

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΛΚΜΑΝΟΣ 10, 115 28, ΑΘΗΝΑ
ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 815/94 ΚΕΜΠ ΚΡ.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ



HELLENIC
NEUROLOGICAL
SOCIETY

www.enee.gr

ISSN: 2732-9100

Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY

Τόμος 32 - Τεύχος

4

Vol. 32 - Issue

4

ΑΡΘΡΑ / ARTICLES

- ΝΕΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΑΚΟΥΑΠΟΡΙΝΗΣ-4: ΚΕΙΜΕΝΟ ΘΕΣΕΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ / NEW PROPHYLACTIC TREATMENTS FOR NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER WITH AQUAPORIN-4 ANTIBODIES: A POSITION PAPER OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
- EEG-IMAGING CORRELATION OF EPILEPSIA PARTIALIS CONTINUA IN A PATIENT WITH POSSIBLE NEUROSARCOIDOSIS
- ΟΙ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΣΚΟΠΙΑ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ / CEREBELLAR ATAXIAS FROM NEUROCOGNITIVE AND PSYCHIATRIC PERSPECTIVE. CLINICAL CLASSIFICATION AND THERAPEUTIC APPROACH

Ιούλιος - Αύγουστος 2023 / July - August 2023

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 32, Τεύχος 4, Ιούλιος-Αύγουστος 2023

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αθκμάνος 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. Ρούντολη
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Σ. Γιαννόπουλος
Ι. Ελλούλη
Κ. Κυλλιντηρέας
Τ. Ντόσκας

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Παρασκευάς, Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος, Γ. Παρασκευάς, Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιώτης
Γ. Δερετζή
Τ. Ντόσκας
Γ. Ρούντολη

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 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.lyhnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ 5

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (EDITORIAL BOARD) 6

ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

▲ ΝΕΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΑΚΟΥΑΠΟΡΙΝΗΣ-4: ΚΕΙΜΕΝΟ ΘΕΣΕΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιωάννης Τζάρτος, Δημήτριος Τζανετάκος, Χρήστος Μπακιρτζής, Μαρίνα Μποζίκη, Γεωργία Δερετζή, Σωτήριος Γιαννόπουλος, Ευθύμιος Δαρδιώτης, Μαρία-Ελευθερία Ευαγγελιοπούλου, Πάνος Σταθόπουλος, Βασίλειος Μαστοροδήμος, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης, Κωνσταντίνος Κυλλιντηρέας, Συγκλητή-Εριέττα Πεηίδου, Γεώργιος Τσιβγούλης, Ιωάννης Ηλιόπουλος, Νικόλαος Γρηγοριάδης

18

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

▲ EEG-IMAGING CORRELATION OF EPILEPSIA PARTIALIS CONTINUA IN A PATIENT WITH POSSIBLE NEUROSARCOIDOSIS

Afrantou Theodora, Parissis Dimitrios, Ioannidis Serafeim, Grigoriadis Nikolaos, Ioannidis Panagiotis*

31

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

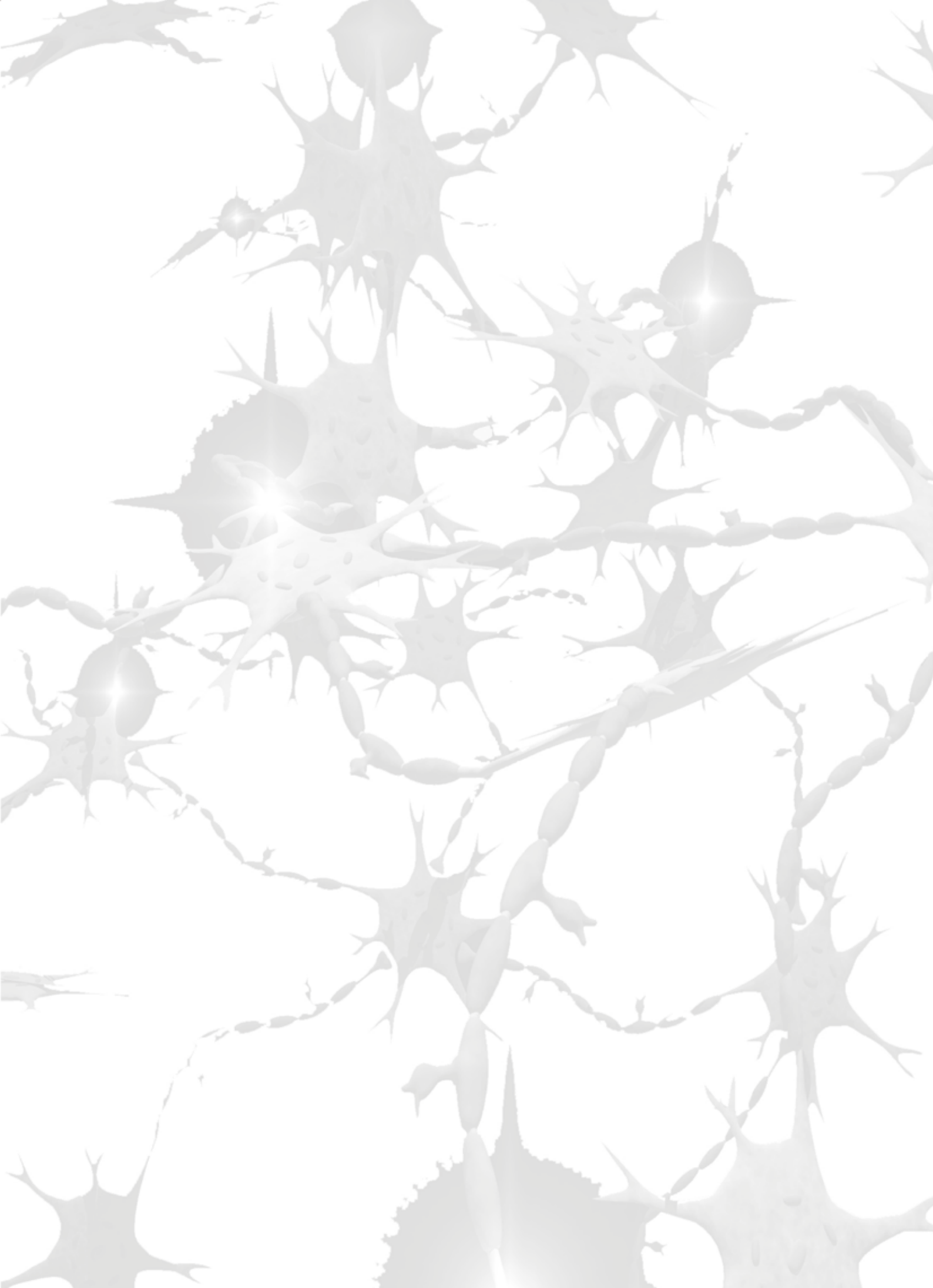
▲ ΟΙ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΣΚΟΠΙΑ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Χρίστος Χ. Λιάπης

34

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

49



Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

Volume 32:4 July-August 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: K. Voumvourakis
S. Giannopoulos
I. Elloul
K. Kilintireas
T. Doskas

EDITOR IN CHIEF

G. Paraskevas, G. Tsivgoulis

EDITORS

S. Giannopoulos, G. Paraskevas, G. Tsivgoulis

ASSOCIATE EDITORS

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

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

WED-EDITION

HNS secretariat

OWNER

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

PRINTED EDITION AND PDFs

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

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

EDITORIAL

5

EDITORIAL BOARD

6

CONSENSUS DOCUMENT

▲ NEW PROPHYLACTIC TREATMENTS FOR NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER WITH AQUAPORIN-4 ANTIBODIES: A POSITION PAPER OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY

John Tzartos, Dimitrios Tzanetakos, Christos Bakirtzis, Marina Boziki, Georgia Deretzi, Sotirios Giannopoulos, Efthimios Dardiotis, Maria-Elephtheria Evangelopoulos, Panos Stathopoulos, Vasileios Mastorodemos, Konstantinos Voumvourakis, Constantinos Kylintireas, Sygkliti-Henrietta Pelidou, Georgios Tsivgoulis, Ioannis Iliopoulos, Nikolaos Grigoriadis.

18

CASE REPORT

▲ EEG-IMAGING CORRELATION OF EPILEPSIA PARTIALIS CONTINUA IN A PATIENT WITH POSSIBLE NEUROSARCOIDOSIS

Afrantou Theodora, Parisis Dimitrios, Ioannidis Serafeim, Grigoriadis Nikolaos, Ioannidis Panagiotis*

31

REVIEW

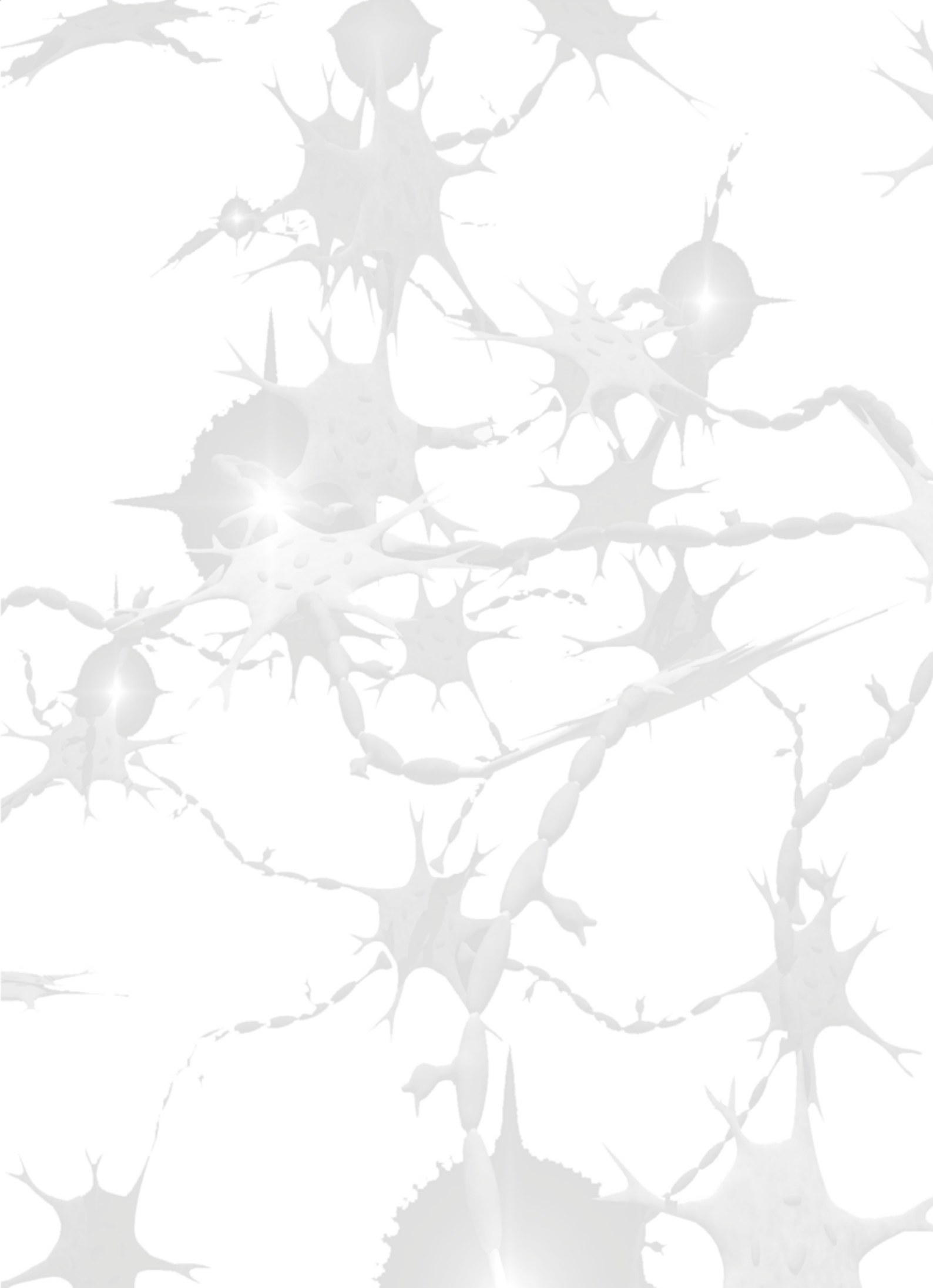
▲ CEREBELLAR ATAXIAS FROM NEUROCOGNITIVE AND PSYCHIATRIC PERSPECTIVE. CLINICAL CLASSIFICATION AND THERAPEUTIC APPROACH

Christos Ch. Liapis, MD, MSc, PhD

34

NEWS

49



We are pleased to announce the new issue of the journal "Archives of Clinical Neurology". In this issue, a total of three manuscripts are included: one Consensus Document, one Review and one Case Report. As such the present issue offers diagnostic, clinical and treatment considerations, covering the most recent advancements in a wide spectrum of neurology.

The Consensus Document by Tzartos et al., represents a position paper of the Hellenic Neurological Society regarding the new prophylactic treatments for neuromyelitis optica spectrum (NMOSD) disorder with aquaporin-4 (AQP4) antibodies. The current paper covers the need that arose by the recent approval of four new monoclonal antibodies, namely the eculizumab, the satralizumab, the inebilizumab, and the ravulizumab for the AQP4-IgG seropositive NMOSD patients. This manuscript is of great importance as it presents up-to-date recommendations for individualized therapeutic approach in these patients. Moreover, pathophysiology, diagnosis and off-label treatments for NMOSD are also summarized.

In the Review entitled "Cerebellar ataxias from neurocognitive and psychiatric perspective. clinical classification and therapeutic approach" by Liapis, it is discussed the cognitive and affective disorders in patients with cerebellar ataxia. A useful classification of this symptomatology in correlation with motor function, neuropathological findings, disease progression is also described in depth. Moreover, the author describes in great detail possible therapeutic intervention for these disorders.

Afrantou et al., reports an interesting Case of a possible neurosarcoidosis presenting as epilepsy partialis continua (EPC), with a full correlation of clinical and laboratory (imaging and encephalographic) features.

We believe that this Issue covers a wide landscape of the clinical neurology and it also summarizes recent advancements in the field. Moreover, we hope that future studies on the diagnostic and therapeutic approaches of neurological disorders will attempt to shed light on novel strategies for more personalized management of patients. Finally, we would like to express our gratitude to all authors who have contributed to this Issue with their research findings.

Efthimios Dardiotis MD, PhD

Associate Professor of Neurology

Department of Neurology, University of Thessaly, Larissa, Greece

Συντακτική Ομάδα (Editorial Board)

Διευθυντές Σύνταξης

- Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
 Γ. Παρασκευάς, 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)
 Τ. Ντόσκας (Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα)
 Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Συντακτική Επιτροπή:

Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

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

Αγγειακά Εγκεφαλικά Νοσήματα

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

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

Παιδονευρολογία

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

Κλινική Νευροφυσιολογία

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

Ανοια

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

Επιδημία

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

Κεφαλαλγία

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

Ιστορία της Νευρολογίας

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

Επεμβατική Νευρολογία

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

Κινητικές Διαταραχές

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

Νευρογενετική

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

Νευροανοσολογία

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

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

Νευροεντατική

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

Εκπαίδευση στη Νευρολογία

1. Θ. Αβραμίδης (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα)
2. Κ. Βαδικολίας (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. Κυήλητρίας (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. Παρίσις (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. Δελατόγλας (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. Συγγελάκης (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. Αρτέμης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Κ. Βαδικόγλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
5. Ν. Βλαΐκίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
7. Ι. Ηλιόπουλος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
8. Θ. Καραπαναγιωτίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
9. Α. Κατσάνος (McMaster University, Hamilton, Canada)
10. Σ. Κόλληας (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
11. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
12. Β. Λιούτας (Harvard University, Boston, USA)
13. Π. Μήτσιας (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
14. Μ. Πολίτης (University of Exeter, UK)
15. Θ. Τέγος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
16. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
17. Α. Χαριτάνη-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. Μπανάκης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
4. Αικ. Τερζούδη (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

Διεθνής Εκπροσώπηση

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

Editorial Board

Editors In Chief

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

Paraskevas G. , National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

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

Associate Editors

Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)

Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)

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

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. Tsigoulis 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. Tsigoulis 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. Tsvigoulis 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. Vlaikidis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

Pain

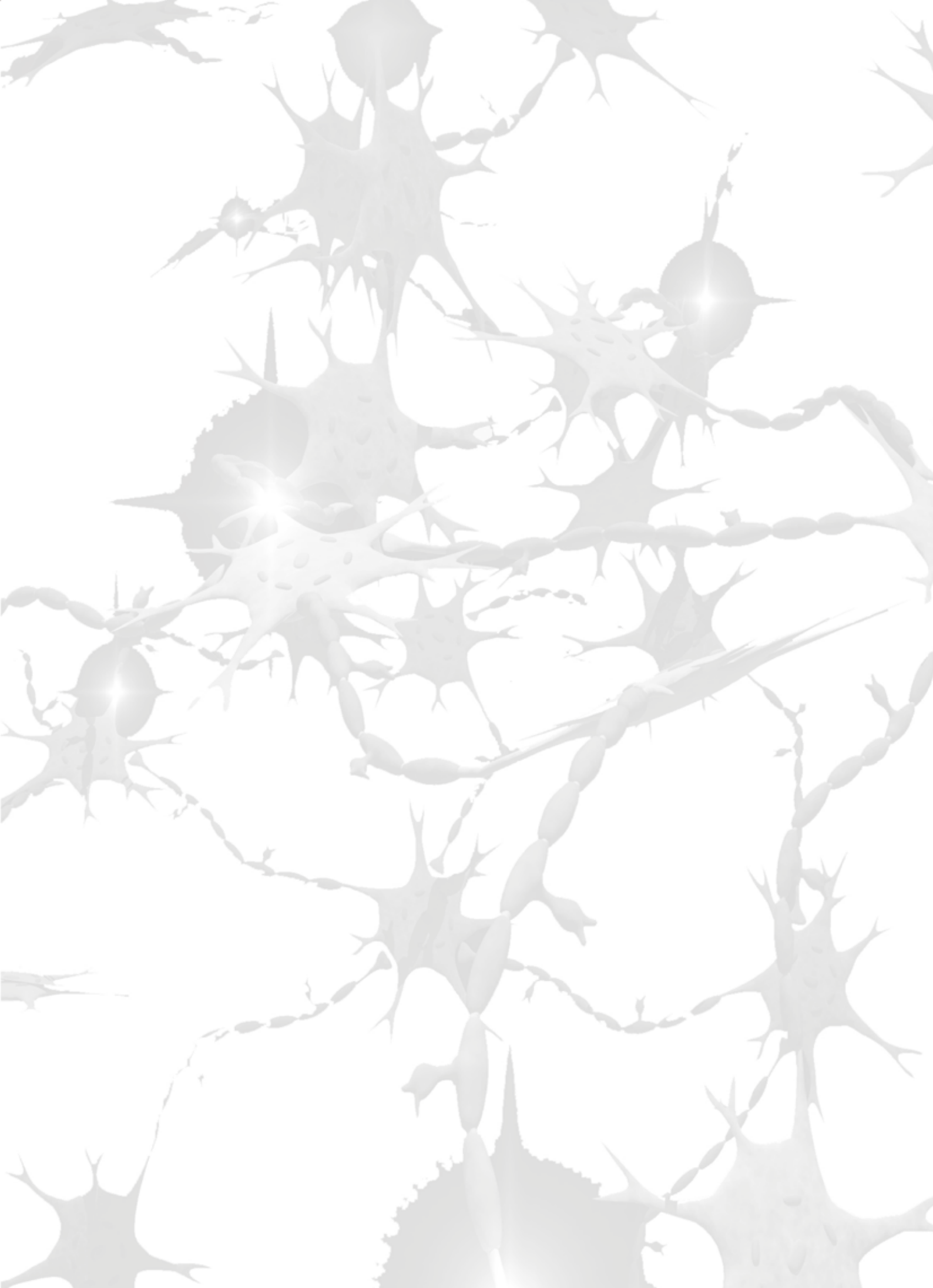
1. Paladini A. (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G. (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

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
συνέχεια
βιβλία

Άρθρα...

νευρολογικά

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

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

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

ενημέρωση

ΝΕΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΑΚΟΥΑΠΟΡΙΝΗΣ-4: ΚΕΙΜΕΝΟ ΘΕΣΕΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιωάννης Τζάρτος¹, Δημήτριος Τζανετάκος¹, Χρήστος Μπακιρτζής², Μαρίνα Μποζίκη², Γεωργία Δερετζή³, Σωτήριος Γιαννόπουλος¹, Ευθύμιος Δαρδιάτης⁴, Μαρία-Ελευθερία Ευαγγελιοπούλου⁵, Πάνος Σταθόπουλος⁵, Βασίλειος Μαστοροδήμος⁶, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης^{1,7}, Κωνσταντίνος Κυήντηρέας^{5,8}, Συγκλητή-Εριέττα Περίδου⁹, Γεώργιος Τσιβγούλης^{1,10}, Ιωάννης Ηλιόπουλος¹¹, Νικόλαος Γρηγοριάδης².

¹ Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Νοσοκομείο «Αττικών».

² Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ.

³ Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπαγεωργίου»

⁴ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

⁵ Α' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αιγινήτειο Νοσοκομείο.

⁶ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου.

⁷ Β' Νευρολογική Κλινική, Metropolitan Hospital

⁸ Β' Νευρολογική Κλινική, Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center.

⁹ Νευρολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

¹⁰ Department of Neurology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, United States of America.

¹¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.

Περίληψη

Το φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD) είναι μια σπάνια αυτοάνοση απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Η διάγνωση στηρίζεται στα διεθνή αναθεωρημένα κριτήρια του 2015 βάσει κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών στοιχείων, ενώ αναλόγως της παρουσίας ή όχι αυτό-αντισωμάτων κατά της ακουαπορίνης-4 (AQP4) στον ορό οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε AQP4-IgG οροθετικούς ή οροαρνητικούς. Η θεραπευτική αντιμετώπισή τους έως τώρα βασιζόταν σε εκτός ενδείξεων ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Προσφάτως εγκρίθηκαν τέσσερα νέα μονοκλωνικά αντισώματα για τους AQP4-IgG οροθετικούς ασθενείς: το satralizumab, το eculizumab, το inebilizumab και το ravulizumab. Ο σκοπός του παρόντος κειμένου θέσεων της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας (ENE) είναι η ενημέρωση της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τις νέες αυτές θεραπείες της οροθετικής NMOSD, με στόχο τη σύγχρονη και βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση της πάθησης. Αρχικά, αναφέρονται συνοπτικά η παθοφυσιολογία της νόσου, τα ισχύοντα διαγνωστικά κριτήριά της, καθώς και οι μη εγκεκριμένες θεραπείες. Ακολούθως, συνοψίζονται οι νεότερες εγκεκριμένες θεραπείες, με έμφαση στην αποτελεσματικότητα και στις κύριες παρενέργειες αυτών των φαρμάκων, βασιζόμενοι στις σχετικές κλινικές μελέτες. Τέλος, παρέχονται συστάσεις για την εφαρμογή των νεότερων ειδικών θεραπειών στην οροθετική NMOSD, στηριζόμενες στα σχετιζόμενα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Λέξεις ευρητηρίου: κείμενο θέσεων, φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας, αυτο-αντισώματα κατά της ακουαπορίνης-4, μονοκλωνικά αντισώματα

NEW PROPHYLACTIC TREATMENTS FOR NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER WITH AQUAPORIN-4 ANTIBODIES: A POSITION PAPER OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY

John Tzartos¹ MD, Dimitrios Tzanetakos¹ MD, Christos Bakirtzis² MD, Marina Boziki² MD, Georgia Deretzi³ MD, Sotirios Giannopoulos¹ MD, Efthimios Dardiotis⁴ MD, Maria-Elephtheria Evangelopoulos⁵ MD, Panos Stathopoulos⁵ MD, Vasileios Mastorodemos⁶ MD, Konstantinos Voumvourakis^{1,7} MD, Constantinos Kyliantiras^{8,9} MD, Sygkliti-Henrietta Pelidou⁹ MD, Georgios Tsvigoulis^{1,10} MD, Ioannis Iliopoulos¹¹ MD, Nikolaos Grigoriadis² MD.

