively good predictors of shunt surgery effect in iNPH



periventricular hypodensities (figure 10) are described in the Radscale (table 1). A patient with maximum score of 12 points gives clear importance for further investigation regarding the importance of a shunt operation.

A Radscale score ≥ 8 points (maximum 12 points) suggest high probability of iNPH existence if typical symptoms are present [96].

Figures 7 and 8. The corpus callosum angle has been proposed as a useful marker of patients with iNPH, helpful in distinguishing these patients from those with ex-vacuo ventriculomegaly. The most used cut-off is <90 degrees



Conclusion

iNPH is a disease affecting elderly population, is difficult to differentiate from other common neurodegenerative diseases. A compilation of detailed medical history, meticulous clinical investigation, control of CSF biomarkers and dynamics, physiotherapist and occupational therapist evaluations and rigorous neuroradiological assessment could lead to identify the shunt-eligible iNPH patients easier.

Conflicts of Interest Statement

The authors declare no conflicts of interest.

Figure 9. The widening of the temporal horns not due to hippocampal atrophy is another radiological marker for iNPH

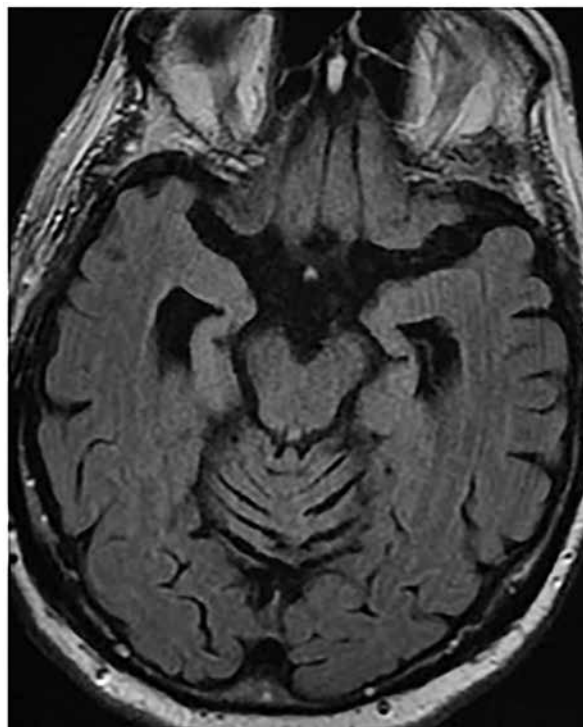
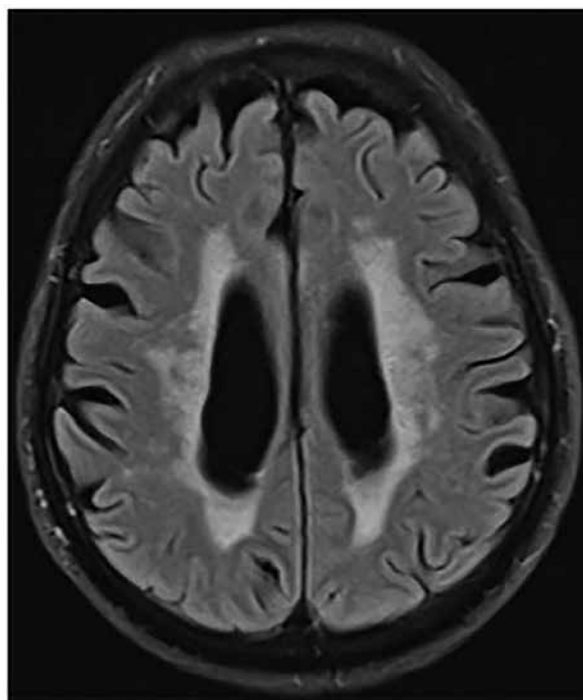


Figure 10. Periventricular hypodensities are usual radiological finding in patients with iNPH



Figures

All figures included in this manuscript are unpublished anonym radiological pictures from Andreas Eleftheriou personal digital archive.

Table 1. The Radscale: a scale for structured radiological assessment of patients with iNPH

Points	0	1	2
Evans Index	≤0,25	≥0,25-0,3	>0,3
Narrow Sulci	normal	parafalcine	vertex
Sylvian fissures	normal	widened	
Focally enlarged sulci	Not exist	exist	
Temporal horns	≤4 mm	4-<6 mm	≥6 mm
Corpus Callosal angle	≥90°	90° - >60°	≤60°
White matter lesions	Not exist	Punctate	confluent

References

- [1] Percival, T., *Practical Observations on the Treatment and Causes of the Dropsy of the Brain*. Med Facts Obs, 1791. 1: p. 111-133.
- [2] Wiltse, L.L. and T.G. Pait, *Herophilus of Alexandria (325-255 B. C.). The father of anatomy*. Spine (Phila Pa 1976), 1998. 23(17): p. 1904-14.
- [3] Ramoutsaki, I.A., et al., *Management of childhood diseases during the Byzantine period: IV -- juvenile diabetes mellitus*. Pediatr Int, 2002. 44(4): p. 463-4.
- [4] Hakim, S. and R.D. Adams, *The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics*. J Neurol Sci, 1965. 2(4): p. 307-27.
- [5] Gallia, G.L., D. Rigamonti, and M.A. Williams, *The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus*. Nat Clin Pract Neurol, 2006. 2(7): p. 375-81.
- [6] McGirt, M.J., et al., *Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus*. Neurosurgery, 2005. 57(4): p. 699-705; discussion 699-705.
- [7] Relkin, N., et al., *Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus*. Neurosurgery, 2005. 57(3 Suppl): p. S4-16; discussion ii-v.
- [8] Andreas Eleftheriou, S.W., Johanna Rydja, Katarina Owen, Rafael Holmgren, Fredrik Lundin, *Abstract: Bowel and bladder symptoms in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*. The 14th Meeting of the Hydrocephalus Society, Hydrocephalus 2022, September 9-12, 2022., 2022.
- [9] Eleftheriou, A., Y. Huang-Link, and F. Lundin, *Optical Coherence Tomography Revealing Ganglion Cell Loss in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*. World Neurosurg, 2021.
- [10] Allali, G., et al., *Apathy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A marker of reversible gait disorders*. Int J Geriatr Psychiatry, 2018.
- [11] Kito, Y., et al., *Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus*. Behav Neurol, 2009. 21(3): p. 165-74.
- [12] Peterson, K.A., et al., *Apathy, ventriculomegaly and neurocognitive improvement following shunt surgery in normal pressure hydrocephalus*. Br J Neurosurg, 2016. 30(1): p. 38-42.
- [13] Eleftheriou, A., S. Amezcua, and M. Nilsson, *Idiopathic normal pressure hydrocephalus presenting with epileptic seizure as a cardinal symptom: A case presentation*. Interdisciplinary Neurosurgery, 2020. 19: p. 100618.
- [14] Eleftheriou, A., M. Nilsson, and F. Lundin, *A patient with idiopathic normal pressure hydrocephalus and amyotrophic lateral sclerosis. Coincidence or a genetic link between the diseases?* EJMCr, 2020. 4(5): p. 157-160.
- [15] Jaraj, D., et al., *Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus*. Neurology, 2014. 82(16): p. 1449-54.
- [16] Kim, M.J., et al., *Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. 32(8): p. 1496-503.
- [17] Nulsen, F.E. and E.B. Spitz, *Treatment of hydrocephalus by direct shunt from ventricle to jugular vein*. Surg Forum, 1951: p. 399-403.
- [18] Ishikawa, M., et al., *Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2008. 48 Suppl: p. S1-23.
- [19] Marmarou, A., et al., *Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction*. Neurosurgery, 2005. 57(3 Suppl): p. S1-3; discussion ii-v.
- [20] Mori, E., et al., *Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2012. 52(11): p. 775-809.
- [21] Nakajima, M., et al., *Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2021. 61(2): p. 63-97.

- [22] Toma, A.K., et al., *Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus*. Acta Neurochir (Wien), 2013. 155(10): p. 1977-80.
- [23] Bateman, G.A., *The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics?* AJNR Am J Neuroradiol, 2008. 29(1): p. 198-203.
- [24] Klinge, P., et al., *One-year outcome in the European multicentre study on iNPH*. Acta Neurol Scand, 2012. 126(3): p. 145-53.
- [25] Malm, J., et al., *Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH*. Fluids Barriers CNS, 2013. 10(1): p. 22.
- [26] Bech, R.A., et al., *Frontal brain and leptomeningeal biopsy specimens correlated with cerebrospinal fluid outflow resistance and B-wave activity in patients suspected of normal-pressure hydrocephalus*. Neurosurgery, 1997. 40(3): p. 497-502.
- [27] Leinonen, V., et al., *Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus*. Neurodegener Dis, 2012. 10(1-4): p. 166-9.
- [28] Savolainen, S., L. Paljarvi, and M. Vapalahti, *Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study*. Acta Neurochir (Wien), 1999. 141(8): p. 849-53.
- [29] Israelsson, H., et al., *Vascular risk factors in INPH: A prospective case-control study (the INPH-CRash study)*. Neurology, 2017. 88(6): p. 577-585.
- [30] Tullberg, M., et al., *CSF neurofilament and glial fibrillary acidic protein in normal pressure hydrocephalus*. Neurology, 1998. 50(4): p. 1122-7.
- [31] Tullberg, M., et al., *CSF sulfatide distinguishes between normal pressure hydrocephalus and subcortical arteriosclerotic encephalopathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. 69(1): p. 74-81.
- [32] Tullberg, M., et al., *White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination*. Acta Neurol Scand, 2002. 105(6): p. 417-26.
- [33] Tullberg, M., et al., *Ventricular cerebrospinal fluid neurofilament protein levels decrease in parallel with white matter pathology after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus*. Eur J Neurol, 2007. 14(3): p. 248-54.
- [34] Tullberg, M., et al., *Cerebrospinal fluid markers before and after shunting in patients with secondary and idiopathic normal pressure hydrocephalus*. Cerebrospinal Fluid Res, 2008. 5: p. 9.
- [35] Tarkowski, E., et al., *Normal pressure hydrocephalus triggers intrathecal production of TNF-alpha*. Neurobiol Aging, 2003. 24(5): p. 707-14.
- [36] Leinonen, V., et al., *Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus*. Int J Alzheimers Dis, 2011. 2011: p. 312526.
- [37] Jeppsson, A., et al., *Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers*. Neurology, 2013. 80(15): p. 1385-92.
- [38] Pyykko, O.T., et al., *Cerebrospinal fluid biomarker and brain biopsy findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus*. PLoS One, 2014. 9(3): p. e91974.
- [39] Jeppsson, A., et al., *Amyloid mis-metabolism in idiopathic normal pressure hydrocephalus*. Fluids Barriers CNS, 2016. 13(1): p. 13.
- [40] Abu-Rumeileh, S., et al., *Revisiting the Cerebrospinal Fluid Biomarker Profile in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: The Bologna Pro-Hydro Study*. J Alzheimers Dis, 2019. 68(2): p. 723-733.
- [41] Jeppsson, A., et al., *CSF biomarkers distinguish idiopathic normal pressure hydrocephalus from its mimics*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. 90(10): p. 1117-1123.
- [42] Manniche, C., et al., *Cerebrospinal Fluid Biomarkers to Differentiate Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus from Subcortical Ischemic Vascular Disease*. J Alzheimers Dis, 2020. 75(3): p. 937-947.
- [43] Takahashi, Y., et al., *Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-dominant inheritance: a novel subgroup of NPH*. J Neurol Sci, 2011. 308(1-2): p. 149-51.
- [44] Korhonen, V.E., et al., *Prevalence of C9ORF72 Expansion in a Large Series of Patients with Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2019. 47(1-2): p. 91-103.
- [45] Eleftheriou A, L.F., *Identical Twins with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*. J Neurol Disord, 2018. 6(3).
- [46] Manniche, C., et al., *Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus versus Alzheimer's Disease and Subcortical Ischemic Vascular Disease: A Systematic Review*. J Alzheimers Dis, 2019. 68(1): p. 267-279.
- [47] Bundo, M., et al., *Amyloid deposition and ApoE4 carriers in idiopathic normal pressure hydrocephalus*. Fluids Barriers CNS. 2015 Sep 18;12(Suppl 1):P5. doi: 10.1186/2045-8118-12-S1-P5. eCollection 2015.
- [48] Yang, Y., et al. *The APOE Genotype in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*. PloS one, 2016. 11, e0158985 DOI: 10.1371/journal.pone.0158985.
- [49] Kapaki, E.N., et al., *Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and beta-amyloid1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease*. Eur J Neurol, 2007. 14(2): p. 168-73.

