

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



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ



HELLENIC
NEUROLOGICAL
SOCIETY

www.enee.gr

ISSN: 2732-9119

Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY

Τόμος 32 - Τεύχος **6**

Vol. 32 - Issue **6**

ΑΡΘΡΑ / ARTICLES

- **B LYMPHOCYTE-TARGETING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS: A NARRATIVE REVIEW**
/ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΤΑ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
- **CLINICAL AND NEURORADIOLOGICAL FEATURES IN PATIENTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW** / ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
- **ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΟΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΜΙΑΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΑΒΕΒΑΙΗ ΠΟΡΕΙΑ** / PSYCHOLOGICAL IMPACT OF MULTIPLE SCLEROSIS
- **ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΑΚΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ** / RESTLESS LEGS SYNDROME IN A PATIENT WITH INTRACEREBRAL HEMORRHAGE: A CASE REPORT

Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2023 / November-December 2023

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 32, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2023

Περιεχόμενα

ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ 5

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (EDITORIAL BOARD) 6

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

▲ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΤΑ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ
ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
*Ελευθερία Κοροπούλη, Ιωάννης Τζάρτος, Δημήτριος Τζανετάκος, Δημήτριος Κίτσος,
Μαρία Χονδρογιάννη, Άννα Κεραμιδά, Βασίλειος Γιαννόπαπας, Μαρία Μαϊήη,
Κωνσταντίνος Μελάνης, Μαρία-Ιωάννα Στεφάνου, Σωτήριος Γιαννόπουλος,
Γεώργιος Τσιβγούλης* 18

▲ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙ-
ΔΑΣ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
*Άννα Κεραμιδα, Δημήτριος Τζανετάκος, Μιχαήλ Παπαντωνίου,
Αλεξάνδρα Ακριβάκη, Ευαγγελία Δημητριάδου, Βασίλειος Γιαννόπαπας,
Δημήτριος Κίτσος, Σωτήριος Γιαννόπουλος, Μαρία Γρύλλια,
Ιωάννης Σ. Τζάρτος, Γεώργιος Τσιβγούλης* 27

▲ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΟΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ
ΜΙΑΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΑΒΕΒΑΙΗ ΠΟΡΕΙΑ
Ανθή Αμασλίδου, Ιωάννα Ιεροδιακόνου-Μπένου, Ιωάννης Νηματούδης 38

▲ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΑΚΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ
ΜΕ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ:
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ
*Γεώργιος Ευσταθίου, Κωνσταντίνος Ντασόπουλος, Αιμίλιος Γκαντζός,
Θεόδωρος Αβραμίδης* 44

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ 55

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Γ. Τσιβγούλης
Αντιπρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Γ. Γραμματέας: Ν. Γρηγοριάδης
Ταμίας: Γ. Ρούντοληφ
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Σ. Γιαννόπουλος
Ι. Ελλούη
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. Ρούντοληφ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τίγκαράκη - Μ. Σύντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Σύντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

