

Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY

Τόμος 32 - Τεύχος **2**

Vol. 32 - Issue **2**

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ / REVIEWS

- ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙ-ΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ. / OPPORTUNITIES AND CHALLENGES IN THE USE OF COMBINATION ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT THERAPY FOR SECONDARY STROKE PREVENTION
- ΑΝΑΣΤΡΟΦΟΣ ΔΙΑΣΚΗΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ / UPWARD TRANSTENTORIAL HERNIATION

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ / CASE REPORTS

- ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΜΥΪΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ / BILATERAL DISTAL LOWER LIMB MUSCLE WEAKNESS: DIAGNOSTIC APPROACH.
- ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΑΝΩΔΥΝΗ «ΠΤΩΣΗ ΠΟΔΙΟΥ» ΩΣ ΑΡΧΙΚΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΥΑΣΘΕΝΙΑ GRAVIS ΚΑΙ ΘΥΜΩΜΑ. / ISOLATED UNILATERAL NONPAINFUL FOOT DROP AS A PRIMARY SYMPTOM IN A PATIENT WITH UNDIAGNOSED MYASTHENIA GRAVIS AND THYMOMA.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ / RESEARCH

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΙΚΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ / THE VALUE OF QUANTITATIVE MEASUREMENT OF PAIN SENSATION

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 32, Τεύχος 2, Μάρτιος - Απρίλιος 2023

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. Γραμματέας: Ν. Γρηγοριάδης
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Θ. Αβραμίδης
Κ. Βουμβουράκης
Ι. Ελλοούλ
Κ. Κυλιντράς
Τ. Ντόσκας

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος - Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκάρη - 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

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

▲ ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΑΝΤΙ-ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ.
Αριστείδης Χ. Κατσάνος & Mukul Sharma 18

▲ ΑΝΑΣΤΡΟΦΟΣ ΔΙΑΣΚΗΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ
Γεώργιος Τόκας, Ιωάννης Μαυρίδης 48

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

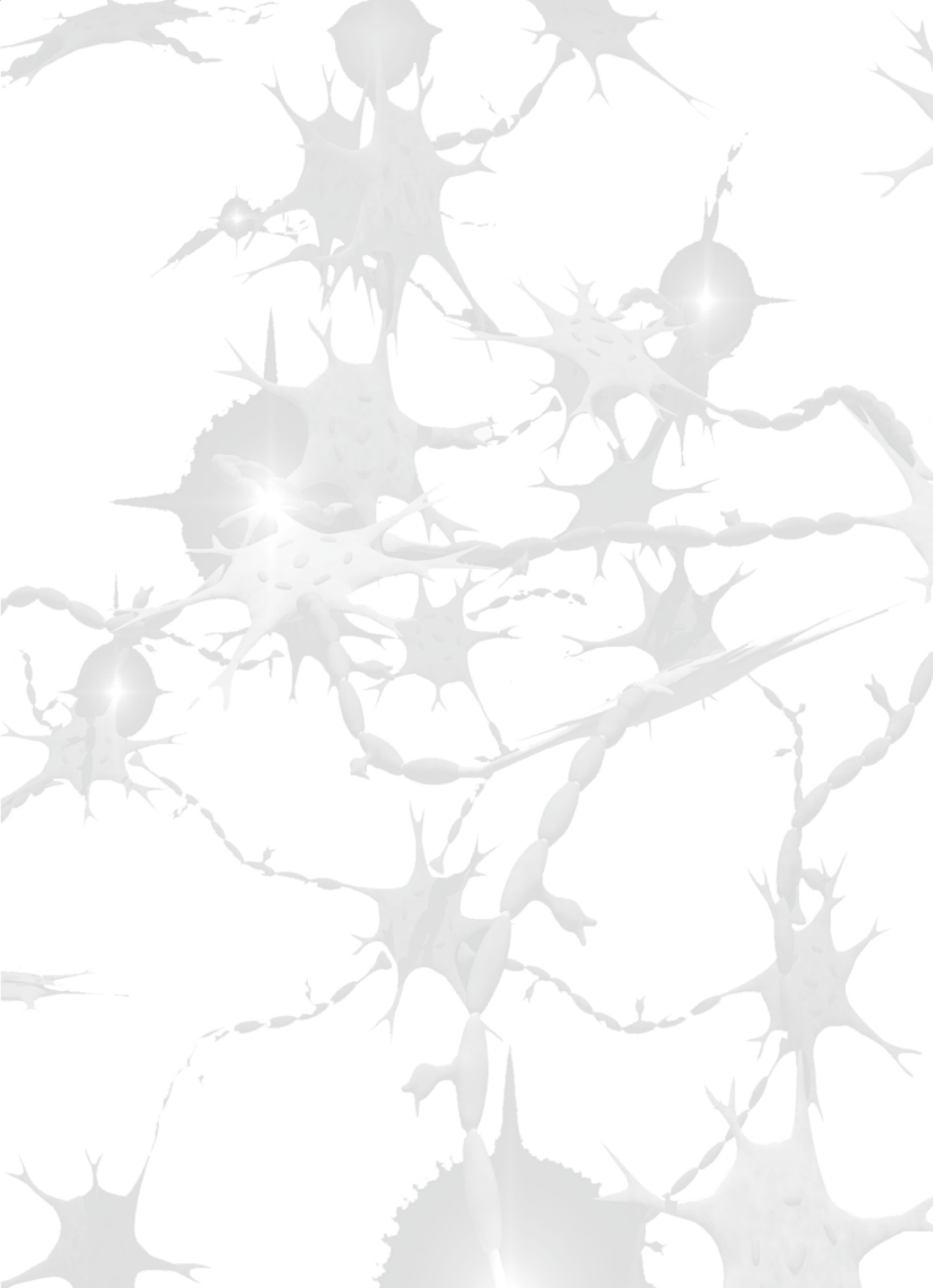
▲ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΜΥΪΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
Μαριάννα Παπαδοπούλου, Γεώργιος Παπαδήμας, Ευαγγελία Δημητριάδου, Αικατερίνη Θεοδώρου, Γεωργία Παπαγιαννοπούλου, Σταυρούλα Σαλάκου, Χρήστος Μόσχοβος, Γεώργιος Τσιβγούλης 31

▲ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΑΝΩΔΥΝΗ «ΠΤΩΣΗ ΠΟΔΙΟΥ» ΩΣ ΑΡΧΙΚΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ GRAVIS ΚΑΙ ΘΥΜΩΜΑ.
Επαμεινώνδας Τσίγκας 53

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

▲ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΙΚΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ
Αντιγόνη Σούφλα, Martin Schmelz, Roman Rukwied, Παναγιώτης Κοκότσης 41

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ 73



Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

Volume 32:2 March - April 2023

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

HNS BOARD OF DIRECTORS

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

EDITOR IN CHIEF

G. Tsivgoulis

EDITORS

S. Giannopoulos - G. Tsivgoulis

ASSOCIATE EDITORS

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

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

WED-EDITION

HNS secretariat

OWNER

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

PRINTED EDITION AND PDFs

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

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

EDITORIAL

6

EDITORIAL BOARD

6

REVIEWS

▲ OPPORTUNITIES AND CHALLENGES IN THE USE OF COMBINATION ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT THERAPY FOR SECONDARY STROKE PREVENTION

Aristeidis H. Katsanos, MD & Mukul Sharma, MD

18

▲ UPWARD TRANSTENTORIAL HERNIATION

George Tokas, Ioannis Mavridis

48

CASE REPORTS

▲ BILATERAL DISTAL LOWER LIMB MUSCLE WEAKNESS: DIAGNOSTIC APPROACH.

Marianna Papadopoulou, Georgios Papadimas, Evangelia Dimitriadou, Aikaterini Theodorou, Georgia Papagiannopoulou, Stavroula Salakou, Christos Moschovos, Georgios Tsivgoulis

31

▲ ISOLATED UNILATERAL NONPAINFUL FOOT DROP AS A PRIMARY SYMPTOM IN A PATIENT WITH UNDIAGNOSED MYASTHENIA GRAVIS AND THYMOMA.

Epaminondas Tsigkas

53

RESEARCH

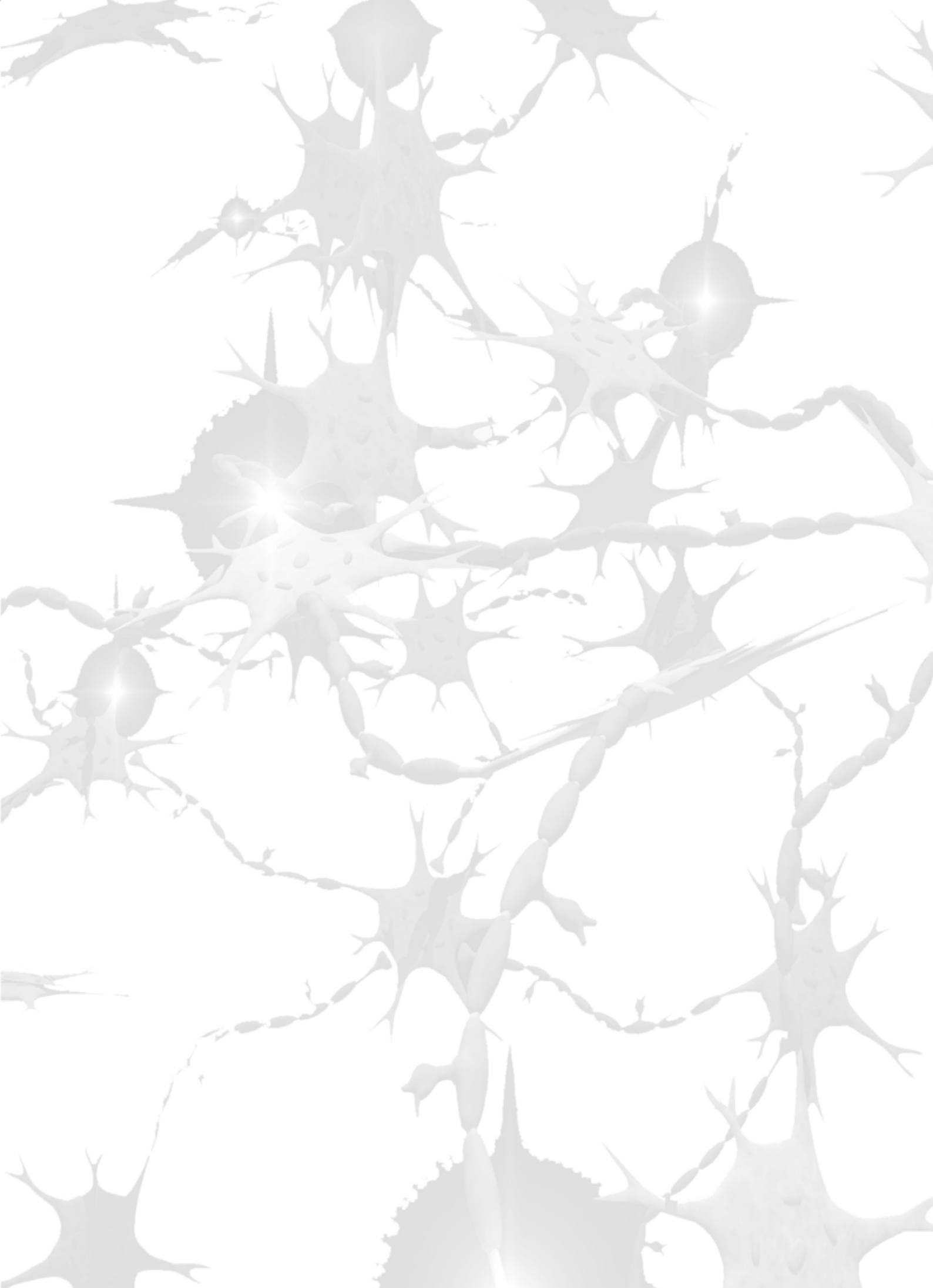
▲ THE VALUE OF QUANTITATIVE MEASUREMENT OF PAIN SENSATION

Antigoni Soufla, Martin Schmelz, Roman Rukwied, Panagiotis Kokotis

41

NEWS

73



Dear colleagues,

We are glad to introduce you to another issue of Archives of Clinical Neurology. In the current issue you may find a collection of 5 articles addressing diverse topics of great interest covering a wide spectrum of neurological diseases. We would like to inform you that Archives of Clinical Neurology is being evaluated for indexing in Medline/ Pubmed database and we are reaching out to all of you for submissions of high quality articles.

In a narrative review paper together with Mike Sharma we summarize current evidence on the use of combination therapy with low-dose rivaroxaban and aspirin in patients with history of previous stroke. In addition to the established indications for the use of low-dose rivaroxaban and aspirin we also identify potential settings in secondary stroke prevention, where this combination might be a preferred option, including a history of coronary artery disease, peripheral artery disease, complex aortic atherosclerosis, extracranial and intracranial large vessel disease and after carotid revascularization procedures. Finally, we propose an algorithm for treatment decisions for patients receiving combination of low-dose rivaroxaban and aspirin presenting within 4.5 hours from symptom onset.

Soufla et al performed a prospective cohort study of 30 healthy volunteers to investigate the value of quantitative measurement of pain sensation after C nociceptor activation with transdermal sinusoidal current wave stimulation protocol and skin biopsy. Investigators found that the amplitude of transdermal sinusoidal half sine wave trying to stimulate the mechano-sensitive C fibers increased in parallel to the pain sensation, while there was also a positive correlation between the bifurcated fibers of the biopsy site and the pain sensation. Based on the finding by Soufla et al, skin biopsy and transdermal electrical stimulation seem to be promising available tools for diagnosing C fiber neuropathies and assessing neuropathic pain.

Papadopoulou et al present a case of a young woman with bilateral foot drop and describe the diagnostic approach, which led to the final diagnosis. They provide a comprehensive overview of differential diagnoses, including distal myopathies, neuromuscular junction disorders and central nervous system lesions. A very interesting aspect of the present manuscript, particularly useful to the clinical neurologist, is that the diagnostic approach is discussed in the light of electrodiagnostic studies. Another interesting case report by Dr. Tsigkas describes the case of 57 year-old man presenting with a two-month history of unilateral non-painful foot drop and fluctuating symptoms of weakness, fatigue, dysphagia and dysarthria, exacerbated by eating and heat. Following a comprehensive history intake, clinical examination and laboratory testing the diagnosis of Myasthenia Gravis associated with a mid-thoracic tumor (thymoma) was established. This case highlights the importance of identifying worsening dysphagia and dysarthria during eating and symptoms fluctuating with temperature as red flags to the diagnosis of Myasthenia Gravis.

In the last article, Drs. Tokas and Mavridis provide a literature review on upward transtentorial herniation, outlining clinical signs and symptoms. They also discuss about the diagnosis on neuroimaging, therapeutic options and patient outcomes. As nicely highlighted by Drs. Tokas and Mavridis close patient observation with frequent neurological examination, and monitoring of the intracranial pressure when indicated, are cornerstones for the prompt diagnosis of upward transtentorial herniation in high risk individuals, and timely surgical intervention if needed to prevent non-reversible neurological sequelae.

Aristeidis Katsanos

Assistant Professor of Neurology, McMaster University & Investigator at the Population Health Research Institute, Hamilton, ON, Canada

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. X. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
26. B. 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. Μπονάκας (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. G. Varrassi (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

Ιατρική του Ύπνου

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

Διεθνής 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

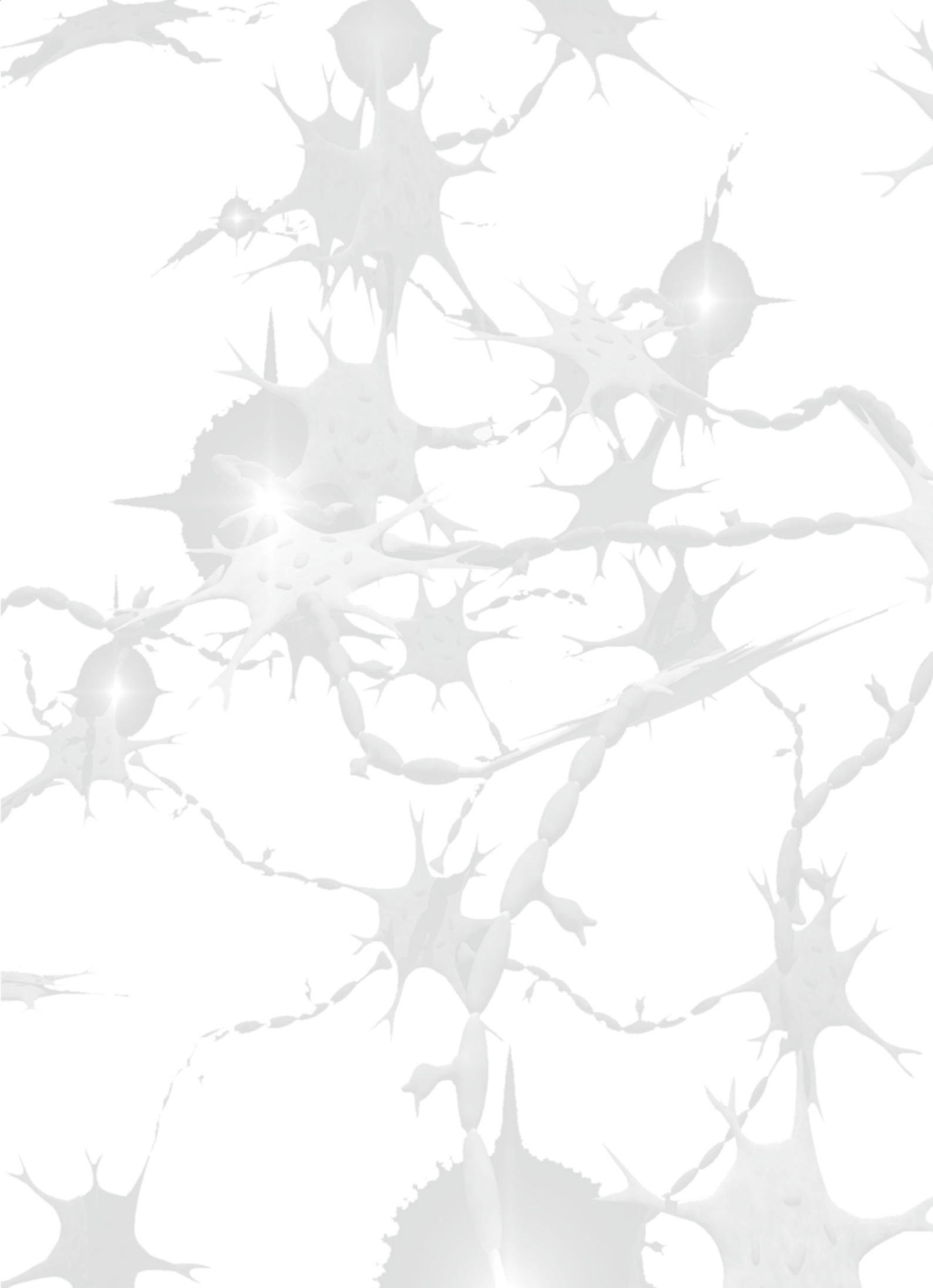
1. Paladini A. (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G. (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

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»

ενημέρωσή

OPPORTUNITIES AND CHALLENGES IN THE USE OF COMBINATION ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT THERAPY FOR SECONDARY STROKE PREVENTION

Aristeidis H. Katsanos, MD & Mukul Sharma, MD

Division of Neurology, McMaster University & Population Health Research Institute, Hamilton, ON, Canada

Abstract

The aim of this review is to summarize current evidence and identify potential settings for the use of combination therapy with low-dose rivaroxaban and aspirin in patients with history of previous stroke. Combined therapy with low-dose rivaroxaban and aspirin seems to be superior in both primary and secondary stroke prevention for patients with history of coronary artery disease or peripheral artery disease. There are several settings in secondary stroke prevention where the combined therapy of low-dose rivaroxaban and aspirin might be a preferred option, including a history of coronary artery disease, peripheral artery disease, complex aortic atherosclerosis, extracranial and intracranial large vessel disease and after carotid revascularization procedures. As questions on the optimal management of patients on combination therapy in the acute stroke setting will arise, we propose an algorithm for treatment decisions for patients receiving combination of low-dose rivaroxaban and aspirin presenting within 4.5 hours from symptom onset.

Keywords: ischemic stroke, prevention, atherosclerosis, antiplatelet, anticoagulation

ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ.