- [50] Korhonen, V.E., et al., *Frontotemporal dementia as a comorbidity to idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a short review of literature and an unusual case*. *Fluids Barriers CNS*, 2017. 14(1): p. 10.
- [51] Wikkelsø, C., et al., *The European iNPH Multi-centre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(5): p. 562-8.
- [52] Mihalj, M., et al., *CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review*. *J Neurol Sci*, 2016. 362: p. 78-84.
- [53] Marmarou, A., et al., *The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus*. *Neurosurgery*, 2005. 57(3 Suppl): p. S17-28; discussion ii-v.
- [54] Haan, J. and R.T. Thomeer, *Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus*. *Neurosurgery*, 1988. 22(2): p. 388-91.
- [55] Walchenbach, R., et al., *The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. 72(4): p. 503-6.
- [56] Williams, M.A., A.Y. Razumovsky, and D.F. Hanley, *Comparison of Pcsf monitoring and controlled CSF drainage diagnose normal pressure hydrocephalus*. *Acta Neurochir Suppl*, 1998. 71: p. 328-30.
- [57] Rydja, J., A. Eleftheriou, and F. Lundin, *Evaluating the cerebrospinal fluid tap test with the Hellstrom iNPH scale for patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus*. *Fluids Barriers CNS*, 2021. 18(1): p. 18.
- [58] Momjian, S., et al., *Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus*. *Brain*, 2004. 127(Pt 5): p. 965-72.
- [59] Siasios, I., et al., *The role of diffusion tensor imaging and fractional anisotropy in the evaluation of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a literature review*. *Neurosurg Focus*, 2016. 41(3): p. E12.
- [60] Basser, P.J., J. Mattiello, and D. LeBihan, *Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo*. *J Magn Reson B*, 1994. 103(3): p. 247-54.
- [61] Basser, P.J., J. Mattiello, and D. LeBihan, *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. *Biophys J*, 1994. 66(1): p. 259-67.
- [62] Jones, D.K., et al., *Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI*. *Stroke*, 1999. 30(2): p. 393-7.
- [63] Basser, P.J. and D.K. Jones, *Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review*. *NMR Biomed*, 2002. 15(7-8): p. 456-67.
- [64] Osuka, S., et al., *Evaluation of ventriculomegaly using diffusion tensor imaging: correlations with chronic hydrocephalus and atrophy*. *J Neurosurg*, 2010. 112(4): p. 832-9.
- [65] Mori, S. and J. Zhang, *Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research*. *Neuron*, 2006. 51(5): p. 527-39.
- [66] Eleftheriou, A., et al., *Indication of Thalamo-Cortical Circuit Dysfunction in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Tensor Imaging Study*. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 6148.
- [67] Eleftheriou, A., et al., *Publisher Correction: Indication of Thalamo-Cortical Circuit Dysfunction in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Diffusion Tensor Imaging Study*. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 12014.
- [68] Bozzali, M., et al., *Quantification of tissue damage in AD using diffusion tensor and magnetization transfer MRI*. *Neurology*, 2001. 57(6): p. 1135-7.
- [69] Filippi, M., et al., *Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2001. 56(3): p. 304-11.
- [70] O'Donnell, L.J. and C.F. Westin, *An introduction to diffusion tensor image analysis*. *Neurosurg Clin N Am*, 2011. 22(2): p. 185-96, viii.
- [71] Klinge, P.M., et al., *Correlates of local cerebral blood flow (CBF) in normal pressure hydrocephalus patients before and after shunting--A retrospective analysis of [(15)O]H(2)O PET-CBF studies in 65 patients*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008. 110(4): p. 369-75.
- [72] Tullberg, M., et al., *Impaired wakefulness is associated with reduced anterior cingulate CBF in patients with normal pressure hydrocephalus*. *Acta Neurol Scand*, 2004. 110(5): p. 322-30.
- [73] Virhammar, J., et al., *Arterial Spin-Labeling Perfusion MR Imaging Demonstrates Regional CBF Decrease in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017. 38(11): p. 2081-2088.
- [74] Graff-Radford, N.R., *Alzheimer CSF biomarkers may be misleading in normal-pressure hydrocephalus*. *Neurology*, 2014. 83(17): p. 1573-5.
- [75] Kamiya, K., et al., *Diffusion imaging of reversible and irreversible microstructural changes within the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus*. *Neuroimage Clin*, 2017. 14: p. 663-671.
- [76] Assaf, Y. and P.J. Basser, *Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED)*

- MR imaging of the human brain.* Neuroimage, 2005. 27(1): p. 48-58.
- [77] Zhang, H., et al., *NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain.* Neuroimage, 2012. 61(4): p. 1000-16.
- [78] Smith, S.M., et al., *Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data.* Neuroimage, 2006. 31(4): p. 1487-505.
- [79] Knake, S., et al., *In vivo demonstration of microstructural brain pathology in progressive supranuclear palsy: a DTI study using TBSS.* Mov Disord, 2010. 25(9): p. 1232-8.
- [80] Hattori, T., et al., *White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study.* AJNR Am J Neuroradiol, 2012. 33(1): p. 97-103.
- [81] Liu, Y., et al., *Whole brain white matter changes revealed by multiple diffusion metrics in multiple sclerosis: a TBSS study.* Eur J Radiol, 2012. 81(10): p. 2826-32.
- [82] Koyama, T., et al., *White matter characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor tract-based spatial statistic study.* Neurol Med Chir (Tokyo), 2013. 53(9): p. 601-8.
- [83] Alves, G.S., et al., *Integrating retrogenesis theory to Alzheimer's disease pathology: insight from DTI-TBSS investigation of the white matter microstructural integrity.* Biomed Res Int, 2015. 2015: p. 291658.
- [84] Liu, Z., et al., *Altered Brain White Matter Integrity in Temporal Lobe Epilepsy: A TBSS Study.* J Neuroimaging, 2015. 25(3): p. 460-4.
- [85] Domin, M., et al., *Juvenile Myoclonic Epilepsy Shows Potential Structural White Matter Abnormalities: A TBSS Study.* Front Neurol, 2018. 9: p. 509.
- [86] Bielke, G., et al., *Pulse sequence variations in NMR imaging for optimal discrimination of pathological tissue changes.* Prog Nucl Med, 1984. 8: p. 65-70.
- [87] Virhammar, J., et al., *Increase in callosal angle and decrease in ventricular volume after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.* J Neurosurg, 2018. 130(1): p. 130-135.
- [88] EVANS, W.A., Jr., *AN ENCEPHALOGRAPHIC RATIO FOR ESTIMATING VENTRICULAR ENLARGEMENT AND CEREBRAL ATROPHY.* Archives of Neurology & Psychiatry, 1942. 47(6): p. 931-937.
- [89] Holodny, A.I., et al., *Focal dilation and paradoxical collapse of cortical fissures and sulci in patients with normal-pressure hydrocephalus.* J Neurosurg, 1998. 89(5): p. 742-7.
- [90] Holodny, A.I., et al., *MR differential diagnosis of normal-pressure hydrocephalus and Alzheimer disease: significance of perihippocampal fissures.* AJNR Am J Neuroradiol, 1998. 19(5): p. 813-9.
- [91] Kockum, K., et al., *The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation.* Eur J Neurol, 2018. 25(3): p. 569-576.
- [92] Agerskov, S., et al., *Absence of Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus, a Sharp Callosal Angle, or Other Morphologic MRI Markers Should Not Be Used to Exclude Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus from Shunt Surgery.* AJNR Am J Neuroradiol, 2019. 40(1): p. 74-79.
- [93] Ishii, K., et al., *Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus.* Eur Radiol, 2008. 18(11): p. 2678-83.
- [94] Pyrgelis, E.S., et al., *Callosal Angle Sub-Score of the Radscale in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Is Associated with Positive Tap Test Response.* J Clin Med, 2022. 11(10).
- [95] Virhammar, J., et al., *The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus.* J Neurosurg, 2014. 120(1): p. 178-84.
- [96] Kockum, K., et al., *Diagnostic accuracy of the iNPH Radscale in idiopathic normal pressure hydrocephalus.* PLoS One, 2020. 15(4): p. e0232275.

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΣΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ DABIGATΡΑΝ ΜΕ IDARUCIZUMAB

Ευάγγελος Νταΐς¹, MD, Σοφία Μαρκούλα¹, MD, PhD, Θωμάς Βαδιβούλης², MD, Σωτήριος Γιαννόπουλος¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

² Ακτινολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ενδοφλέβια θρομβόλυση (IVT) με ενεργοποιητή ανασυνδυασμένου ιστικού πλάσμινογόνου (rt-PA) για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς παράγοντα Χα είτε άμεσους αναστολείς θρομβίνης. Το Idarucizumab αναστρέφει πλήρως τη βιολογική επίδραση του dabigatran μέσα σε λίγα λεπτά.

Αναφορά περίπτωσης: Με το παρόν, παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός άνδρα 65 ετών σε θεραπεία με dabigatran με σοβαρό οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κατά τα άλλα κατάλληλο για θεραπεία με rt-PA. Χορηγήθηκε idarucizumab και ο ασθενής στη συνέχεια υποβλήθηκε σε θεραπεία με IV rt-PA. Παρά την IVT, η κλινική κατάσταση του ασθενούς επιδεινώθηκε και εμφάνισε έμφρακτο στην περιοχή της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με αιμορραγική μετατροπή.

Συμπέρασμα: Πρόσφατα η ενδοφλέβια rt-PA προτείνεται ως θεραπεία σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο υπό αντιπηκτική αγωγή με dabigatran μετά την αναστροφή με idarucizumab. Υπάρχουν ελάχιστα αναφερόμενα δεδομένα και δεν υπάρχουν μελέτες μεγάλης κλίμακας για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της IVT μετά την αναστροφή του dabigatran. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και δεδομένα σχετικά με τα αντίδοτα και τη χρήση του rt-PA.

Λέξεις ευρητηρίου: ενδοφλέβια θρομβόλυση, αναστροφή dabigatran, idarucizumab

INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE AFTER DABIGATΡΑΝ ETEXILATE REVERSAL WITH IDARUCIZUMAB

Evangelos Ntais¹, MD, Sofia Markoula¹, MD, PhD, Thomas Vadvoulis², MD, Sotirios Giannopoulos¹, MD, PhD

¹ Dept of Neurology, School of Medicine, University of Ioannina, Greece

² Dept of Radiology, University Hospital of Ioannina, Greece

Abstract

Background: Intravenous thrombolysis (IVT) with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) for acute ischemic stroke treatment is contraindicated in patients who are actively taking either Factor Xa inhibitors or direct thrombin inhibitors. Idarucizumab completely reverses the biologic effect of dabigatran within minutes.

Case Presentation: Hereby, we present the case of a 65 old male on active dabigatran treatment with a severe acute ischemic stroke and otherwise eligible for rt-PA treatment. Idarucizumab was administered and the patient was subsequently treated with IV rt-PA. Despite the IVT, the patient's clinical condition deteriorated and he developed a left middle cerebral artery territory infarct with hemorrhagic transformation.

Conclusion: Recently intravenous rt-PA has been suggested as a treatment in acute ischemic stroke patients anticoagulated with dabigatran after the reversal with idarucizumab. There are little reported data

and no large scale studies of the efficacy and safety of IVT after dabigatran reversal. Further studies and register data are needed to provide additional information regarding the antidotes and the use of rt-PA.

Key words: intravenous thrombolysis; reversal dabigatran; idarucizumab

Background

Patients with atrial fibrillation are routinely treated with newer oral anticoagulants (NOAC). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) for the treatment of acute ischemic stroke is contraindicated in patients actively treated with NOAC (either Factor Xa inhibitors or direct thrombin inhibitors) [1]. Idarucizumab (PraxbindTM) is a fragment of a monoclonal antibody developed as a specific antidote for dabigatran. It binds dabigatran with high affinity, reversing its anticoagulant effects in a few minutes [2]. We present here the case of a patient who suffered an acute ischemic stroke during active dabigatran treatment and was otherwise eligible for treatment with IV rt-PA.