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

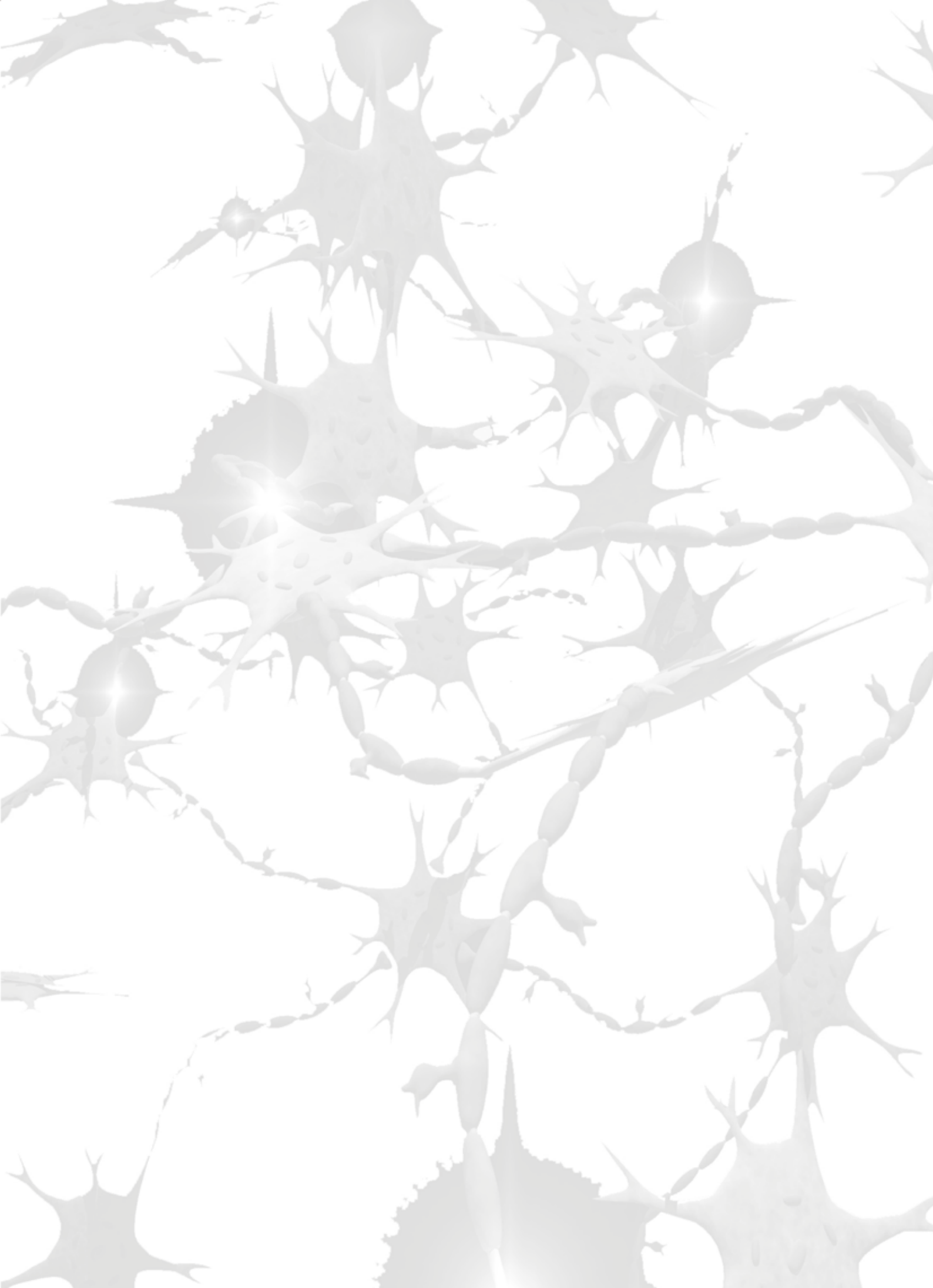
ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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 32:6 November - December 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. Syntrofiou

WED-EDITION

HNS secretariat

OWNER

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

PRINTED EDITION AND PDFs

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

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

EDITORIAL

5

EDITORIAL BOARD

6

REVIEW ARTICLE

▲ B LYMPHOCYTE-TARGETING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS: A NARRATIVE REVIEW

*Eleftheria Koropouli, John Tzartos, Dimitrios Tzanetakos, Dimitrios Kitsos,
Maria Chondrogianni, Anna Keramida, Vasileios Giannopoulos, Maria Maili,
Konstantinos Melanis, Maria-Ioanna Stefanou, Sotirios Giannopoulos,
Georgios Tsivgoulis*

18

▲ CLINICAL AND NEURORADIOLOGICAL FEATURES IN PATIENTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

*Anna Keramida, Dimitrios Tzanetakos, Michail Papantoniou,
Alexandra Akrivaki, Evangelia Dimitriadou, Vasileios Giannopoulos,
Dimitrios Kitsos, Sotirios Giannopoulos, Maria Gryllia,
John S. Tzartos, Georgios Tsivgoulis*

27

▲ PSYCHOLOGICAL IMPACT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Anthi Amaslidou, Ioanna Ierodiakonou-Benou, Ioannis Nimatoudis