Αριστείδης Χ. Κατσάνος & Mukul Sharma

Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο McMaster & Population Health Research Institute, Χάμιλτον, Οντάριο, Καναδάς

Περίληψη

Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα τρέχοντα στοιχεία και να εντοπίσει πιθανές ενδείξεις για τη χρήση συνδυαστικής θεραπείας με χαμηλή δόση rivaroxaban και ασπιρίνης σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου. Η συνδυασμένη θεραπεία με χαμηλή δόση rivaroxaban και ασπιρίνης φαίνεται να είναι ανώτερη τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου για ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή περιφερικής αρτηριακής νόσου. Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις στη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού όπου η συνδυασμένη θεραπεία χαμηλής δόσης rivaroxaban και ασπιρίνης μπορεί να είναι μια προτιμώμενη επιλογή, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού στεφανιαίας νόσου, περιφερικής αρτηριακής νόσου, σύνθετης αθηροσκλήρωσης της αορτής, εξωκράνιας και ενδοκράνιας νόσου των μεγάλων αγγείων και μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης των καρωτίδων. Καθώς θα προκύψουν ερωτήματα σχετικά με τη βέλτιστη διαχείριση των ασθενών σε θεραπεία συνδυασμού στο πλαίσιο του οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου, προτείνουμε έναν θεραπευτικό αλγόριθμο για ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό χαμηλής δόσης rivaroxaban και ασπιρίνης, και προσέρχονται εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Λέξεις-κλειδιά: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πρόληψη, αθηροσκλήρωση, αντιαιμοπεταλιακό, αντιπηκτικό

Introduction

Aspirin is still considered the antiplatelet agent of choice for secondary stroke prevention, as it has been associated with a 21% decrease in the risk of ischemic stroke recurrence and a 19% reduction in the risk of serious vascular events^[1, 2]. Randomized controlled trials (RCTs) found no additional benefit on the risk of major cardiovascular events by the use of other antiplatelet agents (clopidogrel, triflusal, ticagrelor, cilostazol) alone (Table 1) [3-15], or in combination, (aspirin with either dipyridamole or clopidogrel) after an ischemic stroke (Table 2) [16-25] with the exception of short term treatment after an event [19-22].

The Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial was a double-blind RCT testing the hypothesis that low dose rivaroxaban (2.5mg BID) in combination with aspirin (100mg OD) or rivaroxaban alone (5mg BID) is more effective than aspirin alone for the prevention of cardiovascular outcomes in patients with stable

atherosclerotic vascular disease [26]. The study was prematurely terminated after a mean follow-up of 23 months due to the superiority of the combination of low-dose rivaroxaban with aspirin [26]. The trial recruited patients with history of peripheral arterial disease, including previous carotid revascularization procedures or asymptomatic carotid artery stenosis $\geq 50\%$, and/or history of coronary artery disease over 65 years of age or under 65 years of age with documented atherosclerosis or revascularization involving at least 2 vascular beds, including the aorta or arterial supply to the brain, or two vascular risk factors, including history of non-lacunar ischemic stroke more than a month ago (Table 3). Patients with a history of stroke within 1 month or any history of hemorrhagic or symptomatic lacunar stroke were excluded [26]. Individuals with incidental lacunes on neuroimaging were included. An overview of the exclusion criteria is briefly presented in Table 4. Patients randomized to low-dose rivaroxaban and aspirin were found to have a significantly lower risks

Table 1: Overview of randomized controlled trials assessing antithrombotic treatments with antiplatelets and/or anticoagulants for secondary stroke prevention

Study Name	Publishing Year	Population	N	Treatment (daily dose)	Control (daily dose)	Efficacy Outcome	Safety outcome
Ischemic Stroke or TIA							
CAST [3]	1997	-IS within 48h of symptom onset	21,106	ASA (160mg)	Placebo	↓ Death ↓ non-fatal stroke ↓ stroke recurrence	↑ extracranial bleeding
CASISP [4]	2008	-IS 1 to 6 months, from diagnosis mRS<4	720	Cilostazol (200mg)	ASA (100mg)	↔ recurrent stroke	↓ intracranial bleeding
CSPS [5]	2000	- IS 1 to 6 months, from diagnosis - age<80 years	1,052	Cilostazol (200mg)	Placebo	↓ recurrent stroke	↔ major bleeding
TACIP [6]	2003	- TIA/IS within 6 months - Oxford Neurological Scale score ≤ 2 - age ≥ 40 years	2,113	Triflusal (600mg)	ASA (325mg)	↔ recurrent stroke	↓ major bleeding
TIA/minor IS							
DUTCH TIA [7]	1991	- TIA/ minor IS (mRS ≤ 3) within 3 months	3,131	ASA (30 mg)	ASA (283 mg daily)	↔ MACE	↔ major bleeding
SPIRIT [8]	1997	- TIA/ minor IS (mRS ≤ 3) within 6 months	1,316	Warfarin (INR target 3.0-4.5)	ASA (30mg)	↑ MACE	↑ major bleeding
UK TIA [9]	1991	-TIA/ minor IS within 3 months - age ≥ 40 years	2,435	ASA (1200 mg)/ ASA (300mg)	Placebo	↔ MACE	↑ GI bleeding

Non-Cardio-embolic IS							
NAVIGATE ESUS [10*]	2018	- ESUS 7 days to 6 months - age \geq 49 years (if 18 to 59 at least one additional vascular risk factor)	7213	Rivaroxaban (15mg)	ASA (100mg)	↔ MACE	↑major bleeding
RE-SPECT ESUS [11*]	2019	-ESUS within 3/ 6 months - age \geq 18 years (if 18 to 59 at least one additional vascular risk factor)	5390	Dabigatran (150/110mg)	ASA (100mg)	↔ recurrent stroke	↔ major bleeding
WARSS [12]	2001	- IS within 1 month - Glasgow outcome scale \geq 3 -age 30-85 years	2,206	Warfarin (INR target 1.4-2.8)	ASA (325mg)	↔ recurrent stroke	↔ major bleeding
Large vessel disease							
Amarenco et al [13]	2014	- TIA/ IS (mRS \leq 4)/ PE within 3 months - Aortic atheromatosis - age \geq 18 years	349	Warfarin (INR target 2.0-3.0)	ASA (75-150 mg) + Clopidogrel (75 mg)	↔ MACE	↑vascular mortality
SAMMPRIS [14]	2011	-TIA/ non-disabling IS (mRS \leq 3) within 30 days - intracranial stenosis 70-99%	451	PTAS	ASA (325 mg) + clopidogrel (75 mg)	↑recurrent stroke/ death	↑major bleeding
WASID [15]	2005	- TIA/ non-disabling IS (mRS \leq 3) within 3 months -intracranial stenosis 50-99%	569	Warfarin (INR target 2.0-3.0)	ASA (1300 mg)	↔ MACE	↑major bleeding ↑death

IS: ischemic stroke, h: hours, ASA: acetylsalicylic acid, mRS: modified Rankin Scale, TIA: transient ischemic attack, MACE: Major adverse cardiovascular events (as indicated in each study), NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, INR: international normalized ratio, ESUS: embolic stroke of undetermined source, PE: peripheral embolism, GI: gastrointestinal, TCD: transcranial doppler, PTAS: percutaneous transluminal artery stenting

Table 2: Overview of randomized controlled trials assessing antithrombotic treatments with antiplatelets treatment combination for secondary stroke prevention.

Study Name	Publishing Year	Population	N	Treatment (daily dose)	Control (daily dose)	Efficacy Outcome	Safety outcome
Ischemic Stroke or TIA							
CSPS.com [16]	2019	- IS within 6 months - ≥50% stenosis of a major intracranial or extracranial artery or ≥ 2 vascular risk factors.	1879	cilostazol (100 mg BID) + aspirin (81/ 100 mg) or clopidogrel (50/ 75 mg)	aspirin (81/ 100 mg) or clopidogrel (50/ 75 mg)	↓ recurrent stroke	↔ major bleeding
MATCH [17]	2004	- TIA/IS within 3 months - previous IS/ MI/ angina/ PAD/ DM	7,599	ASA (75 mg) + clopidogrel (75 mg)	Clopidogrel (75 mg)	↔ MACE	↑ major bleeding
PROFESS [18]	2008	- IS within 3 months - >55 years	20,332	Dipyridamole (400mg) + ASA (25mg)	Clopidogrel (75 mg)	↔ recurrent stroke	↑ major bleeding
TIA/minor IS							
CHANCE [19]	2013	- TIA (ABCD2≥4)/ minor IS (NIHSS≤3) within 24 hours - age ≥40 years	5170	ASA (75 mg) + Clopidogrel (75 mg)*	ASA (75 mg)	↓ recurrent stroke	↔ major bleeding
ESPRIT [20]	2006	- TIA/ minor IS (mRS≤3) within 6 months - age ≥30 years	2,739	Dipyridamole (400mg) + ASA (50-325mg)	ASA (50-325mg)	↓ MACE	↔ major bleeding
PRINCE [21]	2019	- TIA (ABCD2≥4 or ≥50% symptomatic vessel stenosis) within 24 hours/ minor stroke (NIHSS≤3) - age ≥40 years	675	Ticagrelor (180mg)+ASA (100mg)	Clopidogrel (75mg)+ASA (100mg)	↔ stroke recurrence	↔ major/ minor bleeding
POINT [22]	2018	- TIA (ABCD2≥4)/ minor IS (NIHSS≤3) within 12 hours - age ≥18 years	4,881	Clopidogrel (75mg)+ASA (50-325mg)**	ASA (50-325mg)	↓ MACE	↑ major bleeding
SOCRATES [23]	2016	- TIA (ABCD2≥4)/ minor IS (NIHSS≤5) within 12 hours - age ≥40 years	13,199	Ticagrelor (180mg)+ASA (100mg)	ASA (100mg)	↔ MACE	↔ major bleeding
Large vessel disease							
CARESS [24]	2005	- TIA/ IS within 3 months - symptomatic ICA stenosis ≥50%	230	Clopidogrel (75mg)* + ASA (75mg)	ASA (75mg)	↓ MES on TCD	↔ adverse events
CLAIR [25]	2010	- TIA/ minor IS within 7 days - age ≥18 years symptomatic ICA/ MCA stenosis ≥50%	100	Clopidogrel (75mg)* + ASA (75-160 mg)	ASA (75-160 mg)	↓ MES on TCD	↔ adverse events

*after a loading dose of 300mg in day 1

**after a loading dose of 600mg in day 1

IS: ischemic stroke, TIA: transient ischemic attack, MI: myocardial infarction, PAD: peripheral arterial disease, DM: diabetes mellitus, MACE: major adverse cardiovascular events, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: modified Rankin Scale score, ICA: internal carotid artery, MES: microembolic signals, TCD: transcranial Doppler, MCA: middle cerebral artery

for the composite endpoint of cardiovascular death, stroke and myocardial infarction, with no increase in the risk of hemorrhagic stroke compared to those patients randomized to aspirin alone.^[26] The benefit on the primary composite outcome of cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction [Hazard Ratio (HR) = 0.76, 95%CI: 0.66–0.86] was driven by a large decrease in the occurrence of ischemic stroke (HR=0.51, 95%CI: 0.38–0.68), with no increase on the risk of hemorrhagic stroke (HR=1.49, 95%CI: 0.67–3.31). In patients randomized to rivaroxaban 5 mg BID there was a reduction in ischemic stroke (HR=0.69, 95%CI: 0.53–0.90) that was offset by hemorrhagic stroke making this dose unfavorable (HR=2.70, 95%CI: 1.31–5.58)^[26].

In a predefined subgroup analysis of the COMPASS trial, the preventive effect of low-dose rivaroxaban and aspirin combination was found to be particularly marked for patients with history of previous stroke, with the rate of ischemic/unknown and disabling strokes being reduced by 67% and 57% with the combination treatment compared to single antiplatelet therapy, respectively^[27]. Prior stroke was the strongest predictor of incident stroke and^[27] the combination of low-dose rivaroxaban plus aspirin emerges as a novel and potent antithrombotic option for the secondary prevention of patients with clinical

atherosclerosis and history of previous stroke (Table 5). This presents an opportunity for more effective stroke reduction while raising potential challenges in the immediate post stroke setting.

Opportunities in secondary stroke prevention

Coronary artery disease – peripheral artery disease

In the COMPASS trial coronary artery disease was defined as history of myocardial infarction within the last 20 years, or multi-vessel coronary disease with symptoms or history of stable or unstable angina, or history of multi-vessel percutaneous coronary intervention, or history of multi-vessel CABG surgery^[26]. Peripheral artery disease was defined as previous peripheral artery surgical intervention, or percutaneous transluminal angioplasty revascularization, or previous limb or foot amputation for arterial vascular disease, or history of intermittent claudication and ankle/arm blood pressure (BP) ratio < 0.90, or peripheral artery stenosis (≥50%), or previous carotid revascularization, or asymptomatic carotid artery stenosis ≥50% [26]. Importantly, carotid artery stenosis or previous intervention met the definition of peripheral artery disease. This combination of vascular involvement represents a significant proportion of stroke patients. In the international Reduction of

Table 3: Inclusion criteria of the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial

Inclusion criteria	Definition
1) Coronary artery disease <u>and</u>	<ul style="list-style-type: none"> Myocardial infarction within the last 20 years, or multi-vessel coronary disease with symptoms or with history of stable or unstable angina, or multi-vessel PCI, or CABG surgery
Age ≥65 years, or	
Age <65 and documented atherosclerosis or revascularization involving at least 1 additional vascular bed or at least 2 additional risk factors:	<u>Risk factors</u> <ul style="list-style-type: none"> - Current smoker - Diabetes mellitus - Renal dysfunction (eGFR < 60 ml/min) - Heart failure - Non-lacunar ischemic stroke ≥1 month
2) Peripheral arterial disease	<ul style="list-style-type: none"> Previous peripheral artery surgical intervention or percutaneous transluminal angioplasty revascularization, or previous limb or foot amputation for arterial vascular disease, or History of intermittent claudication and ankle/arm blood pressure (BP) ratio < 0.90, or peripheral artery stenosis (≥50%) Previous carotid revascularization, or asymptomatic carotid artery stenosis ≥50%

PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass graft, eGFR: estimated glomerular filtration rate,

Table 4: Patient categories that were excluded from the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial

Reason for exclusion	Definition
1. High risk of bleeding	
2. Any stroke within 1 month	Presence of acute focal neurological deficit thought to be of vascular origin with signs and symptoms lasting \geq 24 hours or to time of death.
3. Patients with lacunar strokes	<1.5 cm on CT or <2 cm on DWI-MRI
4. Severe heart failure	EF <30% or NYHA class III/IV symptoms
5. End stage renal disease	eGFR<15ml/h
6. Indication for dual antiplatelet therapy	
7. Indication for anticoagulation therapy	
8. Poor prognosis due to non-cardiovascular disease	e.g. metastatic cancer
9. Treatment with drugs affecting CYP3A4 and/or p-glycoprotein	Ketoconazole, HIV-protease inhibitors, rifampicin, rifabutin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine
10. Hypersensitivity or contraindications to aspirin and/or rivaroxaban	

CT: computed tomography, DWI-MRI: diffusion weighted imaging sequence on magnetic resonance imaging, EF: ejection fraction, NYHA: New York Heart Association, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HIV: human immunodeficiency virus

Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry approximately 40% of stroke patients were found to have coexisting coronary artery disease and/or peripheral arterial disease [28]. Coronary artery plaque and carotid artery stenosis \geq 50% can be seen in 62% and 20-30% of patients with recent ischemic stroke, respectively [29-31]. Almost one in four patients with a recent stroke have a history of symptomatic coronary artery disease, and these patients are at an increased risk for both ischemic stroke and coronary artery disease recurrence [32]. In addition, stroke patients have an approximately 2% annual risk of myocardial infarction, suggesting a 10% risk in the first 5 years following stroke [33, 34]. A significant portion of stroke patients have atherosclerosis – a progressive multifocal vascular disease [35-37]. It is this high risk population that has a substantially greater risk reduction for stroke with the use of a combination of low-dose rivaroxaban and aspirin, over aspirin alone. [26].

Complex aortic atheroma

Atherosclerotic disease of the ascending aorta and aortic arch is known to be independent ischemic stroke risk factors, especially in the presence of complex plaques protruding more than 4mm from the artery lumen and/or with ulcerations or superimposed thrombus [38, 39]. Ascending aorta atherosclerosis is a

known marker of diffuse atherosclerotic disease and is associated with a higher prevalence of coronary artery disease, carotid artery disease and peripheral vascular disease [40]. Complex plaques in the proximal descending aorta, apart from being associated to a higher general vascular risk and atherosclerotic burden in other vascular territories [41], have recently been proposed as a potential mechanism of cerebral ischemia through end-diastolic retrograde embolism [42]. Anticoagulation with warfarin in patients with ischemic stroke and severe atherosclerosis of the aortic arch was found to be associated with increased risk of vascular mortality compared to dual antiplatelet treatment with aspirin and clopidogrel [13]. While not specifically studied in COMPASS, patients with extensive atherosclerotic plaque in the aorta may well benefit from low-dose rivaroxaban combined with aspirin, especially in case of recurrent ischemic events despite antiplatelet treatment, and always after the exclusion of other stroke etiologies.

Extracranial large vessel disease

Carotid stenosis of any degree is observed in up to 45% of patients with stroke [43]. In patients with symptomatic carotid artery disease the risk of stroke recurrence decreases steadily reaching a level similar to that of patients with asymptomatic carotid disease after 2 years from onset, whereas

Table 5: Overview on the effects of combination treatment on patients with history of prior stroke randomized in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial.

Outcome	Rivaroxaban plus Aspirin (N=351)	Aspirin Alone (N=335)	HR (95%CI)	p-value
CV death, stroke or MI	3.7%/ year	7.0%/ year	0.57 (0.34-0.96)	0.04
All strokes	0.7%/ year	3.4%/ year	0.42 (0.19-0.92)	0.03
Ischemic or uncertain stroke	1.1%/ year	3.4%/ year	0.33 (0.14-0.77)	0.01
Hemorrhagic stroke	0.3%/ year	0%/ year	-	-
Major bleeding	1.9%/ year	0.5%/ year	3.79 (1.07-13.4)	0.04
Minor bleeding	3.0%/ year	3.3%/ year	0.91 (0.48-1.73)	0.76

CV: cardiovascular, MI: myocardial infarction, HR: hazard ratio, 95%CI: 95% confidence intervals

the risk of coronary artery disease seems to increase continuously over time^[44]. Population-based studies suggest that patients with ischemic stroke due to large artery atherosclerosis have the highest risk of stroke recurrence from all subtypes, reaching up to 10% in the first month after index event onset^[45]. According to current guidelines from the American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) carotid revascularization procedures with endarterectomy or stenting are suggested in the ipsilateral internal carotid artery within 14 days from the ischemic event and are indicated for all patients with severe ipsilateral stenosis (equal or more than 70%) and in selected patients with moderate ipsilateral stenosis (50-69%)^[46]. Even though carotid revascularization procedures are not indicated in patients with stroke and ipsilateral stenosis less than 50%, numerous observational data suggest that large non-stenotic atheromatous plaques, especially in the presence of ulcers or micro-hemorrhages are directly associated with a higher risk for cerebral ischemia^[47-49]. Taking into account the aforementioned evidence and the AHA/ASA recommendations^[46] we consider that patients with ischemic stroke attributed to a moderate carotid artery stenosis (50-59%) that are not candidates for carotid revascularization procedures could potentially benefit from combined antiplatelet-low dose anticoagulant treatment. Although not included in COMPASS, it could be postulated that patients with complex plaques (increased width, ulceration, micro-hemorrhage) associated with less than 50% stenosis and ipsilateral ischemic stroke/transient ischemic attack (TIA) could also benefit from combined low-dose rivaroxaban and aspirin treatment. Likewise, even though patients with extracranial vertebral artery stenosis were not

included per se in COMPASS and this subgroup carries a lower risk for stroke recurrence compared to carotid stenosis^[50], combined low-dose rivaroxaban and aspirin treatment could also be postulated to provide benefit for patients with acute ischemic stroke attributed to extracranial vertebral artery atherosclerosis, with or without significant stenosis, and particularly in those patients with recurrent events despite antiplatelet monotherapy. Finally, as per the COMPASS trial inclusion criteria^[26] combination treatment with low-dose rivaroxaban and aspirin can be used for the long-term management of patients with symptomatic carotid artery stenosis receiving treatment with endarterectomy or stenting, given that carotid intervention reduces the risk of ipsilateral stroke but does not affect the ongoing risk of coronary events or stroke in another vascular distribution, which must be addressed by medical optimization.

Intracranial stenosis

RCTs suggest decrease in the microembolic signal burden detected by transcranial Doppler in patients with extracranial or intracranial large vessel stenosis more than 50% treated with a combination of aspirin with clopidogrel^[24, 25]. However, these studies were underpowered to uncover a significant clinical benefit of dual antiplatelet treatment in the given clinical setting. SAMMPRIS was the only study providing evidence of superiority for best medical treatment with aspirin and clopidogrel over percutaneous transluminal artery stenting for patients with ischemic stroke due to an intracranial vessel stenosis equal or more than 70%^[14]. In ischemic stroke patients with intracranial artery stenosis more or equal to 50% anticoagulation with warfarin and a therapeutic

Table 6: Current and possible indications of combination treatment with low dose rivaroxaban and aspirin in secondary stroke prevention

Current
1. Coexisting coronary artery disease
2. Coexisting peripheral artery disease (including asymptomatic carotid stenosis)
3. After carotid endarterectomy
4. After carotid artery stenting
Possible
1. Complex atheromatosis of the aorta
2. Symptomatic carotid artery plaque causing 50-69% stenosis and high surgical/ interventional risk
3. Symptomatic non-stenotic complex carotid artery plaque (wide, ulceration, microhemorrhage)
4. Extracranial vertebral artery stenosis with recurrent events despite antiplatelet treatment
5. Intracranial stenosis with recurrent events despite antiplatelet treatment

INR target between 2.0 and 3.0 was found to be associated with increased major bleeding events and mortality, with no additional benefit on cardiovascular outcomes compared to high dose aspirin [15]. Given the disappointing results of both percutaneous transluminal artery stenting and full dose anticoagulation with warfarin in ischemic stroke patients with intracranial stenosis [15, 51], we consider that even though this population has not been formally assessed within the COMPASS trial the use of low-dose rivaroxaban and aspirin could potentially be of benefit for cases of recurrent episodes despite dual antiplatelet treatment (Table 6).