Case presentation

A 65-year-old male patient with a history of gastrointestinal malignancy and paroxysmal atrial fibrillation (PAF) was hospitalized in our clinic due to a transient ischemic attack (TIA) in the left middle cerebral artery territory (right hemiparesis and dysphasia). Blood testing, color-coded duplex ultrasound for large vessel atherosclerosis, and transcranial Doppler were unre-

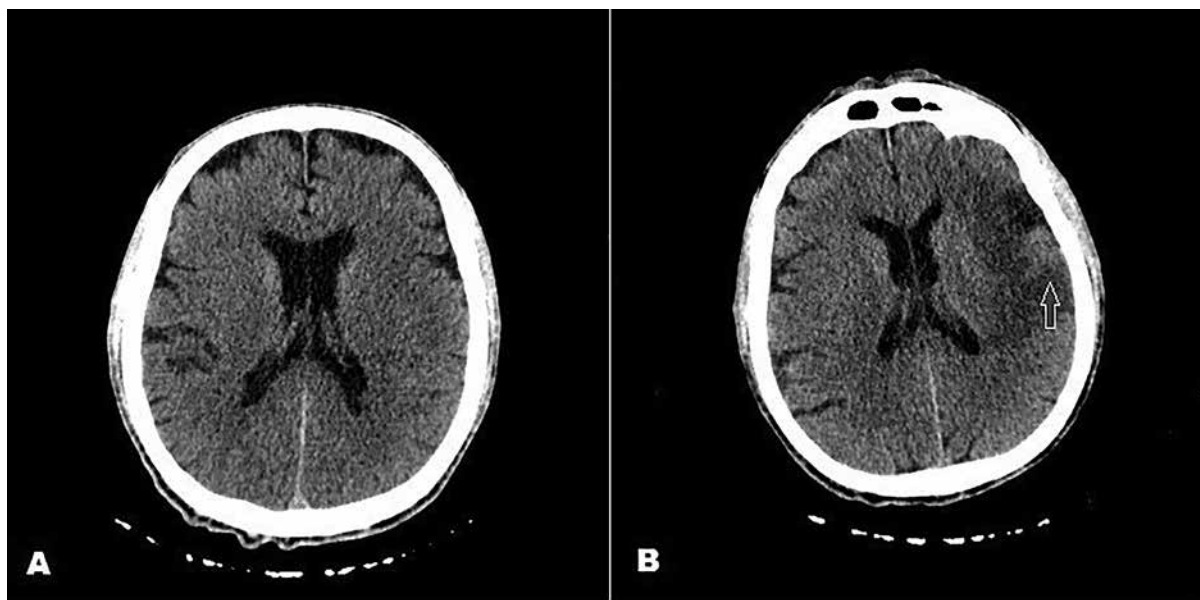
vealing. The patient was treated with rivaroxaban (20 mg) at that point. Presumably, PAF was the cause of the TIA, and since dabigatran has a different mode of action than rivaroxaban, treatment was resumed with dabigatran 150mg bid.

Three days later the patient was admitted to our hospital with sudden-onset (45 minutes before admission) aphasia and severe right hemiparesis. Neurological examination revealed somnolence, severe right-sided paresis of the face, arm, leg, and severe aphasia. The NIHSS total score was 16. The patient had taken his last dabigatran capsule 7 hours before the onset of the stroke.

Acute computed tomography (CT) of the brain excluded intracranial hemorrhage, early features of ischemia, or other intracranial pathologies such as a tumor. CT angiography showed no relevant occlusion of the brain-supplying vessels. On admission, the prothrombin time was 16 seconds (normal range: 11-15 sec), and the activated partial thromboplastin time (aPTT) was 37.2 seconds (normal range: 20-36 sec). Other routine laboratory values, including creatinine, were normal.

Idarucizumab 5 g was given to the patient intravenously over 5 minutes to neutralize the anticoagu-

Figure 1. A) Non-contrast axial CT brain scan at the admission with normal findings, B) Non contrast axial CT brain 24h after IVT showing left MCA infarct with hemorrhagic transformation (red arrow)



lant effect of dabigatran. Immediately thereafter, intravenous thrombolysis was initiated with 50 mg rt-PA, equivalent to 0.9 mg alteplase/kg body weight (door to needle 120 min, onset to treatment 165 min). The aPTT measured after initiation of IVT was 32.3 seconds.

Brain CT scan 3 hours after the alteplase infusion was normal. Brain CT at 24 hours demonstrated a left middle cerebral artery (LMCA) area infarct with hemorrhagic transformation. Unfortunately, the patient's clinical condition deteriorated with global aphasia and hemiplegia (NIHSS: 23). On day 7, the NIHSS was still 23, and the new brain CT scan still demonstrated the hemorrhagic transformation of the infarct.

Conclusions

As the prescription of NOAC increases, the management of stroke on NOAC therapy is an issue. These patients exhibit an increased risk for ischemic stroke, despite the NOAC treatment. Current guidelines recommend that thrombolytic therapy should not be given within 48 hours of the last administration of NOAC [1]. Idarucizumab is a specific reversal agent for dabigatran and binds thrombin with a 350-fold higher binding affinity than dabigatran. Idarucizumab inverts the biological effect of dabigatran and achieves almost immediate reversal of anticoagulation [2].

IVT therapy with rt-PA was suggested after using idarucizumab in acute ischemic stroke patients anticoagulated with dabigatran [3]. The recommendation was based on limited data of a few case studies and systematic reviews [4-6]. A study investigating intravenous thrombolysis for stroke after reversal of dabigatran treatment with idarucizumab reported clinical improvement in 45 (81.9%) of 55 patients, whereas unfavorable outcomes were observed in 6 patients including 3 patients with hemorrhagic transformation and clinical deterioration or death [4]. Another retrospective study showed favorable outcome (median NIHSS improvement of 5 points) in 15 of 19 patients and no hemorrhagic transformation was reported [5]. Real-world data seem to suggest that this treatment is safe and effective, although the possibility of adverse events such as thrombosis, hemorrhage and clinical deterioration or death, as described in some reports [4-7], must be considered.

Our patient had an extensive infarction of the left MCA territory as a result of PAF. It is true that cardioembolic and large infarcts tend to undergo hemorrhagic transformation [8]. Thus, we cannot determine whether our patient's infarct hemorrhaged due to the size and type of infarct or due to the lack of idarucizumab's efficacy. Finally, the patient was hospitalized in our clinic for 20 days and discharged

to a rehabilitation center. CT Scans showed gradual regression of hemorrhagic transformation and the patient restarted apixaban 5mg bid on day 20. The modified Rankin score was 4, 3 months after stroke.

We believe this case report provides useful information on patients with acute ischemic stroke treated with dabigatran and adds to the current literature. Large-scale trials regarding IVT therapy after reversal with idarucizumab in acute ischemic stroke should be conducted considering unfavorable outcomes such as thrombotic events, hemorrhagic transformation, and mortality to investigate potential concerns about the safety and efficacy of this treatment.

References

- [1] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037.
- [2] Pollack CV, Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-520. doi: 10.1056/NEJMoa1502000.
- [3] Diener HC, Bernstein R, Butcher K, Campbell B, Cloud G, Davalos A, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion. *Int J Stroke*. 2017;12:9-12. doi: 10.1177/1747493016669849.
- [4] Giannandrea D, Caponi C, Mengoni A, Romoli M, Marando C, Gallina A, Marsili E, Sacchini E, Mastrocola S, Padiglioni C, Mazzoli T, Cenciarelli S, Ricci S. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 May;90(5):619-623. doi: 10.1136/jnnp-2018-318658. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30032118.
- [5] Kermer, P., Eschenfelder, C. C., Diener, H.-C., Grond, M., Abdalla, Y., Althaus, K., ... Wruck, R. (2017). Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case col-

- lection. *International Journal of Stroke*, 12(4), 383-391. doi:10.1177/1747493017701944
- [6] Pijka S, Sztrika LK, Sebastian Mutzenbach J, Golaszewski SM, Sellner J. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs*. 2017;31:747-757. doi: 10.1007/s40263-017-0460-x.
- [7] Tsai YT, Hsiao YJ, Tsai LK, Yen PS, Lin FY, Lu CH, et al. Idarucizumab-facilitated intravenous thrombolysis in acute stroke with dabigatran: two cases with hemorrhagic transformation. *J Neurol Sci*. 2018;15:155-157. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.021.
- [8] Tu HT, Campbell BC, Christensen S, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke*. 2015;10:534-540. doi: 10.1111/ijss.12007.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ: ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Γεώργιος Κατσιμάνης¹, Γεώργιος Κώτσικας¹, Αναστασία Μπέκα², Σωτήριος Παπαγιαννόπουλος³

¹ Εκπαιδευτικός Ειδικής Φυσικής Αγωγής, Ειδικό Γυμνάσιο με Ειδικές Λυκειακές Τάξεις της Ψυχιατρικής Κλινικής Παιδιών-Εφήβων του Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

² Παιδοψυχίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ψυχιατρικού Τμήματος Παιδιών-Εφήβων Γ.Ν. «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

³ Νευρολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Υπάρχουν σύγχρονες βιβλιογραφικές έρευνες που τεκμηριώνουν τη χρήση της σωματικής άσκησης στην ολιστική θεραπεία των ψυχικών διαταραχών, και έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια σωματική άσκηση επιφέρει πολλαπλά οφέλη στα άτομα με ψυχικές διαταραχές ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει τις νοητικές λειτουργίες και τη γενικότερη λειτουργικότητά τους μέσω ορισμένων νευροβιολογικών μηχανισμών.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η μελέτη της τρέχουσας διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση της άσκησης στους ασθενείς με ψυχικές διαταραχές και η αποσαφήνιση των οφελών που προκύπτουν από τη συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης καθώς και των νευροβιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων επιτυγχάνονται αυτά τα οφέλη.

Από τη μελέτη κλινικών ερευνών και ανασκοπήσεων προκύπτει ότι η μακροχρόνια σωματική άσκηση επιφέρει σωματικά, ψυχολογικά και κοινωνικά οφέλη στα άτομα με ψυχικές διαταραχές. Τα σωματικά οφέλη, μεταξύ άλλων, περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη αντίσταση του οργανισμού στις ασθένειες, τον έλεγχο του βάρους και της παχυσαρκίας, λιγότερη κούραση και περισσότερη αντοχή, ελαστικότητα των μυών, προστασία και πρόληψη ασθενειών που αφορούν την καρδιακή λειτουργία καθώς και πρόληψη ανάπτυξης υπέρτασης, οστεοπόρωσης και διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, έρευνες αναφέρουν ότι η συχνή σωματική άσκηση αυξάνει το προσδόκιμο ζωής. Στα ψυχολογικά οφέλη συγκαταλέγονται η ψυχική ευεξία, η ευχαρίστηση, η καλύτερη αυτοσυγκέντρωση, η αυτοπεποίθηση, η καλύτερη πνευματική απόδοση, η μείωση του άγχους και της κατάθλιψης και τελικά η καλύτερη ποιότητα ζωής. Παράλληλα, στα κοινωνικά οφέλη ανήκουν οι καλές σχέσεις και οι θετικές στάσεις προς τους άλλους, οι παρέες και η ανάπτυξη κοινωνικών σχέσεων, η καλύτερη διάθεση για ομαδική δουλειά και συνεργασία και η αποτροπή αντικοινωνικών συμπεριφορών. Όλα αυτά τα οφέλη λαμβάνουν χώρα με τη μεσολήβηση νευροβιολογικών μηχανισμών. Οι επικρατέστεροι νευροβιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι αναφέρονται στην βιβλιογραφία και ως «υποθέσεις», είναι έξι και σχετίζονται με τη λειτουργία των ενδορφινών, των μονοαμινών, της θερμογένεσης, του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, των μιτοχονδρίων και του μηχανιστικού στόχου της ραπαμυκίνης. Μέσω των νευροβιολογικών αυτών μηχανισμών προάγεται η λειτουργία των συνάψεων, της νευρογένεσης και η αγγειογένεση.

Η βιβλιογραφία τονίζει ότι η επιτυχία ή η αποτυχία ενός προγράμματος άσκησης για άτομα με ψυχικές διαταραχές εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως ο τύπος, η ένταση, η συχνότητα και η διάρκεια της άσκησης, η ηλικία και η φυσική κατάσταση του ασθενούς, η μακροχρόνια δέσμευση και το αν γίνεται ατομικά ή ομαδικά. Προτείνεται η δημιουργία αμιγών ομάδων ψυχικών διαταραχών, με αρκετούς συμμετέχοντες, οι οποίες θα ακολουθήσουν μακροχρόνια προγράμματα σωματικής άσκησης με μέτρια προς υψηλή ένταση (60-85% VO_{2max}), ικανή διάρκεια (τουλάχιστον 6 μήνες) και συχνότητα (4-5 φορές/εβδομάδα) για την ανάπτυξη όλων των οφέλιμων προσαρμογών. Τα προγράμματα αυτά πρέπει να σχεδιάζονται, να επιβλέπονται και να καθοδηγούνται από εξειδικευμένους εκπαιδευτικούς ειδικής φυσικής αγωγής με εμπειρία στα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών.

