

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



ISSN: 2732-9119

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ



HELLENIC
NEUROLOGICAL
SOCIETY

www.enee.gr

Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY

Τόμος 32 - Τεύχος **5**

Vol. 32 - Issue **5**

ΑΡΘΡΑ / ARTICLES

- ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗ ΠΡΟΤΙΜΗΣΗ ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΣΥΧΝΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΞΟΙΚΕΙΩΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΑΥΤΕΣ / A SURVEY OF GREEK NEUROLOGISTS ON THE LIKEABILITY OF HEADACHES AND OTHER COMMON NEUROLOGICAL DISORDERS AND THE FAMILIARITY TO TREAT THEM.
- ΠΑΡΕΣΗ ΑΠΑΓΩΓΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΝΟΣΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-MOG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (MOGAD) - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ / ABDUCENS NERVE MONONEURITIS AS A MANIFESTATION OF PEDIATRIC MYELIN OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN ANTIBODY ASSOCIATED DISEASE (MOGAD): A CASE REPORT
- ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ: ΕΚΤΕΝΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ / METHODS OF BRAIN MAPPING: EXTENDED BIBLIOGRAPHIC REVIEW AND CONTEMPORARY APPROACHES

Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2023 / September - October 2023

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 32, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2023

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αθήκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr

Περιεχόμενα

ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ 5

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (EDITORIAL BOARD) 6

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

▲ ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗ ΠΡΟΤΙΜΗΣΗ
ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΣΥΧΝΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΞΟΙΚΕΙΩΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΑΥΤΕΣ

Μιχαήλ Βικελής, Δημήτριος Ρίκος, Γεώργιος Στ. Βλάχος, Ανδρέας Α. Αργυρίου, Εμμανουήλ Δερμιτζάκης, Γεωργία Ξηρομερήσιου, Παναγιώτης Σολδάτος, Κωνσταντίνος Νώτας, Κωνσταντίνος Σπίγγος, Ευαγγελία Βέηλιου, Ελευθέριος Παπαντωνάκης, Jobst Rudolf, Ευθύμιος Δαρδιώτης, Θεόδωρος Καραπαναγιωτίδης, Παναγιώτης Δ. Μήτσιος
εκ μέρους του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας 18

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

▲ ΠΑΡΕΣΗ ΑΠΑΓΩΓΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ ΩΣ ΕΚ-
ΔΗΛΩΣΗ ΝΟΣΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-ΜΟΓ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ
(ΜΟΓΑΔ) - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γαλήνη Κυριακάκη, Θεοφάνης Πράττος, Διονυσία Γκούγκα, Χρυσάνθη Τσιμακίδη, Μαρία Γόντικα, Ιωάννης Τζάρτος, Χαράλαμπος Κότσαλης 26

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

▲ ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ: ΕΚΤΕΝΗΣ ΒΙΒΛΙΟ-
ΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Θεόδωρος Πάνου, Δημήτριος Τσίτσιος, Κωνσταντίνος Βαδικόλιας, Ιωάννης Ηλιόπου-
λος, Όλγα Παγωνοπούλου 30

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ 53

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Γ. Τσιβγούλης
Αντιπρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Γ. Γραμματέας: Ν. Γρηγοριάδης
Ταμίας: Γ. Ρούντοφ
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Σ. Γιαννόπουλος
Ι. Ελλούλ
Κ. Κύβιντρεάς
Τ. Ντόσκας

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος, Γ. Παρασκευάς, Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιώτης
Γ. Δερετζή
Τ. Ντόσκας
Γ. Ρούντοφ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

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

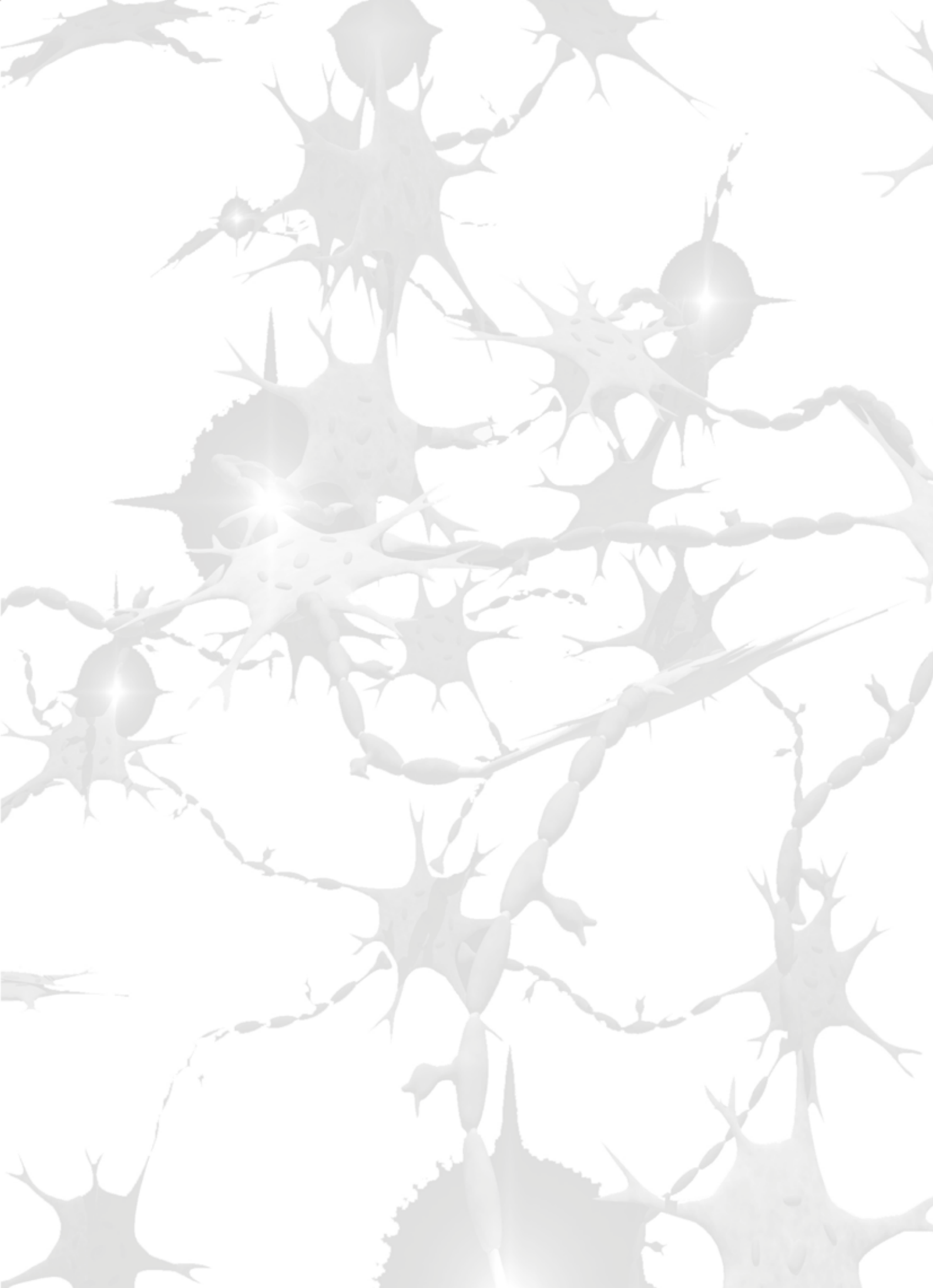
ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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



Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

Volume 32:5 September - October 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. 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. Sintrofiou

WED-EDITION

HNS secretariat

OWNER

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

PRINTED EDITION AND PDFs

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

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

EDITORIAL

5

EDITORIAL BOARD

6

RESEARCH PAPER

▲ A SURVEY OF GREEK NEUROLOGISTS ON THE LIKEABILITY OF HEADACHES AND OTHER COMMON NEUROLOGICAL DISORDERS AND THE FAMILIARITY TO TREAT THEM.

Michail Vikelis, Dimitrios Rikos, George S. Vlachos, Andreas A. Argyriou, Emmanouil V. Dermitzakis, Georgia Xiromerisiou, Panagiotis Soldatos, Konstantinos Notas, Konstantinos C. Spingos, Evaggelia Velliou, Eleftherios Papantonakis, Jobst Rudolf, Efthimios Dardiotis, Theodore Karapanayiotides, Panayiotis D. Mitsias on behalf of the Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Society

18

CASE REPORT

▲ ABDUCENS NERVE MONONEURITIS AS A MANIFESTATION OF PEDIATRIC MYELIN OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN ANTIBODY ASSOCIATED DISEASE (MOGAD): A CASE REPORT

Γαλήνη Κυριακάκη, Θεοφάνης Πράπτος, Διονυσία Γκούγκα, Χρυσάνθη Τσιμακίδη, Μαρία Γόντικα, Ιωάννης Τζάρτος, Χαράλαμπος Κότσαλης

26

REVIEW

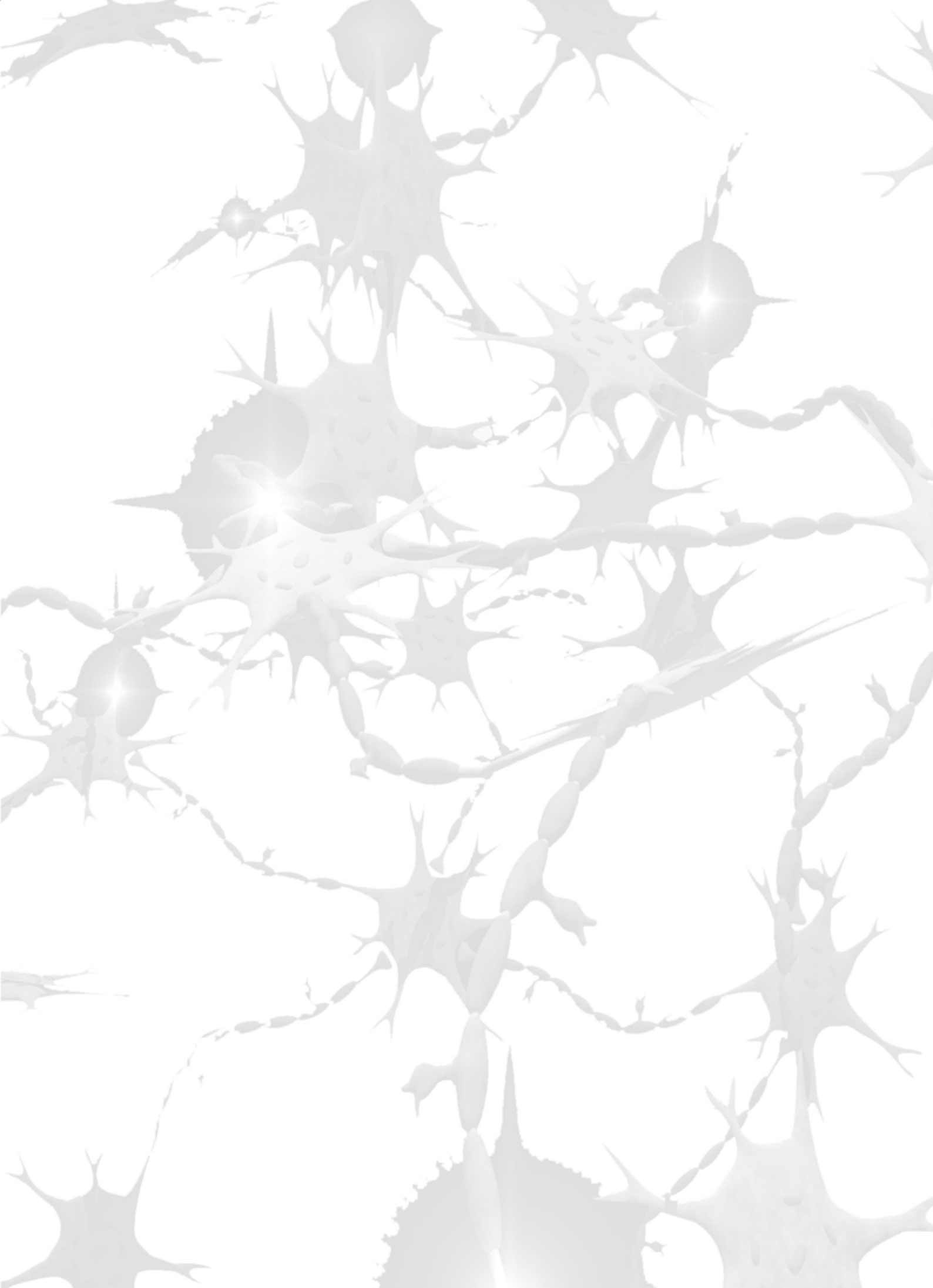
▲ METHODS OF BRAIN MAPPING: EXTENDED BIBLIOGRAPHIC REVIEW AND CONTEMPORARY APPROACHES

Theodoros Panou, Dimitrios Tsipsios, Konstantinos Vadikolias, Ioannis Iliopoulos, Olga Pagonopoulou

30

NEWS

53



We are pleased to announce the new issue of the journal "Archives of Clinical Neurology", covering a range of topics of interest to neurologists and neuroscientists, with high-quality articles including original research, comprehensive review and a case report.

In the survey by Vikelis and other members of the Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Society, the attitude of Greek Neurologists towards treating migraine and other headache or general neurologic disorders is assessed. This questionnaire-based survey of 180 Neurologists indicated high likeability and familiarity in managing headache conditions, with probable consequent positive clinical implications on the patients, as they receive proper clinical care.

The extended bibliographic review by Panou et al discusses a wide range of methods that combined can assist the old but still very modern project of Brain Mapping. It covers recent advances in neurophysiology, pathology, and neuro-imaging and presents various international brain mapping projects. The progress in this field has promising current and future clinical and investigational implications in various neurology and general neuroscience fields.

In a case report by Kyriakaki et al an unusual case of cranial mononeuritis in a pediatric patient with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies is discussed, highlighting the need of clinical suspicion and raising awareness of this condition.

We would like to thank all authors for sharing their clinical and research findings in the above topics, and hope this issue adds to better understanding, managing and researching neurological conditions.

Katerina Terzoudi,

Assoc.Professor of Neurology,
Democritus University of Thrace

Ioannis Heliopoulos

Professor of Neurology
Democritus University of Thrace

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. Μπανάκας (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. Δελιάτογλας (Universite Paris Descartes, Paris, France)
2. Ε. Καπάκη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
3. Α. Καραβάτος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Χ. Μπακιρτζής (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
5. Χ. Μπούρας (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
6. Ν. Ρομπάκνς (Mounti Sinai, New York, USA)
7. Μ. Συγγελάκνς (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Νευροακτινολογία και Νευροεπερχογραφία

1. Μ. Rubiera (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
2. Μ. Rubin (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
3. Ν. Αρτέμνς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Κ. 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. Κόγλνς (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
11. Χ. Κρόγνς (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. Πολίτνς (University of Exeter, UK)
15. Θ. Τέγος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
16. Γ. Τσιβγούγλνς (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
17. Α. Χαριτάντη-Κουρίδου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

Πόνος

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

Ιατρική του Ύπνου

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

Διεθνής Εκπρωσώπνση

1. Π. Ζνς (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

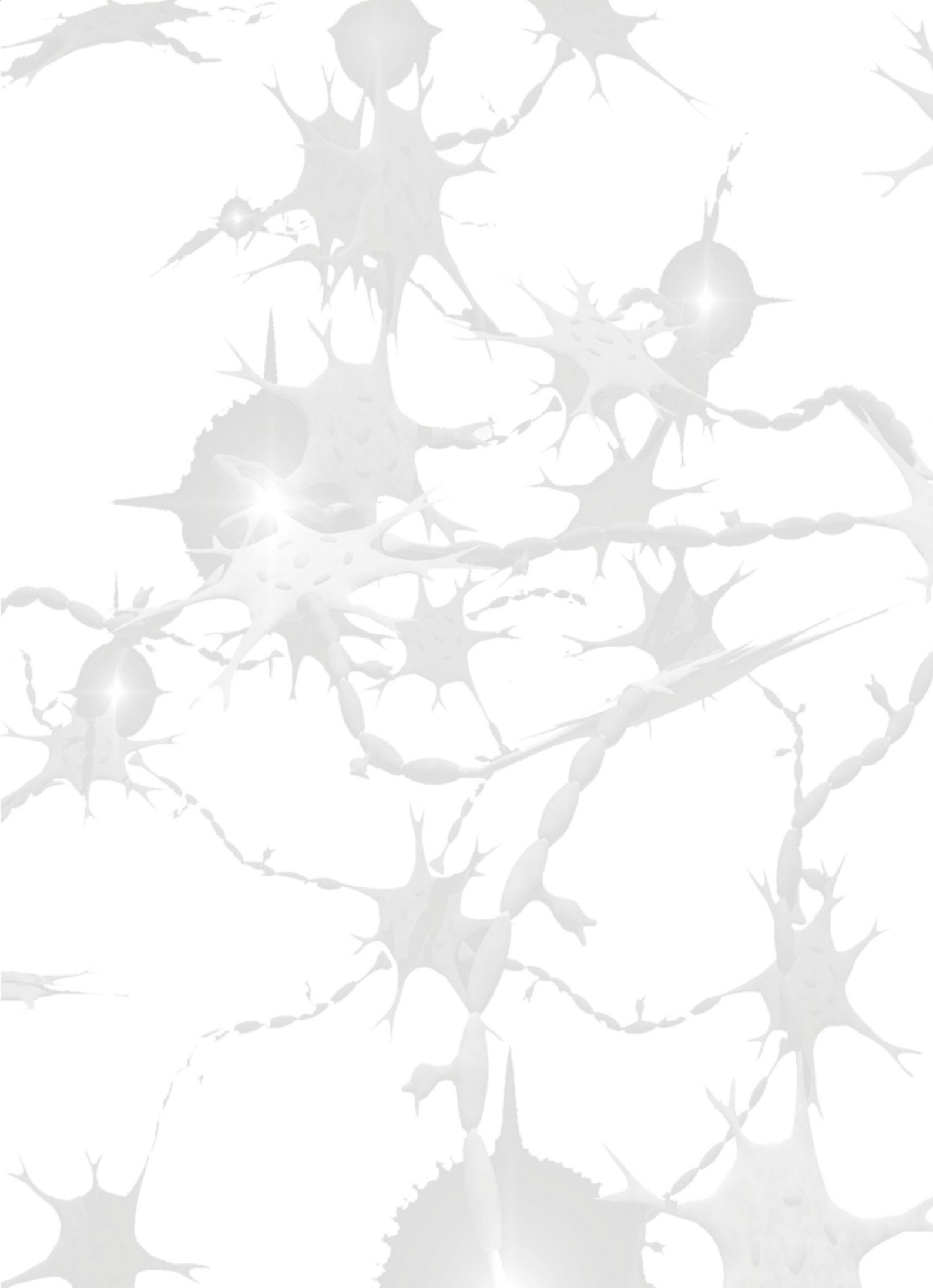
1. Paladini A. (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G. (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

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
συνέθεσαν
βιβλία

Άρθρα...

νευρολογικά

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

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

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

ενημέρωση

A SURVEY OF GREEK NEUROLOGISTS ON THE LIKEABILITY OF HEADACHES AND OTHER COMMON NEUROLOGICAL DISORDERS AND THE FAMILIARITY TO TREAT THEM.

Michail Vikelis^{1#}, Dimitrios Rikos^{2#}, George S. Vlachos³, Andreas A. Argyriou⁴, Emmanouil V. Dermitzakis⁵, Georgia Xiromerisiou⁶, Panagiotis Soldatos⁷, Konstantinos Notas⁸, Konstantinos C. Spingos⁹, Evaggelia Velliou¹⁰, Eleftherios Papantonakis¹, Jobst Rudolf¹¹, Efthimios Dardiotis⁶, Theodore Karapanayiotides¹², Panayiotis D. Mitsias¹³ on behalf of the Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Society

¹ Glyfada Headache Clinic, Glyfada, Greece, ² 404 Military Hospital, Larisa, Greece, ³ Neurology Clinic, Chalandri, Greece, ⁴ Headache Outpatients Clinic, Neurology Department, Agios Andreas Hospital, Patra, Greece, ⁵ Euromedica General Clinic, Thessaloniki, Greece ⁶ Neurology Department, University Hospital of Larissa, Medical School, University of Thessaly, Larissa, Greece, ⁷ Neurology Clinic, Kalamata, Greece, ⁸ First Department of Neurology, AHEPA Hospital, Medical School, Aristotelion University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, ⁹ Neurology and Headache Clinic, Kerkyra, Greece, ¹⁰ Neurology Clinic, Veroia, Greece, ¹¹ Neurology Department, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece, ¹² 2nd Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, School of Medicine, AHEPA University Hospital, ¹³ Department of Neurology, University General Hospital of Heraklion, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

Abstract

Background. We sought to determine the degree of likeability and familiarity of board-certified Greek neurologists to treat migraine, cluster headache, trigeminal neuralgia and chronic daily headache, compared to other frequent neurological disorders and symptoms, as well as to assess the prevalence of headache disorders on themselves.