Embolic Strokes of Undetermined Source

In 2014 the definition of embolic strokes of undetermined source (ESUS) emerged as a new clinical construct to characterize patients with non-lacunar (>1.5cm on CT or >2 cm on MRI), non-atherosclerotic (absence of significant ipsilateral vessel stenosis $\geq 50\%$) strokes of undetermined embolic source, in the absence of a high-risk for embolism cardiac disease or any other specific cause [52]. Single anticoagulant pathway inhibition with the use of rivaroxaban (15mg OD) in the New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial versus ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source (NAVIGATE ESUS) trial was not found to ameliorate the risk of recurrence compared to aspirin, while was found to increase the intracerebral hemorrhage risk (HR=6.50, 95%CI: 1.47–28.8) compared to aspirin [10]. Likewise, in the Randomized, Double-blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate (110 mg or 150 mg, Oral b.i.d.) Versus Acetylsalicylic Acid (100 mg Oral q.d.) in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS)

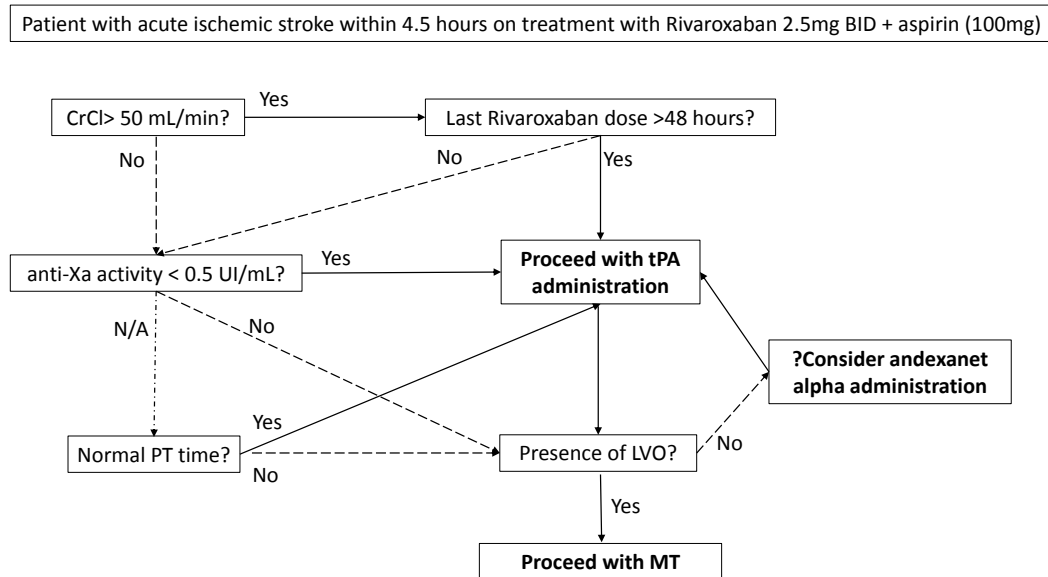
trial dabigatran monotherapy was again not found to be superior to aspirin in the prevention of thromboembolism in ESUS patients [11]. Considering the lack of efficacy and the safety concerns of full-dose anticoagulation in patients with ESUS, and that the ESUS construct encompasses multiple potential embolic sources [53], we expect that combined therapy of low-dose rivaroxaban and aspirin would provide benefit for selected ESUS patients with presumed artery-to-artery embolism, and after a thorough diagnostic work-up [54]. A very recent subgroup analysis from the COMPASS trial suggested that combination treatment was associated with reduced risk of both cardioembolic strokes (HR=0.40, 95% CI: 0.20-0.7) and ESUS (HR=0.30, 95% CI: 0.12-0.74) compared to aspirin monotherapy, while rivaroxaban 5mg BID monotherapy was not associated with reduction of any stroke subtype [55].

Challenges in acute stroke treatment

It is expected that a large number of individuals with high atherosclerotic burden will be treated with low-dose rivaroxaban plus aspirin for either primary or secondary stroke prevention [56, 57]. Individuals on dual therapy have a significantly reduced risk of ischemic stroke compared with aspirin but some patients on this treatment will experience events and neurologists must be prepared to make acute treatment decisions in this setting. Inevitably questions on the optimal management of these patients in the acute setting will arise, mainly regarding the safety of intravenous thrombolysis.

In a patient with history of low-dose rivaroxaban plus aspirin intake presenting with a measurable neurological deficit within 4.5 hours from symptom onset, it is probably safe to proceed with intravenous alteplase treatment if the patient has no history of renal disease (creatinine clearance >50 ml/min) and

Figure Proposed algorithm on treatment of acute ischemic stroke patients receiving combination of low-dose rivaroxaban and aspirin presenting within 4.5 hours from symptom onset.



CrCl: creatinine clearance, tPA: tissue plasminogen activator, PT: prothrombin time, LVO: large vessel occlusion, MT: mechanical thrombectomy

the last rivaroxaban dose was more than 48 hours [58]. In case that the last rivaroxaban dose was less than 48 hours and/or the patient has renal disease, coagulation tests to estimate either directly or indirectly rivaroxaban activity should be considered (Figure).

Rivaroxaban is a selective factor Xa inhibitor, with a half-life of 5 to 9 hours in healthy subjects and a dose-dependent bioavailability and prolongation of prothrombin time (PT), the activated partial thromboplastin time (aPTT) and the heparin clotting assay [59]. Even though prolongation of the PT is known to be linearly correlated with the rivaroxaban plasma concentrations [60], PT cannot provide precise information on the level and thus anticoagulant effect of rivaroxaban; however a normal PT would suggest that hemostatic function is not impaired because of the drug [61]. Although anti-Xa activity test is very sensitive with values less than 0.5 U/mL corresponding to low factor Xa inhibitor concentrations (<50-100 ng/mL) [62], is not readily available in most settings while also results in significant treatment delays. Andexanet alfa, a recombinant modified factor Xa protein which was recently approved by the FDA for the reversal of factor Xa inhibitors, can potentially be considered in cases of elevated PT prior to the administration of alteplase [63].

Although the safety of intravenous alteplase treatment in patients on active NOAC treatment has only been suggested by limited case series [64],

consideration of stroke severity and weighting against the hemorrhage risk should be the cornerstone on the decision pathway to proceed with intravenous alteplase treatment for any given individual [65]. Taking into account that mechanical thrombectomy can improve functional outcomes independent of pretreatment with intravenous thrombolysis [66], patients on combination therapy with acute large vessel occlusion amenable to endovascular intervention should be treated with direct mechanical thrombectomy (Figure).

Discussion

COMPASS provides evidence on the superiority of combined therapy with low-dose rivaroxaban and aspirin in both primary and secondary stroke prevention for patients with history of coronary artery disease or peripheral artery disease [26, 27]. There are several settings in secondary stroke prevention where the combined therapy of low-dose rivaroxaban and aspirin might be a valid option, and particularly for patients with signs of significant atherosclerosis and recurrent events despite antiplatelet treatment (Table 2). In any case scenario it seems that the higher the atherosclerotic burden and the more the vascular risk factors the greater seems to be the benefit of addition of low-dose rivaroxaban to aspirin [67].

The amelioration of atherothrombotic embolism into the cerebral vasculature could be attributed to the concurrent inhibition of factor Xa by the anticoagulant regimen and the inhibition of cyclo-

oxygenase by the antiplatelet agent, resulting in a dual pathway action in both the coagulation and platelet aggregation cascade. Taking into consideration that one out of four stroke patients is reported to present resistance in the action of either aspirin or clopidogrel and that 7% of stroke patients are reported to have resistance in the action of both antiplatelet agents^[68], the addition of an antithrombotic agent that exerts its action through a different pathway seems legitimate.

The decision to treat any patient with a combination of low-dose rivaroxaban and aspirin should be individualized and after considering the inclusion and exclusion criteria of the COMPASS trial (Table 3). Further research on the patient subgroups that were excluded from the COMPASS trial (patients requiring anticoagulation, patients with stroke within 1 month or with previous lacunar stroke or intracerebral hemorrhage) and in the subgroup of patients with significant carotid stenosis $\geq 50\%$ or previous carotid intervention (present in 7% of the COMPASS trial population) is needed to provide definite answers on the potential utility of combined anticoagulant-antiplatelet treatment for these high-risk patient populations.

Acknowledgements

None

References

- [1] Anderson DC, Goldstein LB. Aspirin: it's hard to beat. *Neurology*. 2004;62:1036-7.
- [2] Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373:1849-1860.
- [3] CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1641-9.
- [4] Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol*. 2008;7:494-9.
- [5] Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000;9:147-57.
- [6] Matías-Guiu J, Ferro JM, Álvarez-Sabín J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, Melo T; TACIP Investigators. Comparison of triflusal and aspirin in prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: A randomized, double-blind multicenter trial. *Stroke* 2003;34:840-848.
- [7] van Gijn J, Algra A, Kappelle J, Koudstaal PJ, van Latum A. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1991;325:1261-6.
- [8] A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol*. 1997;42:857-65.
- [9] Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:1044-54.
- [10] Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378:2191-2201.
- [11] Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380:1906-1917.
- [12] Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-51.
- [13] Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*. 2014;45:1248-57.
- [14] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365:993-1003.
- [15] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1305-16.
- [16] Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, Easton JD, Kimura K, Hoshino H, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:539-548.
- [17] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient isch-

- aemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-7.
- [18] Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-51.
- [19] Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369:11-9.
- [20] Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-73.
- [21] Wang Y, Chen W, Lin Y, Meng X, Chen G, Wang Z, et al. Ticagrelor plus aspirin versus clopidogrel plus aspirin for platelet reactivity in patients with minor stroke or transient ischaemic attack: open label, blinded endpoint, randomised controlled phase II trial. *BMJ*. 2019;365:l2211.
- [22] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379:215-225.
- [23] Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;375:35-43.
- [24] Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111:2233-40.
- [25] Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:489-97.
- [26] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330.
- [27] Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139:1134-1145.
- [28] Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180-189.
- [29] Calvet D, Touzé E, Varenne O, Sablayrolles JL, Weber S, Mas JL. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Stroke* 2010;121:1623-1629.
- [30] Amarenco P, Lavallée PC, Labereuche L, Ducrocq G, Juliard JM, Feldman L, et al. Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction. *Stroke* 2011;42:22-29.
- [31] Yoon YE, Chang HJ, Cho I, Jeon KH, Chun EJ, Choi SI, et al. Incidence of subclinical coronary atherosclerosis in patients with suspected embolic stroke using cardiac computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:1035-1044.
- [32] Arima H, Tzourio C, Butcher K, Anderson C, Bousser MG, Lees KR, et al. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial. *Stroke* 2006; 37: 1497-1502.
- [33] Touzé E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2005; 36: 2748-2755.
- [34] Dharmoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006;66:641-646.
- [35] Adams RJ, Chimowitz MI, Alpers JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the stroke council and the council on clinical cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:2310-2322.
- [36] Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke*. 1999;30:1002-7.
- [37] Seo WK, Yong HS, Koh SB, Suh SI, Kim JH, Yu SW, Lee JY. Correlation of coronary artery atherosclerosis with atherosclerosis of the intracranial cerebral artery and the extracranial carotid artery. *Eur Neurol*. 2008;59:292-8.
- [38] Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. *N Engl J Med* 1994; 331:1474-1479
- [39] Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:545-554.
- [40] Nihoyannopoulos P, Joshi J, Athanasopoulos G, Oakley CM. Detection of atherosclerotic lesions

- in the aorta by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol.* 1993;71:1208-12.
- [41] Katsanos AH, Giannopoulos S, Kosmidou M, Voumvourakis K, Parissis JT, Kyritsis AP, et al. Complex atheromatous plaques in the descending aorta and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45:1764-70.
- [42] Harloff A, Strecker C, Dudler P, Nussbaumer A, Frydrychowicz A, Olschewski M, et al. Retrograde embolism from the descending aorta: visualization by multidirectional 3D velocity mapping in cryptogenic stroke. *Stroke.* 2009;40:1505-8.
- [43] Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adrai V, Chédru F, et al. Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke: the GÉNIC case-control study, *Circulation* 2000;102:313-318
- [44] Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP; on behalf of the European Carotid Surgery Trial Investigators. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with carotid stenosis. *Stroke;* 2000; 31:615-621.
- [45] Tsvigoulis G, Katsanos AH, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T, Mantatzis M, et al. Stroke recurrence and mortality in northeastern Greece: the Evros Stroke Registry. *J Neurol.* 2018;265:2379-2387.
- [46] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160-236.
- [47] Coutinho JM, Derkatch S, Potvin AR, Tomlinson G, Kiehl TR, Silver FL, et al. Nonstenotic carotid plaque on CT angiography in patients with cryptogenic stroke. *Neurology.* 2016;87:665-72.
- [48] Komatsu T, Iguchi Y, Arai A, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, et al. Large but Nonstenotic Carotid Artery Plaque in Patients With a History of Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2018;49:3054-3056.
- [49] Singh N, Moody AR, Panzov V, Gladstone DJ. Carotid Intraplaque Hemorrhage in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27:1956-1959.
- [50] Kim YJ, Lee JH, Choi JW, Roh HG, Chun YI, Lee JS, Kim HY. Long-term outcome of vertebral artery origin stenosis in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2013;13:171.
- [51] Tsvigoulis G, Katsanos AH, Magoufis G, Kargiotis O, Papadimitropoulos G, Vadikolias K, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9:351-8.
- [52] Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13:429-38.
- [53] Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, Gupta A, Navi BB. Tailoring the Approach to Embolic Stroke of Undetermined Source: A Review. *JAMA Neurol.* 2019;76:855-861.
- [54] Tsvigoulis G, Katsanos AH, Köhrmann M, Caso V, Lemmens R, Tsioufis K, et al. Embolic strokes of undetermined source: theoretical construct or useful clinical tool? *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419851381.
- [55] Perera KS, Ng KKH, Nayar S, Catanese L, Dyal L, Sharma M, et al. Association Between Low-Dose Rivaroxaban With or Without Aspirin and Ischemic Stroke Subtypes: A Secondary Analysis of the COMPASS Trial. *JAMA Neurol.* 2019 Sep 16. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2984. [Epub ahead of print]
- [56] Zomer E, Si S, Hird TR, Liew D, Owen AJ, Tonkin A, et al. Cost-effectiveness of low-dose rivaroxaban and aspirin versus aspirin alone in people with peripheral or carotid artery disease: An Australian healthcare perspective. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:858-868.
- [57] Tsilimigras DI, Moris D, Karaolani G, Kakkos SK, Filis K, Sigala F. Rivaroxaban versus Clopidogrel for Peripheral Artery Disease: A Clinico-Economic Approach of the COMPASS Trial. *Curr Pharm Des.* 2018;24:4516-4517.
- [58] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 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 Oct 30:STR0000000000000211. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. [Epub ahead of print]
- [59] Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Le Flem L, Guinet C, et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thromb J.* 2013;11:11.
- [60] Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:1-16.
- [61] Pollack CV Jr. Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants. *Emerg Med J.* 2016;33:423-30.

- [62] Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119:3016-23.
- [63] Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326-1335.
- [64] Shahjouei S, Tsivgoulis G, Bavarsad Shahripour R, Jones GM, Alexandrov AV, Zand R. Safety of Intravenous Thrombolysis among Stroke Patients Taking New Oral Anticoagulants--Case Series and Systematic Review of Reported Cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:2685-93.
- [65] Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, De Maistre E, Susen S, Sie P, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *Eur J Neurol*. 2018;25:747-e52.
- [66] Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Magoufis G, Arthur A, Alexandrov AV. Mechanical Thrombectomy Improves Functional Outcomes Independent of Pretreatment With Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2016;47:1661-4.
- [67] Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, Elbez Y, Abtan J, Popovic B, et al. Association of Multiple Enrichment Criteria With Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3281-3291.
- [68] Fiolaki A, Katsanos AH, Kyritsis AP, Papadaki S, Kosmidou M, Moschonas IC, et al. High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017;376:112-116.

BILATERAL DISTAL LOWER LIMB MUSCLE WEAKNESS: DIAGNOSTIC APPROACH.

Marianna Papadopoulou^{1,2}, Georgios Papadimas³, Evangelia Dimitriadou¹, Aikaterini Theodorou¹, Georgia Papagiannopoulou¹, Stavroula Salakou¹, Christos Moschovos¹, Georgios Tsigoulis¹

¹ Second Department of Neurology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens Attikon University General Hospital, Athens, Greece

² Department of Physiotherapy, University of West Attica, Athens, Greece

³ First Department of Neurology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens Eginition Hospital, Athens, Greece

Abstract

Background: Patients with pure distal weakness represent a diagnostic challenge. Most of them prove to have a peripheral neuropathic condition, either neuropathy or radiculopathy, but other diagnoses less common, should be considered as well.

Methods: We report a case of a young woman with bilateral drop foot and describe the diagnostic approach, that led to the final diagnosis.

Results: Electrodiagnostic studies limited the diagnostic umbrella, and with the help of muscle biopsy and genetic testing, she was identified as suffering from Nonaka myopathy, one of the five classic distal myopathies.

Discussion: Distal myopathies, neuromuscular junction disorders and central nervous system lesions are rare but nevertheless possible causes of distal limb weakness. In this review article, these conditions are discussed in the light of electrodiagnostic studies, that are a valuable diagnostic tool in investigating these cases and help distinguish one from the other.

Keywords: distal myopathy; electrodiagnostic studies; Nonaka myopathy

ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΜΥΪΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Μαριάννα Παπαδοπούλου^{1,2}, Γεώργιος Παπαδήμας³, Ευαγγελία Δημητριάδου¹, Αικατερίνη Θεοδώρου¹, Γεωργία Παπαγιαννοπούλου¹, Σταυρούλα Σαλάκου¹, Χρήστος Μόσχοβος¹, Γεώργιος Τσιγούλης¹

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

² Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

³ Α' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο "Αιγινήτειο"

Περίληψη

Οι ασθενείς με αμιγή μυϊκή περιφερική αδυναμία αποτελούν μία διαγνωστική πρόκληση. Οι περισσότεροι από αυτούς αποδεικνύεται ότι έχουν προσβολή είτε νεύρων είτε ριζών, αλλά και άλλες λιγότερο συχνές διαγνώσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Αναφέρουμε την περίπτωση νεαρής γυναίκας με αμφοτερόπλευρη πτώση άκρου ποδός και περιγράφουμε τη διαγνωστική προσέγγιση που οδήγησε στην τελική διάγνωση. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος περιόρισε τις πιθανές διαγνώσεις και με τη βοήθεια της βιοψίας μυός και του γενετικού ελέγχου ετέθη η διάγνωση της μυοπάθειας Nonaka, μίας εκ των πέντε κλασικών περιφερικών μυοπαθειών. Οι περιφερικές μυοπάθειες, οι νόσοι νευρομυϊκής σύναψης και οι βλάβες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος αποτελούν σπάνιες αλλά επαρκώς πιθανές αιτίες περιφερικής μυϊκής αδυναμίας. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης, περιγράφονται αυτά τα σπάνια αίτια υπό το πρίσμα του νευροφυσιολογικού ελέγχου, που αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο στη διερεύνηση αυτών των περιστατικών και στη διάκριση μεταξύ τους.

Λέξεις-κλειδιά: distal myopathy; electrodiagnostic studies; Nonaka myopathy

Introduction

Certain conditions should be considered when evaluating a patient with distal weakness. If there are no sensory abnormalities, the differential diagnosis is further limited to diseases affecting the muscles, neuromuscular junction, motor nerves, anterior roots, and motor neurons, either lower or upper (figure 1).

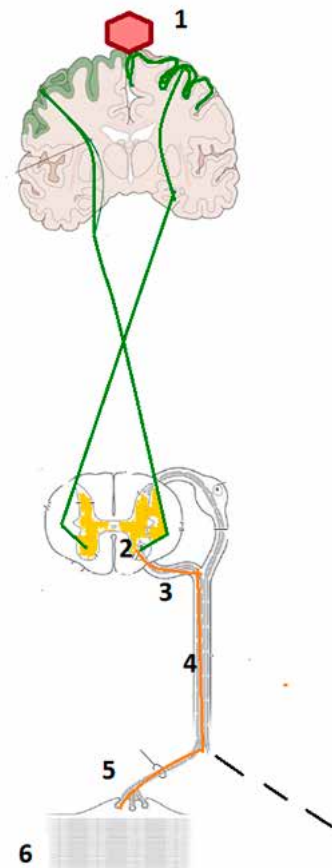


Figure 1: 1. Parasagittal lesions 2. Lower motor neuron diseases 3. Anterior root lesions 4. Peripheral neuropathy (motor) 5. Neuromuscular junction disorders 6. Myopathies

Patients with peripheral weakness are mostly thought to have a peripheral neuropathic condition. However, less common causes should be considered. Beginning from the most distal part, myopathies only rarely affect distal parts. Most myopathies affect proximal muscles of the legs and arms, or the so-called “limb-girdle” distribution. Barohn et al [1] describes 10 distinctive patterns of muscle weakness. Pattern 2 (Distal Weakness), pattern 3 (Proximal Arm/Distal Leg Weakness (Scapuloperoneal) and pattern 4 (Distal Arm/Proximal Leg Weakness) include those myopathies that affect exclusively or concomitantly distal muscles.