Λέξεις ευρητηρίου: άσκηση, ψυχικές διαταραχές, οφέλη, νευροβιολογικοί μηχανισμοί

THE EFFECT OF PHYSICAL EXERCISE ON MENTAL DISORDERS: BENEFITS AND NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS

George Katsimanis¹, George Kotsikas¹, Anastasia Beka², Sotirios Papagiannopoulos³

¹ Teacher of Special Physical Education, Special High School With Special Lyceum Classes of Psychiatric Department for Children and Adolescents, "George Papanikolaou" General Hospital, Thessaloniki, Greece

² Consultant Child and Adolescent Psychiatrist, Head of Psychiatric Department for Children and Adolescents, "George Papanikolaou" General Hospital, Thessaloniki, Greece

³ Assistant Professor of Neurology, 3rd Dpt. of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Abstract

Contemporary bibliographical studies highlight the role of physical exercise in the holistic treatment/therapy of mental disorders and have shown that long-term physical exercise causes multiple benefits for the individuals with mental disorders while at the same time it improves mental functions and their general functional adaptability through certain neurobiological mechanisms.

The aim of this bibliographical review is to study the current international bibliography related to the effect of physical exercise on patients with mental disorders and to clarify the benefits that arise from their participation in exercise programs, as well as the neurobiological mechanisms through which these benefits are achieved.

Clinical research data and scientific reviews indicate that long-term physical exercise causes physical, psychological and social benefits to individuals with mental disorders. The physical benefits include better resistance against diseases, body weight and obesity control, less fatigue and more stamina, muscle flexibility, protection from and prevention of cardiovascular diseases, as well as from high blood pressure, osteoporosis and diabetes type 2. Furthermore, research shows that frequent physical exercise increases life expectancy. The psychological benefits include mental well-being, pleasure, better self-concentration, self-confidence, better mental efficacy, reduction of anxiety and depression and eventually, better quality of life. The social benefits include good relationships and positive attitude towards others, socialization through team work and collaboration and deterrence of anti-social behaviour. All these benefits are achieved through neurobiological mechanisms. The dominant neurobiological mechanisms are six and are referred in bibliography as "hypotheses". They include the function of the following substances, micro-organisms or organic proceedings in the human body: endorphin, neurotransmitters, thermogenesis, hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis, mitochondrial function and mechanistic target of rapamycin (mTOR). These mechanisms improve the upgrading of synaptic function, neurogenesis and angiogenesis.

Bibliography underlines the fact that the success or the failure of an exercise program for individuals with mental disorders depend on various factors such as the type, the intensity, the frequency and the duration of exercise, the patient's age and physical fitness, the long-term engagement, and whether the training is individual or in a team. What is recommended is the formation of a homogeneous team consisting of individuals with mental disorders with sufficient number of participants who will follow long-term training programs with moderate to high intensity (60-85% VO_{2max}), sufficient duration (at least six months) and frequency (4-5 times/week) for the development of all the beneficial adaptations. These programs should be created, supervised and guided by qualified special physical education instructors with experience in the clinical characteristics of these patients.

Key words: exercise, mental disorders, benefits, neurobiological mechanisms

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σωματική άσκηση μπορεί να οριστεί ως μία σχεδιασμένη, δομημένη και επαναλαμβανόμενη σωματική δραστηριότητα που έχει ως στόχο να βελτιώσει ή να διατηρήσει ένα ή περισσότερα συστατικά της φυσικής κατάστασης (π.χ. αντοχή, δύναμη, ευλυγισία κ.ά.) [1].

Στα άτομα με ψυχικές διαταραχές (ΨΔ), η σωματική άσκηση συνήθως έχει χαμηλά επίπεδα ανταγωνισμού και εμπλέκει κυρίως μεγάλες μυϊκές ομάδες του σώματος. Μπορεί να πραγματοποιηθεί με χαμηλή ή μέτρια ένταση, με προγράμματα με αντίσταση (βάρη) ή με αθλητικές δραστηριότητες όπως βόδιση, τρέξιμο,

κολύμπι, ποδήλατο, ορεινή πεζοπορία, aqua aerobics κ.ά. [2-3].

Την τελευταία εικοσαετία υπάρχει ένας αυξανόμενος βιβλιογραφικός όγκος που ασχολείται με τη χρήση της άσκησης στην ολιστική θεραπεία των ΨΔ συμπεριλαμβανόμενων της κατάθλιψης, των αγχώδων διαταραχών, της διαταραχής του μετατραυματικού στρες, της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής, των διαταραχών πρόσληψης της τροφής, της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής και άλλων [4-7].

Τα άτομα που πάσχουν από ΨΔ έχουν χαμηλή αυτοεκτίμηση, δυσκολίες στη διατήρηση κοινωνικών σχέσεων, λαμβάνουν μικρές ικανοποιήσεις από τη ζωή τους και έχουν μειωμένη ενέργεια [8]. Παράλληλα, εμφανίζουν συχνά παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τις κινητικές και άλλες σωματικές τους λειτουργίες. Επιπλέον συνυπάρχει αυξημένη σωματική συννοσηρότητα όπως, για παράδειγμα, αναπνευστικές, μεταβολικές και καρδιαγγειακές ασθένειες οι οποίες συνδέονται με την παχυσαρκία, το κάπνισμα, τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής και την υποκινητικότητα. Όλα τα παραπάνω συμβάλλουν σε χαμηλότερο προσδόκιμο ζωής κατά 10-15 έτη σχετικά με τον γενικό πληθυσμό [9-12]. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια άσκηση επιφέρει πολλαπλά οφέλη στα άτομα με ΨΔ ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει τις νοητικές λειτουργίες και τη γενικότερη λειτουργικότητά τους μέσω διαφόρων νευροβιολογικών μηχανισμών (NM) [7, 13-16].

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η ανασκόπηση της τρέχουσας διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση της άσκησης στους ασθενείς με ΨΔ και των οφελών που προκύπτουν από τη συμμετοχή τους σε προγράμματα άσκησης καθώς και των NM μέσω των οποίων επιτυγχάνονται αυτά τα οφέλη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις διαδικτυακές βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar στην Αγγλική γλώσσα. Τα λήμματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: "exercise", "mental disorders", "benefits" και "neurobiologic mechanisms". Επίσης, αναζητήθηκε η ύπαρξη ελληνικών δημοσιεύσεων αναρτημένων στο διαδίκτυο. Παράλληλα, η έρευνα διεξήχθη μέσω του Συνδέσμου Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών HEALINK, με αποτέλεσμα τη δυνατότητα πρόσβασης σε πλήρες κείμενο στην πλειονότητα των εργασιών που μελετήθηκαν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η συστηματική σωματική άσκηση είναι αποτελεσματική στην πρόληψη και θεραπεία διαφορών ασθενειών και ιατρικών καταστάσεων όπως είναι η στεφανιαία νόσος, η υπέρταση, ο διαβήτης τύπου 2, η υπερλιπιδαιμία, η οστεοπόρωση και κάποιες μορφές

καρκίνου [4-5]. Πρόσφατες ανασκοπήσεις μελετών στον γενικό πληθυσμό δείχνουν ότι η αερόβια άσκηση μπορεί να επιδράσει θετικά στον ιππόκαμπο είτε αυξάνοντας τον όγκο του είτε διατηρώντας την ακεραιότητά του, εν όψει της φυσιολογικής γήρανσης ή στα πλαίσια δυσλειτουργίας του λόγω ασθένειας [17]. Τα αποτελέσματα των κλινικών ερευνών συνηγορούν υπέρ του σημαντικού και καταλυτικού ρόλου της αερόβιας άσκησης στην ενεργοποίηση των μηχανισμών νευροπλαστικότητας του εγκεφάλου, στην ενίσχυση των νοητικών λειτουργιών και στην προστασία εγκεφαλικών δομών εν μέσω διαταραχών [16-20]. Η νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου είναι η δυνατότητά του να αναδιοργανώνεται μέσω του περιβάλλοντος, της συμπεριφοράς, της άσκησης, της σκέψης και των συναισθημάτων [14].

Συμμετοχή των ατόμων με ΨΔ σε προγράμματα άσκησης και οφέλη που προκύπτουν

Κλινικές έρευνες και μετα-αναλύσεις τεκμηριώνουν τη θετική επίδραση των δομημένων ομαδικών και εξατομικευμένων προγραμμάτων άσκησης στα άτομα με ΨΔ που συμμετείχαν σ' αυτά. Πιο συγκεκριμένα, μία έρευνα και μία μετα-ανάλυση έδειξαν ότι η συμμετοχή ατόμων με αγχώδεις διαταραχές σε προγράμματα αερόβιας και αναερόβιας άσκησης επιφέρει μείωση του άγχους τους παρόμοια με αυτή που επιφέρει και η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία [21-22]. Η συμμετοχή ασθενών με διαταραχή πανικού σε βραχύχρονο πρόγραμμα αερόβιας άσκησης (δαπεδοεργόμετρο, 30 λεπτά, ένταση 70% της VO_{2max} [i]) μείωσε το άγχος τους και τις κρίσεις πανικού [23]. Όσον αφορά σε ασθενείς με διαταραχή μετατραυματικού στρες, έχει αναφερθεί η θετική επίδραση της αερόβιας άσκησης και της βόδισης με μέτρια ένταση στη σοβαρότητα των αγχωτικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων τόσο σε παιδιά [24] όσο και σε εφήβους [25] και ενήλικες [26]. Άτομα με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή εμφάνισαν μείωση στο άγχος και στην ευερεθιστότητά τους μετά από τη συμμετοχή τους σε συνδυασμένα προγράμματα ασκήσεων με αντιστάσεις και αερόβια άσκηση (διάρκειας έξι εβδομάδων, δύο εβδομαδιαίες συνεδρίες) [27-28]. Τέλος, μία μελέτη ασχολήθηκε με την επίδραση της άσκησης σε ασθενείς με κοινωνική φοβία όπου παρατηρήθηκε μείωση στο κοινωνικό άγχος και στην κατάθλιψη τόσο με τη λήξη του παρεμβατικού προγράμματος όσο και τρεις μήνες αργότερα (follow up) [29].

Σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα, θετικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή που συμμετείχαν σε προγράμματα άσκησης. Έτσι η συμμετοχή σε αερόβιο πρόγραμμα διάρκειας έξι εβδομάδων μείωσε τόσο τη συμπτωματολογία όσο και την κατάθλιψη και το άγχος τους μέχρι και ένα μήνα μετά το πέρας του προγράμματος [30]. Σε μία άλλη έρευνα, ο συνδυασμός

ενός προγράμματος μέτριας αερόβιας άσκησης διάρκειας 12 εβδομάδων ταυτόχρονα με συμπεριφορική θεραπεία και φαρμακοθεραπεία μείωσε τη σοβαρή συμπτωματολογία τους ακόμη και έξι μήνες μετά το πέρας του προγράμματος [31].

Όσον αφορά τις συναισθηματικές διαταραχές, ανασκοπήσεις έδειξαν ότι, η συμμετοχή ασθενών, που έχουν διαγνωσθεί με μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, σε προγράμματα άσκησης επιφέρει μεγάλη μείωση των καταθλιπτικών τους συμπτωμάτων η οποία μπορεί να συγκριθεί με εκείνη της αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής [32-33]. Ασθενείς με διπολική διαταραχή που συμμετείχαν σε αερόβια προγράμματα άσκησης παρουσίασαν επίσης μείωση στο στρες καθώς και στα καταθλιπτικά και αγχωτικά τους συμπτώματα [34-35].

Στις διαταραχές πρόσληψης της τροφής, η συμμετοχή ατόμων με ψυχογενή βουλιμία σε αερόβια προγράμματα άσκησης (16 εβδομάδες, ένταση 50-70% της VO_{2max}) είχε παρόμοια θετικά αποτελέσματα με αυτά που επιφέρει και η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία [36]. Ενθαρρυντικά είναι και τα αποτελέσματα μετά τη συμμετοχή ασθενών με ψυχογενή ανορεξία τόσο σε ομαδικά [37] όσο και σε εξατομικευμένα προγράμματα άσκησης [38]. Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια/ψύχωση η συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης επιφέρει μείωση των αρνητικών συμπτωμάτων, αυξημένη λειτουργική ικανότητα, αύξηση στον όγκο του ιππόκαμπου και βελτίωση της φυσικής τους κατάστασης [20, 39-41].