Methods. We surveyed 180 neurologists regarding their preference in treating headaches and other common neurological conditions. Their likeability and familiarity were evaluated based on the responses on a five-point Likert scale (ranging from 1, strongly disagree to 5, strongly agree) to two core statements: i) "I like to treat patients with this specific neurological disease/symptom" and ii) "I believe that I have a good level of familiarity/experience to treat patients with this specific disease/symptom". In addition, we also recorded the personal headache history of participants and their demographic data.

Results. The mean age of participants was 48.2 years and the average time since board certification was 14 years. The respondents preferred to treat migraine (mean=4.2) and expressed a good level of familiarity/experience for it (mean=4.4) similar to Parkinson's disease (mean=4.2 for likeability and 4.1 for familiarity), trigeminal neuralgia (4.1 and 4.3, respectively) and stroke (4.1 and 4.2 respectively). Sleep disorders and obstructive sleep apnea were less liked (mean=3.1) and were ranked low in familiarity (mean= 3.2). The respondents' lifetime prevalence of migraine was 35%, and both those with and without migraines had comparable preferences for treating migraineurs.

Conclusions. Greek neurologists like to treat migraine, trigeminal neuralgia, stroke and PD, while they like much less to manage patients with sleep disorders.

Keywords: headache, migraine, cluster headache, survey, likeability, familiarity

ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗ ΠΡΟΤΙΜΗΣΗ ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΣΥΧΝΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΞΟΙΚΕΙΩΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΑΥΤΕΣ

Μιχαήλ Βικελής^{1#}, Δημήτριος Ρίκος^{2#}, Γεώργιος Στ. Βλάχος³, Ανδρέας Α. Αργυρίου⁴, Εμμανουήλ Δερμιτζάκης⁵, Γεωργία Ξιρομερής⁶, Παναγιώτης Σολδάτος⁷, Κωνσταντίνος Νώτας⁸, Κωνσταντίνος Σπίγγος⁹, Ευαγγελία Βέλλιου¹⁰, Ελευθέριος Παπαντωνάκης¹, Jobst Rudolf¹¹, Ευθύμιος Δαρδιώτης⁶, Θεόδωρος Καραπαναγιωτίδης¹², Παναγιώτης Δ. Μήτσιος¹³ εκ μέρους του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

¹ Ιατρείο Κεφαλαλγίας Γλυφάδας, Γλυφάδα, ² 404 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, Ελλάδα, ³ Νευρολόγος, Χαλάνδρι ⁴ Ειδικό Ιατρείο Κεφαλαλγίας, Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών "Άγιος Ανδρέας", Πάτρα, ⁵ Euromedica Γενική Κλινική, Θεσσαλονίκη ⁶ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, ⁷ Νευρολόγος, Καλαμάτα ⁸ Α' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη ⁹ Νευρολόγος και

Ιατρείο Κεφαλαλγίας, Κέρκυρα, ¹⁰ Νευρολόγος, Βέροια, ¹¹ Νευρολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη, ¹² Β' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη ¹³ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

Οι δύο πρώτοι συγγραφείς συμμετείχαν εξίσου στη δημιουργία αυτού του άρθρου

Περίληψη

Ιστορικό: Σε αυτή τη μελέτη αναζητήσαμε τον βαθμό προτίμησης και την εξοικείωση Ελλήνων νευρολόγων στην αντιμετώπιση ασθενών με ημικρανία, αθροιστική κεφαλαλγία, νευραλγία τριδύμου και χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία σε σύγκριση με άλλες συχνές νευρολογικές παθήσεις και συμπτώματα. Επιπλέον διερευνήσαμε την συχνότητα των κεφαλαλγιών στους ίδιους τους συμμετέχοντες

Μέθοδοι: Ερωτήθηκαν μέσω διαδικτυακής έρευνας, 180 ειδικοί νευρολόγοι σχετικά με τις προτιμήσεις τους να αντιμετωπίζουν κεφαλαλγίες και άλλες συχνές νευρολογικές παθήσεις. Η προτίμηση και η εξοικείωσή τους αξιολογήθηκαν μέσω μιας πενταβάθμιας κλίμακας (με εύρος από 1: διαφωνώ έντονα έως 5: συμφωνώ έντονα) σε δύο βασικά ερωτήματα: α. Μου αρέσει να παρακολουθώ/θεραπεύω ασθενείς με αυτήν τη νόσο/σύμπτωμα και β. Θεωρώ πως έχω ικανοποιητικό επίπεδο εξοικείωσης και εμπειρίας για να παρακολουθώ και να θεραπεύω ασθενείς με αυτήν τη νόσο/σύμπτωμα.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 48.2 έτη και ο μέσος χρόνος από την απόκτηση του τίτλου ειδικότητας 14 έτη. Οι ερωτώμενοι έδειξαν προτίμηση στην αντιμετώπιση της ημικρανίας (μ.ο.=4.2) και εξέφρασαν ένα ικανοποιητικό επίπεδο εξοικείωσης με αυτήν (μ.ο.=4.4) σε επίπεδα παρόμοια με την νόσο του Parkinson (μ.ο. προτίμησης=4.2, μ.ο. εξοικείωσης=4.1), της νευραλγίας τριδύμου (4.1 και 4.3 αντίστοιχα) καθώς και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (4.1 και 4.2 αντίστοιχα). Αντιθέτως οι διαταραχές του ύπνου και το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο είχαν μικρότερη προτίμηση (μ.ο.=3.1) με χαμηλή επίδοση και στην εξοικείωση (μ.ο.=3.2). Η συχνότητα της ημικρανίας στους συμμετέχοντες ήταν 35% χωρίς αυτό να φαίνεται να σχετίζεται με την προτίμηση στην αντιμετώπιση της νόσου.

Συμπεράσματα: Οι Έλληνες νευρολόγοι επιδεικνύουν προτίμηση στην αντιμετώπιση της ημικρανίας, της νευραλγίας τριδύμου, της νόσου του Parkinson και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε αντίθεση με τις διαταραχές του ύπνου.

Λέξεις ευρητηρίου: κεφαλαλγία, ημικρανία, αθροιστική κεφαλαλγία, έρευνα, προτιμήσεις

1. Introduction

Primary headaches are among the most prevalent neurological disorders encountered in routine clinical practice. It is estimated that around 12% of the general population in western countries and nearly 18% of women of reproductive age experience migraines [1, 2]. The Global Burden of Disease Study 2019 lists migraine as one of the top causes of impairment as assessed by years lived with disability (YLD). Combined with medication overuse headache, migraine ranks in the top three of leading causes of disability, worldwide (3, 4).

Migraine, tension type headache (TTH) and cluster headache (CH) collectively represent the most commonly seen primary headache disorders. Chronic daily headache, a term most often used to describe patients with chronic migraine who also overuse medications for headache attacks, is a debilitating condition and usually requires a specialized multidisciplinary treatment approach. Trigeminal neuralgia (TN), although not typically categorized and diagnosed as a headache, is a neurological disorder not uncommonly encountered in clinical practice and responsible for some of the most serious cases of cephalic pain a neurologist may have to manage (5). Previous studies found that the prevalence of

migraine is higher in neurologists than the general population (6).

Despite its high prevalence, migraine remains largely underdiagnosed and undertreated. In a survey of more than 2100 migraine patients, conducted by the Greek Society of Migraine and Headache Patients, almost 25% admitted never having visited a physician and formally been diagnosed with migraine (7, 8). In the general population, the percentage of undiagnosed migraineurs has been estimated to be even higher. According to a systematic review and meta-analysis, only 45.9% of individuals with migraine have received a definite diagnosis from a neurologist or a headache expert (9). There is also evidence to suggest that among a sample of US adults with severe headache or migraine symptoms, only 51.3% have received a medical diagnosis of migraine or probable migraine (10). These studies clearly demonstrate that a significant proportion of individuals with migraine may remain undiagnosed. Neurologists are the key physicians involved in the diagnosis and treatment of migraine patients. In the aforementioned survey of the Greek Society of Migraine and Headache Patients (7, 8), more than 87% of diagnosed patients reported they received the diagnosis by a neurologist. In addition, almost 89% of those who had visited a

physician for their migraines during the past months, had seen a neurologist. These data fully support the opinion that in Greece the diagnosis and treatment of migraine patients relies mostly on the expertise of neurologists, while it would be expected, because of its high prevalence, that a large proportion of migraine patients would be managed by primary care physicians.

Anecdotally, neurologists are thought to dislike treating migraines and headaches in general. However, there is evidence that among neurologists and headache medicine specialists in the US, migraine is among the preferred disorders to treat (6, 11). Multiple research studies investigated how neurologists can help people with migraines, and thoroughly advocated in favor of the view that patients with migraine who consulted neurologists had better results in regards to headache-related disability and quality of life than those who were followed by non-specialists (12). Another study demonstrated that when compared to patients who were not treated by headache specialists, including neurologists, those who received treatment from headache specialists were more likely to receive appropriate care and have better outcomes (13). Nonetheless, it remains challenging to determine whether the preference of neurologists to treat or not treat migraine has an impact on treatment efficacy.

We here sought to investigate the likeability of headache disorders and the familiarity to treat them by Greek neurologists and compare it to that of other neurological conditions. We also aimed to elucidate possible correlations between likeability/familiarity of headaches with the personal headache history or other demographic characteristics.

2. Methods

A structured web-based 44-item questionnaire in Greek was created using the "Google forms", an online instrument widely used to create online forms and surveys. A call for participation was distributed via personal email invitations sent from the Hellenic Neurological Society to all registered board-certified neurologists in Greece. A reminder was sent ten days after the initial email. Survey was open for participation for a total period of three weeks in March 2023. The survey was not otherwise promoted or released, i.e., through social media or in print mail. The questionnaire was created by consensus by members of the Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Society and included items about basic demographic characteristics such as age, gender, occupational status of participants, their personal history of any type of headache disorder, according to the ICHD-III criteria (5), as well as questions concerning their likeability and familiarity to treat headaches and other common neurological disorders.

The likeability and familiarity were evaluated based on the responses on a five-point Likert scale (1: strongly disagree, 2: disagree, 3: neither agree nor disagree, 4: agree, 5: strongly agree) to two core statements: i) "I like to treat patients with this specific neurological disease/symptom" and ii) "I believe that I have a good level of familiarity/experience to treat patients with this specific disease/symptom". Common neurological diseases and/or symptoms including different types of headache disorders were listed in alphabetical order. Namely, questions about both likeability and familiarity concerned the following neurological diseases/symptoms: dementia/Alzheimer's disease (AD); epilepsy; dizziness/vertigo; Parkinson's disease (PD); essential tremor (ET); sleep disorders/ obstructive sleep apnea (OSA); Neck/back pain - radiculopathy; multiple sclerosis (MS); myasthenia gravis (MG); functional disorders; restless leg syndrome (RLS); stroke; peripheral neuropathies; trigeminal neuralgia (TN); chronic daily headache (CDH); cluster headache (CH) and migraine. The latter neurological diseases/symptoms that were studied for the purposes of our survey, were similar to the set of disorders and symptoms which were included in previously published similar surveys reporting the likeability of neurologists and headache specialists in the USA to treat headaches and other neurological disorder (6, 11). The clinical experience in the relevant categories of migraine and cluster headache was evaluated by the number of treated patients with the specific disorder in a given time period. Considering the different prevalence between migraine and cluster headache, patients treated within an average month was the criterion for migraine, while patients treated within a year for cluster headache.

This online survey was conducted in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki and its amendments. Neither ethics approval nor written informed consent from participants was asked before launching this survey, because provision of written information about the study along with the questionnaire and voluntary participation provided implied consent for questionnaire-based investigations. Participants answered the research questions anonymously. Email addresses or any other type of personal information were not collected through the survey.

Statistical analysis

Data extracted from the questionnaires were analyzed according to basic descriptive statistics generating categorical variables (observed counts and weighted percentages) and continuous variables (mean or median with the corresponding standard deviation or range). Comparisons between ordinal variables (likeability and familiarity of neurological

disorders) and continuous variables (age, time since board certification) were made with linear regression analysis of variance, while comparisons with categorical (binary) variables (gender, employment status) were made with the Mann-Whitney U test. Statistical analysis was performed using the SPSS for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0, Armonk, NY: IBM Corp.). The level of significance was set at the $P < 0.05$ level.

3. Results

One-hundred eighty (male=85, female=93, unknown=2) board-certified neurologists from the entire country responded to the invitation and completed the questionnaire. The mean age was 48.2 years (SD= 8.6) and the mean time interval since board certification was 14 years (SD=9.6; range: 0-47). All participants (n=180) were practicing clinical neurology, while 39 (22%) and 45 (25%) were also involved in neurological education and research, respectively. As can be seen in Table 1, 95 (53%) of participants worked in the private sector, either in private office practice (n=81) or private hospital (n=14) and the remaining 85 (47%) of participants worked in the public sector, either in a public hospital (n=62) or a university hospital (n=23).

The clinical experience of responders in treating common headache disorders as it was expressed by the median number of patients treated per month was 10 for migraine (range: 0-120, mean: 14) and 10 for TTH (range: 0-80, mean:13). The median number of patients with a CH diagnosis treated per year was 2 (range: 0-50, mean: 3.7). Using the median values as cut-offs of frequent vs infrequent daily routine practice, it was evident that 80 (44%) participants had an infrequent routine with migraine patients (i.e., less than 11 patients per month), 64 (36%) with TTH patients and 47 (26%) an infrequent routine with CH patients (i.e., less than 2 per year). It should be noted that 10/180 participants reported seeing zero CH patients per year and 37/180 seeing 1 patient with CH per year. A total of 46% of responders stated that they're modestly informed about the novel treatment choices for migraine, i.e., anti-CGRP monoclonal antibodies and gepants, while their preferable source of information about novel treatment data was reading high-quality scientific papers (71%) and attending neurology/headache conferences (66%).

Overall, the most likeable disorder was migraine (mean 4.24) followed by PD (mean 4.21) and TN (mean 4.11), while the least likeable disorders were sleep disorders/obstructive sleep apnea (mean 3.14) and functional disorders (mean 3.16). Similarly, in terms of familiarity and confidence in treating, migraine and TN scored higher (mean=4.35 and 4.27 respectively), than any other neurological disorder/symptom. Tables 2 and 3 present the overall likeability and familiarity of treating headache disorders and other common neurologic disorders.

Table 1. Demographic characteristics

Age mean (SD), years	48.2 (8.6)
Gender n (%)	
Male	85 (47.2%)
Female	93 (51.7%)
Not stated	2 (1.1%)
Time since board certification mean (SD; range), years	14 (9.6; 0-47)
Type of practice n (%)	
Clinical neurology	180 (100%)
Education	39 (21.7%)
Research	45 (25%)
Basic employment status n (%)	
Private practice (office)	81 (45%)
Private practice (hospital)	14 (7.8%)
Public hospital/medical center	62 (34.4%)
University clinic (public)	23 (12.8%)
Personal headache history n (%)	
Migraine	62 (24.4%)
TTH	28 (15.6%)
CH	3 (1.7%)
Migraine and TTH	10 (5.6%)
Migraine, TTH and CH	1 (0.6%)

Table 2. Likeability in treating headache disorders and other common neurologic disorders

Neurologic disorder	Likeability			Correlations				
	overall (mean/SD), n=180	Male(n=85)/female (n=93) (mean)	Gender ¥	Age #	Time since board certification #	Clinical experience (patients/mont) #	Basic employment status (public – private sector) ¥	Personal history of headache ¥
Dementia/Alzheimer's Disease	3,8 / 1,2	3,8/3.7	0.27	0.088/0.2	0.063/0.4		0.003*	
Chronic daily headache	3,7 / 1,1	3,8/3.6	0.26	0.066/0.38	0.017/0.82		0.009*	
Cluster Headache	3,9 / 1,1	4,0/3.8	0.28	0.052/0.49	0.126/0.094	0.165/0.027* (B= -0,49)	0.54	0.49
Dizzines/vertigo	3,3 / 1,2	3,2/3.3	0.68	0.239/0.01*	0.20/0.007*		0.00*	
Epilepsy	3,7 / 1,1	3,6/3.7	0.31	0.054/0.48	0.043/0.56		0.24	
Essential tremor	3,9 / 0,9	3,9/3.8	0.38	0.012/0.87	0.009/0.91		0.07	
Sleep disorders/OSA	3,1 / 1,1	3,2/3.1	0.94	0.03/0.69	0.020/0.79		0.002*	
Neck pain/nack pain/radiculopathy	3,4 / 1,1	3,3/3.5	0.77	0.246/0.001*	0.207/0.005*		0.00*	
Migraine	4,2 / 0,9	4,2/4.2	0.27	0.096/0.2	0.052/0.49	0.272/0.00*	0.31	0.08
Multiple sclerosis	3,8 / 1,1	3,7/3.9	0.55	0.007/0.93	0.004/0.96		0.13	
Myasthenia	3,8 / 1,1	3,6/4.0	0.95	0.018/0.81	0.024/0.75		0.04*	
Trigeminal neuralgia	4,1 / 0,9	4,2/4.0	0.41	0.092/0.218	0.161/0.032*		0.24	
Parkinson's disease	4,2 / 0,9	4,2/4.2	0.55	0.057/0.447	0.051/0.49		0.018*	
Functional disorders	3,2 / 1,3	3,2/3.1	0.96	0.224/0.003*	0.211/0.005*		0.001*	
Restless leg syndrome	4,0 / 1,0	4,1/4.0	0.49	0.032/0.67	0.038/0.61		0.005*	
Stroke	4,1 / 1,0	4,2/3.9	0.22	0.132/0.077	0.127/0.090		0.58	
Peripheral neuropathy	3,7 / 1,0	3,6/3.8	0.71	0.027/0.87	0.012/0.876		0.71	

* statistically significant (p<0.05) # regression analysis R/p-value ¥ Mann-Whitney U p-value

Table 3. Familiarity of treating headaches and other common neurologic disorders.

Neurologic disorder	Familiarity			Correlations				
	overall (mean/SD), n=180	Male(n=85)/female (n=93) (mean)	Gender ¥	Age #	Time since board certification #	Clinical experience (patients/month) #	Basic employment status (private – public sector) ¥	Personal history of headache ¥
Dementia/Alzheimer's Disease	4,1 / 1,0	4,2/4.1		0.139/0.06	0.113/0.13		0.00*	
Chronic daily headache	4,0 / 1,0	4,2/3.9		0.123/0.10	0.061/0.42		0.042*	
Cluster headache	3,8 / 0,9	3,9/3.8		0.124/0.10	0.054/0.47	0.148/0.048* (B=-0.51)	0.054	0.338
Dizzines/vertigo	4,0 / 0,9	4,0/4.0		0.062/0.41	0.028/0.71		0.033*	
Epilepsy	3,7 / 1,0	3,7/3.7		0.045/0.55	0.052/0.49		0.56	
Essential tremor	4,2 / 0,8	4,1/4.2		0.059/0.43	0.061/0.42		0.001*	
Sleep disorders/OSA	3,2 / 1,1	3,2/3.2		0.094/0.21	0.089/0.23		0.00*	
Neck pain/back pain/radiculopathy	3,8 / 0,9	3,7/3.9		0.230/0.002*	0.198/0.008*		0.002*	
Migraine	4,4 / 0,8	4,3/4.4		0.132/0.08	0.096/0.20	0.257/0.00*	0.82	0.51
Multiple sclerosis	3,8 / 1,1	3,7/3.8		0.109/0.15	0.096/0.20		0.52	
Myasthenia	3,8 / 1,0	3,7/4.0		0.106/0.15	0.148/0.48		0.73	
Trigeminal neuralgia	4,3 / 0,8	4,4/4.2		0.106/0.16	0.063/0.40		0.006*	
Parkinson's disease	4,1 / 0,9	4,1/4.1		0.118/0.11	0.122/0.10		0.00*	
Functional disorders	3,7 / 1,1	3,7/3.7		0.130/0.08	0.111/0.14		0.001*	
Restless leg syndrome	4,1 / 0,9	4,2/4.0		0.032/0.68	0.017/0.82		0.00*	
Stroke	4,2 / 1,0	4,4/4.0		0.125/0.09	0.142/0.57		0.56	
Peripheral neuropathy	3,9 / 1,0	3,8/3.9		0.123/0.10	0.134/0.07		0.12	

* statistically significant (p<0.05) # regression analysis R/p-value ¥ Mann-Whitney U p-value

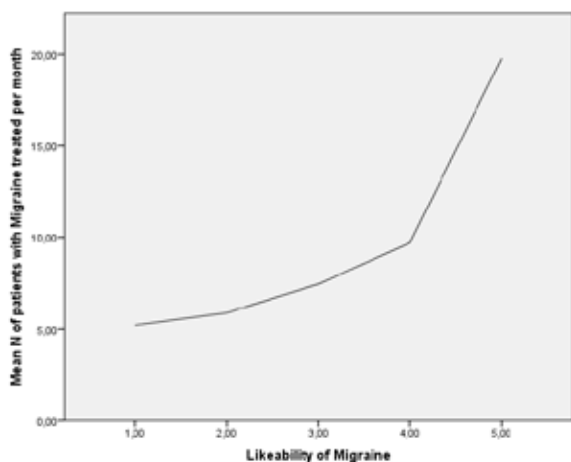


Figure 1. Linear correlation of likeability of migraine and mean number of treated migraine patients per month

The likeability and familiarity of treating patients with migraine showed a significant positive correlation with the mean number of migraine patients treated per month ($p < 0.05$), as shown in Figure 1. An interesting finding to highlight is that the responders who reported the greatest likeability and familiarity of treating CH patients had the least experience, as both likeability and familiarity to CH had a significant negative correlation with the mean number of treated CH patients per year ($p < 0.05$, $B < 0$) (Figure 2).