Five distinct predominantly distal myopathies have been identified [2]: Welander myopathy (late adult

onset, type 1), Markesbery–Griggs/Udd myopathies (late adult onset, type 2), Nonaka myopathy (early adult onset, type 1), Miyoshi myopathy (early adult onset, type 2) and Laing myopathy (early onset, type 3) [3]. Other less common distal myopathies are listed in Table 1. Apart from these classic forms, other myopathies may occasionally present with distal weakness (Table 2).

Neuromuscular junction diseases, namely Myasthenia Gravis, present with purely motor symptoms but with a distinct pattern. Patients with Myasthenia Gravis (MG) typically present with fatigable muscle weakness, involving the facial and bulbar muscles, the neck and trunk muscles and the proximal limbs, the upper limbs affected more severely than the lower limbs. Distal extremity muscles are typically spared. However, predominance of muscle weakness and fatigability in distal limb muscles should not be ignored and might be more frequent than suspected [4]. Hand muscles, particularly finger extensors, are more frequently involved than were distal leg muscles [5].

Most peripheral neuropathies involve mainly sensory fibers. Pure motor neuropathies are much less common. Multifocal motor neuropathy with conduction block [6] is a rare, slowly progressive, asymmetric distal limb motor neuropathy with an upper limb predilection. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP) may present with unilateral or bilateral drop foot [7]. Spinal root compression, is a common medical condition, caused most often by disc degeneration and herniation and spondylosis. Posterior (sensory) roots are more often injured, resulting in pain and numbness in the corresponding dermatomes. Pure motor weakness due to L5 and less commonly L4 radiculopathy, rarely occurs, and bilateral presentation is considered extremely rare. The same applies for bilateral sciatic and peroneal neuropathy, bilateral lumbosacral plexopathy, cauda equina and conus medullaris lesion [7]. Anterior compartmental syndrome of the leg may result to distal weakness but bilateral presentation is a rarity.

Anterior horn diseases lead to pure motor weakness sparing sensory system. Spinal Muscular Atrophy (SMA), present from early childhood is characterized by degeneration and loss of motor neurons in the anterior horn of the spinal cord, leading to progressive muscle weakness. Depending on age of onset, severity and life expectancy may vary. Proximal muscles are preferentially affected, as are lower more than upper extremities. Adult-onset Type IV SMA presents as mild proximal muscle weakness with normal expectancy [8].

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), the most common motor neuron disease, is characterized by progressive degeneration of upper (UMN) and lower

(LMN) motor neurons in the brain and spinal cord. ALS leads to progressive muscle weakness leading to death, usually from respiratory failure. ALS most often affects the limbs at onset, and symptoms are unilateral. Sensory system is spared. UMN features, like pyramidal signs, accompany those of LMN involvement [9].

Lastly, distal motor weakness, may occur in cases of selective involvement of pyramidal tract. Cortical lesion may mimic peripheral injury, especially when lesion is situated in interhemispheric fissure, such as a parasagittal meningioma, that may even affect both primary motor cortices [10]. In those cases, drop foot with UMN signs, should raise the suspicion of central origin of distal weakness.

Case Description

We report a case of a young woman 22 years old, who developed a slowly progressive distal weakness in the lower limbs since last year. She didn't report pain or sensory disturbances nor bulbar symptoms. She didn't report cramps, myalgia or fatigue. Her medical history consisted of adrenal hyperplasia, for which she was under prezzolon 5 mg/d. On physical examination she had symmetrical weakness on walking on heels (MRC grade 3/5 for foot extension), while she could walk on toes. She had no difficulty in arising from a squatted or supine position. She had mild weakness in adduction and abduction of thighs (MRC grade 4+/5). Deep tendon reflexes were elicited symmetrically with the exception of achilles reflexes that were abolished. Sensation to touch, pain, vibration and joint position sense was normal as was cranial nerve examination. Muscle tone was normal and had a bilateral flexor plantar response.

Bloods tests were normal or negative for the following investigations: Full blood count, urea and electrolytes, liver function tests, vitamin D, B12 and folate, creatine kinase (CK) 335 U/L, normal range 26–192), lactate dehydrogenase 223 U/L (normal range 133–225 U/L), antinuclear antibodies 9.99 U/ml (normal range <12 U/ml), immunoglobulin and protein electrophoresis. Only creatine kinase (CK) 335 U/L (normal range 26–192) was slightly elevated. CSF was normal.

Based on the clinical picture and physical examination, which showed symmetrical distal weakness in the lower extremities, the differential diagnosis showed mainly a peripheral nerve disorder with a predisposition to motor fibers. Second, the history of chronic steroid intake raised the hypothesis of an underlying myopathy, even though the distribution of weakness did not fit the more common proximal pattern. As for the other possible causes of distal weakness, they were considered more remote, based on specific features: too young for ALS, no

pyramidal signs for parasagittal lesions, symmetrical occurrence not common in radiculopathies, no fatigue as expected in MG.

She underwent neurophysiological investigation. Nerve conduction studies (NCS) were normal in upper and lower limbs. Needle electromyography (EMG) revealed fibrillation and positive potential in all examined muscles in lower limbs, sparing quadriceps and low-amplitude and short-duration polyphasic motor units action potentials (MUAPs) in several muscles in upper and lower limbs (Figure 2).

Figure 2

MUSCLE	FIBRILLATIONS	MUAP	RECRUITMENT
Biceps Deltoid on Comminis R	0/30	Normal	Normal
Biceps R	0/30	Normal	Normal
Trapezius R	0/30	Normal	Normal
Deltoid R	0/30	Short duration, low amplitude, polyphasic	Early
Tibialis Posterior R	3/30	Short duration, low amplitude, polyphasic	Early
Gastrocnemius Medial Head R	3/30	Short duration, low amplitude, polyphasic	Early
Gastrocnemius Medial Head L	3/30	Short duration, low amplitude, polyphasic	Early
Tibialis Anterior R	0/30	Short duration, low amplitude, polyphasic	Early
Tibialis Anterior L	3/30	Short duration, low amplitude, polyphasic	Early
Vastus Lateralis R	0/30	Normal	Normal
Tensor Fasciae Latae R	3/30	Short duration, low amplitude, polyphasic	Early
Biceps L	2/30	Short duration, low amplitude, polyphasic	Early

R: right, L: Left

Figure 2: EMG findings

MRI lumbosacral spine was normal. Cerebrospinal fluid (CSF) examination was unremarkable apart from positive oligoclonal bands with normal IgG index 0.5 (normal range <0.8).

SMA gene testing for type 3 and 4 was negative. Muscle biopsy from left gastrocnemius muscle revealed rimmed vacuoles and eosinophilic inclusions (figure 3).

Figure 3

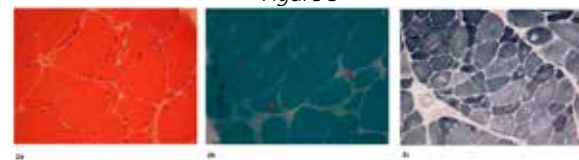


Figure 3: HE: increased muscle fiber diameter variability - in the center of the slide, there is a muscle fiber with multiple irregular-shaped rimmed vacuoles

GMT: multiple muscle fibers with rimmed vacuoles and eosinophilic inclusions

NADH: disruption of intermyofibrillar network in multiple muscle fibers and unevenness of oxidative staining in some of them resembling core-like areas

Whole Exome sequencing showed the c.1985C>T (p.A662V) GNE pathogenic variant (previously referred to as p.A631V) that has been reported in individuals with GNE-related [11].

Discussion

This is a case of a symmetrical distal pure motor weakness, that was complicated by the EMG findings. The first hypothesis of peripheral nerve disorder was ruled out, since NCS were totally normal. On the other hand, EMG findings were consistent with neurogenic (acute denervation) and myopathic (small polyphasic motor units) lesion simultaneously, in a wide distribution, mainly distally.

Acute denervation

Acute denervation is the hallmark of lower motor neuron diseases and is associated with neuropathic disorders (neuropathies, radiculopathies). A fibrillation potential (FP), which is a spontaneous depolarization of a muscle fiber, is derived from the extracellular recording of a single muscle fiber. Positive sharp waves (PW) have the same significance as FP: they are the spontaneous depolarization of a muscle fibers. The mechanism by which a single muscle fiber action potential can assume either a FP (i.e., brief spike) or a PW morphology is not completely agreed upon [12]. They both represent the spontaneous firing of a single muscle fiber with an unstable resting membrane. FP/PWs occur in any muscle fiber that is not innervated, due to neurogenic or myopathic processes.

In neurogenic disorders, such as radiculopathies, mononeuropathies, or motor neuron disease, loss or degeneration of axons leads to denervated muscle fibers. Although FP/PW are typically associated with neuropathic disorders, they also may be seen in some muscle disorders (especially the inflammatory myopathies and dystrophies) and rarely in severe diseases of the Neuromuscular Junction (NMJ), especially botulism [12]. In myopathic diseases, that produce pathologic changes of muscle fiber necrosis, fiber splitting, functional denervation of individual or segments of muscle fibers, occurs as the fiber becomes separated from the end plate zone [1] [3]. The presence of FP/PW potentials in myopathic disorders probably relates to isolation of part of the muscle fibers from their endplates, so that they are denervated functionally (Figure 4) [14].

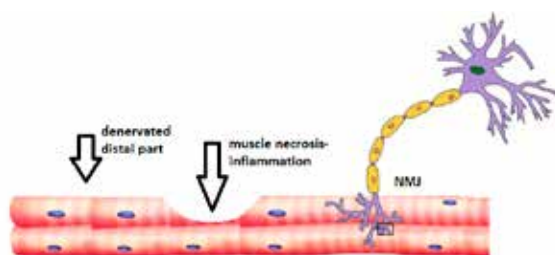


Figure 4: Generation of fibrillation potentials / positive sharp waves in injured muscle fibers

They are thought to most likely occur as a consequence of segmental inflammation or necrosis of muscle fibers, separating a distal, healthy portion of the muscle fiber from the part attached to the endplate. Infarction of small intramuscular nerve twigs by surrounding interstitial inflammation also is speculated to be a possible cause of denervation in inflammatory myopathies. Although the presence of denervating potentials in a patient with myopathy often suggests the diagnosis of an inflammatory myopathy, denervating potentials can occur in a variety of myopathies. In chronic myopathies, complex repetitive discharges may also be seen.

Inflammatory myopathies (Polymyositis, Dermatomyositis, Inclusion Body Myositis) are characterized by tenderness and weakness. Proximal muscles are preferably affected. Spontaneous activity is generally profuse. However, in one large study of 98 patients with myositis, a distal-to-proximal gradient of abnormalities was found in the lower limbs, which might lead to confusion with neurogenic diseases [15], as it happened in our case. In Muscular Dystrophies FP, PW and complex repetitive discharges may be found because of segmental necrosis of muscle fibers or the presence of regenerating fibers. In hypothyroidism spontaneous FP/PW and fasciculation potentials, together with trains of complex repetitive discharges, may also be found in rare instances [14]. It must be remembered that in cases of endocrine myopathies, other types of neuromuscular disorders may coexist, and that these may complicate the EMG findings. Patients with hypothyroidism are liable to develop peripheral nerve entrapment syndromes. Similar findings are encountered in cases of hyperkalemic or normokalemic periodic paralysis and in patients with acid maltase deficiency, where spontaneous FP/PW, myotonic discharges, and complex repetitive potentials may be found. However, the motor unit action potentials are similar in character to those seen in other myopathies, that is motor unit action potentials are reduced in duration and number [14].

Myopathy is a rare manifestation of primary systemic amyloidosis. Needle EMG reveals findings similar to those of a chronic inflammatory myopathy. FP/PW potentials are common, most often in the gluteus medius and paraspinal muscles. Motor unit action potentials may be of short duration and low amplitude, especially in proximal muscles; however, long-duration large potentials sometimes are found, and occasionally a mixed population of motor units is encountered [16].

In chronic alcoholics, EMG typically reveals FP/PW and motor unit action potentials that are small and of short duration [14]. In Critical Illness Myopathy the EMG findings include small, short duration, polyphasic, motor unit action potentials and early

recruitment of motor units; FP/PW is sometimes conspicuous and cannot be used to distinguish critical illness neuropathy from myopathy [17],[18].

FP/PW are rarely seen in MG or botulism [19]. They are usually inconspicuous and present mostly in proximal muscles, most commonly in bulbar and paraspinal muscles of patients with late-onset disease. Their presence should raise the suspicion of an alternate diagnosis or associated illness. The mechanism of FP/PW in NMJ disorders is likely persistent transmission block, resulting in "effective" denervation of individual muscle fibers. A full report of myopathies and NMJ diseases with FP/PW is presented in table 3.

MUAPs morphology

The second main finding of EMG was short duration, small amplitude, polyphasic MUAPs. In most myopathies, there is dropout or dysfunction of individual muscle fibers that effectively decreases the size of the motor unit whereas the actual number of motor units does not change, as it happens in motor neuron diseases.

MUAP amplitude depends on just the few muscle fibers that are very close to the needle electrode. MUAP phases often are increased (>4 phases) in myopathy, but this is a nonspecific finding. The number of phases is primarily a measure of synchrony, and polyphasia may be seen in both myopathic and neuropathic disorders.

MUAP duration is the most important parameter to measure in myopathy as it reflects the total number of muscle fibers in a motor unit. In myopathy and myositis duration characteristically decreases, explained by the random dropout of muscle fibers. Short-duration MUAPs often have low amplitude and early (rapid) recruitment because small MUAPs generate a small amount of force. Hence, early recruitment refers to inappropriate firing of many small MUAPs to overcome the handicap. However, because each motor unit has fewer fibers than normal, it can generate less force.

Brief-duration MUAPs may be seen in conditions other than myopathy, whenever a disorder causes loss or dysfunction of individual muscle fibers (e.g., myopathy, NMJ disorders with block, disorders of the terminal axon) without affecting the motor neuron and its main axon [12].

In ALS, when early reinnervation occurs after severe denervation, only a few fibers may be successfully reinnervated, resulting in nascent (early reinnervated) motor unit potentials, which are also short and small [20].

In NMJ disorders, conventional needle EMG is usually normal. However, non-specific changes are often observed, like FP/PW discussed earlier. Short

duration, low amplitude, and polyphasic MUAPs in proximal muscles, similar to those seen in myopathies are occasionally found. Those small MUAPs are caused by physiological blocking and slowing of neuromuscular transmission at many end plates during voluntary activation. This leads to exclusion of many muscle fiber action potential from the MUAP (hence the short duration and low amplitude) and delay of neuromuscular transmission of other fibers (hence the polyphasia) [19].

In periodic paralysis, during paralytic attack show low CMAPs, decrease insertional activity, and short-duration, low-amplitude, and polyphasic MUAPs [7]. Lastly, in paraneoplastic syndromes, antibodies may selectively attack terminal axons resulting in small MUAPs [21].

Table 4 shows all non-myopathic disorders showing "myopathic" MUAPs.

Interference Pattern (IP)

Interference Pattern depends on recruitment and activation of MUAPs. Recruitment refers to the ability to add MUAPs as the firing rate increases. Recruitment is altered in peripheral disorders. It is reduced in neuropathic diseases due to loss of MUAPs. In the case of myopathies, where there is loss of muscle fibers, MUAPs become smaller, and generate less force. As a consequence, many small MUAPs must fire almost simultaneously to generate a small amount of force, and this phenomenon is called "early recruitment". Early recruitment might also be seen in NMJ disorders. However, in chronic myopathies, where most muscle fibers in many motor units are lost, the number of MUAPs decreases. This results in decreased recruitment which may be confused with a neurogenic disorder [7]. Activation refers to the ability to increase firing rate and is a central process. Poor activation is seen in diseases that affect Central Nervous System or may reflect poor cooperation due to pain or functional disorders [12]

Diagnostic Approach

In this case of bilateral distal lower limb muscle weakness, several possible diagnoses should be considered, as discussed in the Introduction section. Electrodiagnostic studies is the main tool to support or rule out each of them. Distal lower limb weakness caused by central lesions, situated in the parasagittal area, would not have elicited acute denervation, nor small MUAPs. The main finding would have been poor activation of MUAPs resulting in poor IP. Lower motor neuron diseases, ALS and SMA, can elicit both acute denervation and small MUAPs. ALS was ruled out due to patient's

Table 1. Classic and Less Common Distal Myopathies [1,3,32]

TYPE	INHERITANCE	INITIAL WEAKNESS	BIOPSY
CLASSIC DISTAL MYOPATHIES			
Welander—late adult type 1	AD	Hands, fingers, wrist extensors	Myopathic; rimmed vacuoles in some
Udd—late adult type 2a	AD	Legs, anterior compartment	Myopathic; rimmed vacuoles in some
Markesbery—Griggs late adult type 2b	AD	Legs, anterior compartment	Vacuolar myopathy; myofibrillar features
Nonaka—early adult onset or sporadic type 1 (h IBM2)	AR	Legs, anterior compartment	Vacuolar myopathy
Miyoshi—early adult onset type 2 (LGMD 2B)	AR or sporadic	Legs, posterior compartment	Myopathic, usually no vacuoles; “endstage” gastrocnemius
Laing—early adult onset type 3 (MPD1)	AD	Legs, anterior compartment, neck flexors	Moderate myopathic changes; no vacuoles in most
LESS COMMON DISTAL MYOPATHIES			
Myopathy with anterior leg sparing	AD	Calf & hands	Fiber size variability
Myopathy with Paget’s & dementia young adult	AD	Proximal & distal leg	Myopathy with vacuoles
Distal Myopathy with vocal cord & pharyngeal weakness, MPD2 – late adult onset	AD	Legs, hands or vocal cords	Myopathy with vacuoles
Miyoshi-like myopathy 3 early adult onset	AR	Posterior legs	Myopathy with sarcolemmal lesion
Distal nebulin myopathy -child or adult	AR	Toe & finger extensor	Myopathy with small rods
limb girdle muscular dystrophy 2G puberty onset	AR	Leg: proximal & anterior distal	Myopathy, rimmed vacuoles
Distal myopathy type 3 (MPD3) early adult onset	AD	Asymmetric distal leg & hand	Myopathy with vacuoles

young age and the lack of pyramidal signs. SMA type III, IV was considered as a possible diagnosis and genetic testing was ordered, but the diagnosis was not confirmed. Lesions in anterior roots could have given rise to FP/PW but not to small MUAPs, nor to early recruitment. Motor neuropathies were ruled out since motor conduction studies were normal. NMJ disorders might have had FP/PW and small MUAPs, but clinically no fatigue was documented. Finally, distal myopathy, is the last possible explanation of the electrophysiological findings. A biopsy was performed from left gastrocnemius (lateral head muscle) that showed myofibrillar inclusions (figure 2). Genetic testing confirmed the diagnosis of Nonaka myopathy.

Nonaka Myopathy

Nonaka myopathy, described in 1981 by Nonaka[22] is a distal myopathy with rimmed

vacuoles and lamellar (myeloid) body deposits cause by mutations in gene GNE which encodes for the N-acetylglucosamine epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) [23]. This myopathy is also called “Quadriceps Sparing Myopathy” and “Hereditary Inclusion Body Myopathy”, due to histological similarities to Inclusion Body Myositis. GNE myopathy has an estimated worldwide prevalence of 1/1.000.000 [24]. Symptoms occur most frequently in the third decade of life, although, few early and late onset cases have been reported [25]. The typical clinical presentation begins with distal weakness in the legs (foot drop). Progressive muscle weakness and atrophy follows in lower and upper limbs, with relative sparing of quadriceps. Simultaneous involvement of posterior thigh muscles and tibialis anterior point towards GNE myopathy [26]. Neurological examination is otherwise normal, as it is with cognition.

Routine blood tests reveal mild to moderate CK elevation and probable mild ALT elevation. Muscle imaging is a non-invasive tool helping to diagnose patients in early stages. MRI shows preferable muscle damage in distal legs (anterior compartment) and posterior thigh compartment while quadriceps remains unaffected [27]. Muscles in younger patients that appear normal in T1, occasionally show hyperintensities in T2-weighted sequences, which

may indicate a degree of edema.

There are limited number of studies assessing cardiac involvement in GNE myopathy and did not show any specific abnormality linking GNE myopathy to heart disease. It is also generally considered that GNE myopathy does not predispose to respiratory failure [28].