Τα ευρήματα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας συνηγορούν στο γεγονός ότι τα προγράμματα σωματικής άσκησης επηρεάζουν θετικά τους ασθενείς με ΨΔ που συμμετέχουν σε αυτά μειώνοντας τη συμπτωματολογία τους και με αυτό τον τρόπο καθορίζουν τεράστια βιολογικά, κοινωνικά και ψυχολογικά οφέλη [42].

Στην πραγματικότητα, τα οφέλη από τη συμμετοχή των ατόμων με ΨΔ σε προγράμματα άσκησης κινούνται σε τρία επίπεδα: το σωματικό, το ψυχολογικό και το κοινωνικό [43]. Όσον αφορά τα σωματικά οφέλη αυτά περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη αντίσταση του οργανισμού στις ασθένειες, τον έλεγχο του βάρους και της παχυσαρκίας, λιγότερη κούραση και περισσότερη αντοχή, ελαστικότητα των μυών, προστασία, πρόληψη ή βελτίωση της κατάστασης από ασθένειες σχετικές με την καρδιά, την υπέρταση, την οστεοπόρωση, το διαβήτη τύπου 2 καθώς και αύξηση του προσδόκιμου ζωής. Στα ψυχολογικά οφέλη συγκαταλέγονται η ψυχική ευεξία, η διασκέδαση, η επίτευξη στόχων, η ευχαρίστηση, η καλή διάθεση, η ζωντάνια, καλύτερη αυτοσυγκέντρωση και αυτοπεποίθηση, καλύτερη πνευματική απόδοση, καλύτερη ποιότητα ζωής, μείωση άγχους και κατάθλιψης, πιο ευχάριστος ύπνος. Τέλος στα κοινωνικά οφέλη ανήκουν οι καλές σχέσεις και οι θετικές στάσεις προς τους άλλους, οι παρέες και η ανάπτυξη κοινωνικών σχέσεων, διάθεση για

ομαδική δουλειά και συνεργασία και η αποτροπή αντικοινωνικών συμπεριφορών [4-5, 13-15, 20, 22, 37, 42-43].

Άσκηση και νευροβιολογικοί μηχανισμοί (NM)

Αρκετές έρευνες στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν ασχοληθεί με τη διερεύνηση των NM μέσω των οποίων η άσκηση βελτιώνει τη ψυχική υγεία και τη διάθεση και προσφέρει τα προαναφερθέντα οφέλη. Υπάρχει πλήθος ερευνητικών δεδομένων που προσπαθούν να αποσαφηνίσουν αυτήν την αιτιώδη σχέση και οι επικρατέστεροι NM οι οποίοι αναφέρονται στην βιβλιογραφία και ως «υποθέσεις», είναι έξι και σχετίζονται με τη λειτουργία των ενδορφινών, των μονοαμινών, της θερμογένεσης, του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Hypothalamic Pituitary-Adrenal Axis, HPA), των μιτοχονδρίων και του μηχανιστικού στόχου της ραπαμυκίνης (mechanistic Target of Rapamycin, mTOR) [13-15, 16, 44-51].

Υπόθεση των ενδορφινών

Κατά τη διάρκεια της άσκησης απελευθερώνονται ενδογενή οπιοειδή όπως οι ενδορφίνες (β-ενδορφίνη, εγκεφαλίνη), που παράγονται σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως η υπόφυση αλλά και σε άλλους ιστούς του σώματος. Η κύρια λειτουργία τους είναι η μείωση του πόνου, η συναισθηματική ισορροπία και η αντιμετώπιση του στρες. Όταν η ένταση της άσκησης είναι μεγάλη (75-80% της VO_{2max}), αυξάνονται τα επίπεδα ενδορφινών στο πλάσμα και τα επίπεδα των ενδοκανναβινοειδών, τα οποία έχουν θετική επίδραση στα καταθλιπτικά συμπτώματα και συνδέονται με το θετικό συναίσθημα [13, 15, 50].

Υπόθεση των μονοαμινών

Αναφέρεται στις μεταβολές που προκαλούνται στις κύριες μονοαμίνες του εγκεφάλου (σεροτονίνη, ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη, γλουταμίνη), δηλαδή στους νευροδιαβιβαστές του εγκεφάλου, η ανισορροπία των οποίων σχετίζεται με την κατάθλιψη και τη σχιζοφρένεια. Υποστηρίζεται ότι η συμμετοχή σε έντονα αερόβια προγράμματα άσκησης (80% της VO_{2max}) αυξάνει τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα και σχετίζεται θετικά με τη διάθεση και τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων [13, 15, 50].

Υπόθεση της θερμογένεσης

Τονίζεται ιδιαίτερα ότι η αυξημένη θερμοκρασία του σώματος κατά τη διάρκεια της άσκησης και μετά από αυτή επιδρά θεραπευτικά. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση της σωματικής θερμοκρασίας και της θερμοκρασίας σε ορισμένες εγκεφαλικές περιοχές, όπως στο εγκεφαλικό στέλεχος, σχετίζεται με μείωση της δραστηριότητας των γ κινητικών νευρώνων, με μει-

ωμένη μυϊκή ένταση και αίσθημα χαλάρωσης. Αυτές οι φυσιολογικές αλλαγές βελτιώνουν τη διάθεση και μειώνουν το άγχος [13, 15, 50].

Υπόθεση του Άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (ΥΥΕ)

Έχει διαπιστωθεί ότι ο άξονας ΥΥΕ ενεργοποιεί μία αντίδραση σε σωματικούς και ψυχολογικούς στρεσογόνους παράγοντες. Ένας τέτοιος παράγοντας είναι και η σωματική άσκηση. Μέσω αυτής της αντίδρασης παράγεται κορτιζόλη, η οποία δρα ως αναστολέας της λειτουργίας του υποθαλάμου και της υπόφυσης και έτσι αποκαθιστά την ομοιόσταση και αποτελεί ένδειξη υγιούς αντίδρασης στο στρες. Δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ παρατηρείται σε ασθενείς με καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές. Επαρκής απόκριση κορτιζόλης κατά την άσκηση προκαλείται σε ένταση τουλάχιστον 60% της VO_{2max} [13, 15, 46].

Υπόθεση των μιτοχονδρίων

Τα μιτοχόνδρια είναι κυτταρικά οργανίδια τα οποία παράγουν ενέργεια μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στη νευροπλαστικότητα. Εμπλέκονται σε πολλές λειτουργίες του κυττάρου που έχουν να κάνουν με το μεταβολισμό και την ομοιόσταση, ενώ έχει βρεθεί ότι συμβάλλουν στη ψυχική υγεία και στη λειτουργικότητα του ατόμου. Η ενίσχυση της μιτοχονδριακής λειτουργίας μέσω προγραμμάτων άσκησης έχει τεκμηριωθεί ως θεραπεία για την κατάθλιψη και άλλες διαταραχές της διάθεσης διότι η άσκηση είναι η καλύτερη φυσιολογική μέθοδος της μιτοχονδριακής βιογένεσης δηλαδή της σύνθεσης νέων μιτοχονδρίων που οδηγεί στην αύξηση της μιτοχονδριακής περιεκτικότητας ανά γραμμάριο μυϊκού ιστού [13, 15, 44-46].

Υπόθεση του μηχανιστικού στόχου της ραπαμυκίνης (ΜΣΡ)

Η ραπαμυκίνη είναι μία πρωτεϊνική κινάση που ρυθμίζει τη σύνθεση πρωτεϊνών και την ανάπτυξη των κυττάρων ως απόκριση σε αυξητικούς παράγοντες, θρεπτικά συστατικά, επίπεδα ενέργειας και στρες. Διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη και τη γήρανση, δηλαδή σχετίζεται με τη μνήμη, τη συναπτογένεση στον προμετωπιαίο φλοιό και τα αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα. Η άσκηση ενεργοποιεί τον ΜΣΡ και μπορεί να βελτιώσει τις ΨΔ μειώνοντας τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης [13, 15, 47-49, 51-52].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οφέλη από τη συμμετοχή των ατόμων με ΨΔ σε προγράμματα άσκησης

Από τη βιβλιογραφία προκύπτουν δεδομένα που

υποστηρίζουν ότι η συμμετοχή ατόμων με ψυχιατρικές διαταραχές σε δομημένα προγράμματα άσκησης, επιφέρει δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα εξαιρετικά σημαντικά βιολογικά, κοινωνικά και ψυχολογικά οφέλη [42]. Επιπρόσθετα, η Ευρωπαϊκή Ψυχιατρική Εταιρεία (ΕΨΕ), (European Psychiatric Association) όσον αφορά τα ποληλαπλά οφέλη της άσκησης στη βελτίωση της συνολικής ψυχιατρικής συμπτωματολογίας, προτείνει την εισαγωγή της δομημένης σωματικής άσκησης-εν αντιθέσει με την άσκηση μέσω καθημερινών δραστηριοτήτων όπως το περπάτημα με σκοπό τη μετακίνηση-στο πρότυπο σχήμα φαρμακευτικής αγωγής και ψυχοθεραπείας των ατόμων με σοβαρές ΨΔ [53]. Υποστηρίζεται ότι η άσκηση είναι φάρμακο και θα πρέπει να συνταγογραφείται [54].

Παρατηρείται ωστόσο ότι τα επίπεδα συμμετοχής των ατόμων με ΨΔ σε προγράμματα άσκησης καθώς και η μακροχρόνια δέσμευσή τους σε αυτά είναι πολύ χαμηλά λόγω της βαρύτητας της συμπτωματολογίας τους, της ήδη χαμηλής φυσικής τους κατάστασης αλλά και της έλλειψης ενός επαρκούς κοινωνικού υποστηρικτικού περιβάλλοντος, που θα τους εμπνέει και θα διατηρεί αμείωτο το ενδιαφέρον τους για άσκηση. Αποτελεί άμεση προτεραιότητα η προσεκτική διαμόρφωση προγραμμάτων σωματικής άσκησης ώστε πέραν της αποτελεσματικότητάς τους να έχουν και τη δυναμική να διατηρούν τη δέσμευση των συμμετεχόντων [18, 55].

Η μυϊκή χαλάρωση, που προκαλείται μετά από τη συμμετοχή σε ένα πρόγραμμα άσκησης επηρεάζει θετικά τη συναισθηματική κατάσταση των ασκουμένων. Έτσι, η σωματική άσκηση, είτε σε εσωτερικό είτε σε εξωτερικό χώρο, καθώς και η εξατομικευμένη δοσολογία, από πλευράς έντασης και διάρκειας, βοηθάει θετικά στη χαλάρωση των μυών, επιφέροντας πρόσκαιρες μειώσεις του ενεργειακού δυναμικού των σκελετικών μυών, οι οποίες διατηρούνται για μία ώρα περίπου μετά την άσκηση, όπως αυτό έχει καταγραφεί με ηλεκτρομυογράφημα (EMG) σε ηρεμία [56].

Από την πλευρά της ψυχολογίας, οι ψυχοκοινωνικές θεωρίες αναφέρουν ότι η συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης μεταβάλλει την ψυχική διάθεση των ασκουμένων ρυθμίζοντας το άγχος και το στρες, βελτιώνοντας τη γνωστική λειτουργία, την αυτοεκτίμηση, την αυτοπεποίθηση, την αίσθηση του ελέγχου, την αυτο-αποτελεσματικότητα και την εικόνα του σώματος. Μέσα από την άσκηση, τον έλεγχο του σωματικού βάρους και τη βελτίωση της εικόνας του σώματος, περιορίζονται ταυτόχρονα και τα συμπτώματα της αρνητικής ψυχικής διάθεσης και τα συμπτώματα του άγχους, του στρες και της κατάθλιψης [21, 43, 57-58].

Επιπρόσθετα, η συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης αποφέρει στοιχεία εσωτερικών και εξωτερικών αμοιβών στο άτομο που γυμνάζεται. Ως προς τις εξωτερικές αμοιβές, η άσκηση μπορεί να επηρεάσει χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, όπως είναι η

κοινωνικοποίηση και ο τρόπος ζωής του ασκουμένου. Η οποιαδήποτε μορφή κοινωνικοποίησης τονώνει την ψυχική υγεία του ατόμου. Επίσης, η προσωπική βελτίωση αθλή και η επίτευξη των στόχων για άσκηση, αποτελούν εσωτερικούς παράγοντες επιβράβευσης του ατόμου. Οι παράγοντες αυτοί συντελούν με τη σειρά τους στην αύξηση της αυτοπεποίθησης και αυτοεκτίμησης και της θετικής ψυχικής διάθεσης [43, 59].

Πέρα από τα παραπάνω οφέλη της άσκησης, η καλή φυσική κατάσταση των ατόμων συνδέεται άμεσα με την παραγωγικότητά και την απόδοση, σε όλες τις δραστηριότητες, είτε αυτές είναι σωματικές, είτε διανοητικές, όπως επίσης και στο χώρο εργασίας [43].