A total of 82 responders (45.6%) had a personal history of at least one primary headache disorder, including migraine, TTH, and CH, with corresponding prevalence among the responders of 35%, 16% and 2%, respectively. Nonetheless, this history was not found to be related with either the likeability or familiarity to the respective disorders [Table 2-3].

The likeability of treating dizziness/vertigo, neck pain/back pain and functional neurological disorders were found positively correlated with the mean age of the participants and time since board certification

(ANOVA, $p < 0.05$). However, as time goes forward since the year of obtaining the board certification, responders seem to be more familiar with treating TN patients ($p \text{ value} < 0.05$) but it became less likeable (negative linear correlation, $p < 0.05$). On the contrary, there was no significant correlation between likeability and familiarity for migraine and other headache disorders and the age of participants and years since board certification (Table 2 – 3).

Finally, significant correlations were found for the likeability of treating dementia/AD, CDH, dizziness/vertigo, sleep disorders/OSA, neck pain/back pain, MG, PD, functional disorders and RLS patients and neurologists working in the private sector compared to those in the public sector [Table 2]. The same employment status was found to be significantly correlated with the familiarity of treating dementia/AD, CDH, dizziness/vertigo, ET, sleep disorders/OSA, neck pain/back pain, TN, PD, functional disorders and RLS patients [Table 3].

4. Discussion

We have recently reported on the likeability of Greek primary care physicians to treat migraine, compared to other common neurological and general medical disorders and found that participants disliked to treat migraine, but also other neurological diseases (14). These findings were consistent with those of a similar survey in US primary care physicians (15). Hence, we considered that it would be interesting to test whether the same negative attitudes towards likeability to treat migraine and other headaches were also applicable to board-certified Greek neurologists.

Contrary to anecdotal previous beliefs, our data demonstrate that migraine and trigeminal neuralgia are among the most liked-to-treat conditions by neurologists, at the same level as PD, stroke and RLS, while cluster headache and chronic daily headache are among the conditions neurologists seem to

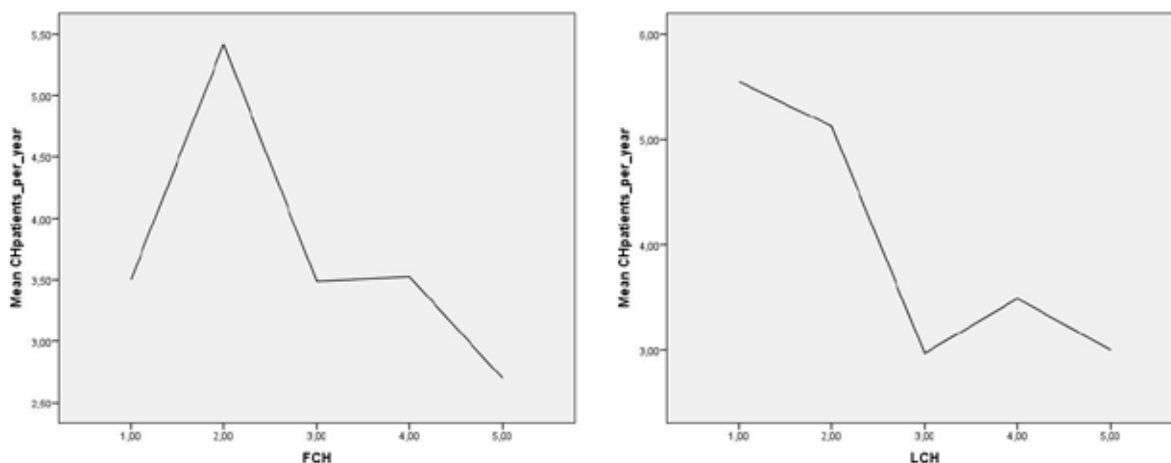


Figure 2. Familiarity (FCH) and likeability (LCH) to CH had a significant negative correlation with the mean number of treated CH patients per year.

moderately like to treat. In contrast, sleep disorders/OSA, functional neurological disorders, neck pain/back pain/radiculopathy were less liked-to-treat. Moreover, migraine and trigeminal neuralgia are among the conditions that Greek neurologists feel familiar and experienced to treat, along with stroke, PD, AD, RLS and ET, while sleep disorders, functional disorders, neck back pain, epilepsy and cluster headache scored low, comparatively. Our findings are in agreement with the results of a similar survey in 94 neurologists in the USA, wherein the most likeable disorders (mean response >4 in a 5-point Likert scale) were PD, ET, RLS, stroke, migraine, epilepsy and carpal tunnel syndrome [6]. Similarly, in our survey migraine, PD, RLS and stroke also had a mean response >4 in the 5-point Likert scale followed by TN which was not surveyed in the previous study. Carpal tunnel syndrome was not surveyed in our study; thus, the only difference is the likeability of epilepsy. It could be hypothesized that high likeability and familiarity to treat migraine may have been augmented, at least in part, by the relatively recent introduction of injectable therapies, specifically targeting the calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor (anti-CGRP/CGRPr MAbs), which have revolutionized the prophylactic treatment of migraine (16), and have become the focus of systematic continuous medical education efforts.

The prevalence of migraine among Greek neurologists was 35%; a percentage significantly higher compared to both the estimated prevalence in the general Greek population, i.e., 8.1% (17) and the estimated global migraine prevalence, i.e., 14-15% (4). This high prevalence of migraine in our participants is similar to the findings of other studies exploring the prevalence of migraine among neurologists and demonstrated that migraine can occur at rates between 35% to 69.5% (18, 19). In the study by Evers et al, 7.7% of the neurologists and 23.5% of headache specialists reported that their personal history of migraine had an influence on their decision to choose this specialty. Since no obvious pathogenetic explanation to account for this high prevalence of migraine among neurologists, we can suggest that the latter could be an explanation. On the other hand, it has been proposed that the more accurate self-diagnosis of neurologists may result in a more precise estimation of the true prevalence of the disorder compared to the general population (20).

Focusing on the data for cluster headache, there are a few points worth addressing. Overall, respondents reported that they like to treat CH patients (mean=3.9) and feel familiar and confident to do so at corresponding level (mean=3.8). Although in our sample we used the median number of patients seen per year as cut-off for frequent vs. infrequent clinical experience, it could be argued that a reasonably sufficient clinical experience would rather be proved by seeing a larger number, at least one CH patient per

month, on average. Using this scenario, only 21 out of 180 respondents would be considered as having sufficient clinical experience. In addition, one interesting finding was that those reporting the greatest likeability and familiarity with treatment of CH patients had the least routine experience, as shown by the significant negative correlation between both likeability and familiarity to CH with the mean number of treated CH patients per year, which raises further questions as to whether the confidence to treat is based on solid grounds. The latter point may be supported by previously reported data from Greece, where serious concerns on the efficacy of CH diagnosis and treatment, even by neurologists, were raised (21). In this paper, 40% of newly diagnosed CH patients had seen a neurologist in the past, without receiving the CH diagnosis. Treatment recommendations by neurologists were also problematic, as only 3.4% of CH patients diagnosed by a neurologist were prescribed with SC sumatriptan and 20% were prescribed verapamil, while the use of unsubstantiated treatments like flunarizine, carbamazepine and SSRIs was common.

In the current survey, we have not assessed whether the high likeability and familiarity to migraine or other headache disorders by board-certified neurologists can affect patient satisfaction and management and this may be a limitation of our study.

5. Conclusion

Despite a long-standing anecdotal point, neurologists like treating migraine, trigeminal neuralgia, and also more difficult-to-treat headache disorders, such as CH. Further studies are warranted to correlate the likeability and familiarity of diagnosis and treatment of headaches and other neurological disorders by neurologists with patient satisfaction and management, and to reveal the specific factors leading to an increased or decreased likeability of neurologists to treat headaches.

6. Conflict of Interest

M.V. has received investigator fees and/or advisory board member and/or consultancy and/or travel grants from Allergan-Abbvie, Elli- Lilly, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Teva. DR has received educational and/or travel grants from, Allergan-Abbvie, Pharmaserv-Lilly and Pfizer. G.S.V. has received investigator fees from Amgen, Novartis, Abbvie, Eisai, Teva, and Lundbeck. A.A.A. has received investigator fees and/or advisory board member and/or consultancy and/or travel grants from Allergan-Abbvie, Novartis, Eli-Lilly, Pfizer and Teva. E.V.D. has received investigator fees and/or advisory board member and/or consultancy and/or travel grants from Allergan-Abbvie, Novartis, Teva, Eli-Lilly, Tikun and Pfizer. G.X. has received investigator

fees and/or advisory board member and/or consultancy and/or travel grants from Allergan-Abbvie, Teva, UCB, Novartis, ITF Hellas, Innovis. P.S. has received investigator fees and/or advisory board member and/or consultancy and/or travel grants from Allergan-Abbvie, Novartis, and Teva. N.K. has received investigator fees and/or advisory board member and/or consultancy and/or travel grants from Allergan-Abbvie, Novartis, Teva. J.R. has received advisory board member and/or speaker fees and/or travel grants from Allergan-Abbvie, Novartis, Pfizer, Teva. T.K. has received investigator fees and/or advisory board member and/or consultancy and/or travel grants from Pharmaserv-Lilly, Pfizer, Novartis and Teva. K.S., E.V., E.P., E.D. and P.M. report no conflict of interest.

7. Funding: None

References

- [1] Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJ et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. 2022;163(2):e293-e309.
- [2] Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *Jama*. 1992;267(1):64-9.
- [3] Steiner T, Stovner L, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *BioMed Central*; 2020. p. 1-4.
- [4] Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nature Reviews Neurology*. 2023;19(2):109-17.
- [5] Headache classification committee of the international headache society (IHS). The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- [6] Evans RW, Evans RE. A survey of neurologists on the likeability of headaches and other neurological disorders. *Headache*. 2010;50(7):1126-9.
- [7] Dermitzakis EV, Kouroudi A, Argyriou AA, Spingos KC, Biliak K, Vikelis M. Results of a Web-Based Survey on 2105 Greek Migraine Patients—Second Part: Efficacy of Acute and Prophylactic Migraine Treatments and Corresponding Patients' Reported Satisfaction. *Medicina*. 2022;59(1):31.
- [8] Dermitzakis EV, Kouroudi A, Argyriou AA, Spingos KC, Biliak K, Vikelis M. Results of a Web-based survey of 2105 Greek migraine patients in 2020: demographics, clinical characteristics, burden and the effects of the COVID-19 pandemic on the course of migraine. *BMC neurology*. 2022;22(1):1-11.
- [9] Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
- [10] Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35(7):563-78.
- [11] Evans RW, Ghosh K. A Survey of Headache Medicine Physicians on the Likeability of Headaches and Their Personal Headache History. *Headache*. 2016;56(3):540-6.
- [12] Lu S, Wang S, Fuh J. The practice pattern of migraine management among neurologists in Taiwan. *Cephalalgia*. 2006;26(3):310-3.
- [13] Steiner TJ, Göbel H, Jensen R, Lampl C, Paemeleire K, Linde M, et al. Headache service quality: the role of specialized headache centres within structured headache services, and suggested standards and criteria as centres of excellence. *The Journal of Headache and Pain*. 2019;20:1-9.
- [14] Vikelis M, Argyriou AA, Antoniou A, Spingos KC, Skliros AE, Biliak K, et al. A Survey of Greek Primary Care Physicians on Their Likeability in Treating Migraines and Other Common Diseases. *Medicina*. 2023;59(4):734.
- [15] Evans, R.W.; Evans, R.E.; Kell, H.J. A survey of family doctors on the likeability of migraine and other common diseases and their prevalence of migraine. *Cephalalgia* 2010, 30, 620–623.
- [16] Wang X, Chen Y, Song J, You C. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:649143.
- [17] Constantinidis TS, Arvaniti C, Fakas N, Rudolf J, Kouremenos E, Giannouli E, et al. A population-based survey for disabling headaches in Greece: Prevalence, burden and treatment preferences. *Cephalalgia*. 2021;41(7):810-20.
- [18] Evans RW, Lipton RB, Silberstein SD. The prevalence of migraine in neurologists. *Neurology*. 2003;61(9):1271-2.
- [19] Evers S, Brockmann N, Summ O, Husstedt IW, Frese A. Primary headache and migraine in headache specialists—does personal history of doctors matter? *Cephalalgia*. 2020;40(1):96-106.
- [20] Alstadhaug KB, Hernandez A, Naess H, Stovner LJ. Migraine among Norwegian neurologists. *Headache*. 2012;52(9):1369-76.
- [21] Vikelis M, Rapoport AM. Cluster headache in Greece: an observational clinical and demographic study of 302 patients. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17(1):1-10.

ABDUCENS NERVE MONONEURITIS AS A MANIFESTATION OF PEDIATRIC MYELIN OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN ANTIBODY ASSOCIATED DISEASE (MOGAD): A CASE REPORT

Γαλήνη Κυριακάκη¹, Θεοφάνης Πράττος¹, Διονυσία Γκούγκα¹, Χρυσάνθη Τσιμακίδη¹, Μαρία Γόντικα¹, Ιωάννης Τζάρτος², Χαράλαμπος Κότσαλης¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών Πεντέλης, Αθήνα, Ελλάδα

² Νευροανοσολογία, Τζάρτος Νευροδιαγνωστική, Αθήνα, Ελλάδα, 2η Νευρολογική κλινική, «Αττικό» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Abstract

Introduction:

Antibodies targeting myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-ab) have been reported as one of the causes of demyelinating syndromes of the central nervous system. It's also well established that MOG-antibodies are found more often in pediatric patients presenting with demyelinating events. Recent studies have shown the expanding clinical spectrum of MOG-antibodies-associated disorders giving birth to the term MOG antibodies-associated disease (MOGAD).

Case report:

Herein, we report the case of a 2.5-year-old boy, who presented with acute isolated left sixth cranial nerve palsy. The only abnormal laboratory test finding in our patient was the presence of IgG1 MOG-ab in the serum. The patient recovered fully after treatment with methylprednisolone.

Conclusion:

This case proposes the abducens nerve mononeuritis as a possible phenotype of MOGAD and highlights the need for MOG-ab testing in children with isolated cranial mononeuritis. To our knowledge this is the first report of this kind of disorder.

Keywords: MOG-ab, MOGAD, abducens nerve, cranial mononeuritis, case report

ΠΑΡΕΣΗ ΑΠΑΓΩΓΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΝΟΣΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-MOG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (MOGAD) - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Galini Kyriakaki¹, Theofanis Prattos¹, Dionysia Gkouga¹, Chrysanthi Tsimakidi¹, Maria Gontika¹, John Tzartos², Charalampos Kotsalis¹

¹ Neurology Clinic, Penteli Children's Hospital, Athens, Greece

² Neuroimmunology, Tzartos NeuroDiagnostics, Athens, Greece

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

Περίληψη

Εισαγωγή:

Τα αντισώματα έναντι της μυελινικής γλυκοπρωτεΐνης των ολιγοδενδροκυττάρων (anti-MOG) είναι πλέον μια από τις αναγνωρισμένες αιτίες των απομυελινωτικών συνδρόμων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Είναι επίσης γνωστό ότι η εύρεση anti-MOG αντισωμάτων εμφανίζεται με υπεροχή στα απομυελινωτικά σύνδρομα των παιδιατρικών ασθενών. Πρόσφατες έρευνες αναφέρουν ένα ολοένα και μεγαλύτερο φάσμα κλινικών συνδρόμων που σχετίζονται με τα αντισώματα αυτά, στοιχειοθετώντας έτσι τη Νόσο Σχετιζόμενη με anti-MOG Αντισώματα (MOGAD).

Περιγραφή περιστατικού:

Το περιστατικό που περιγράφεται αφορά σε παιδιατρικό ασθενή 2,5 ετών, που εμφάνισε αιφνίδια πάρεση της έκτης εγκεφαλικής συζυγίας αριστερά. Από τον παρακλινικό έλεγχο ανιχνεύθηκαν IgG1 anti-MOG αντισώματα στον ορό χωρίς κάποιο άλλο παθολογικό εύρημα. Ο ασθενής βελτιώθηκε κλινικά έπειτα από τη χορήγηση αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη.

Συμπέρασμα:

Το περιστατικό αυτό εισάγει τη μονονευρίτιδα του απαγωγού νεύρου στο ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων της MOGAD και υπογραμμίζει την ανάγκη για έλεγχο των anti-MOG αντισωμάτων σε περιπτώσεις παιδιών με κρανιακή μονονευρίτιδα. Από ότι γνωρίζουμε πρόκειται για την πρώτη περιγραφή παρόμοιας βλάβης.

Λέξεις ευρητηρίου: αντι-MOG, MOGAD, απαγωγό νεύρο, κρανιακή μονονευρίτιδα

Introduction

Myelin oligodendrocytes glycoprotein (MOG) is a transmembrane protein, expressed in the surface of neuronal cells in the nervous system. It is well-known that myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOG-abs) cause demyelination and the detection of these antibodies is related to a plethora of demyelinating syndromes and clinical phenotypes that constitute MOG-associated disease (MOGAD). Additionally, MOG-abs present with a higher frequency in the pediatric population and with a greater heterogeneity in their clinical phenotypes.^{1(φ1)}increasing interest in the role of autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-abs).

The most common clinical syndromes associated with pediatric MOGAD include Acute Disseminated Encephalomyelomyelitis (ADEM), Optic Neuritis (ON), Transverse Myelitis (TM) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD).² Atypical clinical presentations consist of 10% of MOGAD cases and include, among others, encephalitis, leukodystrophy-like phenotype, a combination of central and peripheral demyelination with cranial nerve involvement.¹increasing interest in the role of autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-abs).

Here we report a pediatric case of MOG-abs Associated Disease presenting with acute unilateral abducens nerve palsy. To our own knowledge, this is the first-ever reported case of sixth nerve palsy as a clinical manifestation of MOGAD.

Our report is in accordance with the CARE guidelines. Written informed consent for the publication of the case report and the image included was given by the patient's caregivers. Detailed information is available on request.

Case report

A previously healthy 2.5-year-old boy with a normal antenatal and developmental profile presented with a 10-day history of acute strabismus (figure 1). On initial examination, the toddler manifested with difficulty in the abduction of the left eye, esotropia of the affected eye and compensatory right head tilt, suggestive of diplopia. Based on these findings the diagnosis of 6th cranial nerve palsy was estab-

lished. The rest cranial nerves were intact. A thorough neurological examination followed without noted deficits.

A series of laboratory and imaging tests followed. Brain Computed Tomography (CT) on the first day of admission, demonstrated no abnormalities. Diagnostic evaluation continued with cerebrospinal fluid (CSF) analysis and extensive serum laboratory studies. CSF analysis showed two white blood cells, normal protein and glucose. CSF culture and PCR test for meningitis and encephalitis pathogen panel were negative as were the PCR tests for herpes viruses in the serum. The serum immunology analysis showed positive IgG1 MOG-abs (titter 1:40), using cell-based assay technique. Serum and CSF oligoclonal bands were identical, indicating systemic immune reaction. Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) with contrast agent, showed no abnormalities. (Table 1)



Figure 1. Clinical presentation of the patient on diagnosis. Inability to abduct the left eye on left horizontal lateral gaze, indicating weakness of the ipsilateral lateral rectus muscle.