EMG in patients with Nonaka myopathy correlate with clinical presentation and show myopathic

Table 2. Other myopathies that can have distal weakness [3,32]

	TYPE	WEAKNESS
Myotonic dystrophy (DM)		
	Facioscapulohumeral dystrophy (FSH) [1]	Scapulooperoneal distribution
	Scapulooperoneal syndromes	
	Oculopharyngeal dystrophy	
	Oculopharyngodistal myopathy (recessive)	
	Emery-Dreifuss humeroperoneal dystrophy	
Inflammatory myopathy		
	Inclusion body myositis (IBM) [1]	Wrist and finger flexors
	Polymyositis [1]	Wrist and finger flexors
Metabolic myopathy		
	Debrancher deficiency [33]	Scapulooperoneal distribution
	Acid-maltase deficiency [34]	Scapulooperoneal distribution
Congenital myopathy		
	Nemaline myopathy [35]	Ankle dorsiflexion weakness
	Central core myopathy [36]	Weakness of the great toe and ankle dorsiflexors
	Centronuclear myopathy type 2 (Dynamilin 2; 19p13)[37]	distal upper and lower limbs weakness
Nephropathic cystinosis [3]		Distal myopathy and dysphagia
Cytoplasmic body myopathy (Myofibrillary inclusions in Type I muscle fibers; Dominant)		
Hyperthyroid myopathy		
hIBM3 (Myosin heavy chain IIa; Chromosome 17p13; Dominant)		
hIBM and respiratory failure (6q27; Dominant)		
Distal weakness (distal myopathy or motor neuropathy; KLHL9; Chromosome 9p22; Dominant)		
Distal weakness, hoarseness & hearing loss (MYH14; Chromosome 19q13.33; Dominant)		

changes and spontaneous activity [22]. Muscle biopsies are characterized by small angular fibers, rimmed vacuoles, deposition of various proteins and intracellular Congo red-positive depositions in vacuolated or non-vacuolated fibers. Inflammatory cell infiltration can occasionally be detected. Finally, the GNE gene is located on chromosome 9 and consists of 13 exons. Spectrum of disease-causing mutations is wide and constantly growing. Currently, over 150 mutations are known to be causative for GNE myopathy [29].

There is no approved treatment for GNE myopathy to date. Current patient management is focused on improving quality of life by addressing major symptoms. It is known that the disease gene GNE, encodes glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase, two essential enzymes in sialic acid biosynthesis. Muscle atrophy and weakness were completely prevented in a mouse model after treatment with sialic acid metabolites orally, thus providing evidence that hyposialylation might be one of the key factors in the pathomechanism of GNE myopathy [30]. IVIG therapy was tried in a small group of patients with modest results. However, Immunohistochemical staining and immunoblotting of muscle biopsies for

alpha-dystroglycan and NCAM did not show that IVIG treatment improves muscle sialylation, and therefore, IVIG therapy was abandoned [31]. The intermediate of the sialic acid biosynthesis pathway - N-acetyl-D-mannosamine (ManNAc) is another potential therapeutic option. ManNAc is reported to be safe with recent publications suggesting that ManNAc restores the intracellular biosynthesis of sialic acid [22]. Patients suffering from GNE may benefit of consumption of food rich in sialic acid, such as milk and dairy products (e.g. whey) but no research has been conducted yet to support this. On the other hand, physical therapy is strongly recommended to patients to help them maintain functioning.

Conclusions

GNE myopathy is a rare disease, discovered relatively recently, 40 years ago, with a unique presentation, affecting mainly distal limbs and with a unique neurophysiological picture, i.e. small MUAPs and active denervation at the same time. However, when assessing a patient with distal limb weakness without sensory disturbances, among other diagnostic thoughts, GNE myopathy should always be considered.

Table 3 Myopathies with FP/PW [7,12,13]

Inflammatory	Polymyositis / Dermatomyositis, Inclusion Body Myositis, HIV associated myopathy, Human T-cell lymphotropic virus-1 myopathy/polymyositis
Infiltrative	Sarcoid Myopathy, Amyloid
Muscular dystrophies	Dystrophin deficiency (Duchenne and Becker), Facioscapulohumeral muscular dystrophy, Autosomal recessive distal muscular dystrophy, Emery–Dreifuss muscular dystrophy, Oculopharyngeal muscular dystrophy, Limbe-girdle
Myotonic Dystrophies	
Metabolic myopathies	Acid maltase deficiency myopathy, Carnitine deficiency myopathy, Debrancher deficiency myopathy
Hypothyroidism	
Critical Illness Myopathy	
Congenital myopathies	Centronuclear/Myotubular myopathy, Nemaline rod myopathy
Infectious myopathy	Trichinosis, Toxoplasmosis
Muscle trauma and Acute rhabdomyolysis	
Toxic myopathies	Colchicine, azidothymidine (AZT), alcohol, chloroquine, hydroxychloroquine, pentazocine, clofibrate, ε-aminocaproic acid, cholesterol-lowering agents, Lipid lowering agents
Neuromuscular Junction Diseases	Myasthenia Gravis, Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, Botulinum intoxication

References

- [1] Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A PATTERN RECOGNITION APPROACH TO THE PATIENT WITH A SUSPECTED MYOPATHY. *Neurol Clin*. 2014;32(3):569-vii. doi:10.1016/j.ncl.2014.04.008
- [2] Barohn RJ, Amato AA, Griggs RC. Overview of distal myopathies: from the clinical to the molecular. *Neuromuscul Disord*. 1998;8(5):309-316. doi:10.1016/s0960-8966(98)00030-3
- [3] Dimachkie MM, Barohn RJ. Distal myopathies. *Neurol Clin*. 2014;32(3):817-842, x. doi:10.1016/j.ncl.2014.04.004
- [4] Werner P, Kiechl S, Löscher W, Poewe W, Willeit J. Distal myasthenia gravis frequency and clinical course in a large prospective series. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(3):209-211. doi:10.1034/j.1600-0404.2003.00136.x
- [5] Nations SP, Wolfe GI, Amato AA, Jackson CE, Bryan WW, Barohn RJ. Distal myasthenia gravis. *Neurology*. 1999;52(3):632-634. doi:10.1212/wnl.52.3.632
- [6] Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol*. 2011;8(1):48-58. doi:10.1038/nrneur.2011.175
- [7] Katirji B. Electrodiagnosis of Neuromuscular Junction Disorders. In: Kaminski HJ, ed. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Current Clinical Neurology. Humana Press; 2003:149-175. doi:10.1007/978-1-59259-341-5_7
- [8] Tisdale S, Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *J Neurosci*. 2015;35(23):8691-8700. doi:10.1523/JNEUROSCI.0417-15.2015
- [9] Gordon PH. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging Dis*. 2013;4(5):295-310. doi:10.14336/AD.2013.0400295
- [10] Bilić H, Hančević M, Sitaš B, Bilić E. A rare case of parasagittal meningioma causing isolated foot drop: case report and review of the literature. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(2):555-559. doi:10.1007/s13760-019-01255-8
- [11] Chaouch A, Brennan KM, Hudson J, et al. Two recurrent mutations are associated with GNE myopathy in the North of Britain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(12):1359-1365. doi:10.1136/jnnp-2013-306314
- [12] Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic-Ultrasound Correlations*. Elsevier; 2020.
- [13] Daube JR, Rubin DI. *Clinical Neurophysiology*. Oxford University Press; 2009.
- [14] Aminoff MJ. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology: Expert Consult - Online and Print*. Elsevier Health Sciences; 2012.
- [15] Blijham PJ, Hengstman GJD, Hama-Amin AD, van Engelen BGM, Zwarts MJ. Needle electromyographic findings in 98 patients with myositis. *Eur Neurol*. 2006;55(4):183-188. doi:10.1159/000093866
- [16] Rubin DI, Hermann RC. Electrophysiologic findings in amyloid myopathy. *Muscle Nerve*. 1999;22(3):355-359. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199903)22:3<355::aid-mus8>3.0.co;2-8
- [17] Gutmann L, Blumenthal D, Gutmann L, Schochet SS. Acute type II myofiber atrophy in critical illness. *Neurology*. 1996;46(3):819-821. doi:10.1212/wnl.46.3.819
- [18] Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve*. 1994;17(3):285-292. doi:10.1002/mus.880170305
- [19] Katirji B, Kaminski HJ. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected neuromuscular junction disorder. *Neurologic Clinics*. 2002;20(2):557-586. doi:10.1016/S0733-8619(01)00012-3
- [20] Papadopoulou M, Papadimas G, Chatzi I, Michopoulos I, Karandreas N. Distal axonopathy as an early potential pathogenic mechanism in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(10):878-880. doi:10.1016/j.neurol.2020.03.011
- [21] Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):535-548. doi:10.1038/s41571-019-0194-4
- [22] Pogoryelova O, González Coraspe JA, Nikolenko N, Lochmüller H, Roos A. GNE myopathy: from clinics and genetics to pathology and research strategies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):70. doi:10.1186/s13023-018-0802-x
- [23] Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet*. 2001;29(1):83-87. doi:10.1038/ng718
- [24] Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z. GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(4):385-392. doi:10.1136/jnnp-2013-307051
- [25] Argov Z, Yarom R. "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci*. 1984;64(1):33-43. doi:10.1016/0022-510x(84)90053-4
- [26] Diniz G, Secil Y, Ceylaner S, et al. GNE Myopathy in Turkish Sisters with a Novel Homozygous Mutation. *Case Rep*

- Neurol Med.* 2016;2016:8647645. doi:10.1155/2016/8647645
- [27] Tasca G, Ricci E, Monforte M, et al. Muscle imaging findings in GNE myopathy. *J Neurol.* 2012;259(7):1358-1365. doi:10.1007/s00415-011-6357-6
- [28] Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, et al. GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(5):380-386. doi:10.1016/j.nmd.2014.02.008
- [29] Celeste FV, Vilboux T, Ciccone C, et al. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat.* 2014;35(8):915-926. doi:10.1002/humu.22583
- [30] Malicdan MCV, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. *Nat Med.* 2009;15(6):690-695. doi:10.1038/nm.1956
- [31] Nemunaitis G, Jay CM, Maples PB, et al. Hereditary inclusion body myopathy: single patient response to intravenous dosing of GNE gene lipoplex. *Hum Gene Ther.* 2011;22(11):1331-1341. doi:10.1089/hum.2010.192
- [32] Saperstein DS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical and genetic aspects of distal myopathies. *Muscle Nerve.* 2001;24(11):1440-1450. doi:10.1002/mus.1167
- [33] Kiechl S, Kohlendorfer U, Thaler C, et al. Different clinical aspects of debrancher deficiency myopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1999;67(3):364-368. doi:10.1136/jnnp.67.3.364
- [34] Amato AA. Acid maltase deficiency and related myopathies. *Neurol Clin.* 2000;18(1):151-165. doi:10.1016/s0733-8619(05)70182-1
- [35] Nemaline myopathy - Overview | Muscular Dystrophy UK. Accessed February 18, 2023. <https://www.muscular dystrophyuk.org/conditions/nemaline-myopathy>
- [36] Topaloglu H. Core myopathies – a short review. *Acta Myol.* 2020;39(4):266-273. doi:10.36185/2532-1900-029
- [37] Echaniz-Laguna A, Biancalana V, Böhm J, Tranchant C, Mandel JL, Laporte J. Adult centronuclear myopathies: A hospital-based study. *Rev Neurol (Paris).* 2013;169(8-9):625-631. doi:10.1016/j.neurol.2012.12.006

THE VALUE OF QUANTITATIVE MEASUREMENT OF PAIN SENSATION

Antigoni Soufla¹, Martin Schmelz², Roman Rukwied³, Panagiotis Kokotis¹

¹ First Department of Neurology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens Eginition Hospital, Athens, Greece

² Department of Experimental Pain Research, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Germany

³ Department of Anesthesiology, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Germany

ABSTRACT

Objective: The value of quantitative measurement of pain sensation after C nociceptor activation with transdermal sinusoidal current wave stimulation protocol and skin biopsy.

Methods: 30 healthy volunteers aged 20-30 years (17 females 18 males) participated after having given their informed consent. Half-sine wave pulses of 0.5sec duration (1Hz) were generated at intensities of 0.2 to 1 mA by a constant current stimulator. Apart from half-sine wave stimulation, sine wave pulses of 60sec duration (4Hz) were generated at intensity of 0.2mA also by the constant current stimulator (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, UK) controlled by DAPSYS 8 (www.dapsys.net). Moreover, we performed 3-mm skin punch biopsies 10 cm above the lateral malleolus of the leg and in the middle of the volar side of the forearm to the volunteer's group.

Results: We demonstrate that delivering transdermal sinusoidal half sine wave when trying to stimulate mechano-sensitive C fibers, when the amplitude of the delivered wave is increased from 0.2mA to 1mA our protocol, pain sensation is also increased following the same scheme. If we observe a different scheme of activation in C fibers, this could be a sign of neuropathic pain. Considering the mechano-insensitive C fibers of pain, when trying to stimulate them we expect increasing pain sensation and then familiarization, desensitization and reduction of pain sensation. As a result, if this scheme isn't observed when sine wave is delivered transdermal with 1 min of duration, and we observe a different scheme, a C fiber neuropathy and neuropathic pain could be involved. Regarding the skin biopsies, a correlation between pain sensation of sine wave (delivered transdermal to stimulate mechano-insensitive C fibers of pain on the forearm), and the nerve fiber density was observed. A correlation between the bifurcated fibers of the biopsy site and the pain sensation was observed when mechanosensitive and mechano-insensitive fibers are stimulated, which needs further investigation. Also, a correlation between the remnant nerve fibers of subepidermal nerve plexus and mechano-insensitive nerve fibers of pain is observed that also needs further investigation.

Conclusion: Skin biopsy and transdermal electrical stimulation are very promising available tools of diagnosing C fiber neuropathies and assessing neuropathic pain.

Keywords: neuropathic pain, painful neuropathy, peripheral neuropathy, chronic pain, nerve fibers, sinusoidal transdermal stimulation, skin biopsy

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΙΚΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Αναγόνη Σούφλα¹, Martin Schmelz², Roman Rukwied³, Παναγιώτης Κοκότσης¹

¹ Α' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο "Αιγινήτειο"

² Τμήμα Πειραματικής Έρευνας Πόνου, Ιατρική Σχολή Μάνχαιμ, Πανεπιστήμιο Χαϊδελβέργης, Γερμανία

³ Τμήμα Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή Μάνχαιμ, Πανεπιστήμιο Χαϊδελβέργης, Γερμανία

Περίληψη

Στόχος: Η σημασία της ποιοτικής εκτίμησης της αίσθησης πόνου μετά την ενεργοποίηση των C ιών με πρωτόκολλο διαδερμικής ημιτονοειδούς διέγερσης και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων με βιοψία δέρματος.

Μέθοδοι: Συμμετείχαν 30 υγιείς εθελοντές ηλικίας 20-30 ετών (17 γυναίκες και 18 άντρες) μετά από

ενημέρωση και έγγραφη συγκατάθεση. Χορηγήθηκαν παθημοί ημιτοννοειδούς κύματος διάρκειας 0,5 δευτερολέπτων (1 Hz) σε αυξανόμενες εντάσεις από 0,2 έως 1 mA από έναν διεγέρτη σταθερού ρεύματος. Εκτός από τη διέγερση ημιτοννοειδούς κύματος, παθημοί ημιτοννοειδούς κύματος διάρκειας 60 δευτερολέπτων (4Hz) χορηγήθηκαν σε ένταση 0,2 mA επίσης από τον διεγέρτη σταθερού ρεύματος (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, UK) που ελέγχεται από το DAPSYS 8 (www.dapsys.net). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν βιοψίες δέρματος πάχους 3 mm, 10 cm πάνω από τον δεξιό έξω σφυρό και στη μεσότητα του δεξιού αντιβραχίου.

Αποτελέσματα: Αποδεικνύεται ότι η χορήγηση διαδερμικού ημιτοννοειδούς ρεύματος κατά την προσπάθεια διέγερσης μηχανοευαίσθητων ινών C, όταν η ένταση του χορηγούμενου ρεύματος αυξάνεται, αυξάνει και η αίσθηση πόνου ακολουθώντας το ίδιο πρότυπο. Εάν παρατηρήσουμε διαφορετικό σχήμα ενεργοποίησης στις ίνες C, μπορεί να είναι ένδειξη νευροπαθητικού πόνου. Όσον αφορά τις μηχανο-ευαίσθητες ίνες C του πόνου, όταν προσπαθούμε να τις διεγείρουμε τις ίνες αυτές αναμένουμε αυξανόμενη αίσθηση πόνου και στη συνέχεια εξοκείωση, απευαισθητοποίηση και μείωση της αίσθησης πόνου. Ως αποτέλεσμα, εάν αυτό το σχήμα δεν παρατηρηθεί όταν το ημιτοννοειδές κύμα χορηγείται διαδερμικά με διάρκεια 1 λεπτό και παρατηρήσουμε ένα διαφορετικό σχήμα, μπορεί να εμπλέκεται νευροπάθεια ινών C και νευροπαθητικός πόνος. Όσον αφορά τις βιοψίες δέρματος, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της αίσθησης πόνου, του ημιτοννοειδούς κύματος (που χορηγήθηκε διαδερμικά για την διέγερση των μηχανο-ευαίσθητων C ινών πόνου στο αντιβράχιο), και της πυκνότητας των νευρικών ινών. Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των διχασμένων ινών της θέσης βιοψίας και της αίσθησης πόνου όταν διεγείρονται μηχανοευαίσθητες και μηχανοευαίσθητες ίνες, κάτι που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Επίσης, παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ των υπολειμμάτων νευρικών ινών του υποεπιδερμικού νευρικού πλέγματος και των μηχανο-ευαίσθητων νευρικών ινών πόνου που χρήζει επίσης περαιτέρω διερεύνησης.

Συμπέρασμα: Η βιοψία δέρματος και η διαδερμική ηλεκτρική διέγερση είναι πολλά υποσχόμενα διαθέσιμα εργαλεία για τη διάγνωση των νευροπαθειών των ινών C και την αξιολόγηση του νευροπαθητικού πόνου.

Λέξεις κλειδιά: Νευροπαθητικός πόνος, επώδυνες νευροπάθειες, περιφερική νευροπάθεια, χρόνιος πόνος, νευρικές ίνες, διαδερμική ηλεκτρική διέγερση, βιοψία δέρματος

INTRODUCTION

Chronic pain disorders are characterized of malfunctioning in one or several mechanisms underlying the nociceptive function (Mendell 2011; Sandkühler 2009; Woolf 2011). Pain sensation disorders are a special type of peripheral neuropathy that affects the sensory C fibers and autonomic nervous system fibers. (Lan Zhou 2009). Conditions with chronic pain expression are diabetes mellitus, alcoholism, amyloidosis, hereditary neuropathies; mononeuropathies such as trigeminal or glossopharyngeal. (Woolf 2004; Horowich et al. 2007; Borchers and Gershwin 2014; Devigili et al. 2008; Kehlet et al. 2006)

Nociceptors innervating superficial and deep somatic tissues are primary sensory neurons impacted by external and internal stimuli. (Gold et al. 2020). Based on their responsiveness to mechanical forces, heat, and exogenous irritant chemicals they have been classified into three main groups, mechano-nociceptors (responsive only to mechanical forces initially), polymodal nociceptors (responsive to mechanical or chemical stimuli), and silent nociceptors (Aδ or C fibers unresponsive or with very high threshold to mechanical stimuli when it comes to sustained pressure or because of

inflammation (Belmonte C., 2009).

In general, Aδ fibers are the first that respond to a stimulus and they are responsible for the sharp pricking pain experienced when a punctuate mechanical stimulus is applied. In contrast, C polymodal nociceptor fibers initiate a persisting pain sensation. (Belmonte C., 2009). It should be noted that unmyelinated polymodal and silent C-nociceptors have higher activation thresholds for rectangular pulses when compared to myelinated Aδ fibers. Jonas et al. indicated C-nociceptors could be stimulated without Aδ initial fiber activation with sinusoidal transdermal stimulation (Jonas et al. 2018). Thus, we followed a transcutaneous half-sinusoidal stimulation paradigm for selective C mechanosensitive nociceptor activation and a sinusoidal one for mechano-insensitive C fiber activation, protocol, to healthy human volunteers.

Furthermore, skin biopsy enables the quantification of the intraepidermal nerve fibers, thus providing concrete evidence of small-fiber loss as well as assessing in general epidermal innervation. As a result, it is truly regarding as the most reliable tool for diagnosing small-fiber neuropathies. (Truini et al. 2014; Tesfaye et al. 2010, Lauria et al. 2010; Nolano et al. 2013) We compared the results of the half sine

protocol, as well as the sine protocol, with the skin biopsy results to assess the qualitative assessment of pain and small fiber loss.

EXPERIMENTAL PROCEDURE

Subjects

In the experimental protocols 30 healthy volunteers aged 20-30 years (17 females 18 males) participated from November 2019 to March 2020, after having given their informed consent. All subjects were familiar with the principles of the method and the general intention of the study. All control subjects were healthy volunteers without history of diabetes mellitus, neuromuscular disorders, or autonomic dysfunction and without any regular medication. Exclusion criteria were every disease connected to neuropathic pain that could possibly affect the research results such as angiitis, diabetes mellitus and polyneuropathy. The study was approved by the local ethics committee in Attica (Ethics committee of National and Kapodistrian University of Athens). The volunteers were comfortably seated on a reclining chair and their right arm or right foot was placed on the chair's cushion with the volar side up. The limb was stabilized to keep it in the same relaxed position during the whole experiment. The experiment was applied at the following sites: at the right upper extremity: to the volar forearm, to the thenar and to the index finger to the base of distal phalanx, and then at the right lower extremity, to the biopsy site of the distal leg (10cm above the external malleolus), to the foot dorsal, to the foot plantar and to the base of the distal phalanx of the great toe. Experimental sessions lasted about one hour in total.