¹ Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, "Attikon" Hospital, Athens, Greece.

² Second Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

³ Department of Neurology, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece.

⁴ Department of Neurology, University Hospital of Larissa, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece.

⁵ First Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Eginition Hospital, Athens, Greece.

⁶ Department of Neurology, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece.

⁷ Second Department of Neurology, Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece.

⁸ Second Department of Neurology, Henry Dunant Hospital Center, Athens, Greece

⁹ Neurology Department, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece.

¹⁰ Department of Neurology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, United States of America

¹¹ Department of Neurology, University Hospital of Alexandroupolis, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Abstract

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare autoimmune demyelinating disease of the Central Nervous System. The diagnosis is based on the 2015 international revised criteria using clinical, laboratory, and imaging data, which is stratified further depending on the presence of aquaporin-4 (AQP4) IgG antibodies in seropositive and seronegative patients. Until now, off-label immunosuppressive drugs have been used in NMOSD therapeutics. Recently, four new monoclonal antibodies have been approved for AQP4-IgG seropositive patients: satralizumab, eculizumab, inebilizumab, and ravulizumab. The goal of this position statement of the Neuroimmunology section of the Hellenic Neurological Society is to inform the scientific community regarding these novel therapies approved for seropositive NMOSD, suggesting an up-to-date and optimal therapeutic approach for NMOSD. In the current position paper, we briefly summarize the pathophysiology of NMOSD, the current diagnostic criteria, and the available off-label treatments. Subsequently, the newly approved therapies are presented, emphasizing on the efficacy and the main adverse reactions according to the relevant clinical trials. Finally, we provide current recommendations for the application of these individualized therapies for seropositive NMOSD patients, based on up-to-date literature.

Key Words: position statement, neuromyelitis optica spectrum disorder, auto-antibodies against aquaporin-4, monoclonal antibodies

Εισαγωγή

Η παθοφυσιολογία της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMO), ή νόσου του Devic, ήταν άγνωστη έως το 1999 και η διάγνωση βασιζόταν σε κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα σχετιζόμενα με οπτική νευρίτιδα και μυελίτιδα^[1]. Αρχικά, αυτή η έλλειψη αναγνώρισης του παθογενετικού μηχανισμού είχε ως αποτέλεσμα τη μη στοχευμένη αντιμετώπιση της νόσου, με συνέπεια συχνά τη βαριά κλινική πορεία των NMO ασθενών^[1]. Το 2004 οι Lennon και συνεργάτες εντόπισαν, σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά της NMO, IgG αντισώματα που έδεναν στους αστροκυτταρικούς ποδίσκους^[2] και ειδικότερα

συνδέονταν με την aquaporin-4 (AQP4), μια πρωτεΐνη-διάλυτο του ύδατος. Με τον τρόπο αυτό ταυτοποιήθηκαν τα ειδικά αντισώματα AQP4-IgG με παθογόνες ιδιότητες, όπως έχει δείξει σε κυτταροκαλλιέργειες και πειραματικά μοντέλα καθώς και σε παθολογοανατομικές μελέτες σε ασθενείς με NMO^[3]. Η παρουσία αυτών των αυτο-αντισωμάτων σε ασθενείς με απομυελινοτική νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κλινικών υποτροπών, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση της κλινικής αναπηρίας^[4]. Παράλληλα, είναι σημαντική η εντόπιση των AQP4-IgG σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς η χορήγηση ορισμένων εκ των ειδικών για την

Πολυπληλή Σκλήρυνση νοσοτροποποιητικών φαρμάκων (όπως οι ιντερφερόνες, η φιγκολιμόδη και άλλα) ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση της νόσου^[3].

Το 2007 περιγράφηκε το φάσμα της ΝΜΟ (NMOSD), το οποίο περιελάμβανε και περιπτώσεις ασθενών που μόνο μερικώς πληρούσαν τα κλινικο-απεικονιστικά κριτήρια της ΝΜΟ^[5], έχοντας όμως αναγκαία προϋπόθεση την οροθετικότητα στα αντι-AQP4-IgG^[6]. Το 2015 δημοσιεύθηκαν τα νεότερα κριτήρια για τη ΝΜΟ, κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς με απομυελινωτική νόσο του ΚΝΣ και φαινότυπο ΝΜΟ αναλόγως της παρουσίας ή απουσίας AQP4-IgG ορού σε οροθετικούς και οροαρνητικούς^[7] αντίστοιχα (**Πίνακας 1**). Παράλληλα, ταυτοποιήθηκαν ασθενείς με φαινότυπο ΝΜΟ, που ήταν αρνητικοί για τα AQP4-IgG και οροθετικοί για τα myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-IgG^[3,8,9]. Όσον αφορά την επιδημιολογία της οροθετικής AQP4-IgG ΝΜΟ, παρατηρείται σαφής επικράτηση στο γυναικείο φύλο (αναλογία 9 : 1)^[10], η μέση ηλικία έναρξης εκδηλώσεων νόσου είναι περίπου τα 40 έτη^[11], ενώ λιγότερο συχνά παρατηρείται στην παιδική^[12] αλληά και όψιμη ηλικία^[13]. Ο επιπολασμός της ΝΜΟ κυμαίνεται στο 0,5–4/100.000^[14,15] και η ετήσια επίπτωσή της υπολογίζεται από 0,5–0,8/1.000.000 στη λευκή φυλή^[16–19] έως και 7,3/1.000.000 σε έγχρωμους πληθυσμούς^[20].

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΝΜΟ μπορεί να διακριθεί σε αγωγή της οξείας φάσης και σε αγωγή μακροχρόνιας προφύλαξης με στόχο την μείωση των υποτροπών και της εξέλιξης της κλινικής αναπηρίας. Συγκεκριμένα, οι ώσεις της νόσου αντιμετωπίζονται με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ή/και πλάσμαφαίρεση, αναλόγως της βαρύτητας του επεισοδίου^[21]. Οι προφυλακτικές θεραπείες που έχουν δείξει κάποια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των υποτροπών της νόσου έως σήμερα είναι μη ειδικά για τη νόσο ανοσοκατασταλικά φάρμακα (κορτικοστεροειδή από του στόματος, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, ριτουξιμάμπη, μυκοφαινολάτη μοφετίλη). Τα δεδομένα αυτά έχουν προκύψει από σειρές περιστατικών, μη τυχαιοποιημένες αναδρομικές κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις με μικρό αριθμό συμμετεχόντων, αλληά και από μία διπλά-τυφή τυχαιοποιημένη μελέτη της ριτουξιμάμπης με λίγους ασθενείς^[22]. Στις ανωτέρω μελέτες οι μη ειδικές αυτές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δόθηκαν είτε ως μονοθεραπείες ή σε συνδυασμούς τους, με αρκετά δεδομένα να συγκλίνουν υπέρ της αποτελεσματικότητας της ριτουξιμάμπης^[3,22–28].

Προσφάτως, τέσσερις νέοι βιολογικοί παράγοντες έλαβαν έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) με τους τρεις εξ' αυτών να έχουν λάβει και από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) ως ειδικές θεραπείες για την οροθετική AQP4-IgG ΝΜΟ, βάσει των στοιχείων αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες^[29–33].

1. Νέες εγκεκριμένες προφυλακτικές θεραπείες για την οροθετική AQP4-IgG ΝΜΟ:

Έχοντας κατανοήσει τα βασικά στάδια της παθοφυσιολογίας της οροθετικής AQP4-IgG ΝΜΟ, όπως (1) η διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων μέσω της IL-6, (2) η παραγωγή αντισωμάτων από τους πλάσμαβλάστες και τα πλάσματοκύτταρα και (3) η ενεργοποίηση του συμπληρώματος με την καταστροφή της AQP4 και των αστροκυττάρων, μπορούμε να εφαρμόσουμε πλέον ειδικές θεραπείες επεμβαίνοντας σε αυτά τα στάδια της νόσου^[3]. Οι τέσσερις νέες ειδικές ανοσοθεραπείες για την οροθετική ΝΜΟ είναι το satralizumab (Enspryng®, έγκριση FDA 2020, έγκριση EMA 2021), το eculizumab (Soliris®, έγκριση FDA 2019, έγκριση EMA 2019), το inebilizumab (Uplizna®, έγκριση FDA 2020, έγκριση EMA 2022) και το ravulizumab (Ultomiris®, έγκριση EMA 2023). Εν συνεχεία αναφέρονται οι μηχανισμοί δράσης τους και τα στοιχεία που προέκυψαν από τις αντίστοιχες κλινικές μελέτες, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των ανωτέρω βιολογικών παραγόντων.

1.1. Satralizumab (Enspryng®):

Το satralizumab είναι ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδέεται στους υποδοχείς της IL-6, εμποδίζοντας έτσι τη δέσμευση της IL-6 από τους υποδοχείς αυτούς, με συνέπεια την αναστολή της δράσης της IL-6 που εμπλέκεται στη φλεγμονώδη διαδικασία^[34,35]. Επιπλέον, το satralizumab έχει την ιδιότητα να αποδεσμεύεται από τον υποδοχέα κατά την ενδοκυττάρωση ώστε να μπορεί να επιστρέψει στο αίμα, αυξάνοντας το χρόνο δράσης του φαρμάκου στον οργανισμό. Στην AQP4-IgG οροθετική ΝΜΟ, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα της IL-6 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στον ορό, ιδίως στις υποτροπές της νόσου. Η δράση της IL-6 είναι πλειοτροπική όπως επισημαίνεται παρακάτω: 1) προκαλεί τη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων σε πλάσμαβλάστες και πλάσματοκύτταρα που παράγουν AQP4-IgG^[36], 2) ευοδώνει τη μετατροπή των Τ-λεμφοκυττάρων σε προφλεγμονώδη Th17 κύτταρα, και 3) αυξάνει τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού^[37,38]. Πριν την δοκιμή του satralizumab στην ΝΜΟ, προηγήθηκαν αναφορές περιστατικών με ανταπόκριση στο tocilizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα με παρόμοιο μηχανισμό με το satralizumab, προκαλώντας αναστολή του μονοπατιού της IL-6^[39–41]. Μάλιστα, σε μια συγκριτική μελέτη το tocilizumab έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε AQP4-IgG οροθετικούς ΝΜΟ ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν αζαθειοπρίνη^[42]. Το satralizumab παρουσιάζει παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα σε σχέση με το tocilizumab, υπερτερώντας έτσι φαρμακοκινητικά.^[43,44]

Δύο κλινικές μελέτες αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του satralizumab στην

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια για την NMOSD σε ενήλικους ασθενείς

(σύμφωνα με τα διεθνή διαγνωστικά κριτήρια του 2015⁷)

Διαγνωστικά κριτήρια για την NMOSD με θετικά τα AQP4-IgG ορού: <ol style="list-style-type: none">1. ≥ 1 βασικό κλινικό χαρακτηριστικό2. θετικό αποτέλεσμα για την AQP4-IgG χρησιμοποιώντας την καλύτερη διαθέσιμη μέθοδο (ισχυρά προτεινόμενη μέθοδος η cell-based assay)3. αποκλεισμός άλλων εναλλακτικών διαγνώσεων
Διαγνωστικά κριτήρια για την NMOSD με αρνητικά τα AQP4-IgG ή άγνωστη κατάσταση των AQP4-IgG ορού: <ol style="list-style-type: none">1. ≥ 2 από τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά τα οποία είναι αποτέλεσμα ενός ή περισσότερων κλινικών επεισοδίων, που πληρούν όλες τις παρακάτω προϋποθέσεις:<ol style="list-style-type: none">α) ≥ 1 από τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά θα πρέπει να είναι η οπτική νευρίτιδα, η οξεία επιμήκης εκτεταμένη εγκάρσια μυελίτιδα ή σύνδρομο εσχάτης περιοχής (area postrema syndrome)β) διασπορά στο χώρο (≥ 2 διαφορετικά βασικά κλινικά χαρακτηριστικά)γ) εκπλήρωση πρόσθετων απαιτήσεων στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, όπου απαιτείται2. αρνητικά αποτελέσματα για την AQP4-IgG χρησιμοποιώντας την καλύτερη διαθέσιμη μέθοδο ή μη διαθέσιμος έλεγχος3. αποκλεισμός άλλων εναλλακτικών διαγνώσεων
Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά: <ol style="list-style-type: none">1. οπτική νευρίτιδα2. οξεία μυελίτιδα3. σύνδρομο εσχάτης πτέρυγας (επεισόδιο κατά τα άλλα ανεξήγητου λόξυγκα ή ναυτίας ή εμέτου)4. οξύ στελεχιαίο σύνδρομο5. συμπτωματική ναρκοληψία ή οξύ διεγκεφαλικό κλινικό σύνδρομο με τυπικές για NMOSD εστίες διεγκεφάλου στη μαγνητική τομογραφία6. συμπτωματικό οξύ εγκεφαλικό σύνδρομο με τυπικές για NMOSD εστίες εγκεφάλου στη μαγνητική τομογραφία
Επιπρόσθετες προϋποθέσεις στη μαγνητική τομογραφία για την NMOSD με αρνητικά AQP4-IgG ή άγνωστη κατάσταση των AQP4-IgG ορού: <ol style="list-style-type: none">1. οξεία οπτική νευρίτιδα: απαιτείται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου2. α) χωρίς παθολογικά ευρήματα, ή μη ειδικές εστίες στην λευκή ουσία β) με προσβολή $> 1/2$ του μήκους του οπτικού νεύρου ή του οπτικού χιάσματος, με εστία υψηλού σήματος στην T2 ακολουθία ή με πρόσληψη γαδολινίου στην T1 ακολουθία3. οξεία μυελίτιδα: απαιτείται παρουσία ενδομυελικής βλάβης επεκτεινόμενης σε ≥ 3 συνεχόμενα μυελοτόμια ή παρουσία εστιακής ατροφίας νωτιαίου μυελού επεκτεινόμενης σε ≥ 3 συνεχόμενα μυελοτόμια σε ασθενείς με ιστορικό συμβατό με οξεία μυελίτιδα4. σύνδρομο εσχάτης περιοχής: απαιτείται η παρουσία εστιών στο ραχιαίο τμήμα του προμήκους/εσχάτη περιοχή5. οξύ σύνδρομο εγκεφαλικού στελέχους: απαιτείται παρουσία σχετιζόμενων περιεπενδυματικών εστιών στο εγκεφαλικό στελέχος

NMOSD, η SAKuraSky^[29] και η SAKuraStar^[30], όπου παρατηρήθηκε αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην οροθετική AQP4-IgG υπο-ομάδα των ασθενών όπως περιγράφεται παρακάτω. Συγκεκριμένα, η SAKuraSky^[25] ήταν μία διπλά-τυφλή, τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, με στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης του satralizumab ή του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά «add-on» φάρμακα (από του στόματος κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη και μυκοφαινολάτη μοφετίλη) σε AQP4-IgG οροθετικούς (n=55) και οροαρνητικούς (n=28) NMOSD ασθενείς. Συμπεριελήφθησαν ασθενείς που λάμβαναν είτε satralizumab μαζί με σταθερή ανο-

σοκατασταλτική αγωγή (n= 41) ή εικονικό φάρμακο με σταθερή ανοσοκατασταλτική αγωγή (n= 42). Το ηλικιακό εύρος ήταν 12-74 έτη, η βαθμολογία στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS) 0 - 6,5, με ≥ 2 υποτροπές στα τελευταία 2 έτη πριν από τον έλεγχο με ≥ 1 υποτροπή στους τελευταίους 12 μήνες προ του ελέγχου. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 107,4 εβδομάδες για την ομάδα υπό satralizumab και 32,5 εβδομάδες για την ομάδα στο εικονικό φάρμακο. Σχετικά με τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης προέκυψαν τα εξής: 1) στην υπο-ομάδα των οροθετικών ασθενών υποτροπίασε το 11% υπό satralizumab έναντι 43% αυτών που έλαβαν

το εικονικό φάρμακο, 2) το 92% των οροθετικών υπό satralizumab παρέμεινε ελεύθερο υποτροπών στις 48 και 96 εβδομάδες παρακολούθησης^[25]. Στη διάρκεια της μελέτης, οι παρατηρούμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και οι λοιμώξεις δε διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών. Αν και οι σχετιζόμενες με την ένεση αντιδράσεις ήταν συχνότερες στην υπο-ομάδα του satralizumab, κανένας ασθενής δεν αποχώρησε από τη μελέτη λόγω αυτών^[29].

Η SAKuraStar^[26] ήταν μια τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, κλινική μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της επίδρασης του satralizumab ως μονοθεραπεία σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Συμπεριελήφθησαν 95 NMOSD ενήλικες ασθενείς, 64 AQP4-IgG οροθετικοί και 31 οροαρνητικοί, ηλικίας 18-74 ετών, με ή χωρίς ιστορικό λήψης προηγούμενης θεραπείας πρόληψης υποτροπών για NMOSD, με EDSS βαθμολογία 0-6,5, με ≥ 1 κλινικό επεισόδιο εντός του τελευταίου έτους πριν από τον έλεγχο. Από τους 64 AQP4-IgG οροθετικούς ασθενείς, τυχαίοποιήθηκαν 41 ασθενείς στο satralizumab και 23 στο εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 92,3 εβδομάδες για την ομάδα υπό satralizumab και 54,6 εβδομάδες για την ομάδα υπό εικονικό φάρμακο. Σχετικά με την αποτελεσματικότητα^[30] προέκυψαν τα εξής: 1) στην υπο-ομάδα των οροθετικών ασθενών ότι υποτροπίασε το 22% που λάμβανε satralizumab έναντι του 57% που λάμβανε εικονικό φάρμακο, 2) στις 48 και 96 εβδομάδες παρακολούθησης, το 83% και το 77% αντίστοιχα των οροθετικών ασθενών υπό satralizumab παρέμεινε ελεύθερο υποτροπών, συγκριτικά με το 55% και το 41% στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα υπό εικονικό φάρμακο. Αξίζει να τονιστεί ότι από τις 2 αυτές μελέτες για το satralizumab προκύπτει πως παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών στις 96 εβδομάδες το 77% των ασθενών υπό satralizumab μονοθεραπεία (SAkuraStar μελέτη)^[30] και το 92% όσων λάμβαναν satralizumab μαζί με add-on ανοσοκατασταλτική αγωγή (SAkuraSky)^[29].

Το φάρμακο έχει λάβει έγκριση για AQP4-IgG οροθετικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ανοσοκατασταλτική αγωγή (add-on)^[45]. Το προφίλι ασφάλειας του satralizumab όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία είτε μαζί με add-on αγωγή ήταν παρόμοιο. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, αρθραλγία, ουδετεροπενία/λευκοπενία, αύξηση τρανσαμινασών, υπερλιπιδαιμία και αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση. Ειδικότερα για την εμφάνιση λοιμώξεων, παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά μεταξύ υπο-ομάδας υπό εικονικό φαρμάκου και υπο-ομάδας υπό satralizumab. Αξίζει να σημειωθεί ότι καμία παρενέργεια δεν οδήγησε σε διακοπή της αγωγής με satralizumab στη SakuraSky, ενώ στη SakuraStar μόνο ένας ασθενής με πνευμονία διέκοψε την αγωγή^[30].

1.2. Eculizumab (Soliris®):

Το eculizumab είναι ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, που δεσμεύεται στην πρωτεΐνη του συμπληρώματος C5 αποτρέποντας τη διάσπασή του σε C5a και C5b, παρεμποδίζοντας την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και κατ' επέκταση την καταστροφή των αστροκυττάρων και της AQP4 στην NMOSD^[46]. Η αρχική ένδειξη του ήταν για αιματολογικές νόσους όπως το αιμολυτικό ουραμικό σύνδρομο^[47] και η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία^[48], και ακολούθως στην ανθεκτική γενετικώς Μυασθένεια Gravis με παρουσία αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης^[49]. Η έγκριση του επεκτάθηκε και στους οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD ασθενείς με υποτροπιάζουσα πορεία νόσου^[50].

Αρχικά το eculizumab δοκιμάστηκε στην NMOSD σε μία μελέτη φάσης 2 σε μικρό αριθμό AQP4-IgG οροθετικών ασθενών (n= 14), δείχνοντας καλή ανοχή στο φάρμακο με μείωση της συχνότητας των κλινικών υποτροπών^[51]. Ακολούθως, έγινε από τους Pittock και συνεργάτες η μελέτη PREVENT^[31], μια τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3, που συνέκρινε το eculizumab με εικονικό φάρμακο σε AQP4-IgG NMOSD οροθετικούς ασθενείς. Συγκριμένα, από τους 143 ενήλικες συμμετέχοντες, οι 96 έλαβαν eculizumab και οι 47 εικονικό φάρμακο, ενώ επετράπη η είσοδος ασθενών που λάμβαναν ήδη προφυλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινόλη μοφετίλη, ή κορτικοστεροειδή) σε σταθερή δόση (n=34). Τα κριτήρια εισόδου ήταν: 1) ιστορικό ≥ 2 υποτροπών τους τελευταίους 12 μήνες ή 3 υποτροπών τους τελευταίους 24 μήνες με ≥ 1 υποτροπή εντός των τελευταίων 12 μηνών πριν την ένταξη τους στη μελέτη, 2) βαθμολογία ≤ 7 στην EDSS. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 91 εβδομάδες για την ομάδα υπό eculizumab και 43 εβδομάδες για την ομάδα υπό εικονικό φάρμακο^[31]. Όσον αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας του eculizumab^[31] προέκυψαν τα εξής: 1) υποτροπίασε μόνο το 3% της υπο-ομάδας υπό eculizumab και το 43% της υπο-ομάδας του εικονικού φαρμάκου στο διάστημα της μελέτης, 2) το 96% των ασθενών υπό eculizumab και το 45,4% υπό εικονικό φάρμακο έμειναν ελεύθεροι υποτροπών στις 144 εβδομάδες, 3) στην υπο-ομάδα με συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, υποτροπίασε το 4% υπό eculizumab 3 από τους συνολικά 75 ασθενείς και το 38% υπό εικονικό φάρμακο (13 από τους συνολικά 34 ασθενείς), 4) στην υπο-ομάδα χωρίς συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, κανείς ασθενής υπό eculizumab (n= 21) δεν υποτροπίασε, ενώ παρατηρήθηκε υποτροπή στο 54% (7 από τους συνολικά 13 ασθενείς) υπό εικονικό φάρμακο. Στη συνέχεια, από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν την PREVENT, οι 137 συνέχισαν σε φάση ανοικτής επέκτασης της μελέτης (open-label extension ή OLE)^[52] στη δόση συντήρησης (1.200 mg/2 εβδομάδες) με διάμεση τιμή χρόνου παρακολούθησης 133,3 εβδομάδες. Στην OLE

υποτροπίασαν 8 ασθενείς (6%), ενώ το 94% των ασθενών ήταν ελεύθερο υποτροπών έως την εβδομάδα 192, δείχνοντας έτσι υψηλή αποτελεσματικότητα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες PREVENT και OLE του eculizumab ήταν οι εξής: κεφαλαλγία, ροιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού, ουρολοιμώξεις, αρθραλγία, οσφραλγία, διάρροια και ναυτία. Στη μελέτη PREVENT παρατηρήθηκε ένας θάνατος συνεπεία εμπύηματος στον πνεύμονα σε ασθενή στην υπο-ομάδα του eculizumab, ο οποίος είχε όμως ιστορικό σοβαρής πνευμονικής νόσου και λάμβανε ταυτόχρονα αγωγή με αζαθειοπρίνη^[31]. Επιπροσθέτως, στη φάση OLE της κλινικής μελέτης του eculizumab παρατηρήθηκε λοίμωξη από *Neisseria gonorrhoeae* σε έναν ασθενή, που απέδραμε με χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής^[52].