The patient was initially treated with intravenous methylprednisolone (30mg/kg/d) for five days. He made a satisfactory clinical improvement and was able to partially abduct the affected eye upon discharge. The toddler's treatment continued with oral prednisolone (2mg/kg/d), in a weaning course with over 2 months duration.

On the patient's reassessment, 2 months after the initial diagnosis, the neurological examination was normal and there were no clinical signs suggestive of diplopia. In accordance with the proposed guidelines³optic neuritis (ON), IgG1 MOG-abs were tested again during the 3 months follow-up and were found positive (titter 1:40), even though the

patient remained clinically recovered. In the subsequent review, 6 months after the initial presentation, IgG1 MOG-abs remained positive (titter 1:40).

Table 1. Laboratory tests

Laboratory analysis	Result
CSF profile	Normal
CSF culture	Negative
Oligoclonal bands	Type IV
IgG index	0.654
<u>Serum autoantibodies</u> ANA, anti-dsDNA, anti-ENA, anti-RNP, anti-SM, anti-SSA, anti-SSB, anti-scl70, anti-MPO, anti-PR3, anti-LE, c-anca, p-anca, antimitochondrial, anti-cardiolipin, anti-DNA, IgG1 anti-MOG, anti-AQP4, anti-AQP1	IgG1 anti-MOG 1:40
<u>Blood Serology</u> SARS-CoV-2, HSV, CMV, EBV, VZV, Adenovirus, Echovirus, Coxsackie, Mumps, RSV, PIV, Influenza (A,B), Mycoplasma, Brucella	EBV IgG (+)
<u>CSF serology</u> <u>Antobodies for:</u> West Nile Virus, Leptospira Interrogans, Borrelia Burgdorferi, Adenovirus, Picorna, Polio, RSV, HSV, CMV, EBV, VZV, HHV6, HHV7, PIV	Negative
<u>Serum PCR</u> HSV1, CMV, HHV6, HHV7, HHV8, EBV, Enterovirus	Negative
<u>CSF PCR</u> HSV1, CMV, HHV6, HHV7, HHV8	Negative
Serological/Virological Hepatitis Markers	Anti-HBs (+) (immunization)

Discussion

MOG-Associated Disease presents as a variety of clinical phenotypes, most of which are demyelinating syndromes of the central nervous system (CNS)⁴. The atypical clinical presentations of MOGAD consist of a wider range of manifestations that haven't been completely elucidated yet. In any case, the higher frequency of anti-MOG presence in pediatric patients compared to adults, is well established, as is the more benign course of the disease in children⁴.

In a cohort of 252 pediatric and adult patients who tested positive for serum IgG1 anti-MOG-abs, 78% showed sufficient recovery, the majority of which were children^{1(p1)}.⁵ Increasing interest in the role of autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-abs). In another study using exclusively pediatric patients, complete recovery was observed in 75%-96% of them⁶ this part of the Paediatric European Collaborative Consensus provides an oversight of existing knowledge of clinical outcome assessment in paediatric MOG-ab-associated disorders (MOGAD). Although the outcome of the disease is usually favorable, it appears that multiple prognostic factors, like the severity of the initial clinical presentation, the re-

lapses and the persistence of positive IgG1 anti-MOG-abs, can affect the course of the disease. It should be noted that the antibody titter value does not correlate with the outcome of the disease⁶ this part of the Paediatric European Collaborative Consensus provides an oversight of existing knowledge of clinical outcome assessment in paediatric MOG-ab-associated disorders (MOGAD).⁷

Regarding the pathophysiology of cranial nerve involvement, even though anti-MOG-abs traditionally target central nervous system cells⁸ with the number of CCLs being significantly lower in MOGAD (median (interquartile range (IQR, studies in primates, have shown the expression of MOG antigen in cells of the peripheral nervous system⁹. The involvement of anti-MOG-abs in a syndrome combining central and peripheral demyelination has also been reported¹⁰.

This case we report contributes to the broadening spectrum of clinical manifestations of MOGAD as it proposes cranial mononeuritis, and specifically abducens nerve mononeuritis, as an atypical presentation of the disease. Recent studies report anti-MOG-abs-positive cases manifesting with cranial nerve palsies (vestibulocochlear, trigeminal, oculomotor) along with CNS involvement¹¹. There

has also been reported a single case of oculomotor nerve palsy in a 2-year-old patient with anti-MOG-abs, without evidence of CNS lesions on the MRI^{11, 12}.

The case of our patient is unique, as it appears to be the first reported abducens nerve palsy in a seropositive anti-MOG pediatric patient, without evidence of central nervous system involvement. The underlying pathophysiology of cranial mononeuritis in MOG-abs-IgG-positive patients remains elusive.

Conclusion

This case-report proposes abducens nerve mononeuritis as an atypical manifestation of MOG associated disorder. The involvement of peripheral nervous system demyelination in MOGAD is underlined, expanding the spectrum of possible clinical phenotypes, especially in the pediatric population. In conclusion, given the great heterogeneity of clinical manifestations of the pediatric MOGAD, this case highlights the need for MOG-abs testing in children with acute cranial mononeuritis of unspecified etiology.

References

- [1] Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol EJPJ Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2020;29:2-13. doi:10.1016/j.ejpn.2020.10.006
- [2] Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernández E, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):234-246. doi:10.1016/S1474-4422(19)30488-0
- [3] Cobo-Calvo Á, Ruiz A, D'Indy H, et al. MOG antibody-related disorders: common features and uncommon presentations. *J Neurol.* 2017;264(9):1945-1955. doi:10.1007/s00415-017-8583-z
- [4] de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2020;26(7):806-814. doi:10.1177/1352458519845112
- [5] Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain J Neurol.* 2017;140(12):3128-3138. doi:10.1093/brain/awx276
- [6] Bruijstens AL, Breu M, Wendel EM, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 4 - Outcome of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol EJPJ Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2020;29:32-40. doi:10.1016/j.ejpn.2020.10.007
- [7] 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.* 2020;410:116673. doi:10.1016/j.jns.2020.116673
- [8] Tzanetakos D, Tzartos JS, Vakraou AG, et al. Cortical involvement and leptomeningeal inflammation in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease: A three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery MRI study. *Mult Scler J.* 2022;28(5):718-729. doi:10.1177/13524585211034362
- [9] Pagany M, Jagodic M, Schubart A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein is expressed in the peripheral nervous system of rodents and primates. *Neurosci Lett.* 2003;350(3):165-168. doi:10.1016/s0304-3940(03)00899-1
- [10] Vazquez Do Campo R, Stephens A, Marin Collazo IV, Rubin DI. MOG antibodies in combined central and peripheral demyelination syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2018;5(6):e503. doi:10.1212/NXI.0000000000000503
- [11] Cobo-Calvo A, Ayrignac X, Kerschen P, et al. Cranial nerve involvement in patients with MOG antibody-associated disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2019;6(2):e543. doi:10.1212/NXI.0000000000000543
- [12] Kawakami S, Akamine S, Chong PF, et al. Isolated cranial neuritis of the oculomotor nerve: Expanding the MOG phenotype? *Mult Scler Relat Disord.* 2020;41:102040. doi:10.1016/j.msard.2020.102040.

Μέθοδοι Χαρτογράφησης του Εγκεφάλου: εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση και σύγχρονες προσεγγίσεις

Θεόδωρος Πάνου^{1,2}, Δημήτριος Τσιπτσιός², Κωνσταντίνος Βαδικολίας², Ιωάννης Ηλιόπουλος², Όλγα Παγωνοπούλου¹

¹ Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Ιατρικής, Εργαστήριο Νευροφυσιολογίας, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα

² Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Ιατρικής και Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα

Περίληψη

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελείται από 10^{11} νευρώνες. Ο φιλόδοξος στόχος της σύγχρονης νευροεπιστήμης είναι η ολική χαρτογράφηση των συνδέσεων του εγκεφάλου, έτσι ώστε να γίνει αντιληπτός ο τρόπος με τον οποίο ο εγκέφαλος καθορίζει κάθε πτυχή της ανθρώπινης ύπαρξης. Για τον σκοπό αυτό αξιοποιούνται διάφορες μέθοδοι απεικόνισης και εφαρμόζονται σε πτωματικά παρασκευάσματα, πειραματόζωα και υγιείς εθελοντές. Επιπλέον οι επιστήμονες εστιάζουν σε διαφορετικά επίπεδα οργάνωσης του εγκεφάλου. Στόχος της εργασίας είναι η ανασκόπηση των κυριότερων- παλαιότερων και νεότερων- μεθόδων χαρτογράφησης του Εγκεφάλου, η καταγραφή των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων τους σε συνάρτηση με το ερευνητικό ερώτημα και η σύγκριση της μεθοδολογίας των διαφόρων προγραμμάτων χαρτογράφησης του Εγκεφάλου στον κόσμο. Η εργασία στηρίχτηκε σε ένα σύνολο δημοσιευμένων άρθρων που περιλαμβάνουν καινοτόμα πειράματα νευροφυσιολογίας, τη βελτίωση παλαιότερων μεθόδων (Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI) και άλλα), την πολυδιάστατη εφαρμογή νεότερων μεθόδων (Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση (TMS), Οπτογενετική) και τη χρήση της Βιοπληροφορικής και αυτοματοποιημένων εργαλείων στην επεξεργασία μεγάλου όγκου δεδομένων. Για την αντιπροσωπευτική δομική και λειτουργική χαρτογράφηση του Εγκεφάλου απαιτείται συνδυασμός πολλών μεθόδων και στοιχείων από τον άνθρωπο και άλλα είδη σε επίπεδο μακροσυνδέσεων (μείζονες ανατομικές συνδέσεις), μεσοσυνδέσεων (κυτταροαρχιτεκτονική/ μυελοαρχιτεκτονική) και μικροσυνδέσεων (καθορισμός πυκνότητας υποδοχέων, νευροδιαβιβαστών). Τα προσωρινά αποτελέσματα των διαφόρων προγραμμάτων χαρτογράφησης του Εγκεφάλου έδειξαν ότι απαιτείται συνδυασμός μεθόδων και διεπιστημονική συνεργασία για την επίτευξη αυτού του στόχου. Η προοπτική των μελετών αυτών είναι πολλά υποσχόμενη για το μέλλον, με τη διερεύνηση των εμπλεκόμενων μηχανισμών στην παθοφυσιολογία διαφόρων νευρολογικών παθήσεων, με την εφαρμογή νέων θεραπειών και τη μελέτη του ανθρώπου σε ποικίλα νευροαναπτυξιακά και συμπεριφορικά επίπεδα.

Λέξεις ευρητηρίου: Χαρτογράφηση Εγκεφάλου, Λειτουργική Νευροαπεικόνιση, Χάρτης Νευρωνικών Συνδέσεων, Οπτογενετική, Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση

Methods of Brain Mapping: Extended bibliographic review and contemporary approaches

Theodoros Panou^{1,2}, Dimitrios Tsiptsios², Konstantinos Vadikolias², Ioannis Iliopoulos², Olga Pagonopoulou¹

¹ Democritus University of Thrace, Department of Medicine, Laboratory of Neurophysiology, Alexandroupolis, Greece

² Democritus University of Thrace, Department of Medicine and University General Hospital of Alexandroupolis, Department of Neurology, Alexandroupolis, Greece

Abstract

The human brain consists of 10^{11} neurons. The ambitious aim of modern neuroscience is the entire mapping of the brain connections, so that it becomes clear the way the brain determines every aspect of the human life. Therefore multiple methods of brain imaging are being used and applied to post-mortem samples, laboratory animals and healthy volunteers. Moreover, scientists focus on different levels of brain organization. The aim of the present study is to review the major- recent and older- brain mapping methods, the listing of their advantages and disadvantages in relation to the research aim and the comparison of the methodology utilized by different brain mapping programs around the world. The study

was based on a number of published articles which include innovative experiments of neurophysiology, the improvement of older methods (e.g. Electroencephalogram (EEG), Magnetic Resonance Imaging (MRI) and other), the multidimensional application of recent methods (Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), Optogenetics) and the use of Bioinformatics and automated tools in big data editing. A combination of multiple methods and data from human and other species on different levels (macroconnectomic for major anatomic brain structures, mesoconnectomic for cyto- and myeloarchitecture and microconnectomic for defining the density of receptors and neurotransmitters) is required, in order to achieve a representative –structural and functional – brain mapping process. The preliminary results of the different brain mapping programmes showed that a combination of methods and interdisciplinary cooperation is required. The prospect of these studies is very promising for the future by exploring the underlying mechanisms in various neurological diseases, the application of novel treatments and the studying of the human brain on many neurodevelopmental and behavioral states.

Key Words: Brain Mapping, Functional Neuroimaging, Connectome, Optogenetics, Transcranial Magnetic Stimulation

1. Εισαγωγή

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελεί μέχρι και σήμερα- και θα αποτελέσει και για το μέλλον- αντικείμενο εντατικής μελέτης για το σύνολο της κοινότητας των νευροεπιστημόνων. Η πολυπλοκότητα του και η άρρηκτη σύνδεση μεταξύ δομής και λειτουργίας- ανατομίας και φυσιολογίας- που τον διακρίνει οδήγησε τους επιστήμονες στην ανάπτυξη καινοτόμων μεθόδων για τη χαρτογράφηση του με απώτερο σκοπό την αποκρυπτογράφηση του. Ορισμένες από αυτές τις μεθόδους περιορίζονται σε πειραματικά πρότυπα, άλλες κατέχουν σταθερή θέση στην κλινική πράξη, ενώ άλλες συνδυάζονται αρμονικά τόσο για την προαγωγή της γνώσης όσο και για την διάγνωση παθήσεων ή και τη θεραπεία ασθενών.

Τα τελευταία χρόνια ξεκίνησαν κρατικές και διεθνείς πρωτοβουλίες για την χαρτογράφηση του εγκεφάλου σε μικροσκοπικό, μακροσκοπικό και λειτουργικό επίπεδο^{[1],[2],[3]}. Έχουν καταρτιστεί πολυαπλές και τεράστιες βάσεις δεδομένων που στόχο έχουν να καλύψουν ολιστικά την ανατομία και τη φυσιολογία του Εγκεφάλου.

Οι επιστήμονες προσπαθούν να προσεγγίσουν και να χαρτογραφήσουν ολοκληρωτικά τους εγκεφάλους άλλων ειδών, με απώτερο στόχο να αναπτύξουν μια κατάλληλη μεθοδολογία ολικής μελέτης του ανθρώπινου εγκεφάλου με το σύνολο των νευρικών κυκλωμάτων που τον χαρακτηρίζει.

Επισημαίνεται ότι μέχρι σήμερα ο εγκέφαλος ενός μόνο οργανισμού έχει πλήρως αποκωδικοποιηθεί. Πρόκειται για τον νηματώδη σκώληκα *Caenorhabditis elegans*^{[4],[5],[6],[7]}. Το 1986 προσδιορίστηκαν το σύνολο των 302 νευρώνων που διαθέτει και οι 7600 περίπου συνδέσεις μεταξύ τους. Η ομάδα των επιστημόνων έδρασε ως εξής: σταθεροποίησε τον σκώληκα σε πλαστικό και στη συνέχεια προχώρησε στη λήψη εγκάρσιων τομών,

κάθετων στον επιμήκη άξονα του σκώληκα. Από κάθε τομή πάχους μόλις 50 nm ελήφθησαν φωτογραφίες στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και προέκυψαν 8000 φωτογραφίες, στις οποίες οι επιστήμονες καταμέτρησαν κάθε νευράξονα. Και η *Drosophila melanogaster*, το πιο γνωστό πειραματόζωο της Μοριακής Βιολογίας κέρδισε το ενδιαφέρον των επιστημόνων. Καθώς η ολική χαρτογράφηση του εγκεφάλου της δεν ήταν εφικτή, οι επιστήμονες εστίασαν σε ένα τμήμα του οπτικού της συστήματος. Στην ανατομική δομή fly medulla ανιχνεύθηκαν μετά από προσπάθεια ετών 379 νευρώνες και 8637 συνάψεις μεταξύ τους^{[4],[8],[9]}.

2. Ιστολογικές & Μοριακές Μέθοδοι Μελέτης του Εγκεφάλου

Ο Brodmann καθόρισε τα 52 πεδία του Εγκεφάλου, στηριζόμενος στην καλούμενη κυτταροαρχιτεκτονική του Εγκεφάλου. Περιορίστηκε στην αναγνώριση μωσαϊκών κυτταρικών σωμάτων στις διάφορες κυτταρικές στοιβάδες, μεθοδολογία η οποία θεωρείται από τους σημερινούς νευροεπιστήμονες επισφαλής. Η μεθοδολογία Brodmann δεν τηρεί σήμερα κανέναν από τους άξονες προσδιορισμού των περιοχών που θέτουν οι νευροεπιστήμονες^{[10],[11]}. Αυτοί προτάσσουν μεταξύ άλλων την ιστολογική προσέγγιση στη χαρτογράφηση του εγκεφάλου^{[12],[13]}:

1. Ανατομική δομή συνυφασμένη με νευροφυσιολογική λειτουργία-προσέγγιση λειτουργικής ανατομικής^[14]
2. Ύπαρξη νευρωνικών συνδέσεων (λαμβάνεται υπόψη και το επίπεδο μυελίνωσης^[15])
3. Επαναληψιμότητα και καθολικά εφαρμόσιμη μεθοδολογία προσδιορισμού των ορίων μίας φλοιώδους περιοχής^[16]
4. Καθορισμός περιοχής και με βάση την εμβρυολογική/αναπτυξιακή-εξελικτική πορεία^{[17],[18]}

5. Επίπεδο μορφολογικής ποικιλίας μεταξύ των διαφόρων ανθρώπων (για εκείνες τις περιοχές που εμφανίζουν μεγάλες διαφορές, όπως η άλω Broca-η αμυγδαλή αντίθετα δεν εμφανίζει μεγάλη μορφολογική ποικιλία)

Άλλοι επιστήμονες-ακόμη και σχετικά πρόσφατα, το 2015- δεν περιορίστηκαν στην αναγνώριση των κυτταρικών σωμάτων για τον ορισμό των διαφορετικών ανατομικών περιοχών του εγκεφάλου, αλλά εστίασαν στην ηγεύμενη μυελοαρχιτεκτονική, δηλαδή στη διάταξη των εμμυελών νευρικών ινών^{[19],[20],[21]}. Πρόσφατα, προέκυψε ότι η μυελοαρχιτεκτονική αξιοποιείται και στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI) μεγάλης διακριτικής ικανότητας, η οποία στηρίζεται στις διαφορετικές πυκνότητες μυελίνης^{[22],[23]}. Οι χάρτες του εγκεφάλου που στηρίζονται σε αυτήν τη μεθοδολογία περιλαμβάνουν 180 διαφορετικές περιοχές.

Γενικά, οι περισσότερες πρωτοβουλίες απεικόνισης και ολικής χαρτογράφησης του εγκεφάλου κινούνται σε 3 επίπεδα^{[1],[24],[25],[26]}:

- Στο επίπεδο μακροσυνδέσεων (macro-connectomic) περιλαμβάνεται η αξιοποίηση της MRI, η οποία αναγνωρίζει μείζονες ανατομικές συνδέσεις μεταξύ των διαφόρων περιοχών (με μέση διακριτική ικανότητα 2 χιλιοστών). Τα δίκτυα σύνδεσης στον εγκέφαλο μπορούν να προσεγγιστούν καλύτερα με την βελτίωση της διακριτικής ικανότητας, ενώ τυχόν βελτίωση της μεθοδολογίας μπορεί να αξιοποιηθεί και στη μελέτη των πειραματόζων.
- Σε επίπεδο μεσοσυνδέσεων (meso-connectomic) δίνεται έμφαση σε απεικόνιση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών μίας φλοιώδους περιοχής (της κυτταροαρχιτεκτονικής, μυελοαρχιτεκτο-

νικής, των συνδέσεων και της λειτουργίας της)^[27]. Στόχος αυτής της προσέγγισης (στην οποία στηρίχτηκαν και τα πεδία του Brodmann) είναι η ανάδειξη παρόμοιων και επαναλαμβανόμενων νευρωνικών δικτύων σε επίπεδο εκατοστών-χιλιοστών^[28]. Σήμερα οι μεσοσυνδέσεις, στις οποίες οφείλουμε το μεγαλύτερο μέρος της σύγχρονης γνώσης της ανατομίας του Εγκεφάλου, ενισχύονται και με την χαρτογράφηση φθορισμού και ιόντων ασβεστίου (Ca²⁺).