Άσκηση και νευροβιολογικοί μηχανισμοί

Η σωματική άσκηση συγκαταλέγεται στα υγιούς τύπου στρεσογόνα ερεθίσματα και παρομοιάζεται ως μία μορφή ψυχοθεραπείας και αυτοβελτίωσης, η οποία επιβραδύνει τη νοντική εξασθένιση που σχετίζεται με την ηλικία [46].

Μελέτες δείχνουν ότι η άσκηση επιφέρει δομικές αλλαγές όπως ο αυξημένος όγκος της φαιάς ουσίας στις μετωπιαίες και ιππόκαμπιες περιοχές [60-62]. Παράλληλα με αυτές τις βελτιωτικές δομικές και λειτουργικές επιδράσεις, η σωματική άσκηση αφενός μεν διεγείρει την κυκλοφορία του αίματος στα νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται στη γνωστική λειτουργία, βελτιώνοντάς την [63], αφετέρου δε έχει επίδραση σε ολόκληρο το νευρικό σύστημα, αυξάνοντας γενικότερα τη νευρωνική λειτουργία, εξηγώντας έτσι γιατί συσχετίζεται η σωματική αδράνεια με μειωμένη ψυχική υγεία και ορισμένες μορφές άνοιας [64].

Οι βελτιώσεις στην ψυχική υγεία και τη διάθεση, εικάζεται ότι επιτυγχάνονται διαμέσου πολλών κεντρικών και περιφερειακών αυξητικών παραγόντων όπως οι νευροτροφικοί παράγοντες, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι νευροδιαβιβαστές κ.ά. που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω των σκελετικών μυών. Οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν στην ενίσχυση του ανιόντα δικτυωτού σχηματισμού και στην αναβάθμιση της συναπτικής πλαστικότητας, της νευρογένεσης, της δενδριτικής αναδιαμόρφωσης και της αγγειακής λειτουργίας [17, 52, 65-67].

Από τους προαναφερθέντες παράγοντες, οι νευροτροφικοί μεσολαβούν στα μονοπάτια της νευρογένεσης, της αγγειογένεσης, της μάθησης και της συνολικής ψυχολογικής υγείας του ατόμου. Η άσκηση κατέχει τα πρωτεία για την κινητοποίηση τέτοιων παραγόντων όπως είναι ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF), ο ινσουλινομόρφος αυξητικός παράγοντας 1 (Insulin Growth Factor 1, IGF-1) και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Οι συγκεκριμένοι παράγοντες μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να δράσουν απευθείας στις εγκεφαλικές δομές, όπου

λειτουργούν συνεργατικά για την ενίσχυση της πλαστικότητας, της λειτουργίας και της υγείας του εγκεφάλου. Ο IGF1 σε συνδυασμό με τον BDNF, ρυθμίζουν τις διαδικασίες της μάθησης, της συναπτικής πλαστικότητας και της διάθεσης, ενώ, ο IGF1 σε συνδυασμό με τον VEGF, προάγουν την αγγειογένεση, τη νευρογένεση και τη μνήμη. Η βασική περιοχή του εγκεφάλου που ενισχύεται από τους παραπάνω παράγοντες είναι ο ιππόκαμπος. Ο ιππόκαμπος εμπλέκεται στη χωρική μνήμη και στη μάθηση και είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στο στρες. Οι ΨΔ (π.χ. κατάθλιψη, διαταραχή μετατραυματικού στρες, διπολική διαταραχή) προκαλούν συρρίκνωση του ιππόκαμπου. Η σωματική άσκηση βελτιώνει τη δομική πλαστικότητα (π.χ. νευρογένεση και δενδριτική αναδιαμόρφωση) και τη λειτουργική πλαστικότητα (π.χ. συναπτική πλαστικότητα) στον ιππόκαμπο. Η νευρογένεση του εγκεφάλου αυξάνεται από τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα και η άσκηση παρομοίως μειώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα αυξάνοντας τη νευρογένεση του εγκεφάλου [7, 15, 17, 19-20, 52, 67-70].

Παράλληλα, η σωματική άσκηση είναι η καλύτερη φυσιολογική μέθοδος της μιτοχονδριακής βιογένεσης [44], κύριος ρυθμιστής της οποίας, όπως και της μεταβολικής υγείας των μυών, είναι ο συνενεργοποιητής 1α του ενεργοποιούμενου από πολυηλαπλάσιαστές των υπεροξυσωμάτων υποδοχέα γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1α). Η ενεργοποίηση του PGC-1α είναι ανάλογη της έντασης της άσκησης και ρυθμίζει πολλούς παράγοντες που εμπλέκονται στη μιτοχονδριακή ομοιοστάση και τις μεταβολικές προσαρμογές. Η έκφραση του PGC-1α μειώνεται με την καθιστική ζωή και η μείωση αυτή παρατηρείται σε άτομα με έντονη υποκινητικότητα όπως είναι και οι πάσχοντες από ΨΔ [52, 70].

Είναι σημαντικό ωστόσο να τονιστεί ότι στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται και άλλοι NM, μέσω των οποίων, οι συμμετέχοντες σε μακροχρόνια προγράμματα σωματικής άσκησης βελτιώνουν την υγεία τους και το προσδόκιμο ζωής τους. Ο πρώτος από αυτούς είναι η θετική συσχέτιση της άσκησης με το μήκος των τελομερών. Τα τελομερή, που συνδέονται άμεσα με το προσδόκιμο ζωής, είναι ειδικές επαναληπτικές αλληλουχίες ζευγών βάσεων που βρίσκονται στα άκρα των γραμμικών μορίων DNA. Το κάπνισμα, η παχυσαρκία και το χρόνιο άγχος είναι ορισμένοι από τους λόγους που αυξάνεται η οξειδωτική βλάβη του οργανισμού, επηρεάζοντας αρνητικά το μήκος των τελομερών [52, 71]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα μήκη των τελομερών αυξάνονται μετά από χρόνια προπόνηση αντοχής. Τα άτομα με υψηλότερη καρδιοαναπνευστική ικανότητα έχουν και μεγαλύτερα μήκη τελομερών [52, 72].

Ο δεύτερος NM είναι οι επιγενετικές τροποποιήσεις μέσω της σωματικής άσκησης. Η σωματική άσκηση, έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας από τους ισχυρότερους μη φαρμακολογικού τύπου επιγενετικούς ρυθμιστές. Τα ευρήματα τεκμηριώνουν την άποψη ότι η σωματική

άσκηση ασκεί μεγάλη επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της βελτίωσης της αντιοξειδωτικής ικανότητας, μέσω των μεταβολών στην αρχιτεκτονική του ενδοθηλίου και τελικά μέσω των επιγενετικών τροποποιήσεων (με σημαντικότερη τη μεθυλίωση του DNA). Η σωματική άσκηση προκαλεί επιγενετικές τροποποιήσεις, οι οποίες ρυθμίζουν τους μηχανισμούς μεταγραφής διαφόρων γονιδίων στον εγκέφαλο. Συντονίζει κατά αυτόν τον τρόπο τις προσαρμοστικές συμπεριφορικές αντιδράσεις σε στρεσογόνες καταστάσεις. Συνεπώς, η σωματική άσκηση, με τη μεσολήβηση των επιγενετικών μηχανισμών, προάγει τη νευρογένεση, την νευροπλαστικότητα και τη γρηγορότερη αποκατάσταση των βλαβών στον εγκέφαλο [52, 70, 73-74].

Τέλος, ο τρίτος NM είναι η αντιφλεγμονώδης επίδραση που ασκεί η άσκηση. Φλεγμονώδης απόκριση παρατηρείται μόλις τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ανιχνεύσουν σημάδια λοίμωξης ή ιστικού τραυματισμού. Η μυϊκή καταπόνηση κατά τη διάρκεια της άσκησης προκαλεί φλεγμονώδη απόκριση που συνοδεύεται από διήθηση μακροφάγων και ουδετερόφιλων στους κατεστραμμένους ιστούς. Η παραπάνω διαδικασία είναι ο τρόπος που επιτυγχάνεται η αύξηση της μυϊκής μάζας και η μείωση της λειτουργικής αναπηρίας και της κόπωσης [45, 52, 75-76].

Μέσω όλων των παραπάνω NM που αναφέρονται στην βιβλιογραφία, μπορούν υπό κατάλληλες προϋποθέσεις (π.χ. μακροχρόνια συμμετοχή σε δομημένα προγράμματα άσκησης) να ωφεληθούν σημαντικά και οι ασθενείς με ΨΔ.

Προγράμματα άσκησης για άτομα με ΨΔ

Η σωματική άσκηση λοιπόν, μπορεί να αναγνωριστεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής για αρκετές ΨΔ. Η βιβλιογραφία τονίζει ότι η επιτυχία ή η αποτυχία ενός προγράμματος άσκησης για άτομα με ΨΔ εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως ο τύπος, η ένταση, η συχνότητα και η διάρκεια της άσκησης, η ηλικία και η φυσική κατάσταση του ασθενούς, η μακροχρόνια δέσμευση και το αν γίνεται ατομικά ή ομαδικά [18, 55, 59]. Επίσης τα προγράμματα άσκησης πρέπει να σχεδιάζονται, να επιβλέπονται και να καθοδηγούνται από εξειδικευμένους εκπαιδευτικούς ειδικής φυσικής αγωγής με εμπειρία στα σωματικά και ψυχολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΨΔ [18, 37-38, 53].

Όσον αφορά την συνταγογράφηση της⁵⁴, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΨΕ συστήνουν τη χρήση αερόβιας άσκησης μέτριας/έντονης έντασης με συχνότητα 2-3 φορές την εβδομάδα και συνολική διάρκεια 150 λεπτά, ώστε να επιτευχθούν τα προαναφερθέντα βιολογικά, κοινωνικά και ψυχολογικά οφέλη [42, 53]. Άλλοι ερευνητές υποδεικνύουν ότι τα άτομα με ΨΔ πρέπει να ασκούνται με μέτριας έντασης άσκηση επίσης για 150 λεπτά την εβδομάδα ή πέντε ημέρες την εβδομάδα με 30 λεπτά την ημέρα [76]. Όταν όμως η δραστηριότητα είναι έντονη θα πρέπει να εκτελείται

τουλάχιστον τρεις ημέρες την εβδομάδα για τουλάχιστον 75 λεπτά τη συνεδρία [77].

Οι ευεργετικές επιπτώσεις που σχετίζονται με την άσκηση μπορούν να λάβουν χώρα με τη συμμετοχή σε μακροχρόνια αθλή και σε βραχυχρόνια προγράμματα άσκησης. Ωστόσο, η έρευνα έχει δείξει ότι σημαντικά οφέλη στη μείωση των αγχωτικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων των ατόμων με ΨΔ επιτυγχάνονται σε μεγαλύτερη κλίμακα όταν συμμετέχουν σε μακροχρόνια προγράμματα [61-62, 78-80] άσκησης από ότι σε βραχυχρόνια προγράμματα άσκησης [81-87].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η σωματική άσκηση μπορεί να προσφέρει πολλά ψυχολογικά, σωματικά και κοινωνικά οφέλη αθλή και να μειώσει τη σοβαρότητα πολλών συμπτωμάτων που σχετίζονται με διάφορες ΨΔ. Υπάρχουν πολλές νευροβιολογικές «υποθέσεις» που μπορούν να εξηγήσουν τη μεγάλη ποικιλία των παρατηρούμενων αποκρίσεων του οργανισμού στην άσκηση. Η συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης φαίνεται να βελτιώνει τη διάθεση ενεργοποιώντας συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού και προκαλώντας την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και νευροτροφικών παραγόντων. Παράλληλα, φαίνεται να προκαλεί τόσο νευρογένεση όσο και αγγειογένεση, οι οποίες είναι σημαντικές για τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και για τη βελτίωση της υγείας των ασθενών με ΨΔ.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Για την εξαγωγή ασφαλέστερων και πιο γενικευμένων συμπερασμάτων προτείνεται η δημιουργία αμιγών ομάδων ΨΔ (π.χ. μόνο με κατάθλιψη ή μόνο με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή) οι οποίες θα αποτελούνται από αρκετούς συμμετέχοντες και θα συμμετέχουν σε μακροχρόνια προγράμματα σωματικής άσκησης με μέτρια προς υψηλή ένταση (60-85% VO_{2max}), ικανή διάρκεια (τουλάχιστον 6 μήνες) και συχνότητα (4-5 φορές/εβδομάδα) για την ανάπτυξη όλων των οφέλιμων προσαρμογών, σχεδιασμένα από εξειδικευμένους εκπαιδευτικούς ειδικής φυσικής αγωγής καθώς και παρακολούθηση όλων των αποτελεσμάτων για αρκετούς μήνες (follow up) μετά το πέρας των προγραμμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health. WHO Press, Geneva, 2010.
- [2] Schmitt A, Reich-Erkelenz D, Hasan A, Falkai A. Aerobic exercise in mental disorders: from basic mechanisms to treatment recommendations. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci., 2019;269:483-484.