1.3. Inebilizumab (Uplizna®)

Το inebilizumab, είναι ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα, που έχει λάβει έγκριση ως μονοθεραπεία για οροθετικούς AQP4-IgG ενήλικους NMOSD ασθενείς^[53]. Ο μηχανισμός δράσης του αφορά τη δέσμευση στο CD19 αντιγόνο το οποίο εκφράζεται στα Β-λεμφοκύτταρα συμπεριλαμβανομένων των πλάσμαβλαστών και της πλειοψηφίας των πλάσμακυττάρων, με αποτέλεσμα την ταχεία εξάλειψη και των κυττάρων αυτών από την κυκλοφορία του αίματος και όπου έχουν πρόσβαση τα μονοκλωνικά αντισώματα, μέσω αντισωματο-εξαρτώμενης κυτταρικής κυτταροτοξικότητας^[54]. Συνεπώς ο μηχανισμός του inebilizumab αφορά μεγαλύτερο εύρος της Β-κυτταρικής σειράς συγκριτικά με τη δράση των anti-CD20 θεραπειών^[55] όπως το rituximab. Το inebilizumab μελετήθηκε σε ενήλικες με NMOSD ως μονοθεραπεία συγκριτικά με εικονικό φάρμακο στην N-Momentum, μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, κλινική μελέτη φάσης 2/3^[32], όπου συμμετείχαν οροθετικοί (n= 213) και οροαρνητικοί ασθενείς (n= 17) στην AQP4-IgG. Έλαβαν το inebilizumab 174 συμμετέχοντες (οι 161 οροθετικοί) και 56 (οι 52 οροθετικοί) το εικονικό φάρμακο, ενώ έγινε συγχορήγηση κορτικοστεροειδών από του στόματος για 3 εβδομάδες από την 1^η χορήγηση του inebilizumab. Βασικά κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν ≥ 1 κλινικό επεισόδιο μέσα στο προηγούμενο έτος ή ≥ 2 κλινικά επεισόδια τα προηγούμενα 2 έτη για τα οποία απαιτήθηκε θεραπεία διάσωσης (π.χ. στεροειδή, πλάσμαφαίρεση, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη), και EDSS βαθμολογία ≤ 8 . Η N-Momentum σταμάτησε πρώιμα στους 6,5 μήνες παρακολούθησης λόγω ανάδειξης υψηλής αποτελεσματικότητας στην ομάδα υπό inebilizumab. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής NMOSD σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους οροθετικούς ασθενείς, χωρίς όμως θεραπευτικό όφελος στους οροαρνητικούς συμμετέχοντες. Σχετικά με την EDSS βαθμολογία, η ομάδα που έλαβε inebilizumab παρουσίασε σημα-

ντικά μικρότερη επιδείνωση της EDDS συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (14,9% έναντι 34,6% των συμμετεχόντων). Η συχνότητα ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας υπό inebilizumab (72%) και της ομάδας υπό εικονικό φάρμακο (73%). Τελικά όλοι οι ασθενείς της μελέτης συνέχισαν στην περίοδο OLE (300mg ανά 26 εβδομάδες)^[32]. Είναι σκόπιμο να αναφερθεί πως η post hoc ανάλυση των δεδομένων της μελέτης N-Momentum^[56] σχετικά με ασθενείς που είχαν λάβει ριτουξιμάμπη πριν τη μετάβαση σε inebilizumab έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα και σε αυτή την υπο-ομάδα ασθενών. Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, οι συχνότερες ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ροιμώξεις ουροποιητικού και αναπνευστικού συστήματος, αρθραλγία, οσφραλγία, μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού, λεμφοπενία, και ουδετεροπενία^[32]. Αξίζει να σημειωθεί πως το ιστορικό προγενέστερης αγωγής με ριτουξιμάμπη επηρέασε την εμφάνιση λοιμώξεων. Παρατηρήθηκαν λοιμώξεις στο 94% (n= 16) των συμμετεχόντων με ιστορικό αγωγής με ριτουξιμάμπη και στο 70% όσων δεν είχαν λάβει ριτουξιμάμπη^[56]. Επιπλέον θα πρέπει να αναφερθεί ότι προέκυψαν 2 θάνατοι στην φάση OLE της μελέτης του φαρμάκου^[32]. Το πρώτο περιστατικό αφορά ασθενή που είχε νοσήσει με βαριά πνευμονία σε σύντομο χρονικό διάστημα από την τυχαίοποίηση στο εικονικό φάρμακο και υποτροπίασε ακολούθως, προ της ένταξης στην OLE όπου έλαβε την 1^η δόση έναρξης με 300 mg inebilizumab και κατέληξε 9 ημέρες με πιθανότερη αιτία θανάτου αυτή της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Το δεύτερο περιστατικό αφορά ασθενή που είχε λάβει εξαρχής inebilizumab και την 9^η ημέρα της OLE φάσης εμφάνισε επιδείνωση με μυϊκή αδυναμία, αφασία και επιληπτικές κρίσεις με παρουσία λευκοεγκεφαλοπάθειας με νέες ευμεγέθεις βλάβες της λευκής και φαιάς ουσίας, και διαφορική διάγνωση οξείας διάσπαρτης εγκεφαλομυελίτιδας, άτυπου επεισοδίου NMOSD, προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας. Ο ασθενής κατέληξε μετά από καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές.

1.4. Ravulizumab (Ultomiris®)

Το ravulizumab αποτελεί τον τέταρτο βιολογικό παράγοντα για ενήλικες οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD ασθενείς. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ravulizumab τεκμηριώθηκαν μέσα από τα πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα της ανοικτής κλινικής μελέτης φάσης 3 CHAMPION-NMOSD^[33] (NCT04201262) και έλαβε έγκριση από EMA τον 5^ο 2023^[57]. Ο μηχανισμός του ravulizumab είναι παρόμοιος με του eculizumab, δηλαδή δεσμεύεται στην πρωτεΐνη του συμπληρώματος C5, ωστόσο έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (8 εβδομάδες) συγκριτικά με το eculizumab (2 εβδομάδες), έχοντας έτσι ένα σημαντικό πλεονέκτημα για χορήγηση με πιο

εκτεταμένο μεσοδιάστημα δόσεων. Συγκεκριμένα, τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη CHAMPION-NMOSD ήταν 1) ≥ 1 υποτροπή τους τελευταίους 12 μήνες πριν την περίοδο διαλογής και 2) βαθμολογία στην EDSS ≤ 7 , ενώ μπορούσαν να συμμετέχουν οι ασθενείς με ιστορικό ανοσοκατασταλτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ ή τακρόλιμους, την οποία επιτρεπόταν να συνεχίσουν σε συνδυασμό με ravulizumab με την προϋπόθεση σταθερής δοσολογίας μέχρι να φτάσουν την 106^η εβδομάδα στη μελέτη. Τελικά 58 ασθενείς έλαβαν ravulizumab ενδοφλεβίως βάσει σωματικού βάρους την ημέρα 1 και την ημέρα 15 και εν συνεχεία επαναληπτικές εγχύσεις κάθε 8 εβδομάδες, ενώ χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου εικονικού φαρμάκου η ίδια ομάδα που παρουσίαζε διαπιστωμένες υποτροπές στη μελέτη PREVENT^[31] για το eculizumab (n=47). Λόγω του μηχανισμού δράσης του φαρμάκου^[58] όλοι οι ασθενείς είχαν εμβολιαστεί έναντι μηνιγγιδοκοκκικών λοιμώξεων τουλάχιστον 2 εβδομάδες προ έναρξης του ravulizumab. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για το σκέλος υπό ravulizumab ήταν 73,5 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως κανένας ασθενής υπό ravulizumab δεν υποτροπίασε, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου όπου **διαπιστώθηκαν υποτροπές σε 20 άτομα**. Το προφίλ ασφαλείας του ravulizumab ήταν παρόμοιο με του eculizumab, με μόνο ήπιες έως μέτριες παρενέργειες στην πλειονότητα των ασθενών. Ωστόσο, 2 ασθενείς στην υποομάδα του ravulizumab εκδήλωσαν μηνιγγίτιδα από *Neisseria meningitidis*, ο 1^{ος} από ορότυπο W135 στις 21 ημέρες από την 1^η δόση ravulizumab σε μονοθεραπεία ενώ ο 2^{ος} από ορότυπο B στις 483 ημέρες από την 1^η δόση ravulizumab λαμβάνοντας παράλληλα μυκοφαινολάτη μοφετίλ και πρεδνιζολόνη, την οποία ξεπέρασαν επιτυχώς^[59]. Το ravulizumab ενεκρίθη ως αγωγή για ενήλικες (≥ 18 ετών) οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD ασθενείς, ενώ ήταν ήδη εγκεκριμένο για τη θεραπεία του άτυπου αιμολυτικού ουραμικού συνδρόμου, της παροξυσμικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας και της γενικευμένης Μυασθένειας Gravis με παρουσία αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης^[60].

2. Συστάσεις για τη θεραπευτική της NMOSD:

2.1. Συστάσεις για την ενσωμάτωση των εγκεκριμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων στη θεραπευτική της NMOSD

Εκ των τεσσάρων ανωτέρω μονοκλωνικών αντισωμάτων, το satralizumab (Enspryng), το eculizumab (Soliris) και το inebilizumab (Uplizna) έχουν λάβει προσφάτως έγκριση για την οροθετική NMOSD από τον EMA και τον FDA, και το ravulizumab (Ultomiris)

από τον EMA. Στην Ελλάδα είναι ήδη διαθέσιμα το satralizumab, το eculizumab και το ravulizumab, για την προμήθεια των οποίων απαιτείται αίτημα στο Σύστημα Ηλεκτρονικής Προέγκρισης Φαρμάκων του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. Το satralizumab είναι διαθέσιμο εκτός του θετικού καταλόγου φαρμάκων, ενώ το eculizumab και το ravulizumab είναι διαθέσιμα ως φάρμακα εξωτερικού. Για την ενσωμάτωση των νέων αυτών θεραπειών στην καθημερινή κλινική πράξη είναι απαραίτητο να έχουμε υπόψη τα παρακάτω στοιχεία σχετικά με τις προειδοποιήσεις προ έναρξης της αγωγής, τον τρόπο χορήγησης καθώς και την παρακολούθηση του ασθενούς:

i. satralizumab

α) χορήγηση: υποδορίως, χωρίς προθεραπεία, με εναρκτήριο σχήμα 120 mg στις εβδομάδες 0, 2, και 4, και κατόπιν σε σταθερή δόση συντήρησης 120 mg ανά 4 εβδομάδες. Το satralizumab σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με από του στόματος κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολάτη μοφετίλ^[45].

β) προειδοποιήσεις και παρακολούθηση: πριν την έναρξη του satralizumab θα πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί οι εμβολιασμοί με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Ειδικότερα, θα πρέπει να αποφεύγονται εμβόλια με ζώντες ή ζώντες-εξασθενημένους μικροοργανισμούς ταυτόχρονα με αγωγή με satralizumab, εφόσον δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική ασφάλεια. Επιπλέον θα πρέπει να έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο λοιμώξεων σε ενεργό φάση στην έναρξη αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με satralizumab και για αυτό χρειάζεται τακτική αξιολόγηση για έγκαιρη διάγνωση πιθανής λοίμωξης. Αναγκαία είναι η μέτρηση των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT και AST) και χοληρυθρίνης αίματος κατά την έναρξη αγωγής και κατόπιν επανέλεγχος επιπέδων τρανσαμινασών κάθε 4 εβδομάδες για το 1^ο 3μήνο, ακολούθως κάθε 3 μήνες για 1 χρόνο, και έπειτα περιοδική παρακολούθηση τους. Σε περίπτωση ανόδου της ALT ή/και της ALT >5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο με ταυτόχρονη αύξηση της χοληρυθρίνης συνιστάται η οριστική διακοπή του φαρμάκου, ενώ αν δε συνοδεύεται από αύξηση χοληρυθρίνης μπορεί να γίνει επανέναρξη μετά την ομαλοποίηση των τρανσαμινασών στη μηνιαία δόση των 120 mg. Σημαντική είναι η αρχική μέτρηση του αριθμού των ουδετερόφιλων ως μέτρηση αναφοράς, με επανέλεγχό τους κάθε 4 έως 8 εβδομάδες από την έναρξη του satralizumab και εν συνεχεία περιοδική παρακολούθηση. Σε περίπτωση ουδετεροπενίας με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων $< 1.0 \times 10^9/L$, συνιστάται η διακοπή του φαρμάκου έως ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε $> 1.0 \times 10^9/L$. Όσον αφορά τις σχετιζόμενες με την ένεση αντιδράσεις του satralizumab, οι συχνότερες είναι

η διάρροια, η κεφαλαλγία και οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Τέλος συνιστάται και η παρακολούθηση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών (τριγλυκερίδια, χοληστερόλη)^[45] λόγω αυξημένου κινδύνου για εκδήλωση υπερλιπιδαιμίας.

ii. eculizumab

α) χορήγηση: ενδοφλεβίως, με εναρκτήριο σχήμα 4 δόσεις των 900 mg ανά εβδομάδα και εν συνεχεία 5η δόση των 1200 mg την 5η εβδομάδα, και ακολούθως δόση συντήρησης 1200 mg ανά 2 εβδομάδες^[50]. Με συνιστώμενη διάρκεια έγχυσης δόσης 35 λεπτών. Σύμφωνα με τις κλινικές μελέτες του φαρμάκου η συχορήγηση του με έτερη προφυλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, ή κορτικοστεροειδή) δεν αντενδείκνυται βάσει της ΠΧΠ του φαρμάκου^[50].

β) προειδοποιήσεις και παρακολούθηση: επειδή το eculizumab μπορεί να προδιαθέσει σε λοιμώξεις λόγω του μηχανισμού δράσης του, θα πρέπει να έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο ενεργών λοιμώξεων, ενώ συστήνεται η επικαιροποίηση των εμβολιασμών σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για την ανοσοποίηση. Στο πλαίσιο αυτό αποτελεί απόλυτη προτεραιότητα και προϋπόθεση για τη χορήγηση του φαρμάκου ο εμβολιασμός έναντι μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων ≥ 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη του eculizumab, ενώ αντενδείκνυται η έναρξη του φαρμάκου σε περίπτωση ενεργούς λοίμωξης από *Neisseria meningitidis*. Πιο συγκεκριμένα, συνιστώνται τα εμβόλια κατά των οροομάδων A, C, Y, W 135 και B για την πρόληψη των κοινά παθογόνων οροομάδων μηνιγγιτιδοκόκκου. Στην περίπτωση άμεσης ανάγκης για χορήγηση του eculizumab πριν συμπληρωθούν 2 εβδομάδες από τον εμβολιασμό για *Neisseria meningitidis*, απαιτείται κατάλληλη αντιβιοτική κάλυψη διάρκειας 2 εβδομάδων. Κατά τη χορήγηση του eculizumab, συνιστάται παρακολούθηση ≥ 1 ώρα από την ολοκλήρωση της έγχυσης για ανεπιθύμητες αντιδράσεις, με συχνότερες την πυρεξία, κόπωση και τη γριππώδη συνδρομή, ενώ πρέπει να έχουμε υπόψη και την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Επί σοβαρής αντίδρασης κατά την έγχυση, θα πρέπει να διακοπεί και να δοθεί κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή^[50]. Επίσης συνιστάται τακτικός αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένης γενικής εξέτασης αίματος (για κυτταροπενία) και ηπατικής λειτουργίας (για αύξηση των ηπατικών ενζύμων).

iii. inebilizumab

α) χορήγηση: ενδοφλεβίως με προθεραπεία με κορτικοστεροειδές (μεθυλπρεδνιζολόνη 80-125 mg ενδοφλεβίως ή ισοδύναμο), αντιισταμινικό φάρμακο (διφαινυδραμίνη 25-50 mg από του στόματος ή ισοδύναμο) και αντιπυρετικό φάρμακο (παρακεταμόλη

500-650 mg από του στόματος ή ισοδύναμο), τα οποία θα πρέπει να προηγηθούν 30-60 λεπτά προ της έναρξης έγχυσης του inebilizumab. Συνιστάται έγχυση με χρήση αντλίας έγχυσης με αυξανόμενο ρυθμό μέχρι την ολοκλήρωση (περίπου 90 λεπτά). Το δοσολογικό σχήμα είναι: 1η δόση 300 mg, 2η δόση 300 mg μετά από 2 εβδομάδες, με επόμενες δόσεις συντήρησης 300 mg ανά 6 μήνες από την πρώτη δόση^[53]. Μετά το πέρας κάθε έγχυσης θα πρέπει ο ασθενής να παρακολουθείται για διάστημα ≥ 1 ώρας.

β) προειδοποιήσεις και παρακολούθηση: προ έναρξης της αγωγής με inebilizumab συνιστάται: 1) αποκλεισμός παρουσίας λοιμώξεων, όπως ηπατίτιδα B, ηπατίτιδα C, φυματίωση, 2) ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού, 3) μέτρηση αριθμού Β-κυττάρων, 4) γενική εξέταση αίματος, 5) ολοκλήρωση όλων των εμβολιασμών ≥ 4

εβδομάδες πριν την έναρξη του inebilizumab. Όσον αφορά τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (κεφαλαλγία, ναυτία, υπνηλία, δύσπνοια, πυρετός, μυαλγία, εξάνθημα), αν δεν είναι σοβαρές συστήνεται προσωρινή διακοπή της έγχυσης, μείωση του ρυθμού έγχυσης ή/και χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας. Ωστόσο, σε περίπτωση σοβαρής ή/και απειλητικής για τη ζωή παρενέργειας κατά τη χορήγηση, είναι αναγκαία η άμεση και οριστική διακοπή του inebilizumab με ταυτόχρονη χορήγηση κατάλληλης υποστηρικτικής θεραπείας. Είναι αναγκαίο πριν κάθε νέα δόση inebilizumab να επαναξιολογείται η πιθανότητα ύπαρξης κλινικά σημαντικής λοίμωξης, και σε περίπτωση λοίμωξης να αναστέλλεται η θεραπεία έως ότου αποδράμει η λοίμωξη. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε περίπτωση απώλειας αποτελεσματικότητας του φαρμάκου συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των κυκλοφορούντων Β-λεμφοκυττάρων με ανάλυση κυτταρομετρίας ροής. Επιπλέον, τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού και γενική εξέταση αίματος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για παρακολούθηση ενδεχόμενης υπογαμμασφαιριναιμίας και κυτταροπενίας (ουδετεροπενία, λεμφοπενία)^[53].

iv. ravulizumab

α) χορήγηση: ενδοφλεβίως χωρίς προθεραπεία, με δόση έναρξης βάσει του σωματικού βάρους (2.400–3.000 mg), ακολουθούμενη από δόσεις συντήρησης (3.000-3.600 mg), με 2η δόση την 15η ημέρα από την 1η έγχυση και εν συνεχεία τις επαναληπτικές δόσεις ανά 8 εβδομάδες^[33]. Βάσει της κλινικής του μελέτης^[59] το ravulizumab μπορεί να δοθεί με ή χωρίς συχορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

β) προειδοποιήσεις και παρακολούθηση: λόγω κινδύνου λοιμώξεων από μηνιγγιτιδοκόκκο, όπως σπυραιμία και εγκεφαλίτιδα, απαιτείται αντίστοιχη εμβολιαστική κάλυψη προ έναρξης του ravulizumab όπως και για με το eculizumab, με χρήση των εμβολίων κατά των

ορομάδων A, C, Y, W135 και B του μνιγγιτιδό-κοκκου. Όσον αφορά τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις έχουν αναφερθεί παροδικού τύπου ήπιας έως μέτριας βαρύτητας παρενέργειες, ενώ οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του ravulizumab, σύμφωνα με την εγκριτική μελέτη CHAMPION-NMOSD^[59], είναι κεφαλαλγία, οσφυαλγία, ριιμώξεις ουροποιητικού συστήματος, ριιμώξη από COVID-19 και αρθραλγία.

ν. Κίνηση, θηλασμός, γονιμότητα και νεότερα μονοκλωνικά αντισώματα

Σχετικά με το ζήτημα της επίδρασης στη γονιμότητα, τη λήψη θεραπείας στη διάρκεια της κίνησης και του θηλασμού, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τα 4 νέα φάρμακα (satralizumab, eculizumab, inebilizumab, ravulizumab) είναι περιορισμένα και απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες για την επαρκέστερη κατανόηση του πιθανού κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Επομένως είναι αναγκαία η πλήρης ενημέρωση του ασθενούς για τη κάθε νέα θεραπεία ώστε να είναι σε θέση να λάβει αποφάσεις που αφορούν, μεταξύ άλλων, και τον οικογενειακό προγραμματισμό. Βάσει των ΠΧΠ των φαρμάκων, συστήνεται η χρήση αντισύλληψης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθ' όλη τη χρονική περίοδο λήψης της αγωγής και επιπλέον για το eculizumab για χρονικό διάστημα ≥ 5 μήνες μετά την τελευταία δόση φαρμάκου 50, για inebilizumab για χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά την τελευταία χορήγηση του 53, και για το ravulizumab για 8 μήνες μετά τη θεραπεία 60.

2.2. Συστάσεις για την έναρξη προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα σε οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD ασθενείς

Σύμφωνα με τα πρόσφατα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα και τις συστάσεις που παρουσιάστηκαν στο ECTRIMS τον Οκτώβριο του 2022 από τους Friedemann και συνεργάτες (NMOSD Delphi Panel αποτελούμενο από μία διεθνή επιτροπή 24 ειδικών στην NMOSD)⁶¹ και οι οποίες δημοσιεύθηκαν⁶² πρόσφατως, η ENE προτείνει για την επιλογή έναρξης προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα σε οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD τα ακόλουθα:

η έναρξη μιας εκ των ειδικών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών (satralizumab, eculizumab, inebilizumab, ravulizumab) δύναται να γίνει: α) κατά τη διάγνωση της νόσου, β) μετά από κλινική ώση της νόσου, ή γ) μετά από υποτροπή επί αποτυχίας των προηγούμενων θεραπειών. Βάσει των κλινικών μελετών και των ΠΧΠ των φαρμάκων, τα satralizumab, inebilizumab και ravulizumab μπορούν να χορηγηθούν σε ενήλικες ασθενείς μετά το πρώτο κλινικό επεισόδιο της NMOSD, ενώ το eculizumab ενδείκνυται σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα πορεία νόσου, δηλαδή από το δεύτερο κλινικό επεισόδιο και μετά. Αξίζει να σημειωθεί πως

το satralizumab ενδείκνυται και για έφηβους ασθενείς 12 -17 ετών, καθώς στην κλινική μελέτη SAkuraSky^[29] του satralizumab είχαν συμπεριληφθεί και αντίστοιχες ηλικίες.

Ο θεράπων νευρολόγος για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας οφείλει να εκτιμήσει πολλήλα-πλούς παράγοντες όπως: 1) το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κάθε φαρμάκου (λαμβάνοντας υπόψη και την εν εξελίξει ή την προς προγραμματισμό εγκυμοσύνη), 2) την ενεργότητα της νόσου, 3) σε περίπτωση υποτροπής της NMOSD, την κλινική βαρύτητά της, 4) την αποδοχή από τον ασθενή του τρόπου και της συχνότητας χορήγησης, και 5) την πιθανή παρουσία συννοσηρότητας, ώστε η προτεινόμενη αγωγή να είναι συμβατή και ωφέλιμη στην NMOSD και στα λοιπά νοσήματα.

Σχετικά με την επιλογή μονοθεραπείας ή συνδυαστικής θεραπείας (add-on therapy) στην NMOSD, μακροπρόθεσμα προτείνεται η μονοθεραπεία. Ωστόσο, η συνδυαστική αγωγή του eculizumab ή satralizumab ή ravulizumab με άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες χρήζει στενής παρακολούθησης για ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ η δόση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (add-on) θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά βάσει της ανταπόκρισης στην αγωγή.