Electrical stimulation

Initially, half-sine wave pulses of 0.5sec duration (1Hz) were generated at intensities of 0.2 to 1 mA by a constant current stimulator (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, UK) controlled by DAPSYS 8 (www.dapsys.net). Stimuli were delivered by a pair of L-shaped blunted bipolar platinum-iridium electrodes placed on a length of 3 mm onto the skin surface within the innervation territory of characterized C fibers. Then, amplitudes of 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, and 1 mA were applied with one repetition for each stimulation intensity and interstimulus intervals of 10 seconds between the stimuli. After every stimulation, the subject was asked to assess the pain sensation.

Apart from half-sine wave stimulation, sine wave pulses of 60sec duration (4Hz) were generated at intensity of 0.2mA also by the constant current stimulator (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, UK) controlled by DAPSYS 8 (www.dapsys.net). Stimuli were delivered as above by a pair of L-shaped blunted

bipolar platinum-iridium electrodes placed on a length of 3 mm onto the skin surface within the innervation territory of characterized C fibers. Each 15sec, the subject was asked to assess pain sensation.

Termination of participation

The participation of the subjects at the research could be terminated any time and for many reasons such as, severe no compliance with the protocol as estimated by the researcher, intentional termination by the subject who has the right to cease at any time his participation to the research, induce of severe pain or situations that could interfere with the results of the research as estimated by the researcher always in regard with the Local Ethics Protocol. Each subject that terminated his participation would always be asked for the reason, which would be noted. Nevertheless, nobody terminated the study, but only 19 (11 females and 8 males) of the participants accented to undergo skin biopsy because of the invasive part of the procedure.

Psychophysics in controls

The subjects were asked to rate the pain sensation induced by electrical stimuli on a numeric scale from 0 to 10(NRS scale), in which the value of 0 should indicate no pain and 10 should be assigned to the maximum pain the subject have ever felt, and accordingly 1 should be the least pain.

As described above, half-sine wave pulses were delivered through transcutaneous bipolar electrodes at intensities of 0.2-, 0.4-, 0.8-, and 1-mA amplitude to the sites described, to the skin of 16 male and 19 female healthy volunteers (20-30 years), and pain sensation was asked to be rated after every pulse during the interstimulus intervals. Then, during the sine wave pulse of 60sec duration delivered through transcutaneous bipolar electrodes at intensity of 0.2mA, also to the sites described, to the same subjects, pain sensation was asked to be rated every 15 seconds.

Subjects were also asked to describe the quality and the nature of the sensation in their own terms.

Skin biopsy

Moreover, we performed 3-mm skin punch biopsies 10 cm above the lateral malleolus of the leg as described earlier and in the middle of the volar side of the forearm to the volunteer's group. Biopsy specimens were consolidated with 4% buffered paraformaldehyde. Then they were washed in phosphate buffer solution for 3 times with interval time of 10 minutes and subsequently stored in 10% sucrose with 0.1 M phosphate buffer solution when finally, could be cryoprotected.

Statistics

Statistical tests were performed in STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc, Tulsa, OK). Responses to half-sine and sine waves were compared between the two genders by one-way analysis of variance (one way ANOVA). T-tests were used for analysis comparing the pain sensation that was induced between the sites, for the same amplitude. The IENFD was estimated according to the European Federation of Neurological Societies guidelines, as number of fibers penetrating the dermal-epidermal junction, expressed as fibers/mm. Then, the IENFD (fibers/mm) that was calculated with the biopsy was compared by one-way analysis of variance (ANOVA) with the pain sensation for the same sites that the subjects noted during the transdermal electrical stimulation.

RESULTS

Psychophysics in Healthy Human Subjects

Skin nociceptor activation was performed upon transcutaneous sine and half sine wave stimuli in 35 human subjects and was quantified psychophysically. Pain sensation was found to be independent of sex ($p > 0.05$, one way ANOVA) in both the sine and the half sine wave stimuli, except from the thenar site, where p value was $p = .03 < .05$ for the half sine wave stimulation.

Intensity response relations.

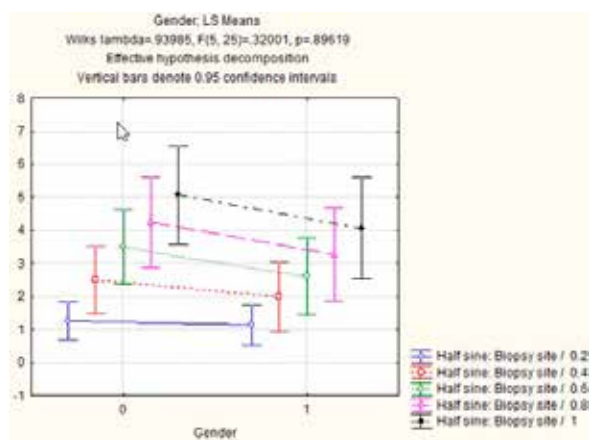


Figure 1 Intensity response relations. The zero is for the group of women, while the 1 is for the group of men. We observe that increasing the intensity of the transcutaneous stimulation, the pain sensation is also increased.

Mechanosensitive nociceptors

Comparing the mean between the groups, using t test for independent values, for the half sine wave, it was shown that increasing the intensity of the transcutaneous stimulation, the pain sensation increase as well (Figure 1). A statistically significant

difference ($p < .05$) was found between the intensity of the pain at the thenar and the intensity between all the other sites, and the pain on the thenar was found to be less than the other sites, especially in men, as we noticed with ANOVA and 2D scatterplot. Similarly, a statistically significant difference ($p < .05$) was found between the values between the index and the toe. Most of the controls described the pain as 'sharp' and 'pricking' pain sensation.

Mechano-insensitive nociceptors

Comparing the mean between the groups by using t test for independent samples, for the sine wave stimulation with 1 min duration, there was found a gradually reduction to the pain sensation with the passage of time. Statistically significant differences were found in the following points: The intensity of pain at the index site was found to have a statistically significant difference with the intensity of pain on the forearm and index ($p < .05$), throughout the recording time of 15, 30, 45 and 60 seconds, because the model of desensitization, and reduction of pain is not observed at the index site. Also, at the index area at 45 seconds, the difference in pain intensity was found to be statistically significant ($p < .05$) compared to the forearm area, with NRS 2 ± 1 higher pain values in the index.

In addition, at 60 seconds there is a statistically significant difference between the pain on the biopsy site and the dorsal surface of the foot. Finally, at 15 seconds there is a statistically significant difference between the intensity of the pain at the toe and the dorsal surface of the foot.

Therefore, peripherally in the upper extremity, we observe a greater sensation of pain at the same intensity of stimulation compared to both centrally with the upper extremity and peripherally with the lower extremity.

Then, we searched if there is statistically significant ($p < .05$) correlation (Correlation dialog) between the pain sensation to each site, which was found statistically significant at the maximum amplitude of 1mA of the halfsine wave stimuli when comparing the pain sensation between each site, which was found statistically significant between the sites.

Time course

Moreover, regarding the sine wave stimulation, when comparing the correlation (Correlation dialog) for the same chronological moment, there was found statistically significant correlation (moderate positive correlation) between the pain sensation except from the following cases. Comparing the intensity of pain in the forearm with the area of the thenar around 15 seconds, no statistically significant correlation

($p > .05$) was found between the ratings of pain intensity (Figure 2). In fact, the volunteer's ratings are more sensitive with NRS levels around 4 ± 1 compared to the pain at the thenar site. In addition, no statistically significant correlation ($p > .05$) was found between the pain in the thenar and the biopsy site after the first 15 seconds, as the volunteers showed greater sensitivity and pain intensity at the biopsy site with levels of NRS scale 3 ± 1 higher than the thenar, while also no statistically significant correlation ($p > .05$) was found between the biopsy site and the toe for 15 and 30 seconds, as at the biopsy site is more sensitive in relation to the toe. Finally, comparing the sensation of pain between the index and the toe, no statistically significant correlation was found ($p > .05$) for 15 and 60 seconds, as higher pain intensity appears at the index with levels NRS 2 ± 1 than the toe.

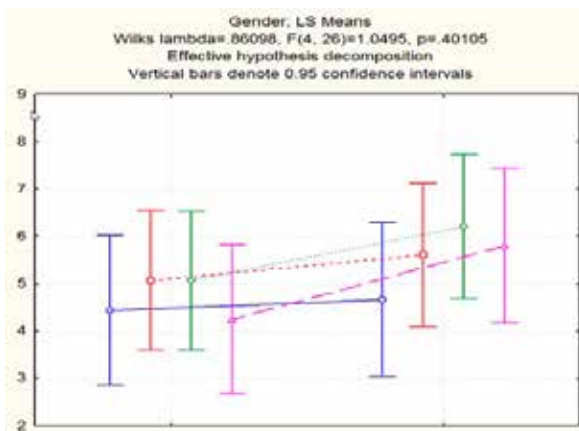


Figure 2 Time Course. Here we compare for the site of skin biopsy again the pain sensation for 1 minute, first diagram is for women while the second is for men. Using *t* test for independent samples, for the sine wave stimulation with 1 min duration, there was found a gradually reduction to the pain sensation with the passage of time.

Skin biopsy

We compared the pain ratings of the skin punch biopsy sites of the volunteers (to the middle of forearm and 10 cm above the lateral malleolus) with the IENFD (fibers/mm), ratio REM (ratio of remnants of subepidermal nerve plexus) and ratio BIF (ratio of bifurcation of nerve fibers) when searching for a correlation between them, using Correlation dialog.

There were found no differences between the two genders. There was found a statistically significant correlation $p = 0.048$ concerning the pain rating to the forearm and the biopsy results, between the IENFD Arm and the forearm pain rating with sine wave stimulation around 60 seconds. There wasn't any correlation between the IENFD Foot at the biopsy site and the pain rating at the same site.

Also, the ratio Rem and the pain rating to the forearm around 45 and 60 seconds was statistically significantly correlated with $p = .004$ and $p = .002$ correspondingly. Concerning the biopsy site there was found a correlation between the ratio BIF and the rating with half sine stimulation at the amplitude of 0.4mA ($p = .002$), and with sine wave stimulation around 45 seconds of stimulation ($p = .04$).

DISCUSSION

We demonstrated that delivering transdermal sinusoidal half sine wave when trying to stimulate mechano-sensitive C fibers, when the amplitude of the delivered wave is increased from 0.2mA to 1mA considering our protocol, pain sensation is also increased following the same scheme. Consequently, if we deliver half sine wave transdermal stimulation, we expect to observe the same scheme of activation of mechanosensitive nerve fibers. If we observe a different scheme of activation in C fibers, may be a sign of neuropathic pain. Also, if the character of pain is as expected "sharp" or "pricking" C fiber neuropathies should be searched.

Also, concerning the mechano-insensitive C fibers of pain, when trying to stimulate them we expect increasing pain sensation and then familiarization, desensitization and reduction of pain sensation. As a result, if this scheme isn't observed when sine wave is delivered transdermal with 1 min of duration, and we observe a different scheme there may be a involved a C fiber neuropathy and neuropathic pain.

Concerning the skin biopsies, a correlation between pain sensation, of sine wave (delivered transdermal to stimulate mechano-insensitive C fibers of pain on the forearm), was observed and the nerve fiber density. A correlation between the bifurcated fibers of the biopsy site and the pain sensation was observed when mechanosensitive and mechano-insensitive fibers are stimulated, which needs further investigation. Also, a correlation between the remnant nerve fibers of subepidermal nerve plexus and mechano-insensitive nerve fibers of pain is observed that also needs further investigation.

The numeric scale from 0 to 10 (NRS scale) is a qualitative way of measuring neuropathic pain on neuropathies and it's broadly used (Haefeli et al, 2005) NRS scale has shown high correlation as a pain-assessment tools in several studies and its feasibility compliance have also been proven. (Closs et al, 2004. Jensen MP et al, 1986). As a result, this quantitative sensory test for functional assessment of nerve-fiber density is a tool to diagnose and quantify small fiber neuropathy (Sauerstein et al, 2018. Jonas et al, 2018). It has been reported before that axonal hyperexcitability may contribute to neuropathic pain in a subpopulation of patients with

neuropathy, and assessing axonal excitability with transdermal wave stimulation might be a clinically useful marker to identify subgroups of patients with painful small fiber neuropathy. (Jonas et al, 2018). The transdermal electrical stimulation proposes a new way of estimating pain as, it's a more tangible test. Even if the number of the sample can't lead us to remarkable conclusions, this test can be used for assessing the efficacy of neuropathic medical treatment on diagnosed neuropathies and can be a supplementary test on diagnosing neuropathies.

CONCLUSION

In conclusion, skin biopsy and transdermal electrical stimulation are very promising available tools of diagnosing C fiber neuropathies and assessing neuropathic pain. Even if the number of the sample can't lead to remarkable conclusions, this neuropsychological test is a very promising method on assessing neuropathic pain on diagnosed neuropathies. It can be a method of measuring the efficacy of prescribed drugs on neuropathies medical treatment.

CITATIONS

- [1] Belmonte C, Viana F, Nociceptor Responses, Encyclopedia of Neuroscience, 2009
- [2] Borchers AT, Gershwin ME, Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review, *Autoimmun Rev.* 2014 Mar; 13(3):242-65.
- [3] Closs SJ, Barr B, Briggs M, Cash K, Seers K. A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. (2004) *J Pain Symptom Manage.*; 27:196–205. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2003.12.010.
- [4] Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., ... Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17002.
- [5] Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G, The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology, *Brain.* 2008 Jul; 131(Pt 7):1912-25.
- [6] Doll, R., Maten, A. C. A., Spaan, S. P. G., Veltink, P., & Buitenweg, J. (1970, January 1). [Pdf] effect of temporal stimulus properties on the nociceptive detection probability using intra-epidermal electrical stimulation: Semantic scholar. undefined. <https://www.semanticscholar.org/paper/Effect-of-temporal-stimulus-properties-on-the-using-Doll-Maten/ee540fb73da58db92df1be21958449a13eb00084>.
- [7] Gold S. Michael, Stucky L Cheryl, in *The Senses: A Comprehensive Reference (Second Edition)*, 2020
- [8] Haefeli, M., & Elfering, A. (2005). Pain assessment. *European Spine Journal*, 15(S1). <https://doi.org/10.1007/s00586-005-1044-x>
- [9] Horowitz, S. H. (2007). The Diagnostic Workup of Patients with Neuropathic Pain. *Medical Clinics of North America*, 91(1), 21–30.
- [10] Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain.* (1986) ;27:117–126. doi: 10.1016/0304-3959(86)90228-9.
- [11] Jonas, R., Namer, B., Stockinger, L., Chisholm, K., Schnakenberg, M., Landmann, G., Kucharczyk, M., Konrad, C., Schmidt, R., Carr, R., McMahon, S., Schmelz, M., & Rukwied, R. (2018). Tuning in c-nociceptors to reveal mechanisms in chronic neuropathic pain. *Annals of Neurology*, 83(5), 945–957. <https://doi.org/10.1002/ana.25231>
- [12] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ, Persistent post-surgical pain: risk factors and prevention, *Lancet.* 2006 May 13; 367(9522):1618-25.
- [13] Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies IS, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Solé J, European Federation of Neurological Societies., Peripheral Nerve Society, (2010), European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society, *Eur J Neurol.* 2010 Jul; 17(7):903-12, e44-9.
- [14] Mendell LM, Computational functions of neurons and circuits signaling injury: relationship to pain behavior, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Sep 13; 108 Suppl 3():15596-601.
- [15] Nolano M, Provitera V, Caporaso G, Stancanelli A, Leandri M, Biasiotta A, Cruccu G, Santoro L, Truini A (2013), Cutaneous innervation of the human face as assessed by skin biopsy, *J Anat.* 2013 Feb; 222(2):161-9.
- [16] Sandkühler J, Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia, *Physiol Rev.* 2009 Apr; 89(2):707-58.
- [17] Sauerstein, K., Liebelt, J., Namer, B., Schmidt, R., Rukwied, R., & Schmelz, M. (2018). Low-frequency stimulation of silent nociceptors induces secondary mechanical hyperalgesia in human skin. *Neuroscience*, 387, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.03.006>
- [18] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P, Toron-

- to Diabetic Neuropathy Expert Group, (2010), Review, Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments, *Diabetes Care*. 2010 Oct; 33(10):2285-93.
- [19] Truini, A., Biasiotta, A., Di Stefano, G., Leone, C., La Cesa, S., Galosi, E., ... Cruccu, G. (2014). Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? *Pain*, 155(4), 828–832.
- [20] Woolf CJ, Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain, *Pain*. 2011 Mar; 152(3 Suppl):S2-15.
- [21] Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441–51

ΑΝΑΣΤΡΟΦΟΣ ΔΙΑΣΚΗΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ

Γεώργιος Τόκας, Ιωάννης Μαυρίδης

Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

Περίληψη

Ο ανάστροφος διασκηνιδιακός εγκολεασμός περιγράφει τη μετατόπιση των περιεχομένων του οπισθίου κρανιακού βόθρου, δια μέσου του σκηνιδίου της παρεγκεφαλίδας, προς τον υπερασκηνιδιακό χώρο. Είναι το είδος εγκολεασμού του εγκεφάλου με το λιγότερο κατανοητό μηχανισμό. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η ανάλυση της παθολογικής αυτής οντότητας. Αίτιο είναι συνήθως κάποια χωροκατακτητική βλάβη του οπισθίου κρανιακού βόθρου. Η κλινική εικόνα του ανάστροφου διασκηνιδιακού εγκολεασμού αποτελείται από σημεία και συμπτώματα συμπίεσης και ενδεχόμενης προς τα άνω μετατόπισης του εγκεφαλικού στελέχους. Η διαταραχή επιπέδου συνείδησης και παθολογικά οφθαλμολογικά σημεία αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για να τεθεί η διάγνωση. Βοηθά επίσης στην ανάδειξη της υποκείμενης παθολογίας που μπορεί να ευθύνεται για τον εγκολεασμό. Η επείγουσα χειρουργική αποσυμπίεση του οπισθίου βόθρου μπορεί να σώσει τη ζωή των ασθενών. Η θνητότητα είναι υψηλή και εξαρτάται από τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας. Στην κλινική πράξη η διάγνωση του ανάστροφου εγκολεασμού και η αντιμετώπιση των πασχόντων αποτελεί ιατρική πρόκληση. Στενή παρακολούθηση των ασθενών με συχνή νευρολογική εξέταση, μέτρηση ενδοκρανιακής πίεσης (σε περιπτώσεις που ενδείκνυται ανάλογα με την υποκείμενη παθολογία) και επείγουσα νευροαπεικόνιση βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση και την επακόλουθη χειρουργική παρέμβαση χωρίς καθυστέρηση. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε να αποφευχθεί η μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη των πασχόντων.

Λέξεις-κλειδιά: ανάστροφος διασκηνιδιακός εγκολεασμός, είδη εγκολεασμού, κώμα, οπίσθιος κρανιακός βόθρος, σκηνίδιο παρεγκεφαλίδας

UPWARD TRANSTENTORIAL HERNIATION

George Tokas, Ioannis Mavridis

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Democritus University of Thrace, University General Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece

Abstract

Upward transtentorial herniation describes the displacement of the posterior fossa contents, through the tentorium cerebelli, to the supratentorial cranial compartment. It is the least understood type of brain herniation. The purpose of this review is to analyze the literature regarding this pathological entity. A posterior fossa space-occupying lesion is usually its cause. Upward transtentorial herniation's clinical presentation includes signs and symptoms of brainstem compression and its potential displacement. Disturbed level of consciousness and abnormal ophthalmological signs are characteristic findings. Brain's computed tomography is the imaging modality of choice in order to establish the diagnosis. It also helps to reveal the underlying pathology responsible for the herniation. Emergency surgical decompression of the posterior fossa can save patients' lives. Mortality is high and depends on the clinical presentation's severity. In clinical practice, diagnosis of upward transtentorial herniation and management of the sufferers constitutes a medical challenge. Close patients' observation with frequent neurological examination, intracranial pressure measurement (where indicated depending on the underlying pathology) and urgent neuroimaging, help in prompt diagnosis and surgical intervention without delay. Thus, non-reversible neurological damage of the affected patients could be avoided.