38

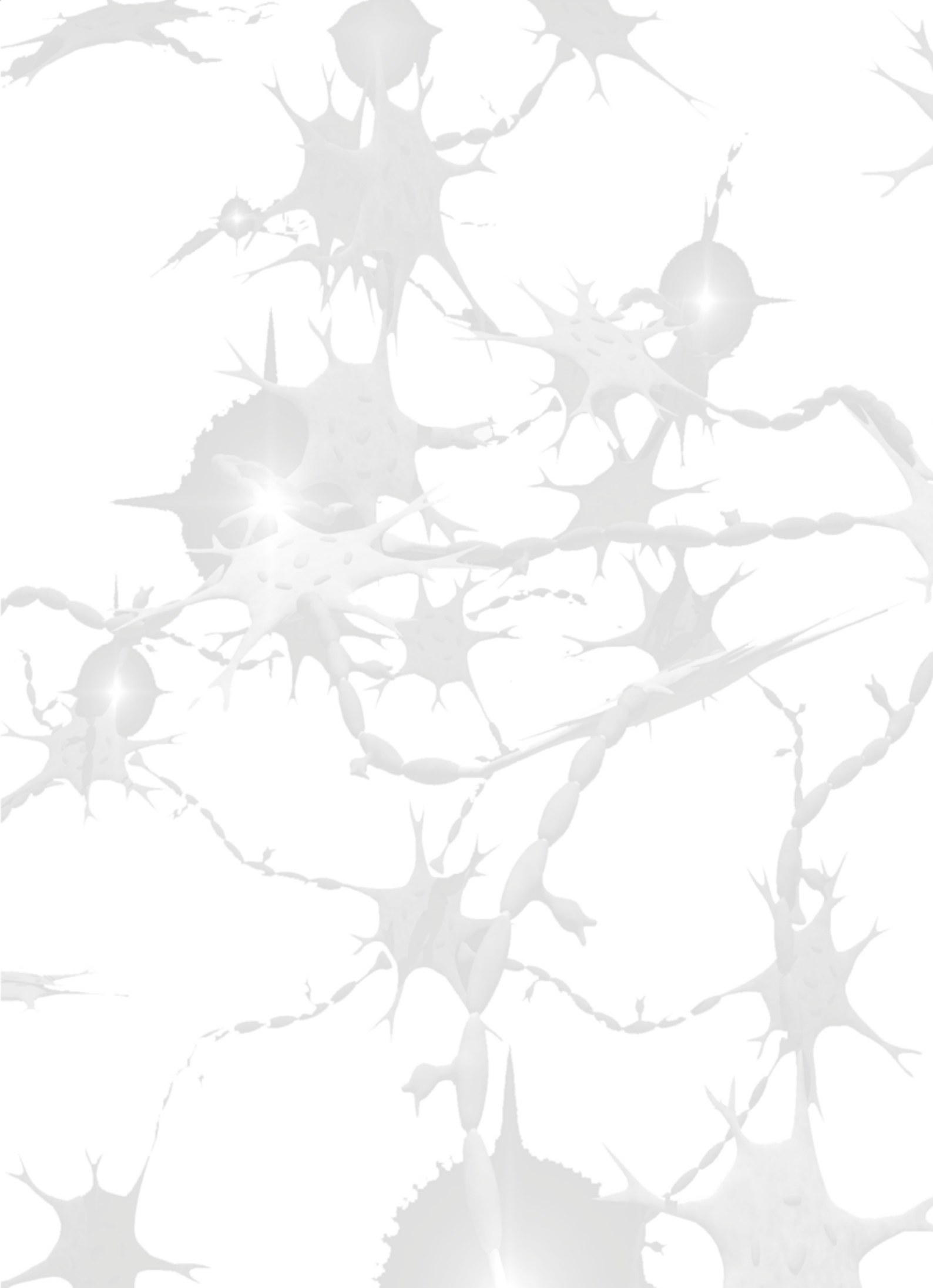
▲ RESTLESS LEGS SYNDROME IN A PATIENT WITH INTRACEREBRAL HEMORRHAGE: A CASE REPORT

*Georgios Efstathiou, Konstantinos Ntasopoulos, Aimilios Gkantziros,
Theodoros Avramidis*

44

NEWS

55



..Keep walking..

To my opinion, an imaginative commercialization is the 'keep walking' project, steps that move us on forward. I do believe that changing the name of our journal to Archives of Clinical Neurology and our effort and persistence to enrich it with articles in English, reflects the meaning of keep walking forward. Our first attempt with content in English language to place the journal in PUBMED was not successful, but we will persist, ...keep walking...

This is the last issue of 2023 and contains four articles, the two in English. Koropouli et al