Στον **Πίνακα 2** συνοψίζονται τα κύρια σημεία των σύγχρονων θεραπευτικών συστάσεων της ENE για τις εγκεκριμένες θεραπείες για την οροθετική NMOSD.

2.3. Συστάσεις σχετικά με την αλλαγή προφυλακτικής θεραπείας σε οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD ασθενείς

Τα συνιστώμενα κριτήρια για αλλαγή θεραπείας σε ασθενή που λαμβάνει ένα από τα 4 εγκεκριμένα μονοκλωνικά αντισώματα (eculizumab, inebilizumab, satralizumab, ravulizumab) για την οροθετική NMOSD και για ικανό χρονικό διάστημα για την έναρξη της δράσης του φαρμάκου είναι τα παρακάτω: 1) αν συμβεί υποτροπή, 2) αν παρατηρηθούν σοβαρές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Στην περίπτωση μετάβασης σε άλλη αγωγή μεταξύ των τεσσάρων παραπάνω φαρμάκων, η απόφαση για το χρόνο έναρξης της νέας αγωγής θα πρέπει να λαμβάνεται έχοντας υπόψη το μηχανισμό δράσης και τη διάρκεια δράσης της υπό διακοπή αγωγής καθώς και την ανταπόκριση του ασθενούς σε προηγούμενες θεραπείες. Είναι λογικό και θεμιτό η νέα επιλεγόμενη αγωγή να έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης συγκριτικά με τις προηγούμενες ανεπιτυχείς θεραπείες.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που γνωρίζουμε έως σήμερα, σε οροθετικούς NMOSD ασθενείς που έχουν τεθεί σε μη εγκεκριμένες (off-label) ανοσοκατασταλτικές θεραπείες για την NMOSD (π.χ. αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολίτη μοφετίλ από του στόματος κορτικοστεροειδή, ριτουξιμάμπη, τοσιλιζουμάμπη), δεν κρίνεται αναγκαία η μετάβαση στις νέες ειδικές θεραπείες εφόσον ο ασθενής

Πίνακας 2. Κύρια σημεία των σύγχρονων θεραπευτικών συστάσεων της ENE για τις εγκεκριμένες θεραπείες για την οροθετική NMOSD.

<p>Satralizumab</p> <ol style="list-style-type: none">1. εγκεκριμένο για χορήγηση από το 1ο κλινικό επεισόδιο σε ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών με οροθετική NMOSD2. χορήγηση είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άπληη ανοσοκατασταλτική αγωγή (από του στόματος κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολάτη μοφετίλ)3. υποδόρια έγχυση4. διαθέσιμο μετά από έγκριση στο ΣΗΠ του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. ως φάρμακο εκτός θετικού καταλόγου5. προϋποθέσεις προ έναρξης η ολοκλήρωση των εμβολιασμών και αποκλεισμός ενεργών και χρόνιων λοιμώξεων6. χρήζει παρακολούθησης προ έναρξης και κατά τη διάρκεια της αγωγής των ουδετεροφίλων, ηπατικών τρανσαμινασών (ALT και AST), χοληρυθρίνης, λιπιδαιμικού προφίλ7. δοσολογικό σχήμα: έναρξη με 120 mg στις εβδομάδες 0, 2, και 4, και κατόπιν σε σταθερή δόση συντήρησης 120 mg ανά 4 εβδομάδες
<p>Eculizumab</p> <ol style="list-style-type: none">1. εγκεκριμένο για χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς με οροθετική NMOSD με υποτροπιάζουσα πορεία νόσου, δηλαδή από το 2ο κλινικό NMOSD και μετά2. έγκριση ως μονοθεραπεία, ωστόσο δεν αντενδείκνυται η συνδυαστική χορήγηση με έτερη προφυλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, ή κορτικοστεροειδή)3. ενδοφλέβια έγχυση4. διαθέσιμο μετά από έγκριση στο ΣΗΠ του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. ως φάρμακο εξωτερικού5. προϋποθέσεις προ έναρξης η επικαιροποίηση των εμβολιασμών (ιδίως έναντι μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων neisseria για την ανοσοποίηση και ο αποκλεισμός ενεργών λοιμώξεων6. συνιστάται τακτικός αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων της γενικής εξέτασης αίματος (για ενδεχόμενη κυτταροπενία) και ηπατικής λειτουργίας (για ενδεχόμενη αύξηση των ηπατικών ενζύμων).7. δοσολογικό σχήμα: έναρξη με 4 δόσεις των 900 mg ανά εβδομάδα και εν συνεχεία 5η δόση των 1200 mg την 5η εβδομάδα, και ακολούθως δόση συντήρησης 1200 mg ανά 2 εβδομάδες8. συστήνεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η χρήση αντισύλληψης για χρονικό διάστημα ≥ 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου
<p>Inebilizumab</p> <ol style="list-style-type: none">1. εγκεκριμένο για χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς από το 1ο κλινικό επεισόδιο οροθετικής NMOSD2. χορήγηση ως μονοθεραπεία3. ενδοφλέβια έγχυση μη διαθέσιμο στην Ελλάδα μέσω Ε.Ο.Π.Υ.Υ. (στην παρούσα φάση)4. αποκλεισμός παρουσίας ενεργών και χρόνιων λοιμώξεων, ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού, μέτρηση αριθμού Β-κυττάρων, γενική εξέταση αίματος, ολοκλήρωση όλων των εμβολιασμών ≥ 4 εβδομάδες πριν την έναρξη του inebilizumab5. συνιστάται τακτικός αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων επιπέδων ανοσοσφαιρινών ορού (για ενδεχόμενη υπογαμμασφαιριναιμία) και γενικής εξέτασης αίματος (για ενδεχόμενη κυτταροπενία)6. δοσολογικό σχήμα : 1η δόση 300 mg, 2η δόση 300 mg μετά από 2 εβδομάδες, με επόμενες δόσεις συντήρησης 300 mg ανά 6 μήνες από την πρώτη δόση7. συστήνεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η χρήση αντισύλληψης για χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου
<p>Ravulizumab</p> <ol style="list-style-type: none">1. εγκεκριμένο για χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς με οροθετική NMOSD2. έγκριση ως μονοθεραπεία, ωστόσο δεν αντενδείκνυται η συνδυαστική χορήγηση με έτερη προφυλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, ή κορτικοστεροειδή)3. ενδοφλέβια έγχυση4. διαθέσιμο μετά από έγκριση στο ΣΗΠ του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. ως φάρμακο εξωτερικού5. προϋποθέσεις προ έναρξης η επικαιροποίηση των εμβολιασμών, ιδίως έναντι μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και ο αποκλεισμός ενεργών λοιμώξεων6. συνιστάται τακτικός αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων της γενικής εξέτασης αίματος και ηπατικής λειτουργίας7. δοσολογικό σχήμα: δόση έναρξης ακολουθούμενη από δόσεις συντήρησης, με 2η δόση σε 2 εβδομάδες από τον 1η έγχυση και εν συνεχεία τις επαναληπτικές δόσεις ανά 8 εβδομάδες, με δοσολογικό σχήμα βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς8. συστήνεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η χρήση αντισύλληψης για χρονικό διάστημα ≥ 8 μήνες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου

Πίνακας 3. Συντομογραφίες κειμένου

NMOSD	φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας
AQP4	ακουαπορίνη-4
MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein
ENE	Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
FDA	Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων
EMA	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
OLE	open-label extension
ΣΗΠ	Σύστημα Ηλεκτρονικής Προέγκρισης Φαρμάκων

νής είναι ελεύθερος υποτροπιών, δεν παρουσιάζει προβλήματα ανεκτικότητας ή δεν έχουμε εργαστηριακά στοιχεία έλλειψης δραστηριότητας του φαρμάκου (π.χ. παρουσία CD19+ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς υπό anti-CD20 θεραπεία). Εντούτοις, τα κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν δραστηριότητα νόσου ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, θα ωφεληθούν από την προσθήκη ή αλλαγή στις νέες θεραπείες (eculizumab, inebilizumab, ravulizumab ή satralizumab).

Συμπεράσματα

Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της NMOSD οδήγησε στο σχεδιασμό και εφαρμογή στοχευμένων νέων θεραπειών για την οροθετική AQP4-IgG νόσο στο πλαίσιο της ιατρικής της ακριβείας (precision medicine). Οι θεραπείες αυτές έδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα στις εγκριτικές κλινικές μελέτες τους στην πρόληψη εμφάνισης υποτροπιών της νόσου. Παρόλο που στις κλινικές δοκιμές του inebilizumab και του satralizumab συμπεριελήφθησαν και οροαρνητικοί NMOSD ασθενείς στα AQP4-IgG, τα αποτελέσματα δεν ήταν επαρκή για να εξακριβωθεί η δραστηριότητά τους και σε αυτούς τους ασθενείς. Τα 4 νέα ειδικά αυτά φάρμακα (το satralizumab, το ravulizumab, το eculizumab και το inebilizumab) έχοντας δράση σε διαφορετικά στάδια του ανοσοπαθογενετικού μηχανισμού της NMOSD, ανοίγουν νέους οριζόντες πλέον για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της βαριάς αυτής πάθησης. Η επιλογή του καταλληλότερου φαρμάκου θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη λαμβάνοντας υπόψη παραμέτρους όπως η ηλικία του ασθενούς, η πορεία της νόσου, η προγενέστερη χρήση ανοσοθεραπειών για την NMOSD, η παρουσία πιθανής συννοσηρότητας καθώς και οι επιθυμίες του ασθενούς. Ταυτόχρονα ως ιατρική κοινότητα θα πρέπει να είμαστε σε ετοιμότητα για την περαιτέρω αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αλλά και του προφίλ ασφαλείας τόσο των off-label παλαιότερων θεραπειών όσο και των νεότερων εγκεκριμένων ειδικών βιοβιολογικών θεραπειών, στηριζόμενοι στα δεδομένα πραγματικού κόσμου (real world data) που θα προκύψουν σε βάθος χρόνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107–1114.
- [2] Lennon PVA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112.
- [3] Weinschenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 663–679.
- [4] Akaishi T, Takahashi T, Misu T, et al. Progressive patterns of neurological disability in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Sci Rep* 2020; 10: 1–7.
- [5] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–1489.
- [6] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805–815.
- [7] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–189.
- [8] Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 184.
- [9] Tzartos JS, Karagiorgou K, Tzanetakos D, et al. Deciphering anti-MOG IgG antibodies: Clinical and radiological spectrum, and comparison of antibody detection assays. *J Neurol Sci*; 410. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116673.
- [10] Gold SM, Willing A, Leypoldt F, et al. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Immunopathol* 2019; 41: 177–188.
- [11] Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquapo-

- rin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies a comparative study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 276–283.
- [12] Tenenbaum S, Yeh EA. Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr* 2020; 8: 1–15.
- [13] Sepulveda M, Delgado-García G, Blanco Y, et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: The importance of autoantibody serostatus. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation* 2019; 6: 1–10.
- [14] Evans C, Beland SG, Kulaga S, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the americas: A systematic review. *Neuroepidemiology* 2013; 40: 195–210.
- [15] García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabe-ro E, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: A systematic review. *Neurologia*. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1016/j.nrl.2022.02.006.
- [16] Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, et al. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology* 2019; 93: E181–E189.
- [17] Aboul-Enein F, Seifert-Held T, Mader S, et al. Neuromyelitis optica in Austria in 2011: To bridge the gap between neuroepidemiological research and practice in a study population of 8.4 million people. *PLoS One* 2013; 8: 1–8.
- [18] Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler J* 2018; 24: 1843–1851.
- [19] Papp V, Illes Z, Magyari M, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology* 2018; 91: E2265–E2275.
- [20] Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol* 2016; 79: 775–783.
- [21] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuro-myelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016; 79: 206–216.
- [22] Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 298–306.
- [23] Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation* 2021; 18: 1–18.
- [24] Kitley J, Elson L, George J, et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 918–921.
- [25] Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, et al. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8: 2025–2037.
- [26] Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol* 2017; 264: 2003–2009.
- [27] Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, et al. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: Influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. *JAMA Neurol* 2015; 72: 989–995.
- [28] Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, et al. Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease. *Neurology* 2022; 99: E2504–E2516.
- [29] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019; 381: 2114–2124.
- [30] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 402–412.
- [31] Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019; 381: 614–625.
- [32] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1352–1363.
- [33] Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. Epub ahead of print March 3, 2023. DOI: 10.1002/ana.26626.
- [34] Reichert JM. Antibodies to watch in 2017. *MAbs* 2017; 9: 167–181.
- [35] Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatol (United Kingdom)* 2018; 57: ii43–ii50.
- [36] Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3701–3706.
- [37] Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, et al. Interleu-

- kin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*; 7. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000841.
- [38] Heo YA. Satralizumab: First Approval. *Drugs* 2020; 80: 1477–1482.
- [39] Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, et al. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2015; 72: 756–763.
- [40] Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2014; 82: 1302–1306.
- [41] Lotan I, Charlson RW, Ryerson LZ, et al. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 39: 101920.
- [42] Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 391–401.
- [43] Igawa T, Ishii S, Tachibana T, et al. Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 1203–1207.
- [44] Valencia-Sanchez C, Wingerchuk DM. Emerging Targeted Therapies for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *BioDrugs* 2021; 35: 7–17.
- [45] Enspryng EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_el.pdf, accessed online on 14/03/2023.
- [46] Nilsson PH, Thomas AM, Bergseth G, et al. Eculizumab-C5 complexes express a C5a neopeptide in vivo: Consequences for interpretation of patient complement analyses. *Mol Immunol* 2017; 89: 111–114.
- [47] Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J Nephrol* 2017; 30: 347–362.
- [48] Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour R. Ten Years of Clinical Experience With Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Semin Hematol* 2018; 55: 124–129.
- [49] Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2019; 60: 14–24.
- [50] Soliris EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_el.pdf, accessed online on 14/03/2023.
- [51] Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: An open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 554–562.
- [52] Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol* 2021; 89: 1088–1098.
- [53] Uplizna EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_el.pdf, accessed online on 14/03/2023.
- [54] Frampton JE. Inebilizumab: First Approval. *Drugs* 2020; 80: 1259–1264.
- [55] Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, et al. Rituximab Efficiently Depletes Increased CD20-Expressing T Cells in Multiple Sclerosis Patients. *J Immunol* 2014; 193: 580–586.
- [56] Flanagan EP, Levy M, Katz E, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOMentum Study. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 57: 103352.
- [57] “Ultomiris - Ravulizumab”, a medicinal product for human use, <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1371.htm>.
- [58] Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 359–395.
- [59] Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. Epub ahead of print March 2023. DOI: 10.1002/ana.26626.
- [60] Ultomiris EPAR. DOI: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf, accessed online on 14/03/2023.
- [61] International, evidence-based Delphi consensus on the management of AQP4-IgG seropositive NMOSD, with a focus on treatment recommendations for eculizumab, inebilizumab and satralizumab. DOI: <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/neuroscience/ECTRIMS-2022/ectrims-2022-poster-friedemann-international-evidence-b.html>.
- [62] Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation* 2023; 10: e200124.

EEG-IMAGING CORRELATION OF EPILEPSIA PARTIALIS CONTINUA IN A PATIENT WITH POSSIBLE NEUROSARCOIDOSIS

Afrantou Theodora*,¹, Parissis Dimitrios¹, Ioannidis Serafeim², Grigoriadis Nikolaos¹, Ioannidis Panagiotis¹

¹ B¹ Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

² Medical School Student, Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

Abstract

Case presentation of a possible neurosarcoidosis with epilepsy partialis continua as the first manifestation. The interesting part of this case is the clinical-anatomical correlation of epilepsy partialis continua as demonstrated by EEG and MRI findings.

Keywords: Epilepsia partialis continua, anterior central sulcus, EEG, neurosarcoidosis, brain MRI

Introduction

Epilepsia partialis continua (EPC) is a rather uncommon condition with a prevalence rate of less than one per million¹. It is characterized by regular or irregular clonic muscular twitches affecting a limited part of the body, occurring for a minimum of 1 hour and recurring at intervals of no more than 10 sec. A wide range of pathology has been reported to cause EPC.

Sarcoidosis is an inflammatory multisystem disorder that can affect any part of the nervous system. The prevalence of clinical involvement of the nervous system is estimated to be about 5-15%. However isolated neurosarcoidosis is considered to be extremely rare, though its exact prevalence has not been determined². Cranial nerves, hypothalamus, and pituitary gland are the most commonly regions involved, but meninges, parenchyma, brainstem, and spinal cord may also be affected.

Common clinical manifestations are cranial neuropathy, optic neuritis, aseptic meningitis, neuroendocrinological dysfunction, encephalopathy, cognitive dysfunction, seizures, and peripheral neuropathy.

Here we present a rare case of possible neurosarcoidosis with epilepsy partialis continua as the first manifestation.

Case report

A 79-year-old woman was admitted to our hospital with rhythmic clonic jerks of her left upper limb during the past few hours, without loss of consciousness. Her past clinical history was clear except for dyslipidaemia managed with rosuvastatin. On

admission, the patient was completely aware of the event and her neurological examination revealed left mild hemiparesis with pyramidal signs.

An ictal EEG was performed, showing focal continuous hemirhythmic epileptiform activity of sharp waves on the central – parasagittal area in phase reversal at C4 electrode -PLEDs on the right hemisphere (Figure 1A). Brain MRI, that was performed three days later, revealed meningeal enhancement of the right frontal lobe, especially of the anterior central sulcus with restricted diffusion on DWI and increased signal on T2 sequence (Figure 2). The above findings were compatible with epilepsy partialis continua.

The routine blood work and further work-up for metabolic, immune-mediated and infectious disorders was within normal limits, apart from a mildly elevated rheumatoid factor (31.2IU/ml). The lumbar puncture revealed 10 leukocytes/ μ L (lymphocytes), with elevated IgG synthesis (IgG index: 1.09) but with normal protein and glucose. PCR, cytological analysis and cultures of cerebrospinal fluid were negative. Due to elevated serum angiotensin converting enzyme (ACE: 169U/L), a further analysis of CSF was performed, measuring the levels of the enzyme, which was found 3.5 U/L (upper normal limits 2.8).

Chest CT and bronchoscopy were normal. Our patient refused brain biopsy.

Based on the above findings and according to commonly applied criteria, the patient was diagnosed with possible neurosarcoidosis³. EPC was controlled within the next twenty-four hours using diazepam, levetiracetam and oxcarbazepine. Additionally, she received a five-day course of intrave-

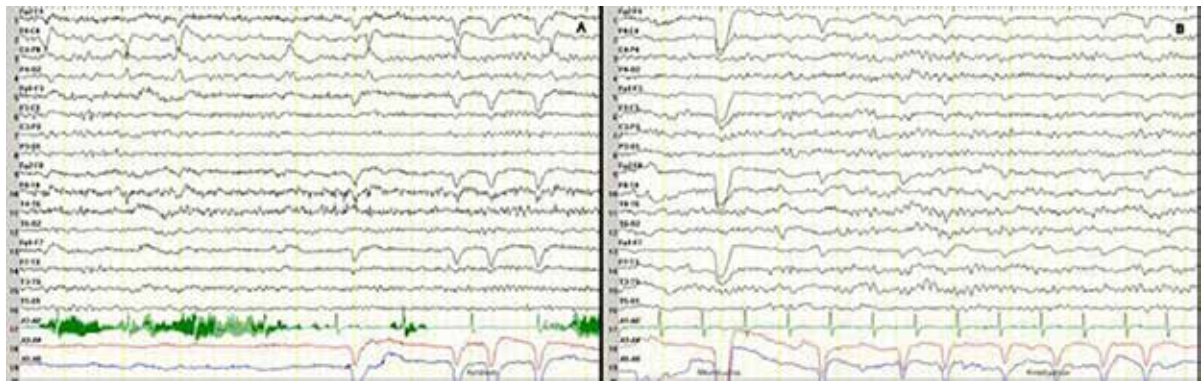


Figure 1. (A) Ictal EEG - Focal continuous hemirhythmic epileptiform activity of sharp waves on the central – parasagittal area in phase reversal at C4 electrode. (B) New EEG 5 months later showing mild diffuse slowness
254x190mm (96 x 96 DPI)

nous methylprednisolone.

Assessment of the patient, 5 months later, revealed clinical and imaging deterioration. She remained seizure – free but the neurological examination revealed a decline in cognitive function. A new MRI scan revealed worsening and extension of meningeal enhancement and parenchymal involvement.

An EEG was performed, showing mild diffuse slowness with paroxysmal focal slow activity on the right frontotemporal region (Figure 1B). Second line treatment with azathioprine was proposed to the patient.

Discussion

Prognosis of EPC depends on age of onset, underlying disease and type of EPC, with type I often occurring due to local non-progressive lesion in the

sensorimotor cortex and type 2, due to a progressive lesion. Differential diagnosis between progressive and non-progressive encephalopathy is very important in the evaluation of EPC.

Periictal MRI changes at the site of seizure focus with high signal on T2, restricted diffusion and contrast enhancement is a common phenomenon of EPC1. Follow up imaging is required to clarify the nature of MRI findings, i.e. whether these are the results or the causes of the EPC.

In the case of neurosarcoidosis, seizures are estimated to occur in 5–20%. The neurologic manifestations that may contribute to development of seizures are protean and include parenchymal abnormalities including encephalopathy/vasculopathy (5–10%), intraparenchymal mass lesion(s) (5–10%), endocrinopathy with metabolic disturbance including hypothalamic and/or pituitary dysfunction

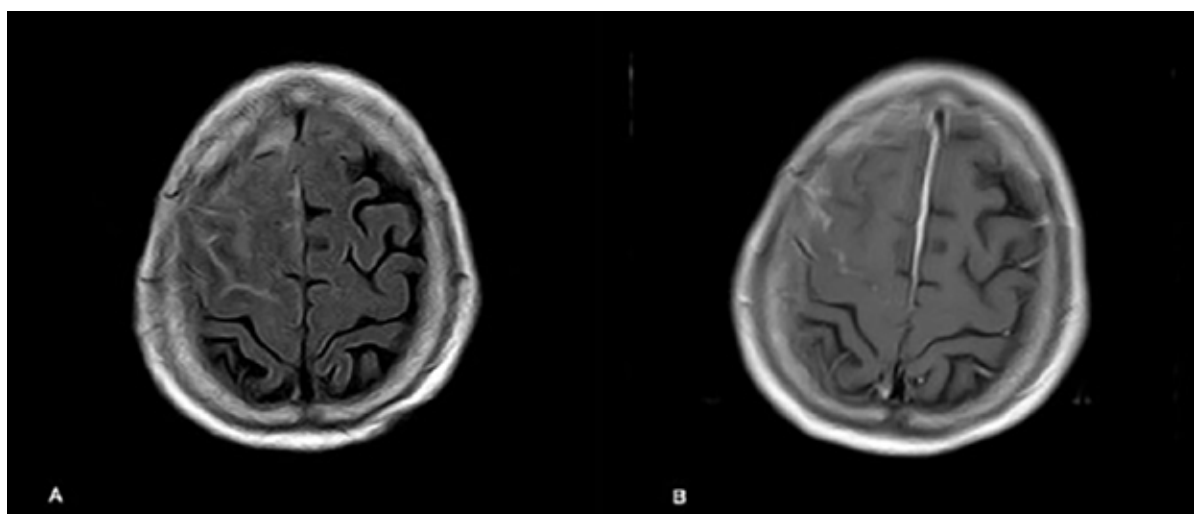


Figure 2. (A) Fluid attenuation inversion recovery sequence showing increased signal in right frontal lobe. (B) T1 C+. Meningeal enhancement of the right frontal lobe and especially of the anterior central sulcus.
254x190mm (96 x 96 DPI)

(10–15%), meningeal disease (including aseptic meningitis and meningeal mass) (10– 20%), and hydrocephalus (10%). Most reports indicate a poor prognosis with severe progressing or relapsing course when seizures are associated with sarcoidosis.⁴

In a review of the literature, among 277 patients with neurosarcoidosis, 16% had epileptic seizures, among which 50% expressed seizures as first manifestation⁴.