- Στο επίπεδο μικροσυνδέσεων (micro-connectomic) οι ερευνητές εστιάζουν την προσοχή τους μέσω της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας (σε διακριτική ικανότητα μμ-ημ) σε μεμονωμένα κύτταρα και συνάψεις^[29]. Το συγκεκριμένο επίπεδο μελέτης χαρακτηρίζεται από πολλούς το «gold standard» της μελέτης των συνδέσεων του Εγκεφάλου. Στόχος των ερευνητών είναι ο προσδιορισμός ιδιαίτερων χαρακτηριστικών σε μία περιοχή (π.χ. σωματοτοπία), αλλά και ο προσδιορισμός διαβαθμίσεων στην κυτταρο- και μυελοαρχιτεκτονική^[30]. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η άλω του Broca, η οποία μελετήθηκε διεξοδικά (και σε επίπεδο νευροδι-αβιβαστών/υποδοχέων) και προσδιορίστηκαν πάνω από 12 υποπεριοχές μέσα στην καλώς μελετημένη άλω. Οι υποπεριοχές χαρακτηρίζονταν από ομοιογένεια, με την εξαίρεση ορισμένων σημείων, τα οποία οι επιστήμονες χαρακτήρισαν patches & hotspots.

Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας (Πίνακας 1), όπου αναλύονται με συντομία οι διάφορες μέθοδοι στην ιστολογική διερεύνηση του εγκεφάλου^{[3],[4],[25],[31],[32],[33],[34],[35],[36],[37]}

Πίνακας 1: Ιστολογικές/Μοριακές Μέθοδοι Διερεύνησης του Εγκεφάλου

Μέθοδος	Περιγραφή-Στόχος	Σημειώσεις
Gray Level Index (GLI)	Κατανομή της πυκνότητας των κυτταρικών σωμάτων	Πρόσδος σε σχέση με την οπτική καταμέτρηση με βάση τη χρώση Nissl
(Ενζυμο)ανοσοϊστοχημία Μορφομετρικός Προσδιορισμός NADPH-διαφοράσης / Ακετυλοχολινεστεράσης/αντίσωμα εναντίων της Wisteria floribunda agglutinin (WAF)/ αντίσωμα εναντίων της Ακετυλοχολινεστεράσης της Χολίνης (ChAT) , Δεκαρβοξυλάσης του Γλουταμικού Οξέος (GAD), της SMI-32 (πρωτεΐνη του κυτταροσκελετού), παραλβουμίνης, καλβιδίνης κ.α.	Προσδιορισμός δενδριτών/ Χαρτογράφηση πρόσθιου εγκεφάλου και άλλων περιοχών/ Προσδιορισμός N-ακετυλογαλακτοζαμίνης (συστατικό εξωκυττάριας ουσίας)/προσδιορισμός των αντίστοιχων στόχων	Ένας από τους κύριους στόχους αυτών των μεθόδων είναι ο διαχωρισμός πυραμιδικών και μη-πυραμιδικών νευρώνων
Αυτοραδιογραφία υποδοχέων	Προσδιορισμός πυκνότητας υποδοχέων (και για τους νευροδιαβιβαστές)	Με την αυτοραδιογραφία υποδοχέων επιτυγχάνεται ακριβής προσδιορισμός ορίων περιοχών με ανάλογα αποτελέσματα με μεθόδους κυτταρο- και μυελοαρχιτεκτονικής
Εμβολισμός σεληνικού νατρίου/ Φασματομετρία μάζας LA-ICP-MS, MALDI	Προσδιορισμός νευρώνων «θετικών στον ψευδάργυρο»/ Προσδιορισμός θέσης νευροδιαβιβαστών, λιπιδίων & πρωτεϊνών σε τομές μικροτόμου	Περιορισμένη χρησιμότητα στη Χαρτογράφηση Εγκεφάλου
Χρήση πρωτεϊνών-μεταγραφικών παραγόντων Rfx3→II Cart→III Rspo1→IV Etv1→V FoxP2, Tbr1→VI	Προσδιορισμός στοιβάδων ισοφλοιού	
Γενετικές μέθοδοι Υβριδισμός in situ μαζί με τομές επεξεργασμένες με χρώση Nissl σε πτωματικούς εγκεφάλους/ Μελέτη γονιδιακής έκφρασης με μικροσυστοιχίες / Χρήση τεχνητού βακτηριακού γονιδιώματος (BAC) κ.α.	Χαρακτηρισμός τύπων κυττάρου	
Οπτικές μέθοδοι χωρίς καθαρισμό ιστών 1. (Fluorescence)Micro-optical sectioning tomography ((f)MOST) 2. Optical coherence tomography (OCT) 3. Focused Ion Beaming/ Scanning Electron Microscopy 4. 3D Polarized Light Imaging (3D-PLI) 5. Τεχνικές Ηλεκτρονικής Μικροσκοπίας (όπως Serial Block-Face Scanning Microscopy κ.α.) 6. Λοιπές τεχνικές (2 photon microscopy σε συνδυασμό με ανοσοφθορισμό κ.α.)	1. Προσδιορισμός αριθμού κυττάρων και αγγείων, απόστασης κυττάρων από αγγεία και πυκνότητας κυττάρων 2. Προσδιορισμός κυτταροαρχιτεκτονικής σε ιστικά τεμάχια με βάθος >50 μm 3. Προσδιορισμός τρισδιάστατων απεικονίσεων των 6 στοιβάδων του σωματισθητικού φλοιού αρουραίου 4. Αρχιτεκτονική νευρικών ινών 5. Δυνατότητα ανακατασκευής ιστικών τεμαχίων στο χώρο- Σε συνδυασμό με Array Tomography: προσδιορισμός τύπου συνάψεων	Δυνατότητα ομοιογενούς κατανομής χωρίς διασκορπισμό φωτός. Μέθοδος με δυνατότητα εφαρμογής και στον άνθρωπο, καθώς δεν απαιτείται γενετική τροποποίηση
Οπτικές μέθοδοι με καθαρισμό ιστών <input type="checkbox"/> Μέθοδος CLARITY (clear, lipid-exchanged, acrylamide-hybridized rigid, imaging/ immunostaining compatible, tissue hydrogel) <input type="checkbox"/> Συναφείς μέθοδοι COLM (συνδυασμός με μικροσκοπία), SCALE, CUBIC (σε ορισμένες περιπτώσεις συνδυασμός με συνεσσιακή μικροσκοπία)	Ταυτόχρονος προσδιορισμός κυτταρικού τύπου (χαρτογράφηση κυττάρων Purkinje), κατανομής κυττάρων και απεικόνιση μυελίνης	Η μέθοδος εφαρμόστηκε επανειλημμένα σε τρωκτικά

3. Η μέθοδος fMRI-BOLD & άλλες συναφείς μέθοδοι-Πειραματικές Εφαρμογές

Η μέθοδος της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) –εξαρτώμενη από το σήμα επιπέδου οξυγόνου του αίματος αποτέλεσε και συνεχίζει να αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους νευροαπεικόνισης και αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη και στη μελέτη του ανθρώπινου Εγκεφάλου, καθώς απεικονίζει τις περιοχές του εγκεφάλου που είναι μεταβολικά περισσότερο ενεργές^{[38],[39]}. Η μέθοδος στηρίζεται στις μαγνητικές ιδιότητες τις αιμοσφαιρίνης, οι οποίες μεταβάλλονται ανάλογα με τον κορεσμό της σε οξυγόνο^[40]. Συγκεκριμένα, αυξημένη νευρική δραστηριότητα πυροδοτεί αλλαγές στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης σε καθορισμένη χρονική διάρκεια^[41]. Η μέθοδος είναι μη επεμβατική και ενδείκνυται τόσο για ζωικά μοντέλα όσο και για τον άνθρωπο. Δεν είναι σαφής, ωστόσο, ο συσχετισμός του σήματος BOLD με τη νευρωνική λειτουργία^[5].

Σήμερα πραγματοποιούνται συστηματικές προσπάθειες που στόχο έχουν να υπερβούν την επιρροή του σήματος από την οξυγόνωση του αίματος και τη ροή του στα αγγεία στη μέθοδο fMRI-BOLD και να αναπτυχθούν μέθοδοι, οι οποίες να απεικονίζουν άμεσα την εγκεφαλική λειτουργία χρησιμοποιώντας νέους δείκτες. Αυτές οι πρωτοποριακές μέθοδοι θα εφαρμοστούν πρώτα σε ζωικά μοντέλα και στη συνέχεια θα πραγματοποιηθεί και η εφαρμογή τους στον άνθρωπο. Ορισμένες από αυτές τις μεθόδους αναλύονται παρακάτω.

Όπως είναι γνωστό, η εγκεφαλική λειτουργία αποτελεί τη συνισταμένη των αλλαγών στο δυναμικό μεμβράνης των διαφόρων νευρώνων. Ο προσδιορισμός του δυναμικού μεμβράνης πραγματοποιείται πειραματικά με τα λεγόμενα patch clamps και με ορισμένες οπτικές χρωστικές που αντανακλούν τις αλλαγές στα δυναμικά της μεμβράνης. Ωστόσο η πρώτη μέθοδος είναι πρακτικά αδύνατο να εφαρμοστεί σε ζώντες οργανισμούς και η δεύτερη προσφέρει τη δυνατότητα απεικόνισης μόνο από την επιφάνεια του εγκεφάλου. Η τεχνική του φθορισμού 2 φωτονίων ίσως συμβάλει στην υπέρβαση αυτής της δυσκολίας, επιτρέποντας και την καταγραφή από εν τω βάθει νευρώνες. Τεχνικές όπως το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ), το Μαγνητοεγκεφαλογράφημα, άλλα και η χρήση μικροηλεκτροδίων προσφέρουν μόνο έμμεσα αποτελέσματα, καθώς επιτρέπουν καταγραφή του εξωκυττάρου δυναμικού. Στην πυρηνική ιατρική έγιναν κάποιες προσπάθειες αξιοποίησης λιπόφιλων κατιόντων, τα οποία είναι σε θέση να ανιχνεύουν αργές μεταβολές του δυναμικού της μεμβράνης (triphenylphosphonium⁻³¹P-NMR)^[39].

Οι επιστήμονες εστιάζουν την προσοχή τους

σε 3 παραμέτρους, οι οποίες θα μπορούσαν να αναβαθμίσουν τη μεθοδολογία της fMRI και να ξεπεράσουν την ασάφεια των σημάτων BOLD. Σε αυτό το πλαίσιο, εξετάζουν τη δυνατότητα καταγραφής των ιόντων ασβεστίου, νευροδιαβιβαστών και μέσων προσδιορισμού γονιδιακής έκφρασης^[42].

Είναι γνωστό, ότι η απελευθέρωση των κυστιδίων που περιέχουν τον νευροδιαβιβαστή προϋποθέτει Ca^{2+} που θα επιτρέψουν τη σύντηξη των κυστιδίων με την κυτταροπλασματική μεμβράνη και τελικά την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή. Οι επιστήμονες θεωρούν την κίνηση των Ca^{2+} ως ένα καλό υποκατάστατο που αντανακλά το διαμεμβρανικό δυναμικό του κυττάρου^{[43],[44]}. Προκειμένου να αξιοποιήσουν αυτή την ιδιότητα, ανέπτυξαν διάφορους κηλιωτές προκειμένου να προσδένονται σε αυτούς τα ιόντα ασβεστίου και να επιτρέπουν την απεικόνιση της δραστηριότητας των νευρώνων στις απεικονίσεις μαγνητικού συντονισμού. Σε τομές εγκεφάλου χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν κηλιωτές που να δεσμεύουν ^{19}F και Ca^{2+} , με τα Ca^{2+} να προκαλούν ανιχνεύσιμη μεταβολή στο μόριο. Σήμερα αναπτύχθηκαν διττοί μόρια-κηλιωτές που να προσδένουν το γαδολίνιο (Gd) από τη μία πλευρά και τα Ca^{2+} από την άλλη. Η πρόσδεση των Ca^{2+} οδηγεί σε αλλαγή του επιπέδου έκθεσης του γαδολινίου στο νερό, προκαλώντας αλλαγές στο MRI κατά χρόνο T1. Το κυριότερο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου ήταν η αδυναμία διάκρισης μεταξύ των Ca^{2+} και μαγνησίου (Mg^{2+}) ή ψευδαργύρου (Zn^{2+}).

Μία ακόμη προσέγγιση περιλαμβάνει τα ιόντα μαγγανίου (Mn^{2+}), τα οποία δρουν ως υποκατάστατο για τα Ca^{2+} σε μία μέθοδο, η οποία καλείται Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού ενισχυμένη με μαγγάνιο (Manganese Enhanced MRI, MEMRI)^{[39],[45],[46],[47],[48]}. Τα Mn^{2+} χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα σε ζωικά πειραματικά μοντέλα ως ένας αξιοσημείωτος παράγοντας αντίθεσης. Είναι γνωστό ότι το μαγγάνιο αξιοποιεί για την είσοδο του στο κύτταρο τα σεοελεγχόμενους διαύλους ασβεστίου. Έτσι εξηγείται η ευρεία χρήση αυτής της μεθοδολογίας για την μελέτη του εγκεφάλου του αρουραίου με την κατασκευή χάρτη περιοχών του σωματοαισθητικού φλοιού και όχι μόνο (Πίνακας 2), η οποία έχει λάβει μεγάλες διαστάσεις τα τελευταία χρόνια. Το ποσοστό ταύτισης MEMRI και fMRI σε νευροαπεικονίσεις είναι υψηλό και η τεχνική επιτρέπει την απεικόνιση δομών, όπως το οσφρητικό σπείραμα που θα ήταν μία μη ανιχνεύσιμη δομή με το BOLD.

Υπάρχουν και σημαντικοί περιορισμοί που δυσχεραίνουν τη χρήση της μεθόδου MEMRI: απαιτείται συχνά, αλλά όχι πάντα η καταστροφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είτε με υπέρηχους είτε με ειδικά αντισώματα^[49] και δεν υπάρχει ειδικότητα

Πίνακας 2: Περιοχές εφαρμογής της μεθόδου MEMRI στο Νευρικό Σύστημα

- Οσφρητικός βολβός
- Περιοχές Σωματοαισθητικού Φλοιού Αρouraίου
- Υποθάλαμος
- Αμφιβληστροειδής
- Κινητικός φλοιός
- Ακουστικός Μεσεγκέφαλος Μυ
- Μεμονωμένο Οσφρητικό Σπείραμα

των ιόντων για τους νευρώνες, συγκεντρώνονται δηλαδή και στα νευρογλοιακά κύτταρα και παραμένουν για εβδομάδες στον εγκέφαλο, περιορίζοντας δραστικά τη δυνατότητα εφαρμογής της μεθόδου.

Η χρήση της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού επεκτείνεται και στη μελέτη νευροδιαβιβαστών. Τέλος, η χρήση της συγκεκριμένης απεικονιστικής μεθόδου ενδείκνυται και για την ανίχνευση πρωτεϊνών (κρεατινική κίνηση, κίνηση της αργινίνης, β-γαλακτοζιδάση και φερριτίνη) και μορίων ριβονουκλεϊκών οξέων που προέκυψαν από τη μετάφραση και τη μεταγραφή αντίστοιχα γονιδίων, των οποίων η έκφραση αυξάνεται με την αυξημένη νευρική δραστηριότητα^{[42],[50]}. Μοναδική προϋπόθεση είναι τα μόρια αυτά να μεταβάλλουν τις μαγνητικές ιδιότητες. Η αδυναμία διεύθυνσης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού παραμένει ένας σημαντικός περιορισμός στην εφαρμογή αυτής της μεθόδου^[42].

4. Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα-Εφαρμογές σε ζωικά μοντέλα & στον άνθρωπο

Το ΗΕΓ αποτέλεσε ένα από τα πρώτα εργαλεία έρευνας της λειτουργίας του Εγκεφάλου^[51]. Αξιολογημένη θεωρείται και η συνεισφορά του στην Κλινική Πρακτική, καθώς επιτρέπει την εστιακή εντόπιση βλαβών και την παρατήρηση της λειτουργίας ομάδων νευρώνων στις διάφορες περιοχές του Εγκεφάλου. Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα αποτέλεσε και αποτελεί εργαλείο διάγνωσης, κλινικής αξιολόγησης και έρευνας σε μεγάλο φάσμα νευρολογικών και ψυχιατρικών παθήσεων, όπως στην επιληψία ή στη σχιζοφρένεια. Είναι δυνατή και η εφαρμογή χρώματος για την καλύτερη απεικόνιση των διαφορών φυσιολογικού-παθολογικού και των μεταξύ τους διαβαθμίσεων.

Το ΗΕΓ έχασε την πρωτοκαθεδρία του με την έλευση των άλλων απεικονιστικών μεθόδων στη χαρτογράφηση του Εγκεφάλου. Ωστόσο έχει ένα σημαντικό πλεονέκτημα που άλλες απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η fMRI και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET) δεν κατόρθωσαν να ξεπεράσουν, την μεγαλύτερη ανάλυση στον άξονα του χρόνου, η οποία υπο-

λογίζεται σε microseconds(ms)^{[52],[53]}. Η χωρική ανάλυση της συγκεκριμένης μεθόδου παραμένει περιορισμένη, καθότι στηρίζεται στα μετασυναπτικά δυναμικά μεγάλων πυραμιδικών νευρώνων^[54].

Πέρα από το ΗΕΓ έχουν αξιοποιηθεί και άλλες τεχνικές^{[2],[43]}: η Μαγνητοεγκεφαλογραφία προσδιορίζει κυρίως ενδοκυττάρια ρεύματα και έχει σχετικά καλύτερη χωρική ανάλυση από το ΗΕΓ, καθώς δεν επηρεάζεται από το κρανίο και τις παρακείμενες δομές. Η PET προσδιορίζει τα επίπεδα οξυγόνου (ισότοπο O-15), καθώς είναι γνωστό ότι η αυξημένη συναπτική δραστηριότητα εντείνει τον μεταβολισμό. Ενδεικτικά, η μέθοδος εφαρμόστηκε σε ασθενείς που ανάρρωναν από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στο αριστερό ημισφαίριο. Προέκυψε αυξημένη δραστηριότητα στο φλοιό του αριστερού ημισφαιρίου και αυξημένη δραστηριότητα στον πλάγιο προκινητικό, στον πρωτοταγή σωματοαισθητικό και στον βρεγματικό φλοιό του ετερόπλευρου ημισφαιρίου^[54]. Η μέθοδος διερεύνησης των λειτουργιών του Εγκεφάλου σε ασθενείς που έχουν υποστεί κάποια προσδιορισμένη νευροανατομική διαταραχή παραμένει στο οπλοστάσιο της έρευνας^[12].

5. Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση-Μεθοδολογία & Εφαρμογές

Η Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) πρωτοεφαρμόστηκε το 1985 και αποτελεί μία μη επεμβατική μέθοδο μελέτης του Εγκεφάλου, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί τόσο σε πειραματόζωα, όσο και στον άνθρωπο^[53]. Η διέγερση πραγματοποιείται μέσω της εφαρμογής ενός ισχυρού μαγνητικού πεδίου έντασης μέχρι περίπου 2 T, μέσω της διέλευσης ηλεκτρικού ρεύματος σε μία μαγνητική σπείρα που λειτουργεί ως πηνίο^[54]. Με αυτόν τον τρόπο διεγείρονται συγκεκριμένες περιοχές του Εγκεφάλου που εφάπτονται της σπείρας και αξιολογείται η δράση που ακολουθεί. Η εφαρμογή της τεχνικής δεν περιορίστηκε μόνο στη μελέτη του κινητικού φλοιού, αλλά επεκτάθηκε και στη μελέτη άλλων περιοχών, συμπεριλαμβανομένων και αισθητικών ή γνωστικών περιοχών του φλοιού. Αξιοποιήθηκε για κλινικούς και θεραπευτικούς σκοπούς, αλλά και στη χαρτογράφηση του Εγκεφάλου^{[53],[54]}. Η

TMS συνήθως δεν εφαρμόζεται μόνη της, αλλά σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές, όπως το ΗΕΓ^[53]. Η TMS αποτελεί προέκταση της Διακρανιακής Ηλεκτρικής Διέγερσης, η οποία παρά τα πλεονεκτήματά της (σχετικά μικρότερος χρόνος απόκρισης μετά την εφαρμογή του ερεθίσματος) δεν εφαρμόστηκε ευρέως λόγω του επώδυνου χαρακτήρα της.