Key words: coma, posterior cranial fossa, upward transtentorial herniation, tentorium cerebelli, types of herniation

Εισαγωγή

Η σκληρά μήνιγγα επενδύει πλήρως την κρανιακή κοιλότητα και προσφύεται στα οστά του κρανίου. Το σκνίδιο της παρεγκεφαλίδας είναι μια πτυχή της σκληράς μήνιγγας, που απλώνεται πάνω από τον οπίσθιο κρανιακό βόθρο, στερεώνεται κατά μήκος του εγκάρσιου κόλπου αμφοτερόπλευρα και χωρίζει το εσωτερικό του κρανίου σε υποσκνίδιο και υπερσκνίδιο χώρο. Ο πρώτος χώρος περιέχει την παρεγκεφαλίδα και το εγκεφαλικό στελέχος, ενώ ο δεύτερος περιέχει τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Ο υπερσκνίδιος χώρος διαιρείται περαιτέρω σε αριστερό και δεξί τμήμα (ημισφαίριο) με το δρέπανο του εγκεφάλου, το οποίο είναι επίσης μια πτυχή της σκληράς μήνιγγας και διατρέχει την επιμήκη σχισμή, μεταξύ των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Το σκνίδιο της παρεγκεφαλίδας διαθέτει μια εντομή, της οποίας τα χείλη περιβάλλουν το μεσεγκέφαλο [21]. Ο εγκολεασμός του εγκεφάλου είναι η παθολογική μετακίνηση του εγκεφαλικού παρεγχύματος από το ένα κρανιακό διαμέρισμα στο άλλο [7, 22]. Περιγράφονται πέντε βασικά είδη εγκολεασμού: 1) διασκνιδιακός, 2) δια του ινιακού τρήματος, 3) υποδρεπάνιος (υπό του δρεπάνου), 4) κεντρικός και 5) ανάστροφος διασκνιδιακός [4, 24] (πίνακας 1).

Διασκνιδιακός εγκολεασμός ονομάζεται οποιαδήποτε μετατόπιση εγκεφαλικού παρεγχύματος μέσω της εντομής του σκνιδίου [4, 7]. Ο ανάστροφος διασκνιδιακός εγκολεασμός περιγράφει τη μετατόπιση των περιεχομένων του οπίσθιου κρανιακού βόθρου, δια μέσου του σκνιδίου, προς τον υπερσκνίδιο χώρο [22]. Έχει θεωρηθεί ως το είδος εγκολεασμού του εγκεφάλου με το λιγότερο κατανοητό μηχανισμό [17].

Πίνακας 1. Είδη εγκολεασμού του εγκεφάλου (με συχνότητα εμφάνισης)

α.	Διασκνιδιακός
β.	Δια του ινιακού τρήματος
γ.	Υποδρεπάνιος (υπό του δρεπάνου)
δ.	Κεντρικός
ε.	Ανάστροφος διασκνιδιακός

Πίνακας 2. Αίτια ανάστροφου διασκνιδιακού εγκολεασμού)

α.	Νεοπλάσμα (παρεγκεφαλίδας, στελέχους, αυχενοπρομκικής συμβολής)
β.	Αιμάτωμα (επισκληρίδιο, υποσκληρίδιο, ενδοπαρεγχυματικό)
γ.	Εγκεφαλικό οίδημα
δ.	Υδροκεφαλία
ε.	Μακρόχρονη κοιλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη
στ.	Υποπλασία του σκνιδίου
ζ.	Σύνδρομο Dandy-Walker
η.	Οξεία πυώδης μηνιγγίτιδα

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η ανάλυση της παθολογικής αυτής οντότητας.

Αίτια

Αίτιο αυτής της παθολογικής μετακίνησης εγκεφαλικού παρεγχύματος προς τον υπερσκνίδιο χώρο αποτελεί συνήθως χωροκατακτητική βλάβη που θα παρουσιαστεί στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο [12, 20], η οποία μπορεί να αποτελεί και μετεγχειρητική επιπλοκή [9, 11, 17, 18]. Νεοπλάσματα της παρεγκεφαλίδας, του εγκεφαλικού στελέχους [7] ή της αυχενοπρομκικής συμβολής [17] αποτελούν συνήθη αίτια [22]. Επιπλέον, αιματώματα (επισκληρίδια, υποσκληρίδια, ενδοπαρεγχυματικά) στην περιοχή του οπίσθιου κρανιακού βόθρου μπορεί να ασκήσουν πίεση στις δομές αυτές, με αποτέλεσμα την ανάστροφη δια του σκνιδίου μετακίνησή τους [5, 7, 22]. Έχουν επίσης περιγραφεί ως αίτια το εγκεφαλικό οίδημα [2, 4, 9, 13, 16] και η υδροκεφαλία [4, 6, 8, 9, 16], πρωτογενώς ή ως μετεγχειρητικές επιπλοκές [2, 19], όπως επίσης και σε πιο σπάνιες περιπτώσεις η μακρόχρονη κοιλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού, η υποπλασία του σκνιδίου [16], το σύνδρομο Dandy-Walker [14, 17] και η οξεία πυώδης μηνιγγίτιδα, ιδίως σε νεογνά [4]. Τα αίτια του ανάστροφου διασκνιδιακού εγκολεασμού συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα του ανάστροφου διασκνιδιακού εγκολεασμού αποτελείται από σημεία και συμπτώματα συμπίεσης και ενδεχόμενης προς τα άνω μετατόπισης του εγκεφαλικού στελέχους [24]. Η ναυτία και οι έμετοι αποτελούν συχνά συμπτώματα συνήθως λόγω αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης που μπορεί να προηγηθεί του κώματος λόγω εγκολεασμού του εγκεφάλου [6, 7, 22]. Σε κάθε περίπτωση ασθενείς με αρχόμενο διασκνιδιακό εγκολεασμό θα εμφανίσουν διαταραχή του επιπέδου συνείδησης (πτώση βαθμολογίας στην κλίμακα κώματος Γλασκώβης). Κινήσεις αποφθοίωσης ή απεγκεφαλισμού, καρδιοαναπνευστική δυσλειτουργία και εκδήλωση αποφρακτικού υδροκεφάλου μπορεί επίσης να παρατηρηθούν [22]. Επιπλέον σημεία που

υποδεικνύουν αυξημένη ενδοκράνια πίεση αποτελούν η υπέρταση, η βραδυκαρδία και η διαταραχή αναπνοής (τριάδα του Cushing) [1, 10].

Κόρες σε μύση ή καθηλωμένες με κατάργηση του φωτοκινητικού αντανακλαστικού αποτελούν κλινικά ευρήματα ανάστροφου εγχολεασμού που προκαλούνται λόγω πίεσης της γέφυρας, ενώ κόρες σε μυδρίαση ή ανισοκορία υποδεικνύουν πίεση του κοινού κινητικού νεύρου. Κόρες σε μύση με θετικό φωτοκινητικό αντανακλαστικό ή και δυσλειτουργία των πυραμιδικών οδών μπορεί επίσης να παρατηρηθούν σε πίεση της γέφυρας λόγω βλάβης της παρεγκεφαλίδας [1]. Ακόμη, σύνδρομο Parinaud μπορεί να παρουσιαστεί επί ανάστροφου εγχολεασμού, εξαιτίας άμεσης πίεσης του τετραδύμου πετάλλου. Το σύνδρομο Parinaud (με το χαρακτηριστικό σημείο του «δύοντος ηλίου») όπως και η καθηλωμένη μύση θεωρούνται παθολογικά ευρήματα του ανάστροφου διασκηνιδιακού εγχολεασμού [1]. Πίεση του μεσεγκεφάλου μπορεί επίσης να προκαλέσει πάρεση του τροχιλιακού νεύρου.

Απεικονιστικά ευρήματα

Ευρήματα στην αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία (CT) είναι η επείγουσα απεικονιστική μέθοδος εκλογής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του ανάστροφου διασκηνιδιακού εγχολεασμού. Είναι απαραίτητο να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης (με ή χωρίς συνοδά κλινικά ευρήματα) και συνύπαρξη πιθανού αιτίου ανάστροφου διασκηνιδιακού εγχολεασμού [22]. Αρχικά η CT μπορεί να αναδείξει την υποκείμενη παθολογία, όπως μια χωροκατακτητική εξεργασία του οπισθίου κρανιακού βόθρου (νεόπλασμα, αιμάτωμα) ή οίδημα της παρεγκεφαλίδας [12]. Συνήθως παρατηρείται διάταση της τρίτης κοιλίας και των πλαγίων κοιλιών με συνοδό συμπίεση της τέταρτης κοιλίας και εξάθλιψη της αμφιμυνοειδούς δεξαμενής [14]. Αιμορραγία του στελέχους (Duret) μπορεί επίσης να παρατηρηθεί [22].

Περιπτώσεις ανάστροφου εγχολεασμού των χωροκατακτητικών μαζών (π.χ. κύστεων) του οπισθίου βόθρου καθεαυτών έχουν ακόμη περιγραφεί [18], χωρίς συνοδό μετατόπιση εγκεφαλικού παρεγχύματος. Σε περιπτώσεις εγχολεασμού κύστης του οπισθίου βόθρου σε έδαφος συνδρόμου Dandy-Walker [14] ή υποσκληριδίου υγρώματος με επέκταση υπερ- και υποσκηνιδιακά [18], μπορεί επίσης να υπάρχει το σημείο του «σαλιγκαριού» (πίεση του άνω τμήματος της κύστης στην εντομή του σκηνιδίου καθώς διέρχεται προς τα άνω από το στενό αυτό πέρασμα).

Επιπλέον ευρήματα περιλαμβάνουν ανεύρεση δομών της παρεγκεφαλίδας και του στελέχους στον υπερσκηνίδιο χώρο, όπως π.χ. παθολογική μετακίνηση του σκώληκα [7, 13]. Μπορεί, τέλος, να συνυπάρχει και άλλο είδος εγχολεασμού, όπως είναι η μετακίνηση των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας

προς τα κάτω, δια του ινιακού τρήματος [13]. Αξίζει, τέλος, να σημειωθεί και η δυνατότητα χρήσης αξονικής κοιλιογραφίας για τη διάγνωση περιπτώσεων παγίδευσης της τέταρτης κοιλίας (έλλειμμα πλήρωσης της τέταρτης κοιλίας) [4].

Άλλα ευρήματα

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, όταν αυτή δύναται να πραγματοποιηθεί, παρέχει σαφώς περισσότερες ανατομικές λεπτομέρειες στους ασθενείς με ανάστροφο εγχολεασμό. Η είσοδος του υδραγωγού χρησιμοποιείται ως σημείο αναφοράς για την εκτίμηση της προς τα άνω μετατόπισης παρεγχύματος που παρατηρείται στον ανάστροφο εγχολεασμό [15]. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία μπορεί επικουρικά να αναδείξει στοιχεία που συνηγορούν υπέρ του ανάστροφου εγχολεασμού, όπως χαρακτηριστικά η ανάδειξη της άνω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας (ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα) καθώς και αρτηριακών κλάδων του σκώληκα, στον υπερσκηνίδιο χώρο [8, 12].

Διάγνωση

Στη διάγνωση του ανάστροφου διασκηνιδιακού εγχολεασμού συνηγορούν τα σημεία και συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης με ή χωρίς συνοδά οφθαλμολογικά ευρήματα, σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά ευρήματα (στη CT). Η διαφορική διάγνωση της κλινικής εικόνας περιλαμβάνει άλλα αίτια κώματος.

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το αίτιο του εγχολεασμού. Η διασωλήνωση και επείγουσα χειρουργική αποσυμπίεση του οπισθίου βόθρου μπορεί να σώσει τη ζωή των ασθενών [19]. Συνήθως αυτή διενεργείται με ινιακή κρανιεκτομή [4, 8, 19, 22], ενώ σε περίπτωση αιματώματος πραγματοποιείται χειρουργική αφαίρεση αυτού [19]. Οι χειρουργικές τεχνικές που έχουν επίσης περιγραφεί για την αντιμετώπιση ασθενών με αυτό το είδος εγχολεασμού περιλαμβάνουν την 3η κοιλιοστομία [23] και την εξωτερική κοιλιακή παροχέτευση εγκεφαλονωτιαίου υγρού και αφαίρεση αιματώματος σε δεύτερο χρόνο [19]. Συντηρητική αντιμετώπιση με χορήγηση αποιδηματικών φαρμάκων (μαννιτόλη) έχει επίσης αναφερθεί [8]. Η θνητότητα είναι υψηλή και συχνότερη για τους ασθενείς με χειρότερη κλινική εικόνα (κώμα) [19].

Συζήτηση

Ο ανάστροφος διασκηνιδιακός εγχολεασμός είναι μια σπάνια οντότητα, απειλητική για τη ζωή [8]. Ως συνέπεια λίγοι μόνο ειδικοί έχουν εμπειρία στην αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών. Ωστόσο πιθανώς και άλλοι ιατροί εμπλέκονται μερικές φορές στη διαχείρισή

τους. Στην κλινική πράξη η διάγνωση του ανάστροφου εγκολεασμού και η αντιμετώπιση των πασχόντων αποτελεί ιατρική πρόκληση.

Υψηλός δείκτης υποψίας για ανάστροφο εγκολεασμό θα πρέπει να υπάρχει σε ασθενείς με όγκους οπισθίου βόθρου που επιδεινώνονται νευρολογικά. Είναι βασικό να αναγνωριστούν εγκαίρως οι πρώιμες εκδηλώσεις του ανάστροφου διασκηνιδιακού εγκολεασμού και να ληφθούν ταχύτατα όλα τα αναγκαία μέτρα για να αντιστραφεί αυτή η διαδικασία και να διατηρηθεί η βιωσιμότητα του εγκεφάλου [7]. Στενή παρακολούθηση των ασθενών με συχνή νευρολογική εξέταση, μέτρηση ενδοκράνιας πίεσης (σε περιπτώσεις που ενδείκνυται ανάλογα με την υποκείμενη παθολογία) και επείγουσα νευροαπεικόνιση βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση και την επακόλουθη χειρουργική παρέμβαση χωρίς καθυστέρηση. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε να αποφευχθεί η μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη των πασχόντων [11].

Συμπεράσματα

Ο ανάστροφος διασκηνιδιακός εγκολεασμός είναι η μετατόπιση των περιεχομένων του οπισθίου κρανιακού βόθρου, δια μέσου του σκηνιδίου, προς τον υπερσκηνίδιο χώρο. Προκαλείται συνήθως από κάποια χωροκατακτητική βλάβη του οπισθίου κρανιακού βόθρου. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει σημεία και συμπτώματα συμπίεσης του εγκεφαλικού στελέχους με χαρακτηριστικά ευρήματα τη διαταραχή επιπέδου συνείδησης και παθολογικά οφθαλμολογικά σημεία. Η αξονική τομογραφία είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση και μπορεί να αναδείξει και την υποκείμενη παθολογία που προκαλεί τον εγκολεασμό. Η επείγουσα χειρουργική αποσυμπίεση του οπισθίου βόθρου είναι συνήθως η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση. Ωστόσο η θνητότητα είναι υψηλή και εξαρτάται κυρίως από τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας. Η έγκαιρη διάγνωση και η ταχεία αντιμετώπιση των πασχόντων αποτελεί ιατρική πρόκληση. Στην κατεύθυνση αυτή, η συχνή νευρολογική εξέταση (με ή χωρίς μέτρηση ενδοκράνιας πίεσης) και η επείγουσα νευροαπεικόνιση είναι ζωτικής σημασίας. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα των ασθενών.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε θερμά το συνεργάτη Γεώργιο Φραγκιαδάκη για τη συνεισφορά του στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Βιβλιογραφία

- [1] Cuneo R.A., Caronna J.J., Pitts L., Townsend J., Winestock D.P., "Upward transtentorial herniation: seven cases and a literature review", Arch

Neurol 36(10):618-23, 1979.

- [2] Ogiwara H., Dipatri A.J. Jr., Bowman R.M., Tomita T., Alden T.D., "Diffuse postoperative cerebellar swelling in medulloblastoma: report of two cases", Childs Nerv Syst 27(5):743-7, 2011.
- [3] El-Gaidi M.A., El-Nasr A.H., Eissa E.M., "Infratentorial complications following preresection CSF diversion in children with posterior fossa tumors", J Neurosurg Pediatr 15(1):4-11, 2015.
- [4] Fisher C.M., "Brain herniation: a revision of classical concepts", Can J Neurol Sci 22(2):83-91, 1995.
- [5] Gay C.T., Kagan-Hallet K.S., "Rostral transtentorial herniation", J Child Neurol 7(4):392-4, 1992.
- [6] Ito J., Yamazaki Y., Honda H., Ishikawa H., Ueki K., "Angiographic appearance of a huge retrocerebellar arachnoid cyst in an infant", Neuroradiology 13(2):115-9, 1977.
- [7] Yadav G., Sisodia R., Khuba S., Mishra L., "Anesthetic management of a case of transtentorial upward herniation: An uncommon emergency situation", J Anaesthesiol Clin Pharmacol 28(3):413-5, 2012.
- [8] McDougall C.M., Jack A., Raymond J., Bojanowski M.W., Darsaut T.E., "Angiographic demonstration of upward transtentorial herniation", Can J Neurol Sci 41(1):82-3, 2014.
- [9] Mehta V., Bakhsheshian J., Dorafshar A.H., Ahn E.S., "Upward transtentorial herniation following frontoorbital advancement for syndromic craniosynostosis: case report", Neurosurg Focus 38(5):E8, 2015.
- [10] Nagao S., Roccaforte P., Moody R.A., "Acute intracranial hypertension and auditory brainstem responses. Part 3: The effects of posterior fossa mass lesions on brain-stem function", J Neurosurg 52(3):351-81980.
- [11] Ogiwara H., Dipatri A.J. Jr., Bowman R.M., Tomita T., Alden T.D., "Diffuse postoperative cerebellar swelling in medulloblastoma: report of two cases", Childs Nerv Syst 27(5):743-7, 2011.
- [12] Osborn A.G., Heaston D.K., Wing S.D., "Diagnosis of ascending transtentorial herniation by cranial computed tomography", AJR Am J Roentgenol 130(4):755-60, 1978.
- [13] Roulet Perez E., Maeder P., Cotting J., Eskenazy-Cottier A.C., Deonna T., "Acute fatal parainfectious cerebellar swelling in two children. A rare or an overlooked situation?", Neuropediatrics 24(6):346-51, 1993.
- [14] Pillay P., Barnett G.H., Lanzeiri C., Cruse R., "Dandy-Walker cyst upward herniation: the role of magnetic resonance imaging and double shunts", Pediatr Neurosci 15(2):74-8; discussion 78-9, 1989.

- [15] Reich J.B., Sierra J., Camp W., Zanzonico P., Deck M.D., Plum F., "Magnetic resonance imaging measurements and clinical changes accompanying transtentorial and foramen magnum brain herniation", *Ann Neurol* 33(2):159-70, 1993.
- [16] Schmitt H.P., Waidelich W., Harms E., Ule G., "Partial transtentorial displacement of the cerebellum and the brain stem in hydrocephalus-a primary condition or a result of treatment?", *Acta Neurochir [Wien]* 33(3-4):151-65, 1976.
- [17] Spiegelmann R., Hadani M., Ram Z., Faibel M., Shacked I., "Upward transtentorial herniation: a complication of postoperative edema at the cervicomedullary junction", *Neurosurgery* 24(2):284-8, 1989.
- [18] Suzuki F., Kitagawa T., Takagi K., Nozaki K., "Subacute subdural hygroma and presyrinx formation after foramen magnum decompression with duraplasty for Chiari type 1 malformation", *Neurol Med Chir [Tokyo]* 51(5):389-93, 2011.
- [19] Waidhauser E., Hamburger C., Marguth F., "Neurosurgical management of cerebellar hemorrhage", *Neurosurg Rev* 13(3):211-7, 1990.
- [20] Yang I., Sughrue M.E., Rutkowski M.J., Kaur R., Ivan M.E., Aranda D., et al, "Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies" *Neurosurg Focus* 28(4):E5, 2010.
- [21] Paulsen F., Waschke J., "Sobotta Atlas of Human Anatomy, General Anatomy and Musculoskeletal System", 15th Edition, Elsevier GmbH (Urban & Fischer Verlag), Munich, 2011.
- [22] Knight J., Rayi A., "Transtentorial Herniation", In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island [FL]: StatPearls Publishing, 2021.
- [23] Moscardini-Martelli J., Ponce-Gomez J.A., Alcocer-Barradas V., Romano-Feinholz S., Padilla-Quiroz P., Zazueta M.O., Ortega-Porcayo L.A., "Upward transtentorial herniation: A new role for endoscopic third ventriculostomy", *Surg Neurol Int* 12:334, 2021.
- [24] Lindsay K.W., Bone I., Fuller G., "Neurology and Neurosurgery Illustrated" 5th Edition, Elsevier Ltd (Churchill - Livingstone), London, 2010.

ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΑΝΩΔΥΝΗ «ΠΤΩΣΗ ΠΟΔΙΟΥ» ΩΣ ΑΡΧΙΚΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ GRAVIS ΚΑΙ ΘΥΜΩΜΑ.

Επαμεινώνδας Τσίγκας

Νευρολόγος, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Στην αναφορά μας αυτή παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός ασθενούς με ετερόπλευρη ανώδυνη «πτώση ποδιού» ως το μοναδικό αρχικό σύμπτωμα κατά την προσέλευση στον νευρολόγο, το οποίο χρονολογείται από διμήνου περίπου. Η αναφορά στη συνέχεια νέας συμπτωματολογίας η οποία παρουσίαζε έξαρση και χειροτέρευε σε θερμό περιβάλλον (ήπια αδυναμία, αίσθημα κόπωσης και ανώδυνη χωλότητα των μαστήρων με δυσκολία στην μάσηση τροφής και δυσarthρία κατά τη διάρκεια των γευμάτων), ήταν τα σημεία που οδήγησαν στην διερεύνηση και τεκμηρίωση της διάγνωσης της Βαριάς Μυασθένειας. Σε έλεγχο με CT στη συνέχεια καταδείχθηκε και η συνύπαρξη όγκου του μεσοθωρακίου (θύμωμα).