In another study of 79 patients with neurosarcoidosis, 15% had seizures, of which 10% as first manifestation and poor prognosis⁵.

Our patient falls into the category of rare EPC cases due to an inflammatory disorder and combines highly relevant features. The imaging features are in full correlation with encephalographic and clinical features of EPC⁶.

The electroclinical progress set the diagnosis of subacute encephalopathy due to a possible systemic inflammatory disease in the context of neurosarcoidosis.

Based on the unfavourable development of our patient, we can conclude that when EPC appears as first manifestation of possible isolated neurosarcoidosis, it indicates poor prognosis.

According to our opinion, this case is of particular interest as an extremely rare presentation of isolated possible neurosarcoidosis with epilepsy partialis continua indicative of poor prognosis.

References

- [1] Cockerell OC, Rothwell J, Thompson PD, Marsden CD, Shorvon SD. Clinical and physiological features of epilepsy partialis continua: Cases ascertained in the UK. *Brain*. 1996;119(2):393–407. doi: 10.1093/brain/119.2.393.
- [2] Nozaki K, Scott TF, Sohn M, Judson MA. Isolated neurosarcoidosis: case series in 2 sarcoidosis centers. *Neurologist*. 2012; 18(6):373–377. doi: 10.1097/NRL.0b013e3182704d04.
- [3] Stern JB, Gelfand JM, Clifford BD, Tavee J, Pawate S, Joseph R, Berger RJ, Aksamit JA, Allan Krumholz A, Carlos A Pardo AC, David R Moller RD, Marc A Judson AM, Drent M, Robert P Baughman PR. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group *JAMA Neurol*. 2018;75(12):1546–1553. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2295
- [4] Sponsler JL, Werz MA, Maciunas R, Cohen M. Neurosarcoidosis presenting with simple partial seizures and solitary enhancing mass: case reports and review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2005; 6(4):623–630. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.02.016. Epub 2005 Apr 26.
- [5] Krumholz A, Stern BJ, Stern EG. Clinical Implications of Seizures in Neurosarcoidosis. *Arch Neurol*. 1991; 48(8):842–844. doi: 10.1001/archneur.1991.00530200084023.
- [6] Andriuta D, Tir M, Perin B, Merle PE, Bryer-Le Breton C, Charbonnier A, Constans JM, Godefroy O. Teaching Neurolmages: Epilepsia partialis continua revealing PML after allogenic stem cell transplantation. *Neurol*. 2015; 85:e53–e54. doi: 10.1212/WNL.0000000000001804.

ΟΙ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΣΚΟΠΙΑ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Χρίστος Χ. Λιάπης, MD, MSc, PhD

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Κέντρο Θεραπείας εξαρτημένων ατόμων, Επιτροπή Εμπειρογνομών Δημόσιας Υγείας (Ε.Ε.Δ.Υ.)

Περίληψη

Οι νοητικές και συναισθηματικές διαταραχές, που συνεκδηλώνονται με τα κινητικά συμπτώματα των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, θα πρέπει να τυγχάνουν της ανάλογης προσοχής στην ολιστική θεραπευτική προσέγγιση του πολύμορφου αυτού νοσολογικού φάσματος, δεδομένης της αθροιστικής επιβάρυνσης στην ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά και της αμφίδρομης σχέσης αμοιβαίας επιδείνωσης στη διαδρομή και την πρόγνωση των αταξικών εκδηλώσεων και των συνοδών νευρο-γνωστικών και συναισθηματικών διαταραχών που εμφανίζονται είτε ως απάντηση στην κινητική αναπηρία, είτε ως επιστέγασμα ενός κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού. Οι γνωστικο-συναισθηματικές διαταραχές μπορεί να συνοδεύουν τις παρεγκεφαλιδικές νόσους ή ακόμη και να αποτελούν κυρίαρχη κλινική τους εκδήλωση, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τη διάγνωση και την κλινική διαχείριση ασθενών με παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία. Σημαντικός είναι και ο διαγνωστικός ρόλος των νοητικών διαταραχών και των παθολογικών ψυχικών εκδηλώσεων, ως πρώιμων συμπτωμάτων που εμφανίζονται πριν από την κινητική παθολογική σημειολογία των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, όπως συμβαίνει και σε άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Η αναζήτηση συσχέτισης συγκεκριμένων νοητικών ελλειμμάτων και συναισθηματικών διαταραχών με επιμέρους τύπους παρεγκεφαλιδικών αταξιών, ανοίγει τον ορίζοντα εντόπισης κλινικών ενδοφαινοτύπων του μεγάλου αυτού διαγνωστικού φάσματος της παρεγκεφαλιδικής - αταξικής παθολογίας και της αντιστοίχισής τους με συγκεκριμένους γενετικούς τύπους και μεταλλάξεις που ίσως ενέχονται και σε άλλες νευροεκφυλιστικές διεργασίες. Παρά τις περιορισμένες θεραπευτικές μας δυνατότητες, υπάρχουν κλινικές και πειραματικές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων σε ορισμένους τύπους των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, καθώς, τα μη κινητικά (νευρο-γνωστικά και συναισθηματικά) χαρακτηριστικά της εκδήλωσής τους, μπορεί να συμβάλουν στην πρόγνωση αυτών των διαταραχών και στην επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών εξίσου με την κινητική αναπηρία.

Λέξεις ευρητηρίου: παρεγκεφαλιδικές αταξίες, κατάθλιψη, γνωσιακές διαταραχές, ψυχιατρικές διαταραχές, ADCA, ARCA, SCA

CEREBELLAR ATAXIAS FROM NEUROCOGNITIVE AND PSYCHIATRIC PERSPECTIVE. CLINICAL CLASSIFICATION AND THERAPEUTIC APPROACH

Christos Ch. Liapis, MD, MSc, PhD

University of West Attica, Therapy Center for Dependent Individuals, Committee of Public Health Experts (EEDY)

Abstract

Cognitive and affective disorders have been increasingly diagnosed in neurodegenerative diseases, like cerebellar ataxias, often resulting in poor quality of life, since they share a bilateral relationship of mutual aggravation. Comorbid depression in patients with cerebellar ataxias might be a response to progressive motor disability, or represent the outcome of a common, underlying pathophysiological mechanism. In patients with SCA3 (Spinocerebellar Ataxia type 3), depressive symptoms are mainly linked with physical impairment due to disease progression, while in other types of SCA, depression might be considered as a pathophysiological part of the neurodegenerative process, regardless of the ataxic deterioration rate. In ARCA - 1 (Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia type-1), non-motor demonstrations of cerebellar

pathology do not include clinical significant depression, but rather cognitive deficits. Administration of citalopram has delivered significant beneficial effects on the motor phenotype, in animal models of SCA3. Buspirone treatment showed symptomatic improvement in patients with OPCA (olivopontocerebellar atrophy), as well as in patients with Cortical Cerebellar Atrophy and in patients with SCA3. Therapeutic results have been obtained with L-5-HTP (5-hydroxy-L-tryptophan), a precursor of serotonin, in several conditions presenting cerebellar ataxia, even though OPCA has been proven treatment resistant to this therapeutic approach. High dose piracetam infusion has been proven effective in reducing the disability of ADCA (Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia) patients by improving their gait ataxia. Donepezil might have therapeutic properties in ameliorating symptoms in CCAS (Cerebellar Cognitive Affective Syndrome), while memantine has demonstrated therapeutic effects in patients with Friedreich's ataxia and ARCA (as far as visual and oculomotor deficits are concerned) and FXTAS [Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndromes] (regarding verbal memory impairment). Promising results have also been reported by memantine administration in animal models of SCA1. Improvement in neuropsychiatric symptoms in FTXTA has been achieved through combined administration of memantine and venlafaxine and the same applies for donepezil-venlafaxine concomitant administration. Rivastigmin had no therapeutic contribution in the ataxic gait of SCA3 patients who only demonstrated coordination abilities improvement. Cognitive and affective disorders, might be overlapped or even clinically surmounted by motor symptoms of cerebellar ataxias, and therefore should receive the appropriate attention in the holistic therapeutic approach of the multifaceted spectrum of cerebellar pathology. Clinical doctors should aim at the improvement of patient's quality of life, taking in consideration the reciprocal relationship of mutual deterioration that governs the course and prognosis of ataxic manifestations as well as concomitant neurocognitive deficits and emotional disorders.

Key words: cerebellar ataxias, depression, cognitive disorders

Εισαγωγή

Οι διαταραχές του συναισθήματος και των νοητικών λειτουργιών αναγνωρίζονται με αυξανόμενους ρυθμούς, τα τελευταία χρόνια, στις νευροεκφυλιστικές διαταραχές και συχνά συμβάλλουν στη μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών [1, 2, 3].

Στις νευροεκφυλιστικές αυτές διαταραχές ανήκουν και οι παρεγκεφαλιδικές αταξίες οι οποίες συμπεριλαμβάνουν μεγάλο αριθμό κλινικών οντοτήτων, με ποικίλο γενετικό και παθοφυσιολογικό υπόβαθρο [4]. Η συμβολή της παρεγκεφαλίδας σε μη κινητικές λειτουργίες έχει υποστηριχθεί από πολλές μελέτες, τόσο σε ανθρώπους και πειραματόζωα, όσο και από πλειάδα νευροαπεικονιστικών ευρημάτων [5]. Το 1998 οι Schmahmann και Sherman περιέγραψαν το παρεγκεφαλιδικό γνωστικο-συναισθηματικό σύνδρομο (cerebellar cognitive affective syndrome – CCAS), το οποίο περιλαμβάνει ελλείμματα στις εκτελεστικές, τις οπτικοχωρικές και τις γλωσσικές ικανότητες, με συνοδές συναισθηματικές διαταραχές [6, 7]. Οι τελευταίες ποικίλλουν από τη συναισθηματική άμβλυση και την κατάθλιψη, έως την άρση αναστολών και τις ψυχωτικές εκδηλώσεις. Οι γνωστικές και συναισθηματικές διαταραχές μπορεί να συνοδεύουν τις παρεγκεφαλιδικές νόσους ή να αποτελούν την κυρίαρχη κλινική τους εκδήλωση, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τη διάγνωση και την κλινική διαχείριση ασθενών με παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία [7]. Σημαντικός είναι και ο διαγνωστικός ρόλος των νοητικών διαταραχών

και των παθολογικών εκδηλώσεων από την ψυχική σφαίρα, ως πρώιμων συμπτωμάτων που εμφανίζονται πριν από την κινητική παθολογική σημειολογία των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, όπως συμβαίνει και σε άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Στη νόσο του Parkinson (PD), για παράδειγμα, η οποία είναι μια χαρακτηριστική νευροεκφυλιστική οντότητα η οποία παρέμενε διαγνωστικώς ταυτισμένη, σχεδόν αποκλειστικά, για χρόνια, με τις κινητικές εκδηλώσεις αυτής, ο επιπολασμός των μη κινητικών συμπτωμάτων που μπορεί να τη συνοδεύουν, σε αρκετές μελέτες, δείχνει να ανέρχεται σε ποσοστό μέχρι 98,6%, αλλά, συχνά, αυτά, περνούν απαρατήρητα και παραμένουν αδιάγνωστα, καλυπτόμενα από τα κινητικά συμπτώματα [2]. Διαταραχές συμπεριφοράς του ύπνου REM, αυτονομικές δυσλειτουργίες, κατάθλιψη και γνωστική έκπτωση αναφέρονται ως πρόδρομα σημεία τόσο της νόσου του Parkinson, όσο και των νωτιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών (SCA – spinocerebellar ataxias), καθώς και άλλων νευροεκφυλιστικών διεργασιών, ανοίγοντας νέες προοπτικές έγκαιρης διάγνωσης, εάν ο κλινικός ιατρός είναι ευαισθητοποιημένος για την έγκαιρη εντόπισή τους [8, 9]. Η αναζήτηση της συσχέτισης συγκεκριμένων νοητικών ελλειμμάτων και συναισθηματικών διαταραχών με επιμέρους τύπους παρεγκεφαλιδικών αταξιών ανοίγει επίσης τον ορίζοντα εντόπισης κλινικών ενδοφαινотύπων του ευρέως αυτού διαγνωστικού φάσματος της παρεγκεφαλιδικής - αταξικής παθολογίας και της αντιστοίχισής τους με

συγκεκριμένους γενετικούς τύπους και μεταλλάξεις που πιθανόν να ενέχονται και σε άλλες νευροεκφυλιστικές διεργασίες.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι παρεγκεφαλιδικές αταξίες μπορούν να ταξινομηθούν αδρά στις Κληρονομικές (Hereditary) και τις Σποραδικές (Sporadic) που με τη σειρά τους ταξινομούνται στις επίκτητες (acquired), όπως η αλκοολική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση (ACD) και η παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση (PCD) και στις (μη κληρονομικές) εκφυλιστικές αταξίες, αγνώστου αιτιολογίας, με έναρξη κατά την ενηλικίωση (non-hereditary degenerative Sporadic Adult Onset Ataxias – SAOA). Σημαντικά ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν πως κάποιες από τις σποραδικές ιδιοπαθείς αταξίες, είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας, συγκροτώντας μία ιδιαίτερη κατηγορία, τις αυτοάνοσες παρεγκεφαλιδικές αταξίες [4]. Οι κληρονομικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες, περιλαμβάνουν, τις αυτοσωμικές επικρατείς παρεγκεφαλιδικές αταξίες (ADCA – autosomal dominant cerebellar ataxias) και τις αυτοσωμικές υπολειπόμενες παρεγκεφαλιδικές αταξίες (ARCA – autosomal recessive cerebellar ataxias). Οι ADCA υποδιαιρούνται στις νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (SCA, με κυριότερους υποτύπους τις SCA 1, SCA 2, SCA3/MJD MachadoJoseph Disease, SCA 6, SCA 7 και SCA 11, ενώ έχουν αναγνωρισθεί 59 τύποι ατών [8]), την DRPLA (οδοντο-ερυθρο-ωχρολουσιανή εκφύλιση - dentatorubral pallidolysian atrophy) και τις επεισοδιακού τύπου αταξίες (EA 1-6, με κυριότερες την EA 1 και την EA 2). Οι ARCA περιλαμβάνουν την αταξία Freidreich (FRDA), την αταξία-τηλαγγειεκτασία (ataxia telangiectasia A-T), την παρεγκεφαλιδική αταξία καθυστερημένης εκδήλωσης, με διατήρηση των τενόντιων αντανακλαστικών (early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes), την αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης E (ataxia with vitamin E deficiency – AVED) και την αταξία με οπτικοκινητική απραξία τύπου 1 (ataxia with oculomotor apraxia type 1 – AOA1)[9, 10, 11]. Τέλος, αναφέρονται και οι συνδεδεμένες με το χρωμόσωμα X παρεγκεφαλιδικές αταξίες (X-linked cerebellar ataxias – XLCA, Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndromes – FXTAS), επίσης συνδεδεμένες με διανοητική αδυναμία [12, 13].

Μία άλλη, λιγότερο συνηθισμένη ταξινόμηση βασίζεται στις ανατομικές εντοπίσεις των αλλοιώσεων και διακρίνει τις ατροφίες του φλοιού της παρεγκεφαλίδας, τις ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδικές ατροφίες, τις νωτιοπαρεγκεφαλιδικές ατροφίες και τις ατροφίες του οδοντωτού πυρήνα και των απαγωγών οδών της παρεγκεφαλίδας [4].

ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΕΚΔΗΛΟΥΜΕΝΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η αυτοσωμική υπολειπόμενη παρεγκεφαλιδική ατα-

ξία τύπου-1 (autosomal recessive cerebellar ataxia type-1 – ARCA-1), είναι μία ξεχωριστά περιγραφείσα κληρονομούμενη παρεγκεφαλιδική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από κλινική έναρξη κατά τη μέση ηλικία, σε συνδυασμό με εμφανή, σοβαρή και διάχυτη παρεγκεφαλιδική ατροφία. Ασθενείς με ARCA-1 έχει βρεθεί πως εμφανίζουν σημαντικά ελλείμματα στην προσοχή (και συγκεκριμένα στο εύρος της προσοχής, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και τη διατήρηση της προσοχής), στη λεκτική μνήμη εργασίας και στις οπτικοχωρικές και οπτικοκατασκευαστικές ικανότητες (τρισιδιάστατα σχέδια, αντιγραφή σύνθετου σκίτσου). Στην ίδια μελέτη, κανένας από τους ασθενείς δεν αναφέρθηκε με σημαντικές συναισθηματικές εκδηλώσεις. Η ARCA-1 αποτελεί ένα μοναδικό μοντέλο διερεύνησης του ρόλου της παρεγκεφαλίδας στις νοητικές διεργασίες, καθώς όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν διάχυτη, σοβαρή παρεγκεφαλιδική ατροφία, χωρίς να ενέχονται στην παθοφυσιολογία της νόσου άλλες περιοχές του κεντρικού ή του περιφερικού νευρικού συστήματος [5].

Τα νοητικά ελλείμματα στην αταξία-τηλαγγειεκτασία (A-T), στη νεαρή ηλικία είναι ήπια και περιορίζονται στις οπτικοχωρικές λειτουργίες. Ευρύτερες γνωστικές δυσλειτουργίες αναδύονται με την πάροδο της ηλικίας και την πρόοδο της νόσου, επηρεάζοντας κυρίως τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη χωρική αντίληψη, το συναίσθημα και τις κοινωνικές γνώσεις. Η λεκτική επεξεργασία παραμένει ηπιώς επηρεασμένη [14].

Δύο μέλη της ίδιας οικογένειας τα οποία είχαν παρεγκεφαλιδική αταξία καθυστερημένης εκδήλωσης, με διατήρηση των τενόντιων αντανακλαστικών, εμφάνιζαν, επιπροσθέτως των κινητικών τους ελλείμμάτων, προοδευτική έκπτωση των νοητικών και οπτικοχωρικών τους ικανοτήτων. Υποβλήθηκαν σε Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων, με φλουμαζενίλη, η οποία έδειξε απώλεια του GABA-εργικού υποδοχέα A, δέσμευσης των βενζοδιαζεπινών, η οποία δεν παρατηρείται στην αταξία Friedreich και την ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδική ατροφία. Σε σύγκριση με σταθμισμένους κατά ηλικία υγιείς μάρτυρες, αυτοί οι ασθενείς έδειξαν γενικευμένη μείωση του μεταβολισμού του εγκεφάλου, με κυρίαρχες υπομεταβολικές ενδείξεις στις περιοχές που αντιστοιχούν στον θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα. Η προοδευτική μεταβολική απορρύθμιση μπορεί να εξηγηθεί από τη διατάραξη της ακεραιότητας των σχετιζόμενων με τις νοητικές λειτουργίες κυκλωμάτων, ως αποτέλεσμα δευτερογενούς εκφύλισης των παρεγκεφαλιδο-θάλαμο-φλοιϊκών προβολών [15].

Οι νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (SCA τύπου 1, 2, 3, 6, 7 και 17) και η DRPLA οφείλονται σε παθολογικές επαναλήψεις της τριπλέτας CAG [8], που οδηγεί σε υπερέκφραση του γλυταμινικού οξέως. Οι επεισοδιακού τύπου αταξίες οφείλονται σε διαταραχές των διαύλων ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης και συγκεκριμένα, στην EA 1 έχουμε μετάλλαξη στο

γονίδιο KCNA1/Kv1.1 που κωδικοποιεί τους διαύλους K και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12p13, ενώ στην EA 2 έχουμε μετάλλαξη στο γονίδιο CACNA1A4 που κωδικοποιεί τους διαύλους Ca (και συγκεκριμένα την alpha1 υπομονάδα αυτών [16]) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p13. Η πρώτη εκδηλώνεται, συνήθως, χωρίς ίλιγγο και με επεισόδια μυοκυμίας, ενώ η δεύτερη εμφανίζεται με ίλιγγο και με επεισόδια νυσταγμού [17, 18, 19].

Μεταλλάξεις στο γονίδιο CACNA1A4 ευθύνονται επίσης και για τις EA6 και SCA6 [19] καθώς και για την (επίσης ανήκουσα στις αυτοσωμικές επικρατούσες νευρολογικές διαταραχές) οικογενή ημιπληγική ημικρανία τύπου 1 – FHM1 [20]. Η τελευταία που εμφανίζεται κλινικώς με ημικρανία και παρεγκεφαλιδική αταξία, έχει αναφερθεί συνεκδηλούμενη με παρκινσονισμό, όπως και η SCA6 [12]. Μεταλλάξεις στο γονίδιο CACNA1A4 έχουν συσχετισθεί με γνωσιακή έκπτωση περιλαμβάνουσα νοτική ανεπάρκεια και εκτελεστική δυσλειτουργία, Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ADHD) και/ή αυτισμό [19]. Επίσης, πρόσφατη μελέτη των Humbertclaude και συν. συσχετίζει τη νοτική έκπτωση με CACNA1A μεταλλάξεις σε παιδικούς πληθυσμούς, μέχρι του σημείου να προτείνεται η θεώρηση του CACNA1A-σχετιζόμενου φαινοτύπου ως νευροαναπτυξιακής διαταραχής. Στην ίδια μελέτη υπογραμμίζονται οι συχνές γνωστικές αδυναμίες και ακαδημαϊκές δυσκολίες σε παιδιά με επεισοδιακό σύνδρομο που σχετίζονται με CACNA1A μεταλλάξεις, ενώ ασθενείς με ατροφία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης [21].

Σε μελέτη 90 ασθενών με SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, ή SCA17, σε κέντρο αναφοράς της Taiwan ποσοστό 21.1% εμφάνιζε παρκινσονισμό (και συγκεκριμένα, 1 ασθενής με SCA1, 6 ασθενείς με SCA 2, 10 ασθενείς με SCA3 και 2 ασθενείς με SCA17, αλλά κανένας ασθενής με SCA6). Ασθενείς με καθαρό παρκινσονισμό είχαν λιγότερες CAG επαναλήψεις στο πλαίσιο των διαγνώσεων SCA2 (31.0 ± 4.5 vs. 36.9 ± 6.0 , $p = .03$) και SCA3 (65.6 ± 7.9 vs. 70.0 ± 4.2 , $p = .02$) εν συγκρίσει με τους εμφανίζοντες καθαρώς αταξικά συμπτώματα, ενώ και η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα ασθενών με διάγνωση SCA2 και παρκινσονικές εκδηλώσεις (51.5 ± 8.9 vs. 35.3 ± 12.6 χρόνια, $p = .007$). Νοτικά ελλείμματα προσδιορίστηκαν σε ποσοστό 6.1% των ασθενών με SCA2 και 8.3% των ασθενών με SCA3, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την κατάθλιψη ανέρχονταν σε 9.1% και 8.3% αντίστοιχα [22].

Η προαναφερθείσα ARCA1 παρεγκεφαλιδική αταξία, ή αλλιώς υπολειμματική αταξία του Beauce προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο SYNE1 [5]. Οι Laforce και συν., σε μελέτη προσδιορισμού νοτικών και συναισθηματικών διαταραχών σε ασθενείς με αυτή τη διάγνωση παρεγκεφαλιδικής αταξίας κατέγραψαν μόνο ήπια καταθλιπτικά συμπτώματα

[5], τα περισσότερα εκ των οποίων συνδέονται με τις σωματικές διαστάσεις της κατάθλιψης, όπως αυτές ανιχνεύονται με το BDI-II ερωτηματολόγιο και συγκεκριμένα στα λήμματα: «αισθάνομαι πως υπάρχουν μόνιμες αλλαγές την εμφάνισή μου που με κάνουν να φαίνομαι μη ελκυστικός-ή» και «κουράζομαι πολύ ευκολότερα από ότι παλαιότερα». Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε κλινικώς σημαντική κατάθλιψη ή αγχώδη διαταραχή κατά την ψυχιατρική εξέταση. Η παρεγκεφαλιδική βλάβη στην ARCA-1 σχετίζεται, λοιπόν, με σημαντικά νοτικά ελλείμματα, αλλά όχι με ψυχιατρική συνοσηρότητα [5]. Αντίθετα, οι νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (SCAs) εμφανίζουν συχνά συνοσηρότητα με την κατάθλιψη, με την τελευταία, μάλιστα, να εμφανίζει αδιευκρίνιστη συσχέτιση με την εξέλιξη της αταξίας [8].