Ένα μαγνητικό πεδίο εφαρμόζεται, με τις μαγνητικές γραμμές να διέρχονται κάθετα στο επίπεδο της σπείρας, δημιουργώντας ρεύμα από επαγωγή. Η διάρκεια της εφαρμογής του πεδίου περιορίζεται σε 100 μ s. Ως απόκριση προκύπτουν τα καλούμενα κύματα D (direct) που αντιστοιχούν στην ενεργοποίηση των πυραμιδικών νευρώνων και τα καλούμενα κύματα I (indirect), τα οποία αντιστοιχούν στην συναπτική δραστηριότητα των φλοιονωτιαίων νευρώνων και στην εκπόλωση διάμεσων νευρώνων^[55]. Ακολουθεί η μυϊκή αντίδραση μέσω του δυναμικού ενέργειας που καλείται motor-evoked potential (MEP), η οποία εξαρτάται και από τον υψιστάμενο τόνο του μυός^[56]. Πλέον αξιοποιείται και η μέθοδος rTMS (repetitive TMS), η οποία μπορεί να διεγείρει επανειλημμένα τον Εγκέφαλο και για τον λόγο αυτό πρέπει να εφαρμόζεται προσεκτικά, καθώς μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση σπασμών. Ο χρόνος φλοιοκινητικής μεταγωγής που αντανακλά τη χρονική διάρκεια επεξεργασίας του ερεθίσματος από τον κινητικό φλοιό εν προκειμένω και της εκδήλωσης της μυϊκής αντίδρασης μπορεί να προσδιοριστεί με την αφαίρεση του χρόνου μεταφοράς του ερεθίσματος μέσω του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος. Αφαιρείται είτε η χρονική διάρκεια απόκρισης του μυ μετά από την άμεση διέγερση του νεύρου καθώς εξέρχεται από το μεσοσπονδύλιο τμήμα (λιγότερη ακριβής προσέγγιση), είτε η χρονική διάρκεια απόκρισης του μυ μετά από τη διέγερση των νευρικών απολήξεων που τον νευρώνουν άμεσα (επώδυνη, αλλά πιο ακριβής προσέγγιση). Με αυτή την μεθοδολογία αναδείχθηκε ότι η αμφοτερόπλευρη διέγερση των μυών του άνω άκρου είναι ισχυρότερη από την ετερόπλευρη, ενώ πραγματοποιήθηκε και η χαρτογράφηση των εγκεφαλικών νεύρων. Επίσης, επιβεβαιώθηκε η νευρώση του σφιγκτήρα των βλεφάρων από την ηλικία του προσαγωγίου^[54].

Η μέθοδος αυτή επιτρέπει και τη χαρτογράφηση σκοτούματος και στηρίζεται όχι στη διέγερση αλλά στην καταστολή: παρουσιάζονταν στους εθελοντές συγκεκριμένα γράμματα, τα οποία και όφειλαν να επαναλάβουν. Εάν η TMS πραγματοποιούνταν σε διάστημα μικρότερο των 40-60 μ s ή μεγαλύτερο των 120-140 μ s, δεν υπήρχε σωστή απόκριση^[57]. Με αυτόν τον τρόπο προσδιορίστηκαν στοιχεία της οπτικής οδού (30 μ s απαιτούνται για την άφιξη του ερεθίσματος στον φλοιό του ινιακού λοβού). Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε και η μέθοδος rTMS με

συχνότητα 5-10 Hz και έτσι μελετήθηκε ο ρόλος του Συμπληρωματικού Κινητικού Φλοιού στην οργάνωση και εκδήλωση των διαφόρων αλληλοκυκλών κινήσεων^{[58],[59]}. Αναδείχτηκε επίσης ότι οι ασθενείς που διαβάζουν τη γραφή Μπράιγ κινητοποιούν επίσης τον ινιακό λοβό τους, καταδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο την μετατροπή ενός αισθητικού ερεθίσματος σε οπτικό και την εμπλεκόμενη σε αυτήν την διαδικασία νευρωνική πλαστικότητα^[60]. Παρομοίως, έγιναν μελέτες για την εμπλοκή του Πηλαγοραχιαίου Προμετωπιαίου Φλοιού στην ενεργό μνήμη και στην αντίδραση του ατόμου σε άδικες προσφορές και του Κοιλιακού Προμετωπιαίου Φλοιού στην ικανότητα υπολογισμών^{[61],[62]}.

Η διεγερσιμότητα που απαιτείται για την πρόκληση κινητικών προκλητών δυναμικών εξαρτάται από τους ενεργοποιημένους μεμονωμένους νευρώνες και την πυκνότητα τους στην περιοχή εφαρμογής του ερεθίσματος. Με την αξιολόγηση της δύναμης συστολής που προκύπτει γίνεται κατανοητή και η ένταση του ερεθίσματος. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει και τον προσδιορισμό των σχέσεων μεταξύ των νευρώνων του φλοιού μεταξύ τους: Δίνεται ερέθισμα μικρότερο από το απαιτούμενο με αποτέλεσμα να ενεργοποιούνται μόνο φλοιικοί νευρώνες. Στη συνέχεια δίνεται επαρκές ερέθισμα και παρατηρείται επίδραση των προηγουμένως ενεργοποιηθέντων νευρώνων στη διαμόρφωση της τελικής απόκρισης. Η όλη διαδικασία μεσολαβείται από υποδοχείς GABA^{[63],[64]}. Ανάλογα με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των ερεθισμάτων, εκδηλώνεται αναστολή ή διευκόλυνση της αναμενόμενης απόκρισης. Για την αξιολόγηση της συναπτικής λειτουργίας, οι επιστήμονες προχώρησαν ως εξής: διεγείραν ένα μεμονωμένο νευρικό κύτταρο με τουλάχιστον 2 ερεθίσματα με μικρή χρονική διαφορά, εάν τα ερεθίσματα εντοπιζόνταν στο ίδιο συναπτικό μονοπάτι ονομάζονταν ομοσυναπτικά, ενώ αν εντοπιζόνταν σε διαφορετικά καλούνταν έτεροσυναπτικά. Αυξημένη συναπτική ισχύς αντιστοιχεί στην μακροχρόνια ενδυνάμωση (Long-Term Potentiation, LTP), ενώ μειωμένη συναπτική ισχύς σε μακροχρόνια καταστολή (Long-Term Depression, LTD)^{[11],[53],[54],[65]}. Σε περίπτωση συνδυασμού ενός ερεθίσματος από το μέσο νεύρο και ενός ερεθίσματος από τον σωματοαισθητικό φλοιό μετά από 25 ms, τα δύο ερεθίσματα φτάνουν την ίδια περίπου χρονική στιγμή στον καρπό και διεγείρουν απόκριση. Αν το ερέθισμα από τον φλοιό φτάσει νωρίτερα, η απόκριση καταστέλλεται. Πρόκειται για LTP και LTD αντίστοιχα. Οι μέθοδοι διέγερσης και καταστολής με την TMS περιγράφονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Μέθοδοι αξιοποίησης της TMS

(Προσαρμογή από Πίνακας 1, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*. 2007;55(2):187-199. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026)

Μέθοδος	Διέγερση	Καταστολή	Παρατηρήσεις
rTMS	Υψηλή συχνότητα, ≥ 5 Hz	Χαμηλή συχνότητα, 0,2-1 Hz	Αναλύεται στο Κείμενο
TBS	διαλείπουσα	συνεχής	Διέγερση Κατακλυσμού Θήτα ^{[66],[67]} : η συχνότητα ερεθίσματος έχει σημασία
tDCS	ανοδική	καθοδική	Άμεση Διακρανιακή Διέγερση μέσω Ρεύματος: ανοδική διεγείρει, καθοδική καταστέλλει (δεν πρόκειται για μαγνητική τεχνική)
PAS	σύγχρονη ετεροσυναπτική διέγερση	ασύγχρονη ετεροσυναπτική διέγερση	Παράδειγμα Διέγερσης κατά Ζεύγη αποτελεί το παράδειγμα φλοιού-μέσου νεύρου ^{[53],[54]}

Η μέθοδος TMS συνδυάζεται και με το ΗΕΓ για την μέγιστη αξιοποίηση και των 2 μεθόδων^{[53],[68],[69],[70]}. Η TMS προκαλεί ρεύμα από επαγωγή το οποίο διεγείρει τους υποκείμενους ιστούς και επηρεάζει συνδέσεις στον φλοιό, μεταξύ φλοιού και θαλάμου και μεταξύ φλοιού και παρεγκεφαλίδας. Από αυτήν την ηλεκτρική διέγερση προκύπτουν διεγερτικά και ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά, τα οποία καταγράφονται με το ΗΕΓ. Το μαγνητικό πεδίο που επάγει τη δημιουργία ρεύματος μέσω της TMS ενδέχεται να διεγείρει και άλλες δομές, όπως το δέρμα, νεύρα, μύες, το κρανίο και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ακόμη και τα ίδια τα ηλεκτρόδια του ΗΕΓ. Για την υπέρβαση αυτού του ζητήματος χρησιμοποιείται κατάλληλος εξοπλισμός για την ελαχιστοποίηση του πιθανού θορύβου στο ΗΕΓ. Η μέθοδος TMS αξιοποιείται για να διεγείρει ή να καταστέλλει συγκεκριμένες νευρικές λειτουργίες, με τους τρόπους που περιγράφονται παραπάνω και να προσδώσει με αυτόν τον τρόπο στην καταγραφή του ΗΕΓ που θα προκύψει σχέση αιτίου-αποτελέσματος. Επίσης, θα πρέπει να προσδιοριστούν με σαφήνεια διάφορες παράμετροι της πειραματικής διάταξης, όπως η ένταση του ερεθίσματος, η θέση του, ο αριθμός και η συχνότητα των διεγέρσεων και η κατάσταση του εγκεφάλου (αναπτυξιακό στάδιο/ ηλικία, κατάσταση εγρήγορης, κirkάδιος ρυθμός, κατάσταση υγείας). Η αποτίμηση του ΗΕΓ πραγματοποιείται είτε με τις αναλύσεις reactivity (με στόχο τον χαρακτηρισμό της αντίδρασης του εγκεφάλου ή συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών σε κάποιο ερέθισμα ή γεγονός ή αλληλαγή της εγκεφαλικής λειτουργίας) ή με τις αναλύσεις connectivity (με στόχο την περιγραφή της αλληλεπιδράσεως δύο ή περισσότερων εγκεφαλικών περιοχών)^[71].

Η συνδυαστική μέθοδος TMS-HEG έχει ευρύ φάσμα εφαρμογών και διερευνά μεταξύ άλλων την διεγερσιμότητα του φλοιού, την πλαστικότητα των

νευρικών συνδέσεων, την αγωγή και επεξεργασία ερεθισμάτων στον φλοιό, τις συνδέσεις μεταξύ των ημισφαιρίων και τις συνδέσεις του φλοιού με την παρεγκεφαλίδα και τον θάλαμο. Για την αξιολόγηση του κινητικού φλοιού συχνά χρησιμοποιείται και ηλεκτρομυογράφημα. Υπάρχουν 2 προσεγγίσεις: η προσέγγιση online (κατάσταση ηρεμίας-1^η καταγραφή, ερέθισμα, τροποποιημένη κατάσταση-2^η καταγραφή) και η προσέγγιση offline (συνεχής καταγραφή των τροποποιήσεων που επιφέρει η TMS). Επίσης, η μέθοδος αξιοποιείται και σε κλινικό επίπεδο για διαγνωστικούς, προγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς^[53].

6. Οπτογενετική

Η Οπτογενετική αποτελεί ίσως την επιτομή των προσπαθειών της νευροεπιστήμης να χαρτογραφήσει τον Εγκέφαλο συνολικά^[5]. Αποτελεί μία μέθοδο αιχμής που ξεκίνησε να εφαρμόζεται από το 2005^[72]. Κατορθώνει να καταστήσει την απεικόνιση των συνδέσεων σε όλα τα επίπεδα- από το μικροσκοπικό στο μακροσκοπικό- ανεξάρτητα από συμπεριφορικές παραμέτρους ή διάφορες άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν τις υπόλοιπες μεθόδους. Η Οπτογενετική στηρίζεται στην επιλεκτική έκφραση διαφόρων χρωστικών στους νευρώνες που καθλούνται οψίνες, η διέγερση των οποίων με φως κατάλληλου μήκους κύματος προκαλεί ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση της νευρωνικής δραστηριότητας. Η χωρική διακριτική ικανότητα αυτής της μεθόδου αγγίζει το κάθε νευρικό κύτταρο, ενώ χρονικά περιορίζεται σε λίγα ms^[5]. Η Οπτογενετική προσφέρεται για μελέτες τόσο in vivo, όσο και για μελέτες in vitro, ανάλογα με τον στόχο της πειραματικής διάταξης. Στις μελέτες in vitro, η έμφαση δίνεται στα μικροκυκλώματα, ενώ στις μελέτες in vivo στόχο αποτελούν οι συνδέσεις σε ολόκληρο τον εγκέφαλο.

Οι οψίνες που αξιοποιούνται στην μεθοδολογία

της Οπτογενετικής περιλαμβάνουν τόσο οψίνες που διεγείρουν την δραστηριότητα του νευρώνα, με χαρακτηριστικότερη την Channelrhodopsin 2 (ChR2) έναν μη ειδικό κατιονικό δίαυλο που αποκρίνεται σε διέγερση μπλε χρώματος, όσο και ανασταλτικές όπως η Halorhodopsin και Archeorhodopsin^[73]. Η επιλεκτική έκφραση των οψινών στους επιθυμητούς κυτταρικούς πληθυσμούς επιτυγχάνεται με διάφορους τρόπους, μεταξύ των οποίων είναι οι ακόλουθοι: χρήση viral vector (κυρίως τον αδενοσχετιζόμενο ιό), in utero electroporation (ηλεκτροδιάτρηση) και τη δημιουργία διαγονιδιακών πειραματόζων^[5].

Συχνά η μεθοδολογία της Οπτογενετικής συνδυάζεται και με ηλεκτροφυσιολογικές ή/και κλασικές νευροαπεικονιστικές μεθόδους, ανάλογα με τον ερευνητικό σκοπό. Μία χαρακτηριστική συνδυαστική εφαρμογή με ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές έδειξε ότι διέγερση στις στοιβάδες 2/3 του barrel cortex των αρουραίων (πρόκειται για τους νευρώνες που εξέφραζαν ChR2) οδήγησε σε αυξημένη πυροδότηση δυναμικών ενέργειας σε νευρώνες με νευροδιαβιβαστή το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)^{[74],[75]}. Ορισμένοι από αυτούς έδωσαν καταγραφές μεγάλου πλάτους και το δυναμικό τους εμφάνισε ταχύτατα αιχμή, ενώ άλλοι εμφάνισαν αναλογικά αργά την αιχμή του δυναμικού τους και η καταγραφή τους παρουσίασε μικρό σχετικά πλάτος. Προέκυψε έτσι το συμπέρασμα ότι οι πρώτοι είναι οι κύριοι ανασταλτικοί νευρώνες του φλοιού. Η συγκεκριμένη διάταξη πραγματοποιήθηκε in vitro σε μία τομή εγκεφάλου. Αποτελεί χαρακτηριστική διάταξη διερεύνησης απλών νευρικών κυκλωμάτων.

Η υποβοηθούμενη από την ChR2 χαρτογράφηση των κυκλωμάτων (ChR2-assisted circuit mapping, CRACM) αποτελεί μεθοδολογία, η οποία επιτρέπει την επιλεκτική φωτοδιέγερση πολλοπληθών σημείων σε τομές εγκεφάλου και την ανίχνευση της μετασυναπτικής δραστηριότητας. Με αυτήν τη μέθοδο διαπιστώθηκε ότι υπάρχει σημαντικά πιο εκτεταμένη επικοινωνία μεταξύ των στοιβάδων 2/3 του ισοφλοιού με την στοιβάδα 5, σε σχέση με τη στοιβάδα 6. Ωστόσο παρότι είναι δυνατή η διέγερση μεμονωμένων κυττάρων, η μέθοδος αυτή δεν ενδείκνυται για τη μελέτη της δραστηριότητας των υποφλοιωδών δομών ή τις μελέτες in vivo^[5]. Επίσης, δε φαίνεται ότι αντανάκλα την πολυπλοκότητα των νευρικών συνδέσεων, αφού αγνοεί σημαντικές παραμέτρους όπως τη χρονική διάσταση και αλληλεπίδραση των σημάτων. Πηγή έμπνευσης αυτής της μεθόδου αποτέλεσε η μέθοδος φωτοδιέγερσης με τη χρήση laser-scanning (laser-scanning photostimulation, LSPS), η οποία πυροδοτεί την απελευθέρωση γλουταμικού και επιτρέπει την καταγραφή μετασυναπτικών δυναμικών^[76].

Η Οπτογενετική βρίσκει εφαρμογή και σε μελέ-

τες in vivo. Στο πλαίσιο αυτό, πραγματοποιήθηκε μελέτη φωτοδιέγερσης του κινητικού φλοιού και καταγραφής των χαρακτηριστικών κινήσεων που προκλήθηκαν. Αυτή η τεχνική χαρακτηρίστηκε Light Based Mapping (LBM)^[5]. Στην LBM, χρησιμοποιείται γενετικά τροποποιημένος κινητοαισθητικός φλοιός μυ. Στα πυραμιδικά κύτταρα της στοιβάδας 5 εκφράζονται οι οψίνες ChR2. Αυτές διεγείρονται με μπλε φως μήκους κύματος 473 nm και οι προκαλούμενες κινήσεις καταγράφονται με ηλεκτρομυογράφημα. Αυτή η μεθοδολογία είναι κατάλληλη για τη μελέτη σε επίπεδο μεμονωμένων κυττάρων των ενεργοποιούμενων εγκεφαλικών περιοχών σε κινήσεις απαγωγής και προσαγωγής, αλλά και στις κινήσεις της γλώσσας. Και αυτή η μεθοδολογία ενέχει μειονεκτήματα που σχετίζονται με τη χρονική αλληλεπίδραση, τη διάχυση φωτός (μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση οψινών που ανταποκρίνονται στο κόκκινο χρώμα), την επικάλυψη των δενδριτών πολλών νευρώνων και τον περιορισμό της σε μύες και τρωκτικά, αλλά και την περιορισμένη εφαρμογή στον κινητοαισθητικό φλοιό. Η παρούσα μέθοδος θεωρείται βελτιωμένη εκδοχή της ενδοφλοιώδους μικροδιέγερσης (intracortical microstimulation, ICMS). Η ICMS στηρίζεται επίσης στον προσδιορισμό των περιοχών του κινητοαισθητικού φλοιού με βάση τις διάφορες κινήσεις, δεν επιτρέπει ωστόσο τον εντοπισμό της ορθόδρομης κίνησης της ηλεκτρικής ώσης, ενώ περιλαμβάνει και τη χρήση μικροηλεκτροδίων, των οποίων η χρήση ενδέχεται να προκαλέσει ιστικές βλάβες^{[77],[78],[79]}.

Μεγάλη ώθηση στην Οπτογενετική έδωσε η χρήση των καλούμενων ευαίσθητων στο δυναμικό χρωστικών (voltage sensitive dyes, VSD)^[80]. Πρόκειται για μικρά μόρια, τα οποία ανάλογα με τις αλλαγές του δυναμικού μετακινούνται εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Η χωρική ανάλυση αυτής της μεθόδου υπολογίζεται στα 0,5 μm, ενώ η χρονική κυμαίνεται σε επίπεδα ms. Οι VSD ανταποκρίνονται στις άμεσες αλλαγές δυναμικού, καθώς δε χρειάζεται να τροποποιηθούν σημαντικά την διαμόρφωση τους. Για το λόγο αυτόν ανιχνεύουν τις μεταβολές δυναμικού με μεγάλη ακρίβεια, ακόμα και αν είναι κάτω ή υπερβαίνουν κατά πολύ την βαλβίδα ερεθισμού. Ωστόσο, καταγράφουν χωρίς ειδικότητα τη δραστηριότητα πολλών κυττάρων, δεν μπορούν να αξιοποιηθούν για μακροπρόθεσμο έλεγχο της νευρωνικής δραστηριότητας (έχουν ενοχοποιηθεί για τα φαινόμενα photobleaching & photodamage) και υπάρχει η υπόνοια ότι επηρεάζουν τη δραστηριότητα του υποδοχέα GABA. Οι νέες οψίνες RH-series θα ανταποκρίνονται στο κόκκινο χρώμα (και συνεπώς σε ένα σημαντικό υψηλότερο μήκος κύματος από τις ChR2) και ίσως επιτρέψουν την ταυτόχρονη επεξεργασία διαφόρων σημάτων χωρίς να προκύπτει σύγχυση^[81].