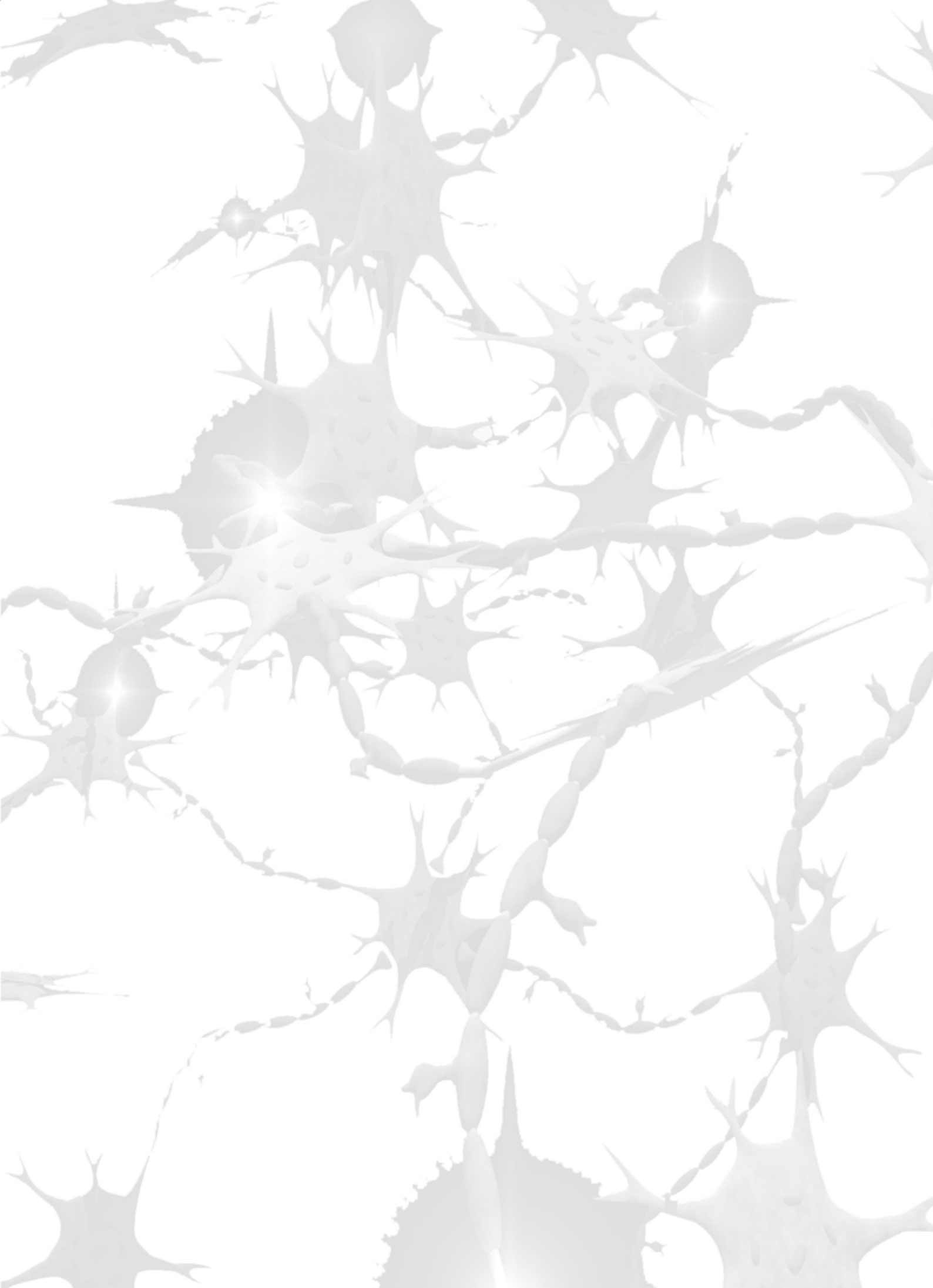
- [3] Ströhle A. Sports psychiatry: mental health and mental disorders in athletes and exercise treatment of mental disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 2019;269(5):485-498.
- [4] Ashdown-Franks G, Firth J, Carney R, Carvalho AF, Hallgren M, Koyankgi A et al. Exercise as medicine for mental and substance use disorders: A meta-review of the benefits for neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Sports Med.*, 2019;1-20.
- [5] Zschucke E, Gaudlitz K, Ströhle A. Exercise and Physical Activity in Mental Disorders: Clinical and Experimental Evidence. *J Prev Med Public Health.*, 2013;46:S12-S21.
- [6] Alexandratos K, Barnett F, Thomas Y. The impact of exercise on the mental health and quality of life of people with severe mental illness: A critical review. *Br J Occup Med.*, 2012;75(2):48-60.
- [7] Carek PJ, Laibstain SE, Carek S. Exercise and the treatment of depression and anxiety. *Inter J Psych Med.*, 2011;41(1):15-28.
- [8] White RL, Babic MJ, Parker PD, Lubane DR, Astell-Burt T, Lonsdale C. Domain-specific physical activity and mental health: A meta-analysis. *Am J Prevent Med.*, 2017;52(5):653-666.
- [9] Lin WC, Zhang J, Leung GY, Clark RE. Chronic physical conditions in older adults with mental illness and/or substance use disorders. *J Am Geriatr Soc.*, 2011;59(10):1913-1921.
- [10] Scott D, Happell B. The high prevalence of poor physical health and unhealthy lifestyle behaviours in individuals with severe mental illness. *Issues Ment Health Nurs.*, 2011; 32(9): 589-597.
- [11] Dunn AL, Jewell JS. The effect of exercise on mental health. *Curr Sports Med Rep (American College of Sports Medicine).*, 2010;9(4):202-207.
- [12] Scott K, McGee MA, Schaaf D, Baxter J. Mental-physical comorbidity in an ethnically diverse population. *Soc Sci Med.*, 2008;66(5):1165-1173.
- [13] Ristau A. Benefits of exercise on mental health: Literature review [Master's alternative plan paper, Minnesota State University, Mankato]. Cornerstone: A Collection of Scholarly and Creative Works for Minnesota State University, Mankato 2020, 1-30, <https://cornerstone.lib.mnsu.edu/etds/983/>.
- [14] Mandolesi L, Polverino A, Montuori S, Foti F, Ferraioli G, Sorrentino P et al. Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. *Front Psychol.*, 2018;9(509):1-11.
- [15] Mikkelsen K, Storjonavsky L, Polenakovic M, Bosevski M, Apostolopoulos V. Exercise and mental health. *Maturitas* 2017; 106:48-56.
- [16] Smith PJ, Merwin RM. The role of exercise in management of mental health disorders: an integrative review. *Annu Rev Med.*, 2021;72:45-6.
- [17] Baek SS. Role of exercise on the brain. *J Exerc Rehabil.*, 2016;12(5):380-385.
- [18] Makris K, Kollias K. Schizophrenia spectrum disorders and physical exercise. *Psychiatriki.*, 2021;32:132-140.
- [19] Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Schuch F, Lagopoulos J, Rosenbaum S et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage.*, 2018;166:230-238.
- [20] Kandola A, Hendrikse J, Lucassen PJ, Yucel M. Aerobic Exercise as a Tool to Improve Hippocampal Plasticity and Function in Humans: Practical Implications for Mental Health Treatment. *Front Hum Neurosci.*, 2016;10:373.
- [21] Wipfli BM, Rethorst CD, Landers DM. The anxiolytic effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials and dose-response analysis. *J Sport Exerc Psychol.*, 2008;30(4):392-410.
- [22] Petruzzello SJ, Jones AC, Tate AK. Affective responses to acute exercise: a test of opponent-process theory. *J Sports Med Phys Fitness.*, 1997;37(3):205-212.
- [23] Ströhle A, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Feller C, Heinz A, et al. The acute antipanic and anxiolytic activity of aerobic exercise in patients with panic disorder and healthy control subjects. *J Psychiatr Res.*, 2009;43(12):1013-1017.
- [24] Newman CL, Motta RW. The effects of aerobic exercise on childhood PTSD, anxiety, and depression. *Int J Emerg Ment Health.*, 2007;9(2):133-158.
- [25] Diaz AB, Motta R. The effects of an aerobic exercise program on posttraumatic stress disorder symptom severity in adolescents. *Int J Emerg Ment Health.*, 2008;10(1):49-59.
- [26] Manger TA, Motta RW. The impact of an exercise program on post-traumatic stress disorder, anxiety, and depression. *Int J Emerg Ment Health.*, 2005;7(1):49-5.
- [27] Herring MP, Jacob ML, Suveg C, Dishman RK, O'Connor PJ. Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom.*, 2012;81(1):21-28.
- [28] Herring MP, Jacob ML, Suveg C, O'Connor P. Effects of short-term exercise training on signs and symptoms of generalized anxiety disorder. *Ment Health Phys Act.*, 2011; 4(2):71-77.
- [29] Jazaieri H, Goldin PR, Werner K, Ziv M, Gross JJ. A randomized trial of MBSR versus aerobic exercise for social anxiety disorder. *J Clin Psychol.*, 2012;68(7):715-31.
- [30] Lancer R, Motta R, Lancer D. The effect of aero-

- bic exercise on obsessive-compulsive disorder, anxiety, and depression: a preliminary investigation. *Behav Ther.*, 2007;30(3):53-62.
- [31] Brown RA, Abrantes AM, Strong DR, Mancebo MC, Menard J, Rasmussen SA, et al. A pilot study of moderate-intensity aerobic exercise for obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis.*, 2007;195(6):514-520.
- [32] Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, Greig CA, McMurdo M, Morley W, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012;7:CD004366.
- [33] Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci.*, 2011;180(2):319-325.
- [34] Wright KA, Everson-Hock ES, Taylor AH. The effects of physical activity on physical and mental health among individuals with bipolar disorder: a systematic review. *Ment Health Phys Act.*, 2009;2(2):86-94.
- [35] Ng F, Dodd S, Berk M. The effects of physical activity in the acute treatment of bipolar disorder: a pilot study. *J Affect Disord.*, 2007;101(1-3):259-262.
- [36] Sundgot-Borgen J, Rosenvinge JH, Bahr R, Schneider LS. The effect of exercise, cognitive therapy, and nutritional counseling in treating bulimia nervosa. *Med Sci Sports Exerc.*, 2002;34(2):190-195.
- [37] Κασιμάνης Γ, Κώτσικας Γ, Μπέκα Α. Ψυχογενής Ανορεξία και Άσκηση. *Ψυχιατρ Παιδιού Εφήβου.*, 2019-2020;(7-8):20-33.
- [38] Κασιμάνης Γ, Κώτσικας Γ, Μπέκα Α. Εξατομικευμένο Πρόγραμμα Άσκησης σε Έφηβο με Ψυχογενή Ανορεξία Μετά την Ανάρρωσή της. *Ψυχιατρ Παιδιού Εφήβου.*, 2021;(9):18-26.
- [39] Marzolini S, Jensen B, Melville P. Feasibility and effects of a group-based resistance and aerobic exercise program for individuals with schizophrenia: a multidisciplinary approach. *Ment Health Phys Act.*, 2009;2(1):29-36.
- [40] Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.*, 2010;67(2):133-143.
- [41] Beebe LH, Tian L, Morris N, Goodwin A, Allen SS, Kuldau J. Effects of exercise on mental and physical health parameters of persons with schizophrenia. *Issues Ment Health Nurs.*, 2005;26(6):661-676.
- [42] Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pinilla F. (2017). Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.*, 2017;80:443-456.
- [43] Θεοδωράκης Γ. Άσκηση και ψυχική υγεία. Στο: Άσκηση και ποιότητα ζωής. Εκδόσεις Αφοί Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη, 2017.
- [44] Bishop DJ, Botella J, Genders AJ, Lee MJC, Saner NJ, Kuang J et al. High-Intensity Exercise and Mitochondrial Biogenesis: Current Controversies and Future Research Directions. *Physiology (Bethesda).*, 2019;34(1):56-70.
- [45] Ji LL, Kang C, Zhang Y. Exercise-induced hormesis and skeletal muscle health. *Free Radic Biol Med.*, 2016;98:113-122.
- [46] Heijnen S, Hommel B, Kibe A, Colzato L. Neuromodulation of Aerobic Exercise—A Review. *Front Psychol.*, 2016;6:1-6.
- [47] Ignácio ZM, Réus GZ, Arent CO, Abelaira HM, Pitcher MR, Quevedo J. New perspectives on the involvement of mTOR in depression as well as in the action of antidepressant drugs. *Br J Clin Pharmacol.*, 2016;82(5):1280-1290.
- [48] Réus GZ, Quevedo J, Rodrigues AL. mTOR signaling in the neuropathophysiology of depression: current evidence. *J Recept Ligand Chan Res.*, 2015;8:65-74.
- [49] Watson K, Baar K. mTOR and the health benefits of exercise. *Semin Cell Develop Biol.*, 2014;36:130-139.
- [50] Raglin J, Wilson G. Exercise and its effects on mental health. In: Bouchard C, Blair SN, Haskell WL (eds), *Physical Activity and Health* (2nd ed.). Human Kinetics, Leeds, 2012.
- [51] Marin TM, Keith K, Davies B, Conner DA, Guha P, Kalaitzidis D et al. Rapamycin reverses hypertrophic cardiomyopathy in a mouse model of LEOPARD syndrome-associated PTPN11 mutation. *Clin Invest.*, 2011;121(3):1026-1043.
- [52] Σαρικάβάζης Ν. Πως η σωματική άσκηση επηρεάζει συγκεκριμένους βιοδείκτες και προάγει την μεταβολική υγεία. Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών: Διπλωματική εργασία, 2021.
- [53] Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry.*, 2018;54:124-144.
- [54] Sallis RE. Exercise is medicine and physicians need to prescribe it! *Br J Sports Med.*, 2009; 43(1):3-4.
- [55] Firth J, Rosenbaum S, Stubbs B, Gorkzynski P, Yung AR, Vancampfort D. Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.*, 2016;46:2869-2881.
- [56] DeVries HA. Tension reduction with exercise. In: Morgan WP, Goldston SE (eds) *Exercise and mental health*. Hemisphere, Washington, 1987.