Συγκεκριμένα, σε μελέτη 300 ασθενών με διάγνωση SCA τύπου 1, 2, 3 ή 6, 26% από αυτούς εμφάνιζαν κατάθλιψη, χωρίς το ποσοστό αυτό να διακυμαίνεται ιδιαίτερα ανάμεσα στους διαφόρους τύπους νωτιοπαρεγκεφαλιδικής αταξίας, με τον αυτοκτονικό ιδεασμό, όμως, να αποτελεί συχνότερο σύμπτωμα –και μάλιστα σε ποσοστό της τάξεως του 65%– στους ασθενείς με SCA τύπου 3. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα εμφάνιζαν συσχέτιση με τα αποτελέσματα της κλίμακας SARA (Scale for Assessment and Rating of Ataxia – Κλίμακα Αξιολόγησης και Βαθμολόγησης της Αταξίας), χωρίς όμως να επιδεινώνονται προϊόντος του χρόνου εξέλιξης της νόσου, ούτε να εμφανίζονται βαρύτερα επί αυξημένων παθολογικών CAG επαναλήψεων στον γενετικό έλεγχο [23]. Ο αυξημένος αριθμός, όμως, CAG επαναλήψεων, φαίνεται να συνδέεται με το φαινόμενο της επίσπευσης (μείωση της ηλικίας έναρξης και αύξηση της κλινικής βαρύτητας της νόσου στις επόμενες γενιές) στις οικογένειες με διάγνωση SCA [11].

Σε μελέτη των Schmitz-Hübisch και συν., τα επιμέρους χαρακτηριστικά της κατάθλιψης ασθενών με SCA δεν διέφεραν σε σχέση με ομάδα ασθενών με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, εκτός από τα σημεία που συνδέονται με κινητικές διαταραχές. Ούτε η συχνότητα της κατάθλιψης, ούτε η χρήση αντικαταθλιπτικών παρουσίαζαν διαφορές ανάμεσα στους γενετικούς υποτύπους των νωτιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών, με μόνον τις διαταραχές ύπνου να εμφανίζονται συχνότερα στη SCA 3. Παρά τη συσχέτιση υψηλότερου κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης με σοβαρότερες μορφές της ασθένειας, η σχέση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων με τη νευροεκφυλιστική διαδικασία στις νωτιοπαρεγκεφαλιδικές διαδικασίες, απαιτεί επιπλέον μελέτη [24].

Σε ότι αφορά στη SCA 3, στην προαναφερθείσα μελέτη των Lo και συν. δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα της κλίμακας SARA ή στη βαρύτητα των αταξικών εκδηλώσεων ανάμεσα σε ασθενείς με διάγνωση SCA 3 και σε ασθενείς με άλλους τύπους παρεγκεφαλιδικών αταξιών, γεγονός που, αν εξετασθεί σε συνδυασμό με τον υψηλότερο αυτοκτονικό ιδεασμό που εμφανίζουν οι ασθενείς με

αυτή τη διάγνωση, υποδηλώνει πως η κατάθλιψη, σε αυτόν τον τύπο παρεγκεφαλιδικής αταξίας, μπορεί να αποτελεί, περισσότερο, αποτέλεσμα της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας, παρά συναισθηματική απάντηση στην κινητική αναπηρία. Σε αυτό το συμπέρασμα συνηγορούν και παθολογοανατομικές μελέτες των νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών οι οποίες αποκάλυψαν πως πολυπλοκές εγκεφαλικές περιοχές του στελέχους και του μεταιχμιακού συστήματος, εμφάνιζαν έγκλειστα πολυγλυουταμινικού, συμπεριλαμβανομένων των πυρήνων της ραφής και του υπομέλανος τόπου, υποδηλώνοντας πως η κατάθλιψη αποτελεί περισσότερο ενδογενές στοιχείο της νευροεκφύλισης, παρά σύμπτωμα που αντανάκλα την παθολογική – κινητική επιδείνωση [23].

Τα συμπεράσματα αυτά αμφισβητούνται από τα ευρήματα μελέτης των Cecchin και συν., στην οποία η κατάθλιψη σε ασθενείς με SCA 3 (νόσο Machado-Joseph – MJD), εμφανίζεται περισσότερο ως αντιδραστικού τύπου, παρά ως πρωταρχικώς σχετιζόμενη με αυτή καθ' εαυτήν τη (νευρο)παθολογική διαδικασία της ασθένειας [25].

Στη μελέτη αυτή, ποσοστό 33.5% ασθενών με SCA 3- MJD, 16.3% των φροντιστών – συγγενών τους και 6.3% των ανηκόντων στην ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αυτού του τύπου της νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικής αταξίας, εμφάνισαν βαθμολογίες μέτριας έως σοβαρής κατάθλιψης στο BDI [25], ενώ στη μελέτη των Lo και συνεργατών, με χρήση όμως άηλου ψυχομετρικού εργαλείου για τη διάγνωση κατάθλιψης (PHQ-9) δεν προσδιορίστηκε το κατά πόσον ασθενείς με τη διάγνωση της κληρονομικής νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικής αταξίας, οι οποίοι ζούσαν με τα προσβληθέντα από την ίδια νόσο μέλη της οικογένειάς τους, εμφάνιζαν περισσότερους καταθλιπτικούς δείκτες [23]. Οι Cecchin και συν. προσδιόρισαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στα αποτελέσματα του Beck Depression Inventory και την ηλικία και το γυναικείο φύλο, ενώ άμεση συσχέτισή τους προέκυψε και με την κινητική αδυναμία ($r = 0.507$, $p < 0.0001$) όπως αυτή προσδιορίστηκε με την κλίμακα Barthel Index. Αν και τα καταθλιπτικά συμπτώματα ήταν υψηλότερα στη συγκριτική ομάδα ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS), καθώς 59% αυτών των ασθενών παρουσίασαν βαθμολογίες που αντιστοιχούν σε μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη, η τελευταία δεν προέκυψε να σχετίζεται με τη φυσική αναπηρία, την ηλικία ή το μορφωτικό επίπεδο στην κλινική οντότητα της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας [25].

Το αντίστοιχο ποσοστό ανίχνευσης κατάθλιψης σε ασθενείς με νόσο του Parkinson (PD) ανέρχεται σε ποσοστά της τάξεως του 40-50% [26, 27] ενώ άλλες μελέτες εμφανίζουν ακόμη ευρύτερες διακυμάνσεις των ποσοστών, από 2.7% έως και πάνω από 90% [2, 26]. με την εκ της νόσου προκαλούμενη κινητική αναπηρία να μην αποτελεί τον κύριο καθοριστικό παράγοντα πρόκλησης της καταθλιπτικής διαταραχής [26, 27, 28].

Σε ότι αφορά το συχνό και εν πολλοίς αδιευκρίνιστο, ακόμη, ερώτημα, σχετικά με τον βαθμό στον οποίον η κατάθλιψη που εκδηλώνεται στο πλαίσιο νευροεκφυλιστικών νοσημάτων είναι αντιδραστική λόγω της προϋπάρχουσας κινητικής αναπηρίας που αυτά επιφέρουν όσο προχωρά η νευροεκφύλιση ή είναι επακόλουθο των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου [27], τα συμπεράσματα της μελέτης των Lin και συνεργατών παρουσιάζουν την ιδιαίτερα συχνή εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με SCA3, ως αποτέλεσμα της κινητικής αναπηρίας που προκαλεί η αταξία, αντανάκλωντας τη σοβαρότητα της νόσου. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι η κατάθλιψη αποτελεί μέρος της νευροεκφύλισης της SCA 3, επιβάλλοντας κλινική προσοχή και εντατικοποιημένες παρεμβάσεις στο πλαίσιο της θεραπευτικής φροντίδας ασθενών με SCA3. Συγκεκριμένα, η συχνότητα της εμφάνισης κατάθλιψης προσδιορίστηκε στο 57.69% των ασθενών. Το φύλο ($p = 0.03$) και η βαρύτητα της νόσου ($p < 0.01$) προσδιορίστηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της καταθλιπτικής διαταραχής. Αντιστρόφως, η κατάθλιψη ($p < 0.01$) και η διάρκεια της νόσου ($p < 0.01$) αποδείχθηκε πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη σοβαρότητα των αταξικών συμπτωμάτων ασθενών με SCA3 [29]. Η σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης της κατάθλιψης, στην περίθαλψη ασθενών με νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες αποκτά και μία επιπλέον διάσταση, αν συνοπολογίσουμε πως οι ασθενείς αυτοί αποτελούν πληθυσμιακή ομάδα υψηλού ρίσκου για ανάπτυξη αυτοκτονικού ιδεασμού, επηρεαζόμενοι από πολιτισμικούς και γεωγραφικούς παράγοντες, ενώ επισημαίνεται πως μία σημαντική αναλογία ασθενών με SCA δεν εμφάνιζαν κλινικώς σημαντική κατάθλιψη, αλλά παρουσίαζαν αυτοκτονικό ιδεασμό [23].

Μελέτη νευροψυχολογικών δοκιμασιών και νευροεπεικονιστικών ευρημάτων, 32 ασθενών με SCA3/MJD και 32 υγιών μαρτύρων, σταθμισμένων κατά ηλικία, φύλο και επίπεδο εκπαίδευσης, αποκάλυψε χειρότερες επιδόσεις για την ομάδα των ασθενών στην επεισοδιακή μνήμη και τη μνήμη εργασίας, καθώς και στα ερωτηματολόγια του Beck για την κατάθλιψη και το άγχος. Ο νευροεπεικονιστικός έλεγχος αποκάλυψε επίσης μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας για τους ασθενείς με SCA3/MJD στην παρεγκεφαλίδα, το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, την έλικα του προσαγωγίου, τον προκινητικό και τον βρεγματικό λοβό. Τα νοητικά ελλείμματα σε ασθενείς με διάγνωση SCA3/MJD φαίνεται ότι σχετίζονται όχι μόνον με δομικές ανωμαλίες της παρεγκεφαλίδας και του στελέχους, αλλά και με νευροεπεικονιστικά ευρήματα δυσλειτουργίας στη νευρωνική και αξονική διάχυση κροταφικών, μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών, καθώς και περιοχών της νήσου του εγκεφάλου [30].

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν επίσης τον ρόλο διαδικασιών κυτταρικής αυτοφαγίας στις ηλεγόμενες πολυγλυουταμινικές παθήσεις, χαρακτηριστικούς τύπους των οποίων αποτελούν οι SCA3, SCA7 αλλά και η

νόσος του Huntington (HD) [31, 32]. Η τελευταία, μάλιστα, αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία γενετικής καθοριζόμενης άνοιας στον αναπτυγμένο κόσμο, με διαρκώς επιδεινούμενα νοητικά και ψυχιατρικά συμπτώματα [33]. Τα ευρήματα αυτά αποκτούν ξεχωριστή σημασία αν αναλογιστούμε πως αλληλαγές στη γλυουταμινοεργική νευροδιαβίβαση ενοχοποιούνται ως μία από τις βασικές αιτίες των γνωστικών διαταραχών [34]. Βιβλιογραφικές αναφορές που αναδεικνύουν ότι η ηλικία έναρξης των αταξικών συμπτωμάτων και ο βαθμός επιδείνωσης της νόσου σχετίζονται με τον αριθμό των παθολογικών CAG επαναλήψεων, προσδιορίζουν επίσης την τοξική επίδραση των πολυγλυταμινικών πρωτεϊνών [23, 35].

Οι κληρονομούμενες κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα, αυτοσωμικές αταξίες (ADCA) και συγκεκριμένα οι χαρακτηριζόμενες από εκτεταμένες περιοχές γλυουταμινικού νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (SCAs - 1, 2, 3, 6, 7, 17), η DRPLA και εν μέρει η SCA 8, έχουν όλες αποδειχθεί πως καταλήγουν σε κάποιο βαθμού γνωστική έκπτωση. Έχει, μάλιστα, προταθεί μία δοκιμαστική κατηγοριοποίηση των διαταραχών αυτών σε τρεις ομάδες, με βάση την αναφερόμενη σοβαρότητα των γνωστικών διαταραχών που επιφέρουν, εν συνδυασμό με τη νευροπαθολογική τους τοπογραφία και τα απεικονιστικά ευρήματα στις Μαγνητικές Τομογραφίες Εγκεφάλου (MRI) [36]. Η κατηγοριοποίηση αυτή φαίνεται στον Πίνακα 1.

Έχουν περιγραφεί ψυχιατρικές και ανοϊκές εκδηλώσεις σε ασθενείς με DRPLA. Στη συμπτωματολογία της DRPLA με νεανική έναρξη περιλαμβάνονται η πρώιμη κοινωνική απόσυρση, η παλινδρομηση στη συμπεριφορά, οι βίαιες συμπεριφορικές εκφάνσεις, οι αυξημένες ανακοπές λόγου, η ήπια διανοητική έκπτωση και οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις από το φάσμα του αυτισμού ή της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ADHD), καθώς και η ανάπτυξη επιληπτικών κρίσεων [36].

Η εξανουκλεοτιδική επέκταση GGCCTG ενός εσωνίου του NOP56 γονιδίου ενοχοποιήθηκε για την πρόκληση της SCA36 που εντοπίστηκε σε 9 Ιαπωνικές οικογένειες της περιοχής του ποταμού Asida (μετάλλαξη "asidan"). Οι ασθενείς αυτοί επιδεικνύουν έναν μοναδικό κλινικό φαινότυπο ο οποίος δείχνει να ισορροπεί ακριβώς στο σταυροδρόμι της συμπτωματολογίας της παρεγκεφαλιδικής αταξίας και της νόσου του κινητικού νευρώνα (MND). Και οι 12 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, παρουσίαζαν σημαντική έκπτωση στις εκτελεστικές τους λειτουργίες, αντιστοιχούσα σε μετωπιαία δυσλειτουργία, όπως αυτή προσδιορίστηκε με τις δοκιμασίες (FAB - frontal assessment battery) και (MoCA - Montreal cognitive assessment) σε σχέση με σταθμισμένους κατά ηλικία και φύλο υγείς μάρτυρες, ενώ οι κλίμακες, (MMSE - mini mental state examination) και (HDS-R - Hasegawa dementia score-revised) έδωσαν αποτελέσματα εντός του φυσιολογικού εύρους. Η έκπτωση των εκτελεστικών λειτουργιών του μετωπιαίου φλοιού στους ασθενείς με αυτού του τύπου τη SCA βρέθηκε να σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου και με τα αποτελέσματα της κλίμακας SARA για τον προσδιορισμό της βαρύτητας των αταξικών συμπτωμάτων. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν επίσης ήπια κατάθλιψη και απάθεια [37].

Ελλείμματα στις νοητικές λειτουργίες που διαμεσολαβούνται από τον μετωπιαίο λοβό και συγκεκριμένα, διαταραχές σχετιζόμενες με ένα μοτίβο υπο-φλοιώδους μετωπιαίας δυσλειτουργίας, αποδίδονται από τη διεθνή βιβλιογραφία και σε ασθενείς με τους υπότυπους 2, 3 και 6 των νωτιοπαρεγκεφαλιδικών ατροφιών (SCA), με τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες να προσδιορίζουν διαταραχές κυρίως της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών [36]. Οι Wedding και συν. υποστηρίζουν πως οι νοητικές λειτουργίες φάνηκε να επηρεάζονται ελάχιστα σε 10 ασθενείς με SCA14 [38], συμπέρασμα που αντιδιαστέλλεται με τον προσδιορισμό σημαντικών ανεπαρειών στην οπτική μνήμη, την ταχύτητα επεξε-

Πίνακας 1. Δοκιμαστική Κατηγοριοποίηση των ADCA, βάσει των εκδηλούμενων γνωστικών διαταραχών και των νευροαπεικονιστικών ευρημάτων

ΟΜΑΔΑ	ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΑΤΑ	ΝΕΥΡΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΑ
1 ^η : SCA 6 - 8	ήπιο δυσεκτελεστικό σύνδρομο	διαταραχές στη φλοιοπαρεγκεφαλιδική δικτύωση
2 ^η : SCA 1- 2- 3 - 7	περισσότερο εκτεταμένα ελλείμματα	διαταραχές στη φλοιοραβδωτή οδό, σε συνδυασμό με διαταραχές στην εγκεφαλοπαρεγκεφαλιδική δικτύωση
3: SCA 17 και DRPLA	η γνωστική έκπτωση είναι τόσο σοβαρή ώστε να προκαλεί συχνά ανοϊκό σύνδρομο	διαταραχές στον φλοιό της παρεγκεφαλίδας και στον εγκεφαλικό φλοιό (έλικα του προσαγωγίου, παραϊπ-ποκάμπειος έλικα), στο ραβδωτό σώμα, τον κοιλιο-πλάγιο πυρήνα του θαλάμου, τον μεσοραχιαίο πυρήνα του θαλάμου και ατροφία του οδοντωτού πυρήνα, του ερυθρού πυρήνα, της ωχράς σφαίρας και του υποθαλαμικού πυρήνα, αντίστοιχα.

γασίας πληροφοριών και την επιταχυνόμενη φωνημική ευχέρεια ενός ασθενούς με την ίδια διάγνωση, σε μελέτη των Bolton και συν [36]. Στην ίδια μελέτη σειράς περιστατικών, μόνον ο ασθενής με τον υπότυπο SCA 3 εμφάνιζε συναισθηματικές εκδηλώσεις που ξεπερνούσαν το κλινικό κατώφλι της κατάθλιψης, πράγμα που δεν συνέβαινε με τους ασθενείς που εμφάνιζαν τους υπότυπους SCA 2, 6 και 14 [36]. Σημειώνεται δε πως ο ασθενής αυτός με τον SCA3 υπότυπο εμφάνιζε και την υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα αξιολόγησης και βαθμολόγησης της αταξίας, SARA score: 21 (ενώ οι αντίστοιχες βαθμολογίες για τον ασθενή με SCA 2 ήταν 9, με SCA 6 ήταν 18,5 και με SCA 14 ήταν 11). Το γεγονός αυτό ενισχύει τα προαναφερθέντα ευρήματα των μελετών που υποστηρίζουν την 'αντιδραστική υφή' της εμφάνισης κατάθλιψης σε ασθενείς με SCA 3, συνδέοντας τη συναισθηματική νόσο με τη βαρύτητα των κινητικών συμπτωμάτων [24, 25, 29], εν αντιθέσει με τη μελέτη των Lo και συν. που θεωρούν ότι η κατάθλιψη στη SCA 3 ίσως δεν είναι αποτέλεσμα της μακράς δοκιμασίας του ασθενούς εκ της νόσου και μπορεί να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά ως ανεξάρτητο κλινικό χαρακτηριστικό [23].

Νοτικές διαταραχές διερευνήθηκαν επίσης σε μελέτη που συμπεριελάμβανε 11 ασθενείς με SCA1, 14 ασθενείς με SCA2 και 11 ασθενείς με SCA3, συγκρινόμενους με δείγμα 8 υγιών μαρτύρων, σταθμισμένων με βάση την ηλικία και το νοητικό πηλίκο. Εκτελεστική δυσλειτουργία προσδιορίστηκε καθ' υπερκοχή στους ασθενείς με SCA1, εν συγκρίσει με τους υγιείς μάρτυρες αλλά και με τους άλλους τύπους SCA. Ήπια ελλείμματα ηλεκτικής μνήμης ανιχνεύθηκαν στις SCA1, SCA2 και SCA3. Το νευροπαθολογικό αυτό μοτίβο στους διάφορους υποτύπους της SCA, υποδηλώνει ότι οι προσδιορισθείσες νοτικές ανεπάρκειες δεν φαίνεται να εξαρτώνται τόσο από την παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, αλλά να αποτελούν το αποτέλεσμα της διαταραχής της φλοιοπαρεγκεφαλιδικής δικτύωσης, κυρίως στο επίπεδο της γέφυρας [39].

Κλινικώς προτείνεται ο διαχωρισμός του παρεγκεφαλιδικού συνδρόμου στο κινητικό παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, στο αιθουσαίοπαρεγκεφαλιδικό σύνδρομο και στο νοητικό-συναισθηματικό παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο. Αυτός ο διαχωρισμός ενισχύεται από ανατομικά και νευροαπεικονιστικά ευρήματα, καθώς τώρα υποστηρίζεται πως τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα, δύο μείζονες υποφλοιώδεις κόμβοι, συνδέονται με δισυναπτικές οδούς που εξασφαλίζουν την αμφίπλευρη επικοινωνία [12]. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα υποστηρίζουν πως τα γνωστικά ελλείμματα που παρατηρούνται στη SCA1 μπορεί να οφείλονται σε συνδυασμό παρεγκεφαλιδικών και εξωπαρεγκεφαλιδικών δυσλειτουργιών [40].

Υπέρ του μη αντιδραστικού χαρακτήρα της κατάθλιψης που εμφανίζεται στο πλαίσιο των παρεγκεφαλιδικών αταξιών συνηγορεί και η μελέτη των Silva και συν, οι οποίοι εκτίμησαν 22 ασθενείς με Αταξία

Friedreich's για Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, με τη χρήση του Beck Depression Inventory και τον συνδυασμό νευροαπεικονιστικών ευρημάτων Μαγνητικών Τομογραφιών Εγκεφάλου. Δεν προσδιορίστηκε συσχέτιση ανάμεσα στα αποτελέσματα του BDI και την ηλικία των ασθενών, τη βαρύτητα των αταξικών συμπτωμάτων, την ηλικία έναρξης της νόσου ή τη διάρκειά της. Προσδιορίστηκε αντίστροφη συσχέτιση των βαθμολογιών με τον όγκο της φαιάς ουσίας στη δεξιά άνω μετωπιαία έλικα. Τα ευρήματα αυτά συσχετίζουν τη συχνώς εκδηλούμενη, στο πλαίσιο της Αταξίας Friedreich, αλλιά πιθανώς υπόδιαγιγνωσκόμνη, κατάθλιψη με δομικές ανωμαλίες που καταλείπει η νόσος στον εγκέφαλο [41].

Αντίστοιχη επιστημονική θέση, πως η κατάθλιψη που εντοπίζεται στους ασθενείς με παρεγκεφαλιδικές αταξίες δεν μπορεί να αποδοθεί μόνον στην κινητική τους αδυναμία, υποστηρίζεται, όπως προαναφέραμε και από τους Lo και συν., βάσει της φυσικής ιστορίας τεσσάρων τύπων νωτιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών που συμπεριελάβαν στη μελέτη τους. Τα αταξικά συμπτώματα χειροτέρευαν με διαφορετικούς ρυθμούς στους διάφορους τύπους SCA, με γρηγορότερη, μάλιστα, ταχύτητα στη SCA 1, ακολουθούμενη από τις SCA 3, SCA 2 και SCA 6, ενώ η επικράτηση της κατάθλιψης, ανά τύπο, δεν ακολουθούσε την ίδια κατάταξη, με τη βαρύτητα της επιδείνωσης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων να είναι μεγαλύτερη στη SCA 3 ακολουθούμενη από τις SCA1, SCA2, SCA6. Η κατάθλιψη μπορεί επίσης να συμβάλει στην προοδευτική επιδείνωση της αταξίας, ή τουλάχιστον να συμβαδίζει με τα αταξικά συμπτώματα, υπό τον ίδιο, πρωταρχικό, παθογενετικό μηχανισμό [23].