Λέξεις-κλειδιά: περιφερική πάρεση, ετερόπλευρη πτώση ποδιού, Βαριά Μυασθένεια, Θύμωμα, διαλείπουσα χωλότητα γνάθου

ISOLATED UNILATERAL NONPAINFUL FOOT DROP AS A PRIMARY SYMPTOM IN A PATIENT WITH UNDIAGNOSED MYASTHENIA GRAVIS AND THYMOMA.

Epaminondas Tsigkas

Thessaloniki, Greece

Summary

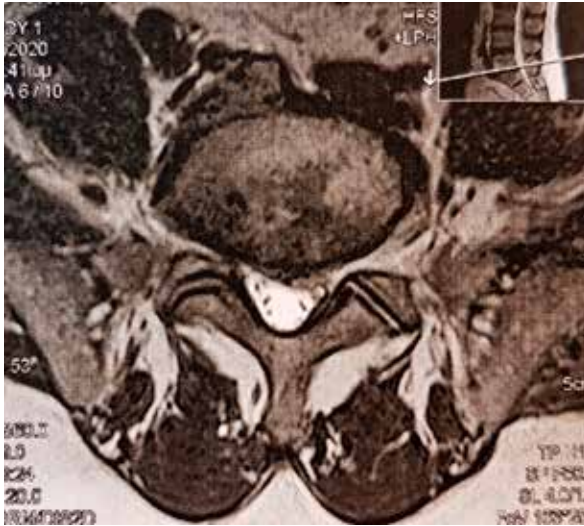
In this report we discuss a patient's case with unilateral nonpainful foot drop as the only primary symptom (lasting approximately two months) upon visiting the neurologist. The reporting later of new symptoms which appeared and were exacerbated under warm conditions (mild weakness, fatigue and nonpainful masseter muscle's claudication that exacerbated difficulty in chewing food and dysarthria), were the signs that led to this diagnosis of Myasthenia Gravis. A mid-thoracic tumor (thymoma) was also discovered following a CT scan.

Key words: distal paresis, unilateral foot drop, Myasthenia Gravis, Thymoma, jaw claudication.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ανδρας ηλικίας 57 ετών, χειριστής μηχανήματος σε έργα οδοποιίας. Σχετικά υπέρβαρος, αρκετά μυώδης. Αναφέρει μικρή καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ. Πριν από είκοσι περίπου μέρες, ο ασθενής είχε απευθυνθεί σε Ορθοπαιδικό για δυσκολία στη βάρδια (μυϊκή αδυναμία. «πτώση» του αριστερού ποδιού) που εγκαταστάθηκε υποξέως, χωρίς πόνο ή άλλες αισθητικές διαταραχές. Κατά τον νευροαπεικονιστικό έλεγχο που έγινε τότε διαπιστώθηκε ευμεγέθης κεντρικοπλάγια αριστερά κήλη του ΜΣΔ με έντονα πιεστικά φαινόμενα επί των Ο5, Ι1 ριζών άμφω (κυρίως όμως Ι1 και με έμφαση αριστερά).

Από το ιστορικό αναφέρθηκε εγκατάσταση παρόμοιας κλινικής εικόνας και προ 5ετίας, ύστερα από επίμονη οσφυοϊσχιαλγία. Ο ασθενής είχε αποταμωθεί και πάλι σε Ορθοπεδικό. Ύστερα από έλεγχο της ΟΜΣΣ με MRI του προτάθηκε τότε συντηρητική αντιμετώπιση. Υπήρξε σταδιακή ύφεση της κλινικής συμπτωματολογίας και βελτίωση της κινητικής αδυναμίας. Κατά το διάστημα μέχρι σήμερα ήταν ελεύ-



Εικ. 1. MRI ΟΜΣΣ. Απεικόνιση κεντρικοπλάγιας ΚΜΣΔ (Ο511) αριστερά.

θερος συμπτωμάτων. Τα τωρινά νευροαπεικονιστικά ευρήματα είχαν, συγκριτικά με την προ πενταετίας MRI ΟΜΣΣ, ελάχιστα διαφοροποιηθεί-επιδεινωθεί. Κατά την πρώτη νευρολογική εκτίμηση ο ασθενής δεν ανέφερε πόνο, μούδιασμα, κράμπες ή δεσμιδώσεις, κυστικές διαταραχές, απώλεια βάρους, διαταραχή της όρεξης ή δυσκαταποσία. Κλινικά παρουσίαζε αδυναμία σε εκτεινόντες και καμπήρες του αριστερού ποδιού (αδυναμία να στηριχτεί ή να βαδίσει στη μύτη ή την πτέρνα του αριστερού ποδιού ενώ υπερνικούσε οριακά μέτρια αντίσταση τόσο κατά την πελματιαία όσο και κατά την ραχιαία κάμψη του ποδιού). Υπήρχε υπαισθησία στην κατανομή της αριστερής I1 κυρίως ρίζας, ενώ τα επιγονάτια τενόντια παράγονταν συμμετρικά ζωηρότερα σε σχέση με τα τενόντια των άνω άκρων. Δεν διαπιστώθηκαν δεσμιδώσεις ή πυραμιδική σημειολογία και δεν υπήρχαν μυϊκές ατροφίες. Από τον νευροφυσιολογικό έλεγχο προέκυψαν: Ήπια αμφοτερόπλευρη πιεστική προσβολή του μέσου νεύρου στον καρπό, οξεία ενεργός προσβολή της I1 και I2 ρίζας αριστερά και ήπια προσβολή του αριστερού περονιαίου νεύρου στην κεφαλή της περόνης. Ευρήματα συμβατά με προσβολή στο επίπεδο των προσθίων κεράτων του ΝΜ δεν προέκυψαν. Δόθηκε η οδηγία στον ασθενή να εκτιμηθεί και από νευροχειρουργό. Ύστερα από έλεγχο με MRI εγκεφάλου, αχενικής και θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κρίθηκε ότι δεν υπήρχε ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης.

Στον ασθενή χορηγήθηκε αναρρωτική άδεια ενός μηνός και δόθηκε η οδηγία να επανέλθει μετά τη λήξη της για επανεξέταση ή εκτάκτως σε αλλαγή της κλινικής συμπτωματολογίας. Από τηλεφωνική επικοινωνία στο ενδιαμέσο διάστημα, δόθηκε η πληροφορία ότι ο ασθενής συνέχιζε να πηγαίνει κανονικά στην εργασία του, επειδή «στον εξωτερικό χώρο ένιωθε καλύτερα». Επίσης ανέφερε ότι κατά την επιστροφή του στο σπίτι παρουσίαζε μεγαλύτερη κόπωση, ενώ κατά την ώρα του κύριου γεύματος είχε δυσκολία στη μάσηση, ιδίως των σκληρών και στερεών τροφών, πράγμα που τον υποχρέωνε σε μικρά διαλείμματα κατά την διαδικασία. Το σύμπτωμα συνόδευε ήπια δυσαρθρία η οποία παρέμενε για μερικά λεπτά μετά τη διακοπή τη μάσησης. Η κατάποση παρέμενε ανεπηρέαστη. Τα παραπάνω αποδίδονταν από τον ασθενή και τους οικείους του σε χρόνια οδοντιατρικά προβλήματα, η αντιμετώπιση των οποίων είχε προς το παρόν αναβληθεί. Κατά την επίσκεψη που πραγματοποιήθηκε σχεδόν δύο μήνες αργότερα, έγινε σαφές ότι η πολύωρη καθιστική εργασία (στη θέση του χειριστή μηχανήματος) σε εξωτερικό και ψυχρό περιβάλλον «βοηθούσε» τον ασθενή, ενώ καθώς εκείνος επέστρεφε στο ζεστό περιβάλλον του σπιτιού αυτά «χειροτέρευαν». Η δυσκολία στη μάσηση και η επακόλουθη δυσαρθρία έμοιαζαν τυπικά με (ανώδυνη) «διαλείπουσα χωλότητα της γνάθου» (*jaw claudication*). Κατά την λεπτομερή νευρολογική εξέταση η μυϊκή αδυναμία στην κατανομή των I1 και I2 ριζών αριστερά παρέμενε αμετάβλητη, δεν υπήρχε διπλωπία ή βλεφαρόπτωση (και δεν προκαλούνταν επίσης ύστερα από ικανή κόπωση των σφικτήρων του ματιού ή των οθαλμοκινητικών μυών). Διαταραχή από τους αναπνευστικούς μυς δεν διαπιστώθηκε. Υπήρχε μέτρια κεντρομελική αδυναμία σε μυς του τραχήλου (στα 4/5 της κλίμακας μ. ισχύος) και τετρακεφάλων άμφω (επίσης στα 4/5). Ο ασθενής παραπέμφθηκε για έλεγχο ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων Ακετυλοχολίνης, ενώ του χορηγήθηκε Πυριδοστιγμίνη σε δόση αυξανόμενη στα 60mg τρεις φορές ημερησίως (διάγνωση «δια των ωφελούντων»). Το αποτέλεσμα της εξέτασης ήταν ισχυρά θετικό (τίτλος αντισωμάτων 9.5 mmol/L) ενώ από την πρώτη εβδομάδα με την αγωγή ο ασθενής ανέφερε σημαντική κλινική βελτίωση, ελάττωση της κόπωσης, υποχώρηση της αδυναμίας των περιφερικών μυών, βελτίωση της βάρδισης και εξαίρεση των φαινομένων κατά τη μάσηση της τροφής. Ο έλεγχος με αξονική τομογραφία θώρακος αποκάλυψε λοβωτό μόρφωμα συμπαγούς υφής με διαστάσεις 5,2X1,8 εκ. στο πρόσθιο μεσοθωράκιο δεξιά και σε επαφή με την ανιούσα αορτή (εξεργασία συμβατή με θύμωμα). Τέθηκε η διάγνωση της Βαριάς Μυασθένειας (BM) με κλινική ταξινόμηση ως Class IIa (σύμφωνα με τα κριτήρια MGFA). Στον ασθενή δόθηκε η οδηγία για θωρακοχειρουργική αντιμετώπιση (εξαίρεση) του θυμώματος

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επίπτωση της BM στις ΗΠΑ υπολογίζεται μεταξύ 14-20 ανά 100.000 του γενικού πληθυσμού. Δίκαια η νόσος έχει χαρακτηριστεί από τους κλινικούς γιατρούς ως «ο μέγας μιμητής» (*the great imitator*). Μπορεί να υποδυθεί μιτοχονδριακή νόσο, προσβολή των προσθίων κεράτων, πολυμυοσίτιδα ή άηλες μυοπάθειες, παρέσεις κρανιακών νεύρων ή παθήσεις του εγκεφαλικού στελέχους. Οι ασθενείς με BM κατά κανόνα προσέρχονται στον γιατρό για εντοπισμένη μυική αδυναμία και σπάνια για γενικευμένη εξασθένιση-μυική αδυναμία. Οφθαλμικές διαταραχές όπως *βλεφαρόπτωση* ή *διπλωπία* αφορούν τα 2/3 των ασθενών με την συμπτωματολογία αυτήν να υφίσταται για δυο χρόνια στις περισσότερες των περιπτώσεων. Το 1/6 των ασθενών προσέρχονται με αρχικό σύμπτωμα δυσκολία στη μάσηση σκληρών τροφών, *δυσκαταποσία* ή *δυσαρθρία*. Με ένα καλά στοχευμένο ερωτηματολόγιο μπορεί να διαπιστωθεί ότι σύνδρομο



Εικ.2. CT θώρακος. Ανάδειξη συνύπαρξης θυμώματος (βέλη).

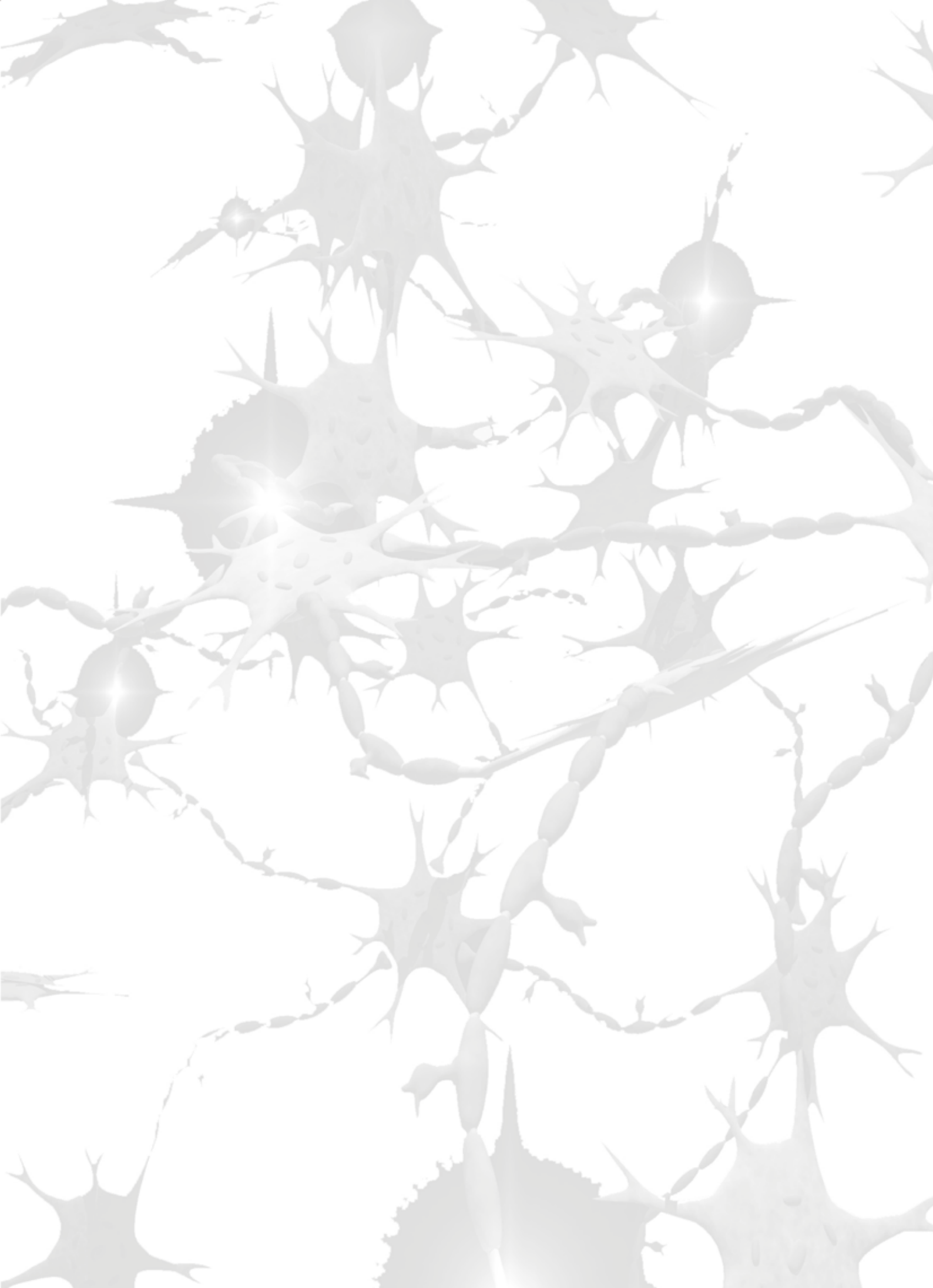
κόπωσης (*fatigue*) συνοδεύει συχνά. *Προσβολή των αναπνευστικών μυών, ορθόπνοια και εξασθένιση της φωνήσης* παρατηρείται σε προχωρημένα στάδια της νόσου και σπανιότατα ως αρχικό σύμπτωμα. Μόνο στο 10% παρατηρείται *εντοπισμένη μυική αδυναμία των άκρων*. Όταν υπάρχει γενικευμένη νόσος η μυική αδυναμία είναι κεντρομελικού τύπου, ενώ η προσβολή περιφερικών μυών είναι ασυνήθιστη. Έχουν σπάνια αναφερθεί (άτυπες) μεμονωμένες τέτοιες περιπτώσεις (πχ αμφοτερόπλευρη πτώση ποδιού) σε ασθενείς με BM. Χαρακτηριστικά, η αδυναμία παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας (καλύτερα το πρωί, χειρότερα το απόγευμα) και επιδεινώνεται με την επίμονη ή στερεότυπη καταπόνηση μυικών ομάδων. Το 10-20% των ασθενών με βαριά Μυασθένεια έχουν και όγκο του θύμου (θύμωμα).

Στο περιστατικό που παρουσιάζεται εδώ, [1] η μεν

περιφερική (και παραπληντικά) προβαλλόμενη εκ μέρους του ασθενούς μυική αδυναμία επικαθόταν σε χρόνιο πρόβλημα του περιφερικού νευρικού συστήματος, όπου η αντιρροπούμενη ετερόπλευρη αδυναμία των περιφερικών μυικών ομάδων, με εννεύρωση από τις I1,I2 ρίζες, «κατέρρευσε» με την εκδήλωση της BM. [2] Η θερμοκρασία έχει συζητηθεί ως παράγοντας που επηρεάζει την νευρομυϊκή σύναψη καθώς επιδεινώνει (υψηλή θερμοκρασία) ή βελτιώνει (χαμηλή θερμοκρασία) τα συμπτώματα της BM (*thermal test, ice-pack test*). Στον συγκεκριμένο ασθενή η επιλογή του να συνεχίσει να εργάζεται, παρά την αντίθετη ιατρική οδηγία, μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η εργασία του κατά τους χειμερινούς μήνες σε εξωτερικό χώρο βελτίωνε την κατάστασή του, ενώ αντίθετα, η υψηλή θερμοκρασία το καλοκαίρι την είχε επιδεινώσει, γεγονός που στάθηκε και η αφορμή να αναζητήσει τη συνδρομή γιατρού. [3] Τα συμπτώματα κατά την διάρκεια των κύριων γευμάτων κατεύθυναν στην κλινική διάγνωση. Στο ερωτηματολόγιο του κλινικού νευρολόγου επίμονα θα πρέπει να αναζητείται η κόπωση των μαστήρων και η δυσαρθρία την ώρα του φαγητού και η συσχέτισή τους με το είδος των τροφών (επιδείνωση με τις σκληρές τροφές). Δεν θα πρέπει να παραβλέπονται παρόμοιες πληροφορίες, όταν επικοινωνούνται στον γιατρό τόσο από τον ίδιο τον ασθενή όσο και από το περιβάλλον του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] 1. Linton C. Hopkins, MD, Clinical features of Myasthenia Gravis, *Neurologic Clinics*, in: Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes, Guest editor: Donald B. Saunders, May 1994, pp 243-261.
- [2] 2. R. Gilad, M. Sadeh, Bilateral foot drop as a manifestation of Myasthenia Gravis, *J Clin Neuromuscul Dis*, 2000 Sep;2(1):23
- [3] 3. Carmelo Rodolico, Daniela Parisi, Simona Portaro, Fiammetta Biasini, Stefano Sinicropi, Annamaria Ciranni et al, Myasthenia Gravis: Unusual Presentations and Diagnostic Pitfalls, *J Neuromuscul Dis*. 2016 Aug 30;3(3):413-418.
- [4] 4. James F. Howard, Jr., M.D., Clinical Overview of MG, on Myasthenia Gravis Foundation of America's site <https://myasthenia.org/Professionals/Clinical-Overview-of-MG> (2015).



δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2023

- ❖ **17-18 Μαρτίου 2023: Link III International Neurovascular Course, Αθήνα**
- ❖ **31 Μαρτίου-1 Απριλίου 2023: Διημερίδα ΕΝΕ «Νοσήματα Κινητικού Νευρώνα, Αθήνα**
- ❖ **8 Απριλίου 2023: Ημερίδα «Γνωστική Έκπτωση και Επιληψία, Αθήνα**
- ❖ **28-29 Απριλίου 2023: Διημερίδα σε συνεργασία ΕΝΕ και ΕΛΛαΝα «Θεραπείες κατευθυνόμενες έναντι των Β ηεμφοκυττάρων σε νευρολογικά νοσήματα», Θεσσαλονίκη**
- ❖ **20 Μαΐου 2023: Webinar ΕΝΕ “Ταχύτητες αγωγής στη διερεύνηση παθήσεων των περιφερικών νεύρων: εφαρμογές, δυνατότητες και αδυναμίες»**
- ❖ **24-26 Μαΐου 2023: 9th European Stroke Organization Conference, Munich Germany.**
- ❖ **15-18 Ιουνίου 2023: 34ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Αθήνα**
- ❖ **1-4 Ιουλίου 2023: 9th EAN Congress 2023, Budapest**
- ❖ **29 Σεπτεμβρίου-1 Οκτωβρίου 2023: 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Αθήνα**
- ❖ **15-19 Οκτωβρίου 2023: XXVI World Congress of Neurology, Montreal**
- ❖ **23-26 Νοεμβρίου 2023: 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη**
- ❖ **14-17 Δεκεμβρίου 2023: 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας, Θεσσαλονίκη**

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 συνηποβάλλεται).
- 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)