Με αυτά τα μόρια επιδιώκεται η ανίχνευση των

κυριότερων συνδέσεων του Εγκεφάλου και του σημείου έναρξης του δυναμικού *in vivo*. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο λανθάνων χρόνος (8 ms) μεταβίβασης του ερεθίσματος από τον φλοιό barrel στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό, που αποτελεί παράδειγμα μονοσυναπτικής διαβίβασης. Με την ταυτόχρονη χρήση των VSD και των ChR2 επιδιώκεται ο προσδιορισμός των λειτουργιών με μεγάλη χωρική και χρονική ανάλυση λιγότερο προσβάσιμων φλοιικών περιοχών, όπως είναι οι δευτεροταγείς περιοχές. Αυτές περιλαμβάνουν περιοχές-κόμβους με τεράστιο αριθμό συνδέσεων, αλλά και περιοχές με ελάχιστες συνδέσεις ή και άλλες ασύμμετρες περιοχές μεταξύ των ημισφαιρίων. Μέσω γενετικών τροποποιήσεων ενσωματώνονται οι οψίνες ChR2 στα πυραμιδικά κύτταρα της στοιβάδας 5 του ισοφλοιού και εγχύονται οι VSD σε όλο τον εγκέφαλο. Διεγείρονται με φως μήκους κύματος 473 nm και παρατηρούνται οι αλλαγές δυναμικού σε περιοχές ενδιαφέροντος, ενώ προσδιορίζεται παράλληλα και η ένταση της σύνδεσης. Μέσω γενετικής τροποποίησης προέκυψαν μύες Thy1-GFP, στους οποίους οι ChR2 εκφράζονται στους δενδρίτες των πυραμιδικών κυττάρων στη στοιβάδα 5. Σε αυτούς μελετήθηκαν οι σχέσεις φλοιού-θαλάμου, καθώς και οι συνδέσεις μεταξύ των διαφόρων στοιβάδων του φλοιού^[82].

Επιπλέον χρησιμοποιούνται φθορίζουσες πρωτεΐνες ευαίσθητες στο δυναμικό (voltage sensitive fluorescent proteins, VSFP)^[83]. Αυτές είναι σε θέση να ανιχνεύουν τη δραστηριότητα των νευρώνων, χωρίς να επηρεάζονται από αιμοφόρα αγγεία, νευρογλοιακά κύτταρα και ανενεργούς νευρώνες. Οι VSFP 2^{ns} γενιάς περιέχουν μια φθορίζουσα υπομονάδα αναφοράς και μία ευαίσθητη στο δυναμικό. Το κυριότερο μειονέκτημα τους αφορά την αργή κινητική τους, η οποία μειώνει σημαντικά τη χρονική ανάλυση. Παρόμοιας δράσης είναι και οι γενετικά κωδικοποιημένοι δείκτες ασβεστίου (genetic encoded calcium indicators, GECIs)^{[84],[85]}. Οι GECIs είναι δυνατόν να αξιοποιηθούν τόσο για εστιασμένες όσο και για ευρείες μελέτες νευρικών συνδέσεων, χαρακτηρίζονται από μεγάλη σταθερότητα, αλλά απομακρύνονται αργά και δεν μπορούν να ανιχνεύσουν διαβαθμίσεις δυναμικών.

Στο σκοπό της καλούμενης «οικουμενικής χαρτογράφησης» συμβάλλει και ο συνδυασμός της Οπτογενετικής με τη fMRI^[86]. Αυτή η μέθοδος δεν περιορίζεται μόνο σε επίπεδο συνάψεων και τοπικών συνδέσεων, αλλά επιτρέπει μία συνολική προσέγγιση, με την ταυτόχρονη διερεύνηση της συμμετοχής των υποφλοιωδών δομών. Η συγκεκριμένη μέθοδος εφαρμόζεται ως ακολούθως: χρησιμοποιούνται γενετικά τροποποιημένοι μύες που εκφράζουν επιλεκτικά τον δίαυλο ChR2 στον πρωτοταγή κινητικό τους φλοιό (M1) και συγκεκριμένα στα πυραμιδικά κύτταρα της στοιβάδας 5 του ισοφλοιού. Διαπιστώθηκε -κατόπιν διέγερσης- ότι ενεργοποιούνται και περιοχές μακριά από το σημείο διέγερσης, υποδηλώνοντας συνδέσεις μεταξύ διαφόρων περιοχών. Με την ίδια μεθοδολογία προέκυψαν αιμοδυναμικές αλλαγές (σήματα BOLD), οι οποίες επιβεβαίωσαν συνδέσεις μεταξύ του φλοιού barrel και περιοχών σχετιζόμενων με τον σωματοαισθητικό φλοιό, όπως τις αντίστοιχες δευτεροταγείς περιοχές και υποφλοιώδεις δομές, όπως ο κερκοφόρος πυρήνας. Μέσω Οπτογενετικής διερευνήθηκε και ο ρόλος πυρήνων του Θαλάμου. Διέγερση των πρόσθιων πυρήνων οδήγησε σε ενεργοποίηση αμφοτερόπλευρων κινητικών φλοιικών περιοχών, ενώ ενεργοποίηση των οπισθίων πυρήνων οδήγησε σε ενεργοποίηση ετερόπλευρων σωματοαισθητικών φλοιικών περιοχών. Αυτή η παρατήρηση είναι συνεπής με ήδη γνωστές συνδέσεις^[5].

7. Τρέχοντα Προγράμματα Χαρτογράφησης του Εγκεφάλου

Σε πολλές χώρες του πλανήτη εφαρμόζονται προγράμματα χαρτογράφησης του Εγκεφάλου, με κύριο στόχο τον προσδιορισμό των δομικών και λειτουργικών συνδέσεων που τον διακρίνουν. Στον Πίνακα 4 που ακολουθεί γίνεται μία συνοπτική σύγκριση των 3 κυριότερων προγραμμάτων που προέρχονται από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, την Ευρωπαϊκή Ένωση και την Ιαπωνία, ενώ παρόμοιες πρωτοβουλίες έχουν κινηθεί το ενδιαφέρον των επιστημόνων τόσο στην Κίνα, όσο και στην Αυστραλία^[3].

Πίνακας 4: Συνοπτική σύγκριση των Προγραμμάτων Χαρτογράφησης του Εγκεφάλου ως προς την διάρθρωση τους

Ευρωπαϊκή Ένωση-Πρόγραμμα Human Brain Project (HBP)	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής-Πρόγραμμα Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN)	Ιαπωνία- Πρόγραμμα Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies (Brain/MINDS)
13 Υποομάδες Έρευνας 1. Στρατηγικά Δεδομένα από Εγκέφαλο Μυ 2. Στρατηγικά Δεδομένα από Εγκέφαλο Ανθρώπου 3. Αρχιτεκτονική Γνωστικών Λειτουργιών 4. Η Μαθηματική & Θεωρητική Βάση της Μελέτης του Εγκεφάλου 5. Νευροπληροφορική 6. Διέγερση του Εγκεφάλου 7. Υπολογιστικά Συστήματα Υψηλής Απόδοσης 8. Ιατρική Πληροφορική 9. Υπολογιστική Νευρομορφολογία 10. Νευρορομποτική 11. Εφαρμογές 12. Ηθική & Κοινωνία 13. Διαχείριση	7 Άξονες-Στόχοι 1. Καθορισμός κυτταρικών τύπων Εγκεφάλου 2. Χαρτογράφηση Εγκεφάλου σε διαφορετικές κλίμακες 3. Καταγραφή νευρικών κυκλωμάτων σε διανοητικές δραστηριότητες 4. Συμπεριφορά & Νευρικά Κυκλώματα 5. Ανάπτυξη Υπολογιστικών & Στατιστικών Μεθόδων στη Χαρτογράφηση 6. Εφαρμογές στην Κατανόηση της Παθοφυσιολογίας Νοσημάτων 7. Συνδυαστική Προσέγγιση	3 Άξονες Προγράμματος 1. Μελέτη δομικής & λειτουργικής Χαρτογράφησης του Εγκεφάλου της μαρμωσέτας 2. Ανάπτυξη πρωτοποριακής μεθοδολογίας για τη Χαρτογράφηση του Εγκεφάλου 3. Χαρτογράφηση του Ανθρώπινου Εγκεφάλου & Κλινική Έρευνα

Στην Ιαπωνία προτάθηκε η μελέτη του Εγκεφάλου της μαρμωσέτας ή ζαρίς ή σαγκόιν (*Callithrix jacchus*)^{[87],[88],[89]}. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος fMRI-DTI, η οποία βασίζεται στην ανισοτροπία των μορίων νερού στον νευράξονα με σκοπό τον προσδιορισμό των νευρικών συνδέσεων σε επίπεδο μακροσυνδέσεων^{[90],[91],[92]}. Η χωρική ανάλυση ex- και in vivo υπολογίζεται στα 50 μm^3 και 300 μm^3 αντίστοιχα. Η μέθοδος αυτή έχει ήδη εφαρμοστεί σε πειραματικά μοντέλα μελέτης της νόσου του Parkinson. Η μέθοδος Voxel Based Morphometry (VBM) χρησιμοποιήθηκε και στον άνθρωπο για τον προσδιορισμό νευροανατομικών διαφορών, σημαντικών για την ανάπτυξη διαφόρων διαταραχών.

Και στις ΗΠΑ παρατηρείται συναφής διάρθρωση του αντίστοιχου προγράμματος χαρτογράφησης, όπως αποδεικνύεται και στον Πίνακα 4. Οι Επιστήμονες επεσήμαναν επίσης τις θεμελιώδεις αρχές του προγράμματος: συνδυασμός έρευνας σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους, διεπιστημονική συνεργασία, πολυδιάστατη χρονική και χωρική ανάλυση, ελεύθερη κοινοποίηση δεδομένων, ανάπτυξη και αξιολόγηση νέων τεχνολογιών, καθορισμός κανόνων ηθικής και παροχή δυνατότητας αξιολόγησης

των δράσεων του προγράμματος από τους χορηγούς^[1]. Επιδιώκεται η ανάπτυξη κατάλληλου μοντέλου του Εγκεφάλου, ικανού να αντικατοπτρίζει την πλαστικότητα των νευρικών κυκλωμάτων στο σύνολο των δραστηριοτήτων του ανθρώπου με καλή χρονική και χωρική ανάλυση των δομών που πρωτοστατούν στην κάθε δραστηριότητα, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Για τον σκοπό αυτό προτάσσεται η συνεργασία πολλών εργαστηρίων ανά τον κόσμο και η ταυτόχρονη μελέτη διαφόρων συμπεριφορικών προτύπων στον άνθρωπο και σε άλλα είδη (όπως η δυνατότητα προβλέψεων, λήψης αποφάσεων, μνήμης, κίνησης και αίσθησης). Η συνεργική εφαρμογή των γνωστών μεθόδων πιστεύεται ότι θα συμβάλει σε αυτήν την προοπτική.

Τέλος, αξίζει να γίνει αναφορά σε ένα ακόμη emblematicό πρόγραμμα χαρτογράφησης του Εγκεφάλου, το καλούμενο Human Connectome Project (HCP)^{[41],[92]}. Το HCP έθεσε πολλαπλούς στόχους, μεταξύ άλλων: την απόκτηση πολλαπλών απεικόνιστων των εγκεφάλων πολλών ανθρώπων σε μεγάλη ανάλυση και με ποικίλες μεθοδολογίες της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, τη δρα-

στική μείωση του θορύβου, τη δημιουργία ενός πλαισίου αναφοράς στη στοίχιση των απεικονίσεων πολλών ατόμων με στόχο την επιτάχυνση της στατιστικής ανάλυσης και την κοινοποίηση των δεδομένων σε άλλους νευροεπιστήμονες. Ο κυριότερος στόχος ήταν η δημιουργία ενός αξιόπιστου συστήματος συντεταγμένων, τόσο για τις φλοιικές όσο και για τις υποφλοιώδεις δομές (τις λεγόμενες grayordinates), με βασικό σκοπό αυτές οι συντεταγμένες να είναι εφαρμόσιμες και για τους 1100 (και όχι μόνο) διαφορετικούς εγκεφάλους των εθελοντών που μελετήθηκαν στην πρώτη φάση του προγράμματος, ανεξάρτητα από τις όποιες φυσιολογικές ή και παθολογικές διαφορές. Το HCP διαφοροποιείται σημαντικά από άλλα προγράμματα νευροαπεικόνισης: δεν στηρίζεται σε απεικόνιση με voxel από ελάχιστους εγκεφάλους, δεν επαναπαύεται σε ατελείς στοιχίσεις μεταξύ των μελετώμενων εγκεφάλων, δε στηρίζεται στα πεδία κατά Brodmann και δεν περιορίζει την πρόσβαση στα δεδομένα και στην μεθοδολογία χαρτογράφησης. Στο πλαίσιο του HCP, πραγματοποιήθηκε μη-επεμβατικός προσδιορισμός του περιεχομένου μυελίνης στο φλοιό, του πάχους του φλοιού και ο σχεδιασμός γεωμετρικών μοντέλων της ανατομίας του εγκεφάλου. Η μέθοδος fMRI εφαρμόστηκε τόσο σε φάσεις ανάπαυσης, όσο και σε διάφορες κατάλληλες δοκιμασίες για την αξιολόγηση των εμπλεκόμενων νευρικών κυκλωμάτων. Η μέθοδος diffusion MRI (dMRI) βασίζεται στη διάχυση των μορίων νερού στην λευκή ουσία του Εγκεφάλου για την κωδικοποίηση του προσανατολισμού του νευράξονα^{[26],[93],[94]}. Σημασία έχει και η χωρική ανάλυση. Η fMRI έχει χωρική ανάλυση 2 mm, η οποία θεωρείται επαρκής, εφόσον δε ξεπερνά το πάχος του φλοιού (2,6 mm) και επιτρέπει την διάκριση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, της λευκής και της φαιάς ουσίας. Η dMRI επιτρέπει τη χαρτογράφηση των συνδέσεων κατά μήκος των νευραξόνων με διάμετρο ακόμη και μικρότερη του 1 μm. Για τη χρήση της μεθόδου fMRI-BOLD είναι απαραίτητη η λήψη εικόνων σε διάστημα 2-3 δευτερολέπτων, καθώς επάγονται αλλαγές στα επίπεδα της ανηγμένης αιμοσφαιρίνης ως απόρροια των αλλαγών στη νευρική λειτουργία. Ωστόσο πιθανές κινήσεις του εξεταζόμενου, περιορισμοί της ίδιας της μεθόδου, ακόμη και ιδιοσυγκρασιακές αλλαγές προερχόμενες από τους παραρρινίους κόλπους και τον ακουστικό πόρο προκαλούν ανεπιθύμητες αλλαγές στο μαγνητικό πεδίο και δυσχεραίνουν σημαντικά την προσπάθεια ακριβούς χαρτογράφησης με άριστη χωρική και χρονική ανάλυση. Λόγω της ανατομικής διάταξης του εγκεφαλικού φλοιού-που ομοιάζει με πτυχωμένο φύλλο- το HCP δε χρησιμοποιεί τα voxel όπως στην περίπτωση των υποφλοιωδών δομών, αλλά μια εναλλακτική χωρική μονάδα τα vertices. Τα vertices- vertex στον ενικό- αντιστοι-

χούν στην εξάστιβη φλοιική δομική μονάδα του εγκεφάλου^{[95],[96]}. Ο συνδυασμός από τα voxel και vertices αποτελούν τις grayordinates. Με τη χρήση αυτοματοποιημένων εργαλειαθκών (όπως το Fieldtrip^{[41],[52]}) μειώνεται δραστικά ο απαιτούμενος χρόνος επεξεργασία και ανάλυσης των δεδομένων, ενώ ενισχύεται περαιτέρω η αξιοπιστία των μεθόδων. Ο ακριβής προσδιορισμός των προτύπων πτύχωσης, της αρχιτεκτονικής, της λειτουργίας, της τοπογραφίας και των συνδέσεων του φλοιού, καθώς και ο προσδιορισμός του μεγέθους, του σχήματος και της τοποθεσίας των υποφλοιωδών δομών σε συνδυασμό με τη δυνατότητα στοίχισης και καθολικής εφαρμογής βρίσκονται στο επίκεντρο του HCP. Με τα κριτήρια που έθεσε το πρόγραμμα (στην πρώτη του έκδοση) για τον προσδιορισμό των περιοχών του φλοιού (Πίνακας 5) προέκυψαν συνολικά 180 φλοιικές περιοχές, 83 εκ των οποίων είχαν προσδιοριστεί και στο παρελθόν και 97 προσδιορίστηκαν για πρώτη φορά. Χωρίς την πρόοδο της πληροφορικής και των διαθέσιμων βάσεων δεδομένων (όπως η Connectome DB), η επεξεργασία του τεράστιου αυτού όγκου δεδομένων, αλλά και η ελεύθερη διάθεση του στην επιστημονική κοινότητα δε θα ήταν εφικτή. Προέκυψαν συνολικά 91282 grayordinates για τη χαρτογράφηση του φλοιού και των υποφλοιωδών δομών, 30 χιλιάδες vertices προέκυψαν για κάθε ημισφαίριο (2 χιλιάδες vertices λιγότερα από τις 32 χιλιάδες που αναμενόταν καθώς δε συμπεριλήφθηκε το ενδιάμεσο μη φλοιώδες τοίχωμα)^[38].

Πίνακας 5: Κριτήρια Ορισμού Φλοιικών Περιοχών σύμφωνα με το HCP^[38]

1. Προσδιορίζεται με σαφή όρια σε αρκετούς εξεταζόμενους και επιβεβαιώνεται με κατάλληλη στοίχιση
2. Εξετάζεται σε διάφορες καταστάσεις και με διάφορες μεθόδους
3. Περιλαμβάνεται στις ήδη προσδιορισμένες περιοχές/εύρεση κατάλληλης ονομασίας για τις νέες περιοχές
4. Πρότυπο περιοχών εύκολα εφαρμόσιμο και αναπαραγωγίμο σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερο αριθμό ανθρώπων

8. Συμπεράσματα

Στη σύγχρονη νευροφυσιολογία οι δυνατότητες χαρτογράφησης του Εγκεφάλου είναι άφθονες. Για την ολική χαρτογράφηση του ανθρώπινου Εγκεφάλου απαιτείται μία συνδυαστική προσέγγιση, έτσι ώστε να συνδυαστούν αρμονικά όλα τα δεδομένα από τα διάφορα επίπεδα χαρτογράφησης. Η ολική χαρτογράφηση του ανθρώπινου Εγκεφάλου θεωρούνταν απλησίαστο όνειρο, τόσο λόγω του τεράστιου αριθμού νευρώνων, αλλά πολύ περι-

σότερο λόγω των αμέτρητων και πολύπλοκων λειτουργικών συνδέσεων μεταξύ τους. Ενδεικτική της τεράστιας δυσκολίας στην χαρτογράφηση του Εγκεφάλου αποτελεί η περιορισμένη πρόοδος που έχει σημειωθεί μέχρι στιγμής σε επίπεδο πειραματόζων. Οι πρώτες προσπάθειες χαρτογράφησης πραγματοποιήθηκαν με βάση ιστολογικές μεθόδους. Με κατάλληλες χρώσεις ο Brodmann επεδίωξε τον προσδιορισμό των διαβαθμίσεων στην κυτταροαρχιτεκτονική, ενώ σύγχρονοι του πρόταξαν τη μελέτη της ποικιλομορφίας της μυελοαρχιτεκτονικής. Πλέον, η ιστολογική διερεύνηση του Εγκεφάλου έχει ενισχυθεί σημαντικά και με την αξιοποίηση κατάλληλων μοριακών μεθόδων, με στόχο την ανίχνευση νευρώνων που εκφράζουν εκλεκτικά συγκεκριμένους νευροδιαβιβαστές ή υποδοχείς. Σε επίπεδο απεικονιστικών μεθόδων, οι κλασικές μέθοδοι, όπως το ΗΕΓ και η fMRI συνεισφέρουν νεότερες μεθόδους, όπως τη Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση που αποτελεί και κλινικό εργαλείο, αλλά και την Οπτογενετική, τη μέθοδο που σε πειραματικό επίπεδο άλλαξε καθοριστικά τις δυνατότητες χαρτογράφησης του Εγκεφάλου. Η ανάγκη πολύπλευρης διερεύνησης των λειτουργικών συνδέσεων του Εγκεφάλου αντικατοπτρίζεται και στους στόχους των τρεχόντων προγραμμάτων χαρτογράφησης στον κόσμο. Τα προγράμματα αυτά συνδυάζουν δεδομένα από διάφορα πειραματόζωα και από υγιείς εθελοντές ή ασθενείς στην προσπάθεια χαρτογράφησης του Εγκεφάλου. Το Human Connectome Project (HCP), το πιο εμβληματικό πρόγραμμα κατόρθωσε και πέτυχε να προσδιορίσει καθολικά εφαρμόσιμες συντεταγμένες για τον εγκεφαλικό φλοιό και τις υποφλοιώδεις δομές. Πλέον, το πρόγραμμα στρέφεται στη διερεύνηση της εγκεφαλικής λειτουργίας σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις και ηλικιακές ομάδες. Το μέλλον στη χαρτογράφηση του Εγκεφάλου προμηνύεται πολύ υποσχόμενο.