Ως προς τη σχέση αλλιά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης μέσα στο κλινικό πλαίσιο των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, θα πρέπει επίσης να συνεκτιμήσουμε το γεγονός πως η παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία μπορεί να επιβραδύνει τον ρυθμό ενσωμάτωσης των πληροφοριών που είναι απαραίτητες για την απαρτίωση της συναισθηματικής ενημερότητας, με αποτέλεσμα τη δυσκολία των καταθλιπτικών ασθενών με παρεγκεφαλιδική νόσο να αναγνωρίζουν ευθαρσώς τη συναισθηματική τους κατάσταση στο «εδώ και το τώρα» [42].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά τις, γενικά, περιορισμένες θεραπευτικές μας δυνατότητες, υπάρχουν κλινικές και πειραματικές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων σε ορισμένους τύπους των παρεγκεφαλιδικών αταξιών [43], καθώς, όπως εκθέσαμε παραπάνω, τα μη κινητικά χαρακτηριστικά των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, μπορεί να συμβάλουν στην πρόγνωση αυτών των διαταραχών και στην επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών όχι λιγότερο απ' όσο η

κινητική αναπηρία [23].

Η σιταλοπράμη, ένας εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) έδειξε να μειώνει τη νευροτοξικότητα σε ζωικά μοντέλα της SCA3 και να παρουσιάζει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ χρειάζονται και άλλες κλινικές μελέτες για τη δοκιμή των SSRIs σε ασθενείς με SCA [23].

Ειδικά σε ότι αφορά στη SCA 3, φαίνεται πως οι καταθλιπτικές της εκδηλώσεις συνδέονται περισσότερο με την προϊούσα κινητική αναπηρία που καταλείπεται εκ της νόσου [24, 25, 29], με μόνο μία μελέτη να υποστηρίζει το αντίθετο [23], ενώ στους υπόλοιπους τύπους των νωτιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών η κατάθλιψη φαίνεται να αποτελεί κομμάτι της νευροεκφύλισης [23] που δεν συνδέεται αιτιακά με τον βαθμό επιδείνωσης της αταξίας.

Επίσης, από την προηγηθείσα ανασκοπική έρευνα συμπεραίνουμε πως ειδικά στην ARCA – 1, οι εξωκινητικές εκδηλώσεις της παρεγκεφαλιδικής παθολογίας δεν συμπεριλαμβάνουν κλινικώς σημαντική κατάθλιψη, αλλά νοντικά ελλείμματα [5, 8].

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται βελτίωση των νοητικών ελλειμμάτων ασθενούς με γνωστικοσυναισθηματικό παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, αγγειακής –όμως– αιτιολογίας, με τη χρήση του αναστολέα του ενζύμου της ακετυλοχολινεστεράσης, δονεπεζίλη [44].

Έχει καταγραφεί η ευεργετική επίδραση των αμινοπυριδινών (3,4 διάμινοπυριδίνη – 3,4DAP και 4 αμινοπυριδίνη – 4AP) και συγκεκριμένα της 4AP σε τρεις ασθενείς με EA2 παρεγκεφαλιδική αταξία, καθώς και σε πειραματικές μελέτες σε ποντίκια («τρεκλίζων ποντικός» - “tottering mouse”) [45]. Επίσης αναφέρεται πως η θεραπευτική χορήγηση της 4AP εμπόδισε την εκδήλωση επεισοδίων σε πέντε από τους 6 ασθενείς που μελετήθηκαν και έπασχαν από EA 2 [46].

Οι αμινοπυριδίνες ανήκουν στην οικογένεια των Κν μη εκλεκτικών αποκλειστών των διαύλων Na και η θεραπευτική τους δράση αποδίδεται στην αύξηση της ανταποκρισιμότητας των κυττάρων του Purkinje της παρεγκεφαλίδας. Άλλη μία μελέτη παρουσιάζει βελτίωση του SARA score ασθενών με EA 2, μετά από χορήγηση 5mg 4 AP ημερησίως [47].

Αναφέρεται επίσης βελτίωση ύστερα από τη χορήγηση ακεταζολαμίδης σε έναν ασθενή και την κόρη του, οι οποίοι εμφάνιζαν EA 2 με ημικρανικές προσβολές, επεισόδια υπεριδρωσίας και υποθερμίας και χρόνια διάρροια στα μεσοδιαστήματα των επεισοδίων [48]. Οι Strupp και συν. αναφέρουν ανταπόκριση στην ακεταζολαμίδα στο 70% των ασθενών με EA 2 στους οποίους χορηγήθηκε, με προσωρινή όμως διάρκεια της βελτίωσης των συμπτωμάτων [45]. Αντίθετα, μια άλλη μελέτη παρουσιάζει επιδείνωση των αταξικών συμπτωμάτων, μετά από τη χορήγηση ακεταζολαμίδης σε μία ασθενή και στην κόρη της, που έπασχαν από EA 2, ενώ παρουσιάστηκε βελτίωση μετά τη χορήγηση φλουναριζίνης (εκλεκτικός αναστολέας των διαύλων

ασβεστίου) [49]. Σε παλαιότερη μελέτη αναφέρεται επίσης θεραπευτικό αποτέλεσμα με τη χορήγηση φλουναριζίνης σε δεκάχρονο παιδί με επεισοδιακή αταξία τύπου 2 (EA 2) [50].

Γενικότερα, η χορήγηση ακεταζολαμίδης φέρεται να προστατεύει από τα αταξικά επεισόδια, επιδρώντας στο ενδοκυτταρικό pH και συνακόλουθα στο διαμεμβρανικό δυναμικό. Απαιτούνται όμως προοπτικές μελέτες για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς της στην ανάσχεση ή ακόμη και στη βελτίωση της εκφυλιστικής πορείας της νόσου. Στην EA 1 φαίνεται να δρα θεραπευτικά η χορήγηση καρβαμαζεπίνης [51].

Η ενδοφλέβια χορήγηση 60g πιρακετάμης (ενός χαμηλού μοριακού βάρους παραγώγου του γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέως - GABA), ημερησίως, για 14 ημέρες σε 8 ασθενείς με αυτοσωμικές επικρατείς παρεγκεφαλιδικές αταξίες (ADCA), συνοδεύτηκε από βελτίωση του ICARS score (International Cooperative Ataxia Rating Scale), τόσο συνολικά όσο και στις επιμέρους παραμέτρους που αφορούν στη στάση και τη βάδιση [52]. Τα ευρήματα αυτά παρουσιάζουν ενδιαφέρον αν συσχετισθούν με προαναφερθέντα συμπεράσματα μελέτης της (ανήκουσας στις αυτοσωμικές υπολειπόμενες παρεγκεφαλιδικές αταξίες - ARCA) Παρεγκεφαλιδικής Αταξίας Καθυστερημένης Εκδήλωσης, με Διατήρηση των Τενόντιων Αντανακλαστικών (EOCA), στην οποία προσδιορίστηκε απώλεια του GABA-εργικού υποδοχέα A δέσμευσης των βενζοδιαζεπινών, σχετιζόμενη με προοδευτική έκπτωση των νοητικών και οπτικοχωρικών ικανοτήτων [15].

Έχει περιγραφεί ευεργετική επίδραση από τη μηνιαία χορήγηση στεροειδών σε ασθενείς που εμφάνιζαν αυτοάνοση παρεγκεφαλιδική αταξία με αντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλυουταμικού οξέως (autoimmune cerebellar ataxia / cerebellar ataxia with GAD – ab) [53,54,55]. Πρόκειται για μία κλινική οντότητα, που σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου 1 και την αυτοάνοση πολυενδοκρινοπάθεια και φέρεται να ανήκει στην ίδια κατηγορία με το Σύνδρομο Δύσκαμπτου Ανθρώπου (stiff man syndrome). Σημειώνεται δε πως η αποκαρβοξυλίωση του γλυουταμικού οξέως είναι το κύριο ένζυμο που ρυθμίζει την παραγωγή του (ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή) γ-αμινοβουτυρικού οξέως (GABA) [56], ενώ δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η δυναμική επίδραση των στεροειδών στη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών [57].

Ιδιαίτερα ενθαρρυντικά ήταν τα αποτελέσματα από τη χορήγηση ανοσοσφαιρινών τόσο σε μεμονωμένους ασθενείς με αυτοάνοση παρεγκεφαλιδική αταξία [53], όσο και σε πάσχοντες από Σύνδρομο Οψόκλονου-Μυόκλονου – OMS (opsoclonus-myooclonus-ataxia syndrome) [58], μία σπάνια νευρολογική διαταραχή που επίσης συνδέεται με την παρουσία αντισωμάτων κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλυουταμικού οξέως. Το OMS εμφανίζεται συνήθως στο πλαίσιο μιας άλλης νοσολογικής οντότητας που διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα (όγκος διαφορετικής εντόπισης ή ιογενής ροί-

μωξη) αλλά μπορεί να παρουσιαστεί και χωρίς άλλη νοσολογική συνύπαρξη.

Η ανοσοπαθολογία των προαναφερθέντων αταξιών και η θεραπευτική δράση των στεροειδών και των ανοσοσφαιρινών, αποδίδεται στην άμεση τοξική επίδραση που ασκούν τα αντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλυουταμινικού οξέως στα κύτταρα του Purkinje της παρεγκεφαλίδας και στην ανασταλτική τους επίδραση στα κυκλώματα της GABA-εργικής μετάδοσης [59].

Η υπόθεση για το ανοσολογικό υπόβαθρο πολλών από τις σποραδικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες, αγνώστου αιτιολογίας, ενισχύεται και από το γεγονός πως αυτοάνοσες διαταραχές που συνδέονται με το σύμπλεγμα HLA DQ2, απαντούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με σποραδική ιδιοπαθή παρεγκεφαλιδική αταξία, απ' ό,τι σε ασθενείς με κληρονομικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες [4].

Ο έλεγχος, λοιπόν, για αντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλυουταμινικού οξέως, συνιστάται να γίνεται σε ασθενείς με ιδιοπαθή παρεγκεφαλιδική αταξία και κυρίως σε γυναίκες ώριμης ηλικίας, με συνοδά αυτοάνοσα νοσήματα συγκεκριμένης οργανικής εντόπισης. Προτείνεται δε η άμεση χορήγηση κορτικοστεροειδών, για να αποφευχθεί η εγκατάσταση μη αναστρέψιμης παρεγκεφαλιδικής ατροφίας [54].

Ανάλογα αποτελέσματα κλινικής βελτίωσης, προέκυψαν από τη χορήγηση βηταμεθαζόνης σε ένα παιδί με αταξία-τηλαγγειεκτασία (A-T) και σε 6 ασθενείς επίσης με A-T. Συγκεκριμένα, οι 5 από αυτούς εμφάνισαν βελτίωση στην κλίμακα SARA, μετά από τη χορήγηση 0.1 mg/kg ημερησίως για 10 ημέρες και σε 2 από αυτούς η βελτίωση παρέμεινε 7 ημέρες μετά τη λήξη του θεραπευτικού σχήματος [59].

Η χορήγηση βουσιπρόνης (μερικός αγωνιστής των 1A υποδοχέων της σεροτονίνης, με αντικαταθλιπτικές και αγχολυτικές ιδιότητες) σε 18 ασθενείς που έπασχαν από ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδική ατροφία (OPCA) έδειξε βελτίωση, προσδιοριζόμενη με την κλίμακα ICARS, ενώ η προσθήκη οιστρογόνου στο θεραπευτικό σχήμα δεν εμφάνισε σημαντική μεταβολή [60].

Με δεδομένη τη ρυθμιστική επίδραση της σεροτονίνης στα κύτταρα του Purkinje της παρεγκεφαλίδας, αναφέρεται θεραπευτική επίδραση από τη χορήγηση μίας προδρόμου ουσίας της σεροτονίνης, της L-5 υδροξυτριπτοφάνης, σε αρκετούς τύπους παρεγκεφαλιδικών αταξιών και κυρίως στην αταξία Friedreich's και στις ατροφίες του φλοιού της παρεγκεφαλίδας. Όχι όμως και στις ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδικές ατροφίες, λόγω της καταστροφής των κυττάρων του Purkinje [61]. Για τους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, αν και μεμονωμένα εμφανίζονται να έχουν θεραπευτική επίδραση σε ασθενείς με SCA, δεν τεκμηριώνεται συγκεκριμένο νευροπαθοφυσιολογικό υπόστρωμα [62].

Θεραπευτικές τεχνικές διακρανιακής διέγερσης του κινητικού και προκινητικού φλοιού (transcranial direct current stimulation - tDCS, low frequency repetitive

stimulation - LFRSM1, αντίστοιχα) υπόσχονται ελπιδοφόρες προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των παρεγκεφαλιδικών αταξιών [63].

Η L-Καρνιτίνη φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι του οξειδωτικού stress, μειώνοντας την καταστροφή του DNA σε κυτταρικές σειρές που προέρχονται από ασθενείς με Αταξία - Τηλαγγειεκτασία [64].

Συμπερασματικά, η ακεταζολαμίδη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τη θεραπεία των επεισοδιακών αταξιών [65,66]. Ασθενείς με EA 2 ανταποκρίνονται σημαντικά στο φάρμακο, σε δόσεις 125-250 mg ημερησίως σταδιακά αυξανόμενες μέχρι τα 500mg δις ημερησίως. Για όσους δεν ανταποκρίνονται, είναι αλλεργικοί ή δεν αντέχουν τις παρενέργειες της ακεταζολαμίδης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η 4-αμινοπυριδίνη, σε δόση 5mg τρεις φορές την ημέρα. Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται για τη διατήρηση της φυσικής και πνευματικής τους ενεργητικότητας. Η ελαφρά άσκηση, η υγιεινή διατροφή και ο επαρκής ύπνος μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των αταξικών επεισοδίων [65].

Η χορήγηση υψηλών δόσεων πιρακετάμης, 60g ημερησίως, αποδεικνύεται επωφελής σε ασθενείς με SCA [52]. Έχει ιδιαίτερη σημασία η εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση κάθε ασθενούς, ανάλογα με την κλινική και γενετική κατηγοριοποίηση των αταξικών του διαταραχών και πάντοτε με γνώμονα την ανταπόκριση και την ανοχή του στη θεραπεία, συνυπολογίζοντας, την ίδια στιγμή και τον ρόλο της παρεγκεφαλίδας στην απαρτίωση πολλών νοητικών και συναισθηματικών λειτουργιών.

Η συννοσηρότητα της κατάθλιψης με τις SCA μπορεί να υποδηλώνει πως το κύκλωμα που εμπλέκει την παρεγκεφαλίδα και το μεταιχμιακό σύστημα επηρεάζεται καθ' υπερβολή και, ως εκ τούτου, η πρόγνωση της αταξικής διαταραχής είναι πιθανώς διαφορετική. Η υπόθεση πως τα μη κινητικά συμπτώματα μπορεί να συμβάλλουν στην κινητική επιδείνωση έχει εκτενώς μελετηθεί στη HD και στην PD, αλλά όχι επαρκώς στις SCAs [23].

Η έλευση της νέας μεθόδου αλληλούχισης του DNA (next-generation sequencing) έχει βοηθήσει στη διεύρυνση του φάσματος των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, οι οποίες απαιτούν μια πολυεπίπεδη προσέγγιση στους άξονες της διάγνωσης και της κλινικής διαχείρισης. Η ανάδειξη ανατομικών σχέσεων μεταξύ της παρεγκεφαλίδας και των βασικών γαγγλίων αντανάκλα την καλύτερη κατανόηση του παρεγκεφαλιδο-βασεογαγγλιο-φλοιϊκού συστήματος. Καινούριες θεραπείες που στοχεύουν σε παθολογικά μονοπάτια τα οποία σχετίζονται με το RNA, αναπτύσσονται καθημερινώς [12]. Ταυτόχρονα, η έγκαιρη αναγνώριση του γνωστικο-συναισθηματικού συνδρόμου (CCAS) σε παιδιά με Αταξία-Τηλαγγειεκτασία, μπορεί να διευκολύνει τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής [14].

Οι γνωστικές και ψυχιατρικές συνιστώσες του CCAS,

μαζί με την αταξική κινητική αναπηρία συναπαρτίζουν εννοιολογικά την υπόθεση της «δυσμετρίας της σκέψης» (dysmetria of thought hypothesis). Η συνολική παρεγκεφαλιδική βλάβη εκδηλώνεται ως αταξία όταν εμπλέκεται η αισθητικοκινητική παρεγκεφαλίδα και ως CCAS όταν η παθολογία εντοπίζεται στην οπίσθια (νοτικό-συναισθηματική) παρεγκεφαλίδα (που εμπλέκεται στη νοτική επεξεργασία) ή στον σκώληκα (ο οποίος καλείται και «μεταιχμιακή παρεγκεφαλίδα») [7]. Η υπόθεση ότι η παρεγκεφαλίδα τροποποιεί τη σκέψη και το συναίσθημα κατά τον ίδιο τρόπο που ρυθμίζει και τον κινητικό έλεγχο, έχει να προσφέρει πολλή στην κατανόηση των μηχανισμών της νόησης και ανοίγει νέες θεραπευτικές ευκαιρίες στα πεδία της συμπεριφορικής νευρολογίας και της νευρο-ψυχιατρικής [67], υπογραμμίζοντας την ανάγκη συμπερίληψης στη θεραπευτική προσέγγιση και των γνωστικο-συναισθηματικών παθολογικών διαστάσεων που συχνά συνοδεύουν τις παρεγκεφαλιδικές αταξίες.

Ο εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, σιταλοπράμη, ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντικαταθλιπτικό, έχει δείξει, όπως προαναφέρθηκε [23], ελπιδοφόρα αποτελέσματα, σε πειρατόζωα με SCA3 – Machado-Joseph Disease, χορηγούμενος τόσο πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων [68], όσο και σε προχωρημένα στάδια της νόσου [69]. Φαίνεται, λοιπόν, πως η τροποποίηση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης από τη σιταλοπράμη, αποτελεί μια πολύ υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση σε αυτόν τον τύπο της παρεγκεφαλιδικής αταξίας (SCA3-MJD), ακόμη και μετά την κλινική έναρξη των συμπτωμάτων, με καλύτερη, όμως αποτελεσματικότητα αν χορηγηθεί νωρίτερα. Σημειώνεται δε πως υπάρχει πυκνή βιβλιογραφία για τη συνεκδήλωση κατάθλιψης, μαζί με τις κινητικές διαταραχές της SCA3, με την πρώτη μάλιστα να θεωρείται περισσότερο αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών, παρά εγγενές στοιχείο της νευροπαθοφυσιολογίας της νόσου, όπως υποστηρίζεται για τους υπόλοιπους τύπους SCA. Σε κάθε περίπτωση, για την έγκαιρη χορήγηση σιταλοπράμης σε ασθενείς με SCA και ιδιαίτερα με SCA3 θα πρέπει να συνεκτιμάται και το αντικαταθλιπτικό αυτής όφελος, όπως και η σχέση της καταθλιπτικής συννοσηρότητας με την κλινική πρόγνωση των κινητικών συμπτωμάτων.

Η σεροτονινεργική υπόθεση για την αιτιοπαθολογική ερμηνεία των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, με τους 5-HT_{1A} υποδοχείς της σεροτονίνης να φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των κυττάρων του Purkinje και στην αναστολή της απελευθέρωσης γλουταμινικού στους τελικούς γλουταμινεργικούς νευράξονες της παρεγκεφαλίδας [70], υποστηρίζεται και από τα συμπεράσματα μελετών όπου παρουσιάζονται βελτιωτικά αποτελέσματα, μετά από χορήγηση βουσπιρόνης (η οποία είναι μερικώς αγωνιστής των υποδοχέων αυτών), στους κινητικούς δείκτες ασθενών με φλοιϊκή ατροφία της παρεγκεφαλίδας (CCA) [70, 71], με ελαιο-γεφυρο-παρεγκε-

φαλιδική εκφύλιση [60], με SCA3-MJD [72] και με φαρμακοτοξικές αταξικές εκδηλώσεις προκαλούμενες από τη λήψη Li [73].

Αντικρουόμενα αποτελέσματα παρουσιάζονται, ωστόσο, από μελέτες χορήγησης βουσπιρόνης σε ασθενείς με SCA, όπου δεν προέκυψε κλινική ανωτερότητα της βουσπιρόνης έναντι του placebo [74] και σε ζωικά μοντέλα της SCA1, όπου πάλι η βουσπιρόνη δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στη ρύθμιση αταξικών συμπτωμάτων σε ποντίκια και το ίδιο προέκυψε και για τις συγκριτικώς χορηγηθείσες ριλουζόλη, αμανταδίνη και ζοληπιδέμη [75].

Σε ότι αφορά τα νοοαναληπτικά φάρμακα, εκτός από τις δυνητικές ευεργετικές επιδράσεις της πιρακετάμης [52] και της δονεπεζιλής [44] που προαναφέρθηκαν, έχει περιγραφεί θεραπευτική επίδραση της χορήγησης μεμαντίνης (NMDA ανταγωνιστής) στην ανάσχεση της έκπτωσης της οπτικής οξύτητας σε ασθενή με αταξία του Friedreich [76], στις οπτικοκινητικές διαταραχές ασθενών με ARCA [77, 78] καθώς και στη βελτίωση της ηλεκτικής μνήμης σε ασθενείς με τρομώδες-αταξικό σύνδρομο εύθραυστου X (Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome – FXTAS) [79]. Συγχορήγηση μεμαντίνης και βενλαφαξίνης (SNRI αντικαταθλιπτικό) βελτίωσε τόσο τα κινητικά συμπτώματα, όσο και τις αγχώδεις και καταθλιπτικές εκδηλώσεις ασθενών με FXTAS [80], ενώ αντίστοιχη συγχορήγηση βενλαφαξίνης και δονεπεζιλής σε ασθενή με ανοϊκόμορφες και συναισθηματικές διαταραχές, στο πλαίσιο των εκδηλώσεων του FXTAS, φαίνεται να σταθεροποίησε την ψυχιατρική του εικόνα [81]. Ελπιδοφόρα αποτελέσματα έχει δώσει, επίσης, η χορήγηση μεμαντίνης σε πειρατόζωα με SCA1 [82]. Αν και η χορήγηση ριβασιγγίνης έχει δώσει αποτελέσματα βελτίωσης στη βάδιση ασθενών με νόσο του Parkinson, δεν προέκυψαν ανάλογα αποτελέσματα σε ότι αφορά στην αταξική βάδιση ασθενών με SCA3, όπως αυτά προσδιορίστηκαν με τη χρήση των κλιμάκων SARA και GAIT-Rite. Προέκυψε όμως, στην ίδια πρόσφατη μελέτη, βελτίωση στον κινητικό συντονισμό [83]. Ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα τα οποία υπόσχονται πιθανά θεραπευτικά οφέλη προέκυψαν επίσης, κατά το παρελθόν, από τη χορήγηση γκαλιανταμίνης σε ασθενείς με κληρονομικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες [84].