- [57] Zamani Sani SH, Fathirezaie Z, Brand S, Pühse U, Holsboer-Trachsler E, Gerber M et al. Physical activity and self-esteem: testing direct and indirect relationships associated with psychological and physical mechanisms. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 2016;12:2617-2625.
- [58] Rodgers WM, Markland D, Selzler AM, Murray TC, Wilson PM. Distinguishing perceived competence and self-efficacy: an example from exercise. *Res Q Exerc Sport.*, 2014;85:527-539.
- [59] Weinberg RS, Gould D. Exercise and Psychological Well-Being. In: *Foundations of sport and exercise psychology 6th ed.* Human Kinetics, Champaign IL, 2015.
- [60] Chaddock-Heyman L, Erickson KI, Holtrop JL, Voss MW, Pontifex MB, Raine LB et al. Aerobic fitness is associated with greater white matter integrity in children. *Front Hum Neurosci.*, 2014;8(584):1-7.
- [61] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock-Heyman L et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2011;108: 3017-3022.
- [62] Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 2006;61:1166-1170.
- [63] Erickson KI, Miller DL, Weinstein AM, Akl SL, Banducci S. Physical activity and brain plasticity in late adulthood: a conceptual and comprehensive review. *Ageing Res.*, 2012;3:34-47.
- [64] Lieberman DE. Is Exercise Really Medicine? An Evolutionary Perspective. *Curr Sports Med Rep.*, 2015;14(4):313-319.
- [65] Dietrich A, Audiffren M. The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. *Neurosci Biobehav Reviews.*, 2011;35(6):1305-1325.
- [66] Liu X, Jin Yang L, Juan Fan S, Jian H, Pan F. Swimming exercise effects on the expression of HSP70 and iNOS in hippocampus and prefrontal cortex in combined stress. *Neurosci Lett.*, 2010;476(2):99-103.
- [67] Cotman C, Berchtold N, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.*, 2007;30(9):464-472.
- [68] Yau SSU, Li A, Sun X, Fontaine CJ, Christie BR, So KF. Potential Biomarkers for Physical Exercise-Induced Brain Health. In Wang M, Witzmann F (eds) *Role of Biomarkers in Medicine.* INTECH, 2016.
- [69] Portugal EMM, Cevada T, Monteiro-Junior RS, Guimarães, TT, Rubini EC, Lattari E et al. Neuroscience of Exercise: From Neurobiology Mechanisms to Mental Health. *Neuropsychobiology.*, 2013;68:1-14.
- [70] Ntanasis-Stathopoulos J, Tzanninis JG, Philippou A, Koutsilieris, M. Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *J Musculoskelet Neuronal Interact.*, 2013;13(2):133-146.
- [71] Shammass MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*, 2011;14(1):28-34.
- [72] Arsenis N, You T, Ogawa E, Tinsley G, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget.*, 2017;8(27): 45008-45019.
- [73] Ferioli M, Zauli G, Maiorano P, Milani D, Mirandola P, Neri Lm. Role of physical exercise in the regulation of epigenetic mechanisms in inflammation, cancer, neurodegenerative diseases, and aging process. *Cell Physiol.*, 2019;234(9):14852-14864.
- [74] Grazioli E, Dimauro I, Mercatelli N, Wang G, Pitsiladis Y, Di Luigi L et al. Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications. *BMC Genomics.*, 2017;18(802):111-123.
- [75] Metsios G, Moe R, Kitis G. Exercise and inflammation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, 2020;34(2):101504.
- [76] Stanton R, Reaburn R. Exercise and the treatment of depression: A review of the exercise program variables. *J Sci Med Sport.*, 2014;17:177-182.
- [77] Stanton R, Happell B, Raeburn P. The mental health benefits of regular physical activity, and its role in preventing depressive illness. *Nurs Res Review.*, 2014;4:45-53.
- [78] Mandolesi L, Gelfo F, Serra L, Montuori S, Polverino A, Curcio G et al. Environmental factors promoting neural plasticity: insights from animal and human studies. *Neural Plast.*, 2017;1-10.
- [79] Biddle SJH, Atkin AJ, Cavill N, Foster C. Correlates of physical activity in youth: a review of quantitative systematic reviews. *Int Rev Sport Exerc Psychol.*, 2011;4:25-49.
- [80] Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci.*, 2008;9:58-65.
- [81] Basso JC, Suzuki WA. The effects of acute exercise on mood, cognition, neurophysiology and neurochemical pathways: a review. *Brain Plast.*, 2017;2:127-152.
- [82] Ludyga S, Gerber M, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Pühse U. Acute effects of moderate aerobic exercise on specific aspects of executive function in different age and fitness groups: a meta-analysis. *Psychophysiology.*, 2016;53:1611-1626.

- [83] Chang YK, Labban JD, Gapin JI, Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Res.*, 2012;1453:87-101.
- [84] Chang YK, Tsai CL, Hung TM, So EC, Chen FT, Etnier JL. Effects of acute exercise on executive function: a study with a tower of London task. *J Sport Exerc Psychol.*, 2011;33:847-865.
- [85] Lambourne K, Tomporowski PD. The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: a meta-regression analysis. *Brain Res.*, 2010;1341:12-24.
- [86] Bartholomew JB, Morrison D, Ciccolo JT. Effects of acute exercise on mood and well-being in patients with major depressive disorder. *Med Sci Sport Exerc.*, 2005;37:2032-2037.
- [87] Tomporowski PD. Effects of acute bouts of exercise on cognition. *Acta Psychol.*, 2003;112:297-324.

[i] VO_{2max} : μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, δηλαδή, ο ανώτατος όγκος οξυγόνου που μπορούν να καταναλώσουν οι ιστοί ενός ατόμου στη μονάδα του χρόνου. Αντανακλά την αερόβια ικανότητα, δηλαδή την ικανότητα του οργανισμού να προσλαμβάνει και να μεταφέρει οξυγόνο, από την ατμόσφαιρα στους ιστούς και να το καταναλώνει για την παραγωγή μυϊκής ενέργειας.



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

- ❖ **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

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

Για λόγους ενημέρωσης αρχείου, παρακαλούμε συμπληρώστε τα στοιχεία αλληλογραφίας σας και στείλτε το απόκομμα με fax στο: **210 7247556** ή αποστείλετε τα στοιχεία στο e-mail: **info@jneurology.gr**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

.....
.....

ΤΟΠΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.: FAX:

ΚΙΝΗΤΟ:

- Εάν επιθυμείτε να λαμβάνετε το περιοδικό «Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας» και σε ηλεκτρονική έκδοση συμπληρώστε την ηλεκτρονική σας διεύθυνση:

e-mail:



Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

Ύλη του Περιοδικού

1. Ανασκοπικά Άρθρα: Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6.000 λέξεις.
2. Εργασίες: Κλινικές ή εργαστηριακές μελέτες. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις (συμπεριλαμβανομένων έως 6 πινάκων και εικόνων). Δεν πρέπει να έχει προηγηθεί δημοσίευσή τους σε άλλο έντυπο. Περιλαμβάνουν σελίδα τίτλου, δομημένη περίληψη, εισαγωγή, μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση και βιβλιογραφία.
3. Σύντομες ανακοινώσεις και Γράμματα προς τη σύνταξη: Σχόλια για εργασίες που έχουν δημοσιευθεί ή σύντομες αναφορές σε ένα θέμα. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.500 λέξεις και περιλαμβάνουν έως 2 πίνακες ή εικόνες.
4. Ενδιαφέροντα περιστατικά: Όριο λέξεων 1.500, με τη σελίδα τίτλου, περίληψη και τις βιβλιογραφικές αναφορές. Επιτρέπονται μέχρι 2 εικόνες ή πίνακες.
5. Νευρολογικές Εικόνες με εκπαιδευτικό ενδιαφέρον: Όριο 4 εικόνες για το ίδιο θέμα και 200 λέξεις.
6. Επιλόγες και σχολιασμός της βιβλιογραφίας.
7. Νευρολογικά Νέα - Ειδήσεις - Ενημερωτικές Σελίδες, όπως νέα της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας και συγγενών εταιρειών, ανακοινώσεις συνεδρίων και άλλων εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων.

Δομή της ύλης

Γίνονται δεκτές εργασίες στα ελληνικά ή αγγλικά.

Υποβάλλεται πάντοτε ο τίτλος, τα ονόματα των συγγραφέων και η περίληψη και στα αγγλικά.

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

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

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

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

Λέξεις-κλειδιά: έως 6 λέξεις κλειδιά.

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

Πίνακες: Γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα, μετά το τέλος των βιβλιογραφικών αναφορών. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο και συνοδεύονται από σύντομη επεξήγηση.

Εικόνες: Αποστέλλονται τα πρωτότυπα σχέδια ή φωτογραφίες καλής ποιότητας. Να υποβάλλονται σαν αρχεία εικόνas ξεχωριστά από το κείμενο του MS Word. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισης στο κείμενο. Στο κείμενο θα πρέπει να υπάρχει σαφής παραπομπή στον τίτλο των ηλεκτρονικών αρχείων. Σε ξεχωριστή σελίδα αναγράφονται οι τίτλοι των εικόνων και οι τυχόν επεξηγήσεις.

Ιατρική Δεοντολογία: Σε περιπτώσεις ερευνών που αφορούν ανθρώπους, η έρευνα πρέπει να έχει γίνει με βάση τη διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Σε περιπτώσεις φωτογραφιών ασθενών, θα πρέπει να υπάρχει έγγραφη συγκατάθεση.

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

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

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

- Ερευνητική εργασία Βραχεία εργασία - ενδιαφέρον περιστατικό Ανασκόπηση
 Βραχεία ανασκόπηση Ειδικό άρθρο Γράμμα στη σύνταξη Νευρο-εικόνες

Τίτλος:

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

FAX:

e-mail:

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

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

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στο περιοδικό: *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*.
- Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.
- Δηλώνω υπεύθυνα ότι δεν υπάρχει θέμα υποκλοπής πνευματικής ιδιοκτησίας (σε περίπτωση εικόνων, πινάκων ή υλικού από άλλες δημοσιεύσει έχει ζητηθεί και ληφθεί η νόμιμη άδεια η οποία και συνοποβάλλεται).
- Δεν υπάρχουν θέματα σύγκρουσης συμφερόντων – σε περίπτωση εξωτερικής χρηματοδότησης αυτό θα πρέπει να αναφέρεται στο τέλος της εργασίας.

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)