Βιβλιογραφία

- [1] Jorgenson LA, Newsome WT, Anderson DJ, et al. The BRAIN Initiative: developing technology to catalyse neuroscience discovery. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1668):20140164. doi:10.1098/rstb.2014.0164
- [2] Thompson PM, Jahanshad N, Schmaal L, et al. The Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis Consortium: 10 Years of Global Collaborations in Human Brain Mapping. *HumBrainMapp.* 2022;43(1):15-22. doi:10.1002/hbm.25672
- [3] Okano H, Miyawaki A, Kasai K. Brain/MINDS: brain-mapping project in Japan. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1668):20140310. doi:10.1098/rstb.2014.0310
- [4] Perkel JM. Mapping neural connections. *Bio-techniques.* 2014;57(5):230-236. Published 2014 Nov 1. doi:10.2144/000114224
- [5] Lim DH, Ledue J, Mohajerani MH, Vanni MP, Murphy TH. Optogenetic approaches for functional mouse brain mapping. *FrontNeurosci.* 2013;7:54. Published 2013 Apr 10. doi:10.3389/fnins.2013.00054
- [6] Shibata S, Komaki Y, Seki F, Inouye MO, Nagai T, Okano H. Connectomics: comprehensive approaches for whole-brain mapping. *Microscopy (Oxf).* 2015;64(1):57-67. doi:10.1093/jmicro/dfu103
- [7] White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1986;314(1165):1-340. doi:10.1098/rstb.1986.0056
- [8] Meinertzhagen IA, O'Neil SD. Synaptic organization of columnar elements in the lamina of the wild type in *Drosophila melanogaster*. *J Comp Neurol.* 1991;305(2):232-263. doi:10.1002/cne.903050206
- [9] Takemura SY, Nern A, Chklovskii DB, Scheffer LK, Rubin GM, Meinertzhagen IA. The comprehensive connectome of a neural substrate for 'ON' motion detection in *Drosophila*. *Elife.* 2017;6:e24394. Published 2017 Apr 22. doi:10.7554/eLife.24394
- [10] Geyer S, Weiss M, Reimann K, Lohmann G, Turner R. Microstructural Parcellation of the Human Cerebral Cortex - From Brodmann's Post-Mortem Map to in vivo Mapping with High-Field Magnetic Resonance Imaging. *FrontHumNeurosci.* 2011;5:19. Published 2011 Feb 18. doi:10.3389/fnhum.2011.00019
- [11] Amunts K, Schleicher A, Zilles K. Cytoarchitecture of the cerebral cortex--more than localization. *Neuroimage.* 2007;37(4):1061-1068. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.037
- [12] Amunts K, Hawrylycz MJ, Van Essen DC, et al. Interoperable atlases of the human brain. *Neuroimage.* 2014;99:525-532. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.06.010
- [13] Ding SL, Van Hoesen GW, Cassell MD, Poremba A. Parcellation of human temporal polar cortex: a combined analysis of multiple cytoarchitectonic, chemoarchitectonic, and pathological markers. *J CompNeurol.* 2009;514(6):595-623. doi:10.1002/cne.22053
- [14] Augustinack JC, Magnain C, Reuter M, van der Kouwe AJ, Boas D, Fischl B. MRI parcellation of ex vivo medial temporal lobe. *Neuroimage.* 2014;93 Pt 2:252-259. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.053
- [15] Dinse J, Härtwich N, Waehnert MD, et al. A

- cytoarchitecture-driven myelin model reveals area-specific signatures in human primary and secondary areas using ultra-high resolution in-vivo brain MRI. *Neuroimage*. 2015;114:71-87. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.04.023
- [16] Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):11-22. doi:10.1093/cercor/bhg087
- [17] Buxhoeveden DP, Casanova MF. The minicolumn and evolution of the brain. *BrainBehavEvol*. 2002;60(3):125-151. doi:10.1159/000065935
- [18] Lui JH, Hansen DV, Kriegstein AR. Development and evolution of the human neocortex [published correction appears in *Cell*. 2011 Jul 22;146(2):332]. *Cell*. 2011;146(1):18-36. doi:10.1016/j.cell.2011.06.030
- [19] Axer H, Axer M, Krings T, Keyserlingk DG. Quantitative estimation of 3-D fiber course in gross histological sections of the human brain using polarized light. *J NeurosciMethods*. 2001;105(2):121-131. doi:10.1016/s0165-0270(00)00349-6
- [20] Axer M, Amunts K, Grässel D, et al. A novel approach to the human connectome: ultra-high resolution mapping of fiber tracts in the brain. *Neuroimage*. 2011;54(2):1091-1101. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.08.075
- [21] Axer M, Grässel D, Kleiner M, et al. High-resolution fiber tract reconstruction in the human brain by means of three-dimensional polarized light imaging. *Front Neuroinform*. 2011;5:34. Published 2011 Dec 30. doi:10.3389/fninf.2011.00034
- [22] Glasser MF, Van Essen DC. Mapping human cortical areas in vivo based on myelin content as revealed by T1- and T2-weighted MRI. *J Neurosci*. 2011;31(32):11597-11616. doi:10.1523/JNEUROSCI.2180-11.2011
- [23] Glasser MF, Goyal MS, Preuss TM, Raichle ME, Van Essen DC. Trends and properties of human cerebral cortex: correlations with cortical myelin content. *Neuroimage*. 2014;93 Pt 2:165-175. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.03.060
- [24] Amunts K, Zilles K. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*. 2015;88(6):1086-1107. doi:10.1016/j.neuron.2015.12.001
- [25] Devlin JT, Poldrack RA. In praise of tedious anatomy. *Neuroimage*. 2007;37(4):1033-1058. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.055
- [26] Leergaard TB, Hilgetag CC, Sporns O. Mapping the connectome: multi-level analysis of brain connectivity. *Front Neuroinform*. 2012;6:14. Published 2012 May 1. doi:10.3389/fninf.2012.00014
- [27] Eickhoff S, Walters NB, Schleicher A, et al. High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Hum Brain Mapp*. 2005;24(3):206-215. doi:10.1002/hbm.20082
- [28] Douglas RJ, Martin KA. Neuronal circuits of the neocortex. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:419-451. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144152
- [29] DeFelipe J, López-Cruz PL, Benavides-Picciono R, et al. New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. *NatRevNeurosci*. 2013;14(3):202-216. doi:10.1038/nfrn3444
- [30] Galuske RA, Schlote W, Bratzke H, Singer W. Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. *Science*. 2000;289(5486):1946-1949. doi:10.1126/science.289.5486.1946
- [31] Hama H, Kurokawa H, Kawano H, et al. Scale: a chemical approach for fluorescence imaging and reconstruction of transparent mouse brain. *Nat Neurosci*. 2011;14(11):1481-1488. Published 2011 Aug 30. doi:10.1038/nn.2928
- [32] Hilbig H, Bidmon HJ, Blohm U, Zilles K. Wisteria floribunda agglutinin labeling patterns in the human cortex: a tool for revealing areal borders and subdivisions in parallel with immunocytochemistry. *AnatEmbryol (Berl)*. 2001;203(1):45-52. doi:10.1007/s004290000135
- [33] Ichinohe N, Matsushita A, Ohta K, Rockland KS. Pathway-specific utilization of synaptic zinc in the macaque ventral visual cortical areas. *Cereb Cortex*. 2010;20(12):2818-2831. doi:10.1093/cercor/bhq028
- [34] Keller PJ, Dodt HU. Light sheet microscopy of living or cleared specimens. *Curr Opin Neurobiol*. 2012;22(1):138-143. doi:10.1016/j.conb.2011.08.003
- [35] Lichtman JW, Denk W. The big and the small: challenges of imaging the brain's circuits. *Science*. 2011;334(6056):618-623. doi:10.1126/science.1209168
- [36] Reckfort J, Wiese H, Pietrzyk U, Zilles K, Amunts K, Axer M. A multiscale approach for the reconstruction of the fiber architecture of the human brain based on 3D-PLI. *Front Neuroanat*. 2015;9:118. Published 2015 Sep 3. doi:10.3389/fnana.2015.00118
- [37] Tomer R, Ye L, Hsueh B, Deisseroth K. Advanced CLARITY for rapid and high-resolution imaging of intact tissues. *NatProtoc*. 2014;9(7):1682-1697. doi:10.1038/nprot.2014.123
- [38] Haxby JV. Multivariate pattern analysis of fMRI: the early beginnings. *Neuroimage*. 2012;62(2):852-855. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.016
- [39] Mrsic-Flogel T, Hübener M, Bonhoeffer T. Brain

- mapping: new wave optical imaging. *Curr Biol*. 2003;13(19):R778-R780. doi:10.1016/j.cub.2003.09.022
- [40] Logothetis NK, Pfeuffer J. On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magn Reson Imaging*. 2004;22(10):1517-1531. doi:10.1016/j.mri.2004.10.018
- [41] Glasser MF, Smith SM, Marcus DS, et al. The Human Connectome Project's neuroimaging approach. *Nat Neurosci*. 2016;19(9):1175-1187. doi:10.1038/nn.4361
- [42] Koretsky AP. Is there a path beyond BOLD? Molecular imaging of brain function. *Neuroimage*. 2012;62(2):1208-1215. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.076
- [43] Angelovski G, Fouskova P, Mamedov I, Canals S, Toth E, Logothetis NK. Smart magnetic resonance imaging agents that sense extracellular calcium fluctuations. *Chembiochem*. 2008;9(11):1729-1734. doi:10.1002/cbic.200800165
- [44] Atanasijevic T, Shusteff M, Fam P, Jasanoff A. Calcium-sensitive MRI contrast agents based on superparamagnetic iron oxide nanoparticles and calmodulin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(40):14707-14712. doi:10.1073/pnas.0606749103
- [45] Aoki I, Wu YJ, Silva AC, Lynch RM, Koretsky AP. In vivo detection of neuroarchitecture in the rodent brain using manganese-enhanced MRI. *Neuroimage*. 2004;22(3):1046-1059. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.031
- [46] Boretius S, Frahm J. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Methods Mol Biol*. 2011;771:531-568. doi:10.1007/978-1-61779-219-9_28
- [47] Massaad CA, Pautler RG. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *Methods Mol Biol*. 2011;711:145-174. doi:10.1007/978-1-61737-992-5_7
- [48] Inoue T, Majid T, Pautler RG. Manganese enhanced MRI (MEMRI): neurophysiological applications. *Rev Neurosci*. 2011;22(6):675-694. doi:10.1515/RNS.2011.048
- [49] Kuo YT, Herlihy AH, So PW, Bell JD. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) without compromise of the blood-brain barrier detects hypothalamic neuronal activity in vivo. *NMR Biomed*. 2006;19(8):1028-1034. doi:10.1002/nbm.1070
- [50] Hasegawa S, Saito S, Takanashi J, et al. Evaluation of ferritin-overexpressing brain in newly developed transgenic mice. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(2):179-184. doi:10.1016/j.mri.2010.08.013
- [51] Lachaux JP, Rudrauf D, Kahane P. Intracranial EEG and human brain mapping. *J Physiol Paris*. 2003;97(4-6):613-628. doi:10.1016/j.jphysparis.2004.01.018
- [52] Lee C, Oostenveld R, Lee SH, Kim LH, Sung H, Choi JH. Dipole source localization of mouse electroencephalogram using the Fieldtrip toolbox. *PLoS One*. 2013;8(11):e79442. Published 2013 Nov 14. doi:10.1371/journal.pone.0079442
- [53] Farzan F, Vernet M, Shafi MM, Rotenberg A, Daskalakis ZJ, Pascual-Leone A. Characterizing and Modulating Brain Circuitry through Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Electroencephalography. *Front Neural Circuits*. 2016;10:73. Published 2016 Sep 22. doi:10.3389/fncir.2016.00073
- [54] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*. 2007;55(2):187-199. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026
- [55] Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19(4):322-343. doi:10.1097/00004691-200208000-00006
- [56] Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage*. 2001;14(6):1444-1453. doi:10.1006/nimg.2001.0918
- [57] Leocani L, Cohen LG, Wassermann EM, Ikoma K, Hallett M. Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain*. 2000;123 (Pt 6):1161-1173. doi:10.1093/brain/123.6.1161
- [58] Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(12):2584-2596. doi:10.1016/j.clinph.2006.06.712
- [59] Chou YH, Ton That V, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020;86:1-10. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.020
- [60] Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, et al. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*. 1996;380(6574):526-528. doi:10.1038/380526a0
- [61] Kähkönen S, Wilenius J, Komssi S, Ilmoniemi RJ. Distinct differences in cortical reactivity of motor and prefrontal cortices to magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(3):583-588. doi:10.1016/j.clinph.2003.10.032
- [62] Kahn I, Pascual-Leone A, Theoret H, Fregni F, Clark D, Wagner AD. Transient disruption of ventrolateral prefrontal cortex during verbal

- encoding affects subsequent memory performance. *J Neurophysiol.* 2005;94(1):688-698. doi:10.1152/jn.01335.2004
- [63] McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. Suppression of LTP-like plasticity in human motor cortex by the GABAB receptor agonist baclofen. *Exp Brain Res.* 2007;180(1):181-186. doi:10.1007/s00221-006-0849-0
- [64] Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol.* 1999;517 (Pt 2)(Pt 2):591-597. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.0591t.x
- [65] Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull.* 2006;69(1):86-94. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.11.003
- [66] Di Lazzaro V, Pilato F, Saturno E, et al. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol.* 2005;565(Pt 3):945-950. doi:10.1113/jphysiol.2005.087288
- [67] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45(2):201-206. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033
- [68] Daskalakis ZJ, Farzan F, Radhu N, Fitzgerald PB. Combined transcranial magnetic stimulation and electroencephalography: its past, present and future. *Brain Res.* 2012;1463:93-107. doi:10.1016/j.brainres.2012.04.045
- [69] Ilmoniemi RJ, Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr.* 2010;22(4):233-248. doi:10.1007/s10548-009-0123-4
- [70] Miniussi C, Thut G. Combining TMS and EEG offers new prospects in cognitive neuroscience. *Brain Topogr.* 2010;22(4):249-256. doi:10.1007/s10548-009-0083-8
- [71] Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, et al. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport.* 1997;8(16):3537-3540. doi:10.1097/00001756-199711100-00024
- [72] Fenno L, Yizhar O, Deisseroth K. The development and application of optogenetics. *Annu Rev Neurosci.* 2011;34:389-412. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113817
- [73] Sparta DR, Jennings JH, Ung RL, Stuber GD. Optogenetic strategies to investigate neural circuitry engaged by stress. *Behav Brain Res.* 2013;255:19-25. doi:10.1016/j.bbr.2013.05.007
- [74] Petersen CC, Crochet S. Synaptic computation and sensory processing in neocortical layer 2/3. *Neuron.* 2013;78(1):28-48. doi:10.1016/j.neuron.2013.03.020
- [75] Avermann M, Tamm C, Mateo C, Gerstner W, Petersen CC. Microcircuits of excitatory and inhibitory neurons in layer 2/3 of mouse barrel cortex. *J Neurophysiol.* 2012;107(11):3116-3134. doi:10.1152/jn.00917.2011
- [76] Brill J, Mattis J, Deisseroth K, Huguenard JR. LSPS/Optogenetics to Improve Synaptic Connectivity Mapping: Unmasking the Role of Basket Cell-Mediated Feedforward Inhibition. *eNeuro.* 2016;3(4):ENEURO.0142-15.2016. Published 2016 Aug 8. doi:10.1523/ENEURO.0142-15.2016
- [77] Asanuma H, Arnold A, Zarzecki P. Further study on the excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation. *Exp Brain Res.* 1976;26(5):443-461. doi:10.1007/BF00238820
- [78] Mitz AR, Wise SP. The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. *J Neurosci.* 1987;7(4):1010-1021. doi:10.1523/JNEUROSCI.07-04-01010.1987
- [79] Neafsey EJ, Bold EL, Haas G, et al. The organization of the rat motor cortex: a microstimulation mapping study. *Brain Res.* 1986;396(1):77-96. doi:10.1016/s0006-8993(86)80191-3
- [80] Chemla S, Chavane F. Voltage-sensitive dye imaging: Technique review and models. *J Physiol Paris.* 2010;104(1-2):40-50. doi:10.1016/j.jphysparis.2009.11.009
- [81] Perron A, Mutoh H, Launey T, Knöpfel T. Red-shifted voltage-sensitive fluorescent proteins. *Chem Biol.* 2009;16(12):1268-1277. doi:10.1016/j.chembiol.2009.11.014
- [82] Chen Q, Cichon J, Wang W, et al. Imaging neural activity using Thy1-GCaMP transgenic mice. *Neuron.* 2012;76(2):297-308. doi:10.1016/j.neuron.2012.07.011
- [83] Akemann W, Mutoh H, Perron A, Rossier J, Knöpfel T. Imaging brain electric signals with genetically targeted voltage-sensitive fluorescent proteins. *Nat Methods.* 2010;7(8):643-649. doi:10.1038/nmeth.1479
- [84] Akerboom J, Chen TW, Wardill TJ, et al. Optimization of a GCaMP calcium indicator for neural activity imaging. *J Neurosci.* 2012;32(40):13819-13840. doi:10.1523/JNEUROSCI.2601-12.2012
- [85] Grienberger C, Konnerth A. Imaging calcium in neurons. *Neuron.* 2012;73(5):862-885. doi:10.1016/j.neuron.2012.02.011
- [86] Abe Y, Sekino M, Terazono Y, et al. Opto-fMRI analysis for exploring the neuronal connectivity of the hippocampal formation in rats. *Neurosci Res.* 2012;74(3-4):248-255. doi:10.1016/j.neures.2012.08.007
- [87] Okano H, Mitra P. Brain-mapping projects using the common marmoset. *Neurosci Res.*

- 2015;93:3-7. doi:10.1016/j.neures.2014.08.014
- [88] Cyranoski D. Marmosets are stars of Japan's ambitious brain project. *Nature*. 2014;514(7521):151-152. doi:10.1038/514151a
- [89] Okano H, Hikishima K, Iriki A, Sasaki E. The common marmoset as a novel animal model system for biomedical and neuroscience research applications. *SeminFetalNeonatalMed*. 2012;17(6):336-340. doi:10.1016/j.siny.2012.07.002
- [90] Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J MolNeurosci*. 2008;34(1):51-61. doi:10.1007/s12031-007-0029-0
- [91] Yamada M, Momoshima S, Masutani Y, et al. Diffusion-tensor neuronal fiber tractography and manganese-enhanced MR imaging of primate visual pathway in the common marmoset: preliminary results. *Radiology*. 2008;249(3):855-864. doi:10.1148/radiol.2493072141
- [92] Elam JS, Glasser MF, Harms MP, et al. The Human Connectome Project: A retrospective. *Neuroimage*. 2021;244:118543. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.118543
- [93] Smith S. Introduction to the NeuroImage special issue "Mapping the Connectome". *Neuroimage*. 2013;80:1. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.012
- [94] Setsompop K, Kimmlingen R, Eberlein E, et al. Pushing the limits of in vivo diffusion MRI for the Human Connectome Project. *Neuroimage*. 2013;80:220-233. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.078
- [95] Jones EG. Microcolumns in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(10):5019-5021. doi:10.1073/pnas.97.10.5019
- [96] Defelipe J, Markram H, Rockland KS. The neocortical column. *Front Neuroanat*. 2012;6:22. Published 2012 Jun 26. doi:10.3389/fnana.2012.00005

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2023

- ❖ 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:



Lined writing area for notes

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:

1. Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στο περιοδικό: *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*.
2. Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.
3. 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).
4. 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)