Εν κατακλείδι, οι νοτικές και συναισθηματικές διαταραχές, κλινικώς συνεκδηλούμενες με τα κινητικά συμπτώματα των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, θα πρέπει να τυγχάνουν της ανάλογης προσοχής στην ολιστική θεραπευτική προσέγγιση του πολύμορφου αυτού νοσολογικού φάσματος της παρεγκεφαλιδικής παθολογίας, με δεδομένη την αθροιστική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αλλά και την αμφίδρομη σχέση αμοιβαίας επιδείνωσης που διέπει τη διαδρομή και την πρόγνωση των αταξικών εκδηλώσεων και των συνοδών νευρογνωστικών ελλειμμάτων και συναισθηματικών διαταραχών, είτε ως απάντηση στην κινητική αναπηρία, είτε ως επιστέγασμα ενός κοι-

νού παθοφυσιολογικού μηχανισμού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] [Silva CB, Yasuda CL, D'Abreu A, Cendes F, Lopes-Cendes I, França MC Jr. Neuroanatomical correlates of depression in Friedreich's ataxia: a voxel-based morphometry study. *Cerebellum*. 2013 Jun;12(3):429-36. doi: 10.1007/s12311-012-0424-0. PMID: 23090212.
- [2] Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Daglis I. Treatment of non-motor symptoms of Parkinson's Disease. *Official Journal of the Hellenic Neurological Society*. 2020 May-Jun;29(2):25-39.
- [3] Moscovich M, Heinzl S, Postuma RB, Reilmann R, Klockgether T, Jacobi H, Höglinger G, Berg D. How specific are non-motor symptoms in the prodrome of Parkinson's disease compared to other movement disorders? *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Dec;81:213-218. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.10.003. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33039276.
- [4] Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, Grünwald RA, Sharrack B, Sanders DS, Woodroffe N, Davies-Jones GA. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease *Mov Disord*. 2008 Jul 30;23(10):1370-7.
- [5] Laforce R Jr, Buteau JP, Bouchard JP, Rouleau GA, Bouchard RW, Dupré N. Cognitive impairment in ARCA-1, a newly discovered pure cerebellar ataxia syndrome. *Cerebellum*. 2010 Sep;9(3):443-53. doi: 10.1007/s12311-010-0184-7. PMID: 20559786.
- [6] Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998;121:561-79.
- [7] Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Summer;16(3):367-78. doi: 10.1176/jnp.16.3.367. PMID: 15377747.
- [8] Teive HA. Spinocerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Dec;67(4):1133-42. PMID: 20069236.
- [9] Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:73-89. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00005-6. PMID: 29891078.
- [10] Saghazadeh A, Hafizi S, Hosseini F, Ashrafi MR, Rezaei N. Early-Onset Friedreich's Ataxia With Oculomotor Apraxia. *Acta Med Iran*. 2017 Feb;55(2):128-130. PMID: 28282710.
- [11] Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Péchoux S, Chamayou C, Ochsner F, Kuntzer T, Tardieu M, Saïd G, Habert MO, Demarquay G, Tannier C, Beis JM, Brice A, Koenig M, Dürr A. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain*. 2003 Dec;126(Pt 12):2761-72. doi: 10.1093/brain/awg283. Epub 2003 Sep 23. PMID: 14506070.
- [12] Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol*. 2020 Feb;33(1):150-160. doi: 10.1097/WCO.0000000000000774. PMID: 31789706.
- [13] Zanni G, Bertini E. X-linked ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:175-189. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00011-1. PMID: 29891057 Beau-din M, Matilla-Dueñas A, Soong BW, Pedroso JL, Barsottini OG, Mitoma H, Tsuji S, Schmahmann JD, Manto M, Rouleau GA, Klein C, Dupre N. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. *Cerebellum*. 2019 Dec;18(6):1098-1125. doi: 10.1007/s12311-019-01052-2. PMID: 31267374; PMCID: PMC6867988.
- [14] Hoche F, Daly MP, Chutake YK, Valera E, Sherman JC, Schmahmann JD. The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome in Ataxia-Telangiectasia. *Cerebellum*. 2019 Apr;18(2):225-244. doi: 10.1007/s12311-018-0983-9. PMID: 30338439.
- [15] Mielke R, Hilker R, Weber-Luxenburger G, Kessler J, Heiss WD. Early-onset cerebellar ataxia (EOCA) with retained reflexes: reduced cerebellar benzodiazepine-receptor binding, progressive metabolic and cognitive impairment. *Mov Disord*. 1998 Jul;13(4):739-45. doi: 10.1002/mds.870130423. PMID: 9686785.
- [16] Pietrobon D. CaV2.1 channelopathies. *Pflugers Arch*. 2010 Jul;460(2):375-93. doi: 10.1007/s00424-010-0802-8. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20204399.
- [17] Zafeiriou DI, Lehmann-Horn F, Vargiami E, Teflioudi E, Ververi A, Jurkat-Rott K. Episodic ataxia type 2 showing ictal hyperhidrosis with hypothermia and interictal chronic diarrhea due to a novel CACNA1A mutation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Mar;13(2):191-3. Epub 2008 Jul 3.
- [18] Marti S, Baloh RW, Jen JC, Straumann D, Jung HH. Progressive cerebellar ataxia with variable episodic symptoms--phenotypic diversity of R1668W CACNA1A mutation. *Eur Neurol*. 2008;60(1):16-20. Epub 2008 Apr 25.
- [19] Damaj L, Lupien-Meilleur A, Lortie A, Riou É, Ospina LH, Gagnon L, Vanasse C, Rossignol E. CACNA1A haploinsufficiency causes cognitive impairment, autism and epileptic encephalopathy with mild cerebellar symptoms. *Eur J Hum Genet*. 2015 Nov;23(11):1505-12. doi: 10.1038/ejhg.2015.21. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25735478; PMCID: PMC4613477.
- [20] [Bruun M, Hjermand L, E, Thomsen C, Danielsen E, Thomsen L, L, Pinborg L, H, Khabbazzavani

- N, Nielsen J, E: Familial Hemiplegic Migraine Type 1 Associated with Parkinsonism: A Case Report. *Case Rep Neurol* 2015;7:84-89. doi: 10.1159/000381827.
- [21] Humbertclaude V, Riant F, Krams B, Zimmermann V, Nagot N, Annequin D, Echenne B, Tournier-Lasserre E, Roubertie A; Episodic Syndrome Consortium. Cognitive impairment in children with CACNA1A mutations. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar;62(3):330-337. doi: 10.1111/dmcn.14261. Epub 2019 May 21. PMID: 31115040.
- [22] Chen SJ, Lee NC, Chien YH, Hwu WL, Lin CH. Heterogeneous nonataxic phenotypes of spinocerebellar ataxia in a Taiwanese population. *Brain Behav*. 2019 Oct;9(10):e01414. doi: 10.1002/brb3.1414. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31523939; PMCID: PMC6790309.
- [23] Lo RY, Figueroa KP, Pulst SM, Perlman S, Wilmsot G, Gomez C, Schmähmann J, Paulson H, Shak-kottai VG, Ying S, Zesiewicz T, Bushara K, Ge-schwind M, Xia G, Yu JT, Lee LE, Ashizawa T, Subramony SH, Kuo SH. Depression and clinical progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22:87-92. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.11.021. Epub 2015 Nov 22. PMID: 26644294; PMCID: PMC4695274.
- [24] Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Tezenas du Montcel S, Giunti P, Labrum R, Dürr A, Ribai P, Charles P, Linnemann C, Schöls L, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Baliko L, Melegh B, Filla A, Salvatore E, van de Warrenburg BP, Szymanski S, Infante J, Timmann D, Boesch S, Depondt C, Kang JS, Schulz JB, Klopstock T, Lossnitzer N, Löwe B, Frick C, Rottländer D, Schlaepfer TE, Klockgether T. Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord*. 2011 Apr;26(5):870-6. doi: 10.1002/mds.23698. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21437988.
- [25] Cecchin CR, Pires AP, Rieder CR, Monte TL, Silveira I, Carvalho T, Saraiva-Pereira ML, Sequeiros J, Jardim LB. Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Community Genet*. 2007;10(1):19-26. doi: 10.1159/000096276. PMID: 17167246.
- [26] Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Dec;13(12):409. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5. PMID: 24190780; PMCID: PMC4878671.
- [27] [Liapis CC, Katrana E, Bostantjopoulou S. EVALUATING DEPRESSION IN PARKINSON'S DISEASE. 8th Scientific Congress of Hellenic Medical Students. Ioannina, Greece, 2002; (P96), p164.
- [28] Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313. doi: 10.1002/mds.21803. PMID: 17987654.
- [29] Lin MT, Yang JS, Chen PP, Qian MZ, Lin HX, Chen XP, Shang XJ, Wang DN, Chen YC, Jiang B, Chen YJ, Chen WJ, Wang N, Gan SR. Bidirectional Connections between Depression and Ataxia Severity in Spinocerebellar Ataxia Type 3 Patients. *Eur Neurol*. 2018;79(5-6):266-271. doi: 10.1159/000489398. Epub 2018 May 15. PMID: 29763923.
- [30] Lopes TM, D'Abreu A, França MC Jr, Yasuda CL, Betting LE, Samara AB, Castellano G, Somazz JC, Balthazar ML, Lopes-Cendes I, Cendes F. Widespread neuronal damage and cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2370-9. doi: 10.1007/s00415-013-6998-8. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23775343.
- [31] Ren H, Hao Z, Wang G. Autophagy and Polyglutamine Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1207:149-161. doi: 10.1007/978-981-15-4272-5_9. PMID: 32671744.
- [32] Ashkenazi A, Bento CF, Ricketts T, Vicinanza M, Siddiqi F, Pavel M, Squitieri F, Hardenberg MC, Imarisio S, Menzies FM, Rubinsztein DC. Polyglutamine tracts regulate beclin 1-dependent autophagy. *Nature*. 2017 May 4;545(7652):108-111. doi: 10.1038/nature22078. Epub 2017 Apr 11. doi: 10.1038/nature22078. Epub 2017 Apr 11. doi: 10.1038/nature22078.
- [33] Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.
- [34] [Baek JH, Jung S, Son H, Kang JS, Kim HJ. Glutamine Supplementation Prevents Chronic Stress-Induced Mild Cognitive Impairment. *Nutrients*. 2020 Mar 26;12(4):910. doi: 10.3390/nu12040910. PMID: 32224923; PMCID: PMC7230523.
- [35] Lindsay E, Storey E. Cognitive Changes in the Spinocerebellar Ataxias Due to Expanded Polyglutamine Tracts: A Survey of the Literature. *Brain Sci*. 2017 Jul 14;7(7):83. doi: 10.3390/brainsci7070083. PMID: 28708110; PMCID: PMC5532596.
- [36] Bolton C, Lacy M. Comparison of cognitive profiles in spinocerebellar ataxia subtypes: a case series. *Cerebellum Ataxias*. 2019 Sep 18;6:13. doi: 10.1186/s40673-019-0107-4. PMID: 31548897; PMCID: PMC6749672.
- [37] [Abe K, Ikeda Y, Kurata T, Ohta Y, Manabe Y, Okamoto M, Takamatsu K, Ohta T, Takao Y, Shiro Y, Shoji M, Kamiya T, Kobayashi H, Koizumi A. Cognitive and affective impairments of a novel SCA/MND crossroad mutation Asi-

- dan. *Eur J Neurol*. 2012 Aug;19(8):1070-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03669.x. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22353375.
- [38] Wedding IM, Koht J, Dietrichs E, Landr n NI, Tal-laksen CM. Cognition is only minimally impaired in spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14): a neuropsychological study of ten Norwegian subjects compared to intrafamilial controls and population norm. *BMC Neurol*. 2013;13(1):186.
- [39] B rk K, Globas C, B sch S, Klockgether T, Z hlke C, Daum I, Dichgans J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol*. 2003 Feb;250(2):207-11. doi: 10.1007/s00415-003-0976-5. PMID: 12574952. B rk K, Globas C, B sch S, Klockgether T, Z hlke C, Daum I, Dichgans J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol*. 2003 Feb;250(2):207-11. doi: 10.1007/s00415-003-0976-5. PMID: 12574952.
- [40] Asher M, Rosa JG, Rainwater O, Duvick L, Benny-worth M, Lai RY, CRC-SCA, Kuo SH, Cvetanovic M. Cerebellar contribution to the cognitive alterations in SCA1: evidence from mouse models. *Hum Mol Genet*. 2020 Jan 1;29(1):117-131. doi: 10.1093/hmg/ddz265. PMID: 31696233.
- [41] [Silva CB, Yasuda CL, D'Abreu A, Cendes F, Lopes-Cendes I, Fran a MC Jr. Neuroanatomical correlates of depression in Friedreich's ataxia: a voxel-based morphometry study. *Cerebellum*. 2013 Jun;12(3):429-36. doi: 10.1007/s12311-012-0424-0. PMID: 23090212.
- [42] Clausi S, Lupo M, Olivito G, Siciliano L, Contento MP, Aloise F, Pizzamiglio L, Molinari M, Leggio M. Depression disorder in patients with cerebellar damage: Awareness of the mood state. *J Affect Disord*. 2019 Feb 15;245:386-393. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.029. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30423466.
- [43] Gazulla J. An update on neurochemistry and pharmacological therapy of the cerebellar ataxias *Rev Neurol*. 2007 Jul 1-15;45(1):31-41.
- [44] Nishida Y, Hizume M, Fumimura Y, Ichikawa T. Cerebellar Cognitive Affective Syndrome Improved by Donepezil. *Intern Med*. 2019 Apr 1;58(7):1003-1006. doi: 10.2169/internal-medicine.1206-18. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30568118; PMCID: PMC6478979.
- [45] Michael Strupp Roger Kalla, Stefan Glasauer, Judith Wagner, Katharina H fner, Klaus Jahn and Thomas Brandt Aminopyridines for the treatment of cerebellar and ocular motor disorders *Prog Brain Res*. 2008;171:535-41.
- [46] Michael Strupp, Andreas Zwergal and Thomas Brandt Episodic Ataxia Type 2 Neurotherapeutics. 2007 Apr;4(2):267-73.
- [47] L hle M, Schrepff W, Wolz M, Reichmann H, Storch A. Potassium channel blocker 4-aminopyridine is effective in interictal cerebellar symptoms in episodic ataxia type 2--a video case report. *Mov Disord*. 2008 Jul 15;23(9):1314-6.
- [48] Zafeiriou DI, Lehmann-Horn F, Vargiami E, Teflioudi E, Ververi A, Jurkat-Rott K. Episodic ataxia type 2 showing ictal hyperhidrosis with hypothermia and interictal chronic diarrhea due to a novel CACNA1A mutation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Mar;13(2):191-3. Epub 2008 Jul 3.
- [49] Marti S, Baloh RW, Jen JC, Straumann D, Jung HH. Progressive cerebellar ataxia with variable episodic symptoms--phenotypic diversity of R1668W CACNA1A mutation. *Eur Neurol*. 2008;60(1):16-20. Epub 2008 Apr 25.
- [50] Boel M, Casaer P. Familial periodic ataxia responsive to flunarizine *Neuropediatrics*. 1988 Nov;19(4):218-20.
- [51] Eunson LH, Rea R, Zuberi SM, Youroukos S, Panayiotopoulos CP, Liguori R, Avoni P, McWilliam RC, Stephenson JB, Hanna MG, Kullmann DM, Spauschus A. Clinical, genetic, and expression studies of mutations in the potassium channel gene KCNA1 reveal new phenotypic variability. *Ann Neurol*. 2000 Oct;48(4):647-56.
- [52] Ince Gunal D, Agan K, Afsar N, Borucu D, Us O. The effect of piracetam on ataxia: clinical observations in a group of autosomal dominant cerebellar ataxia patients. *J Clin Pharm Ther*. 2008 Apr;33(2):175-8.
- [53] Bonnan M, Cabre P, Olindo S, Signate A, Saint-Vil M, Smadja D. Steroid treatment in four cases of anti-GAD cerebellar ataxia] *Rev Neurol (Paris)*. 2008 May;164(5):403-4.
- [54] Birand B, Cabre P, Bonnan M, Olindo S, Smadja D. A new case of cerebellar ataxia with anti-GAD antibodies treated with corticosteroids and initially seronegative *Rev Med Interne*. 2006 Aug;27(8):616-9. Epub 2006 Jun 5.
- [55] Virgilio R, Corti S, Agazzi P, Santoro D, Lanfranconi S, Candelise L, Bresolin N, Comi GP, Bersano A Effect of steroid treatment in cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jan;80(1):95-6.
- [56] Baizabal-Carvalho JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Aug;86(8):840-8. doi: 10.1136/jnnp-2014-309201. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25511790.
- [57] Ghaemi S.N., Liapis C., Owen D. (2016) The Psychopathology of Power. In: Garrard P., Robinson G. (eds) *The Intoxication of Power*. Palgrave Macmillan, London.
- [58] Markakis I, Alexiou E, Xifaras M, Gekas G, Rombos A Opsoclonus-myooclonus-ataxia syndrome with autoantibodies to glutamic acid

- decarboxylase. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 Jun;110(6):619-21. Epub 2008 Apr 22
- [59] Broccoletti T, Del Giudice E, Amorosi S, Russo I, Di Bonito M, Imperati F, Romano A, Pignata C. Steroid-induced improvement of neurological signs in ataxia-telangiectasia patients. *Eur J Neurol.* 2008 Mar;15(3):223-8.
- [60] Heo JH, Lee ST, Chu K, Kim M. The efficacy of combined estrogen and buspirone treatment in olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol Sci.* 2008 Aug 15;271(1-2):87-90.
- [61] Trouillas P. The cerebellar serotonergic system and its possible involvement in cerebellar ataxia. *Can J Neurol Sci.* 1993 May;20 Suppl 3:S78-82.
- [62] Gazulla J. An update on neurochemistry and pharmacological therapy of the cerebellar ataxias *Rev Neurol.* 2007 Jul 1-15;45(1):31-41
- [63] Manto M, Ben Taib NOA novel approach for treating cerebellar ataxias. *Med Hypotheses.* 2008;71(1):58-60.
- [64] Berni A, Meschini R, Filippi S, Palitti F, De Amicis A, Chessa L. L-carnitine enhances resistance to oxidative stress by reducing DNA damage in Ataxia telangiectasia cells. *Mutat Res.* 2008 Feb 29;650(2):165-74. Epub 2007 Dec 8.
- [65] Jen CJ. Hereditary Episodic Ataxias *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1142: 250–253 (2008).
- [66] Griggs RC, Moxley RT 3rd, Lafrance RA, McQuillen J. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. *Neurology.* 1978 Dec;28(12):1259-64.
- [67] Schmahmann JD, Guell X, Stoodley CJ, Halko MA. The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. *Annu Rev Neurosci.* 2019 Jul 8;42:337-364. doi: 10.1146/annurev-neuro-070918-050258. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30939101.
- [68] Ashraf NS, Duarte-Silva S, Shaw ED, Maciel P, Paulson HL, Teixeira-Castro A, Costa MDC. Citalopram Reduces Aggregation of ATXN3 in a YAC Transgenic Mouse Model of Machado-Joseph Disease. *Mol Neurobiol.* 2019 May;56(5):3690-3701. doi: 10.1007/s12035-018-1331-2. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30187384; PMCID: PMC6417975.
- [69] Esteves S, Oliveira S, Duarte-Silva S, Cunha-Garcia D, Teixeira-Castro A, Maciel P. Preclinical Evidence Supporting Early Initiation of Citalopram Treatment in Machado-Joseph Disease. *Mol Neurobiol.* 2019 May;56(5):3626-3637. doi: 10.1007/s12035-018-1332-1. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30173407.
- [70] Trouillas P, Xie J, Adeleine P. Buspirone, a serotonergic 5-HT1A agonist, is active in cerebellar ataxia. A new fact in favor of the serotonergic theory of ataxia. *Prog Brain Res.* 1997;114:589-99. doi: 10.1016/s0079-6123(08)63389-0. PMID: 9193169.
- [71] Trouillas P, Xie J, Adeleine P, Michel D, Vighetto A, Honnorat J, Dumas R, Nighoghossian N, Laurent B. Buspirone, a 5-hydroxytryptamine1A agonist, is active in cerebellar ataxia. Results of a double-blind drug placebo study in patients with cerebellar cortical atrophy. *Arch Neurol.* 1997 Jun;54(6):749-52. doi: 10.1001/archneur.1997.00550180059013. PMID: 9193210.
- [72] Friedman JH. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia 3 responsive to buspirone. *Mov Disord.* 1997 Jul;12(4):613-4. doi: 10.1002/mds.870120426. PMID: 9251088.
- [73] Megna J, O'dell M. Ataxia from lithium toxicity successfully treated with high-dose buspirone: a single-case experimental design. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Aug;82(8):1145-8. doi: 10.1053/apmr.2001.24808. PMID: 11494197.
- [74] Assadi M, Campellone JV, Janson CG, Veloski JJ, Schwartzman RJ, Leone P. Treatment of spinocerebellar ataxia with buspirone. *J Neurol Sci.* 2007 Sep 15;260(1-2):143-6. doi: 10.1016/j.jns.2007.04.019. Epub 2007 May 23. PMID: 17512011.
- [75] [Nag N, Tarlac V, Storey E. Assessing the efficacy of specific cerebellomodulatory drugs for use as therapy for spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum.* 2013 Feb;12(1):74-82. doi: 10.1007/s12311-012-0399-x. PMID: 22718440.
- [76] Peter S, Manousaridis K, Boesch S, Mennel S. Memantin bei Optikusatrophy in Friedreich-Ataxie [Memantine for optic nerve atrophy in Friedreich's Ataxia]. *Ophthalmologe.* 2016 Aug;113(8):704-7. German. doi: 10.1007/s00347-015-0191-7. PMID: 26666888.
- [77] Rosini F, Federighi P, Pretegianni E, Piu P, Leigh RJ, Serra A, Federico A, Rufa A. Ocular-motor profile and effects of memantine in a familial form of adult cerebellar ataxia with slow saccades and square wave saccadic intrusions. *PLoS One.* 2013 Jul 22;8(7):e69522. doi: 10.1371/journal.pone.0069522. PMID: 23894498; PMCID: PMC3718679.
- [78] Serra A, Liao K, Martinez-Conde S, Optican LM, Leigh RJ. Suppression of saccadic intrusions in hereditary ataxia by memantine. *Neurology.* 2008;70(10):810-812. doi:10.1212/01.wnl.0000286952.01476.eb
- [79] Yang JC, Niu YQ, Simon C, Seritan AL, Chen L, Schneider A, Moghaddam ST, Hagerman PJ, Hagerman RJ, Olichney JM. Memantine effects on verbal memory in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): a double-blind brain potential study. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Nov;39(12):2760-8. doi: 10.1038/npp.2014.122. Epub 2014 May 29. PMID: 24871547; PMCID: PMC4200486.

- [80] Ortigas MC, Bourgeois JA, Schneider A, et al. Improving fragile X-associated tremor/ataxia syndrome symptoms with memantine and venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(5):642-644. doi:10.1097/JCP.0b013e3181f1d10a.
- [81] Bourgeois JA, Farzin F, Brunberg JA, Tassone F, Hagerman P, Zhang L, Hessler D, Hagerman R. Dementia with mood symptoms in a fragile X premutation carrier with the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical intervention with donepezil and venlafaxine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006 Spring;18(2):171-7. doi:10.1176/jnp.2006.18.2.171. PMID: 16720793.
- [82] Iizuka A, Nakamura K, Hirai H. Long-term oral administration of the NMDA receptor antagonist memantine extends life span in spinocerebellar ataxia type 1 knock-in mice. *Neurosci Lett*. 2015 Apr 10;592:37-41. doi: 10.1016/j.neulet.2015.02.055. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25725171.
- [83] Grobe-Einsler M, Vogt IR, Schaprian T, Hurlmann R, Klockgether T, Kaut O. Effects of Rivastigmine on Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 3: A Case Series of Five Patients. *Neurodegener Dis*. 2020;20(2-3):104-109. doi: 10.1159/000510057. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32992315.
- [84] Avakian GN, Groppa SA, Shakhnovich VA. Elektrofiziologicheskii analiz izbiratel'nosti deĭstviia antikholésteraznykh preparatov pri geredoataksiiakh [Electrophysiologic analysis of the selectivity of action of anticholinesterase preparations in hereditary ataxias]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1986;86(6):892-6. Russian. PMID: 3751424.

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2023

- ❖ 1-4 Ιουλίου 2023: 9th EAN Congress 2023, Budapest
- ❖ 29 Σεπτεμβρίου - 1 Οκτωβρίου 2023: 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Αθήνα
- ❖ 10-12 Οκτωβρίου 2023: 15th World Stroke Conference, Toronto, Canada
- ❖ 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
- ❖ 15-17 Μαΐου 2024: 10th European Stroke Organization Conference, Basel, Switzerland
- ❖ 30 Μαΐου-2 Ιουνίου 2024: 35ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Ρόδος
- ❖ 29 Ιουνίου - 2 Ιουλίου 2024: 10th EAN Congress 2024, Helsinki

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 εμφάνισής 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 εμφάνισής στο κείμενο. Στο κείμενο θα πρέπει να υπάρχει σαφής παραπομπή στον τίτλο των ηλεκτρονικών αρχείων. Σε ξεχωριστή σελίδα αναγράφονται οι τίτλοι των εικόνων και οι τυχόν επεξηγήσεις.

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

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

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

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

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

Τίτλος:

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

FAX:

e-mail:

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

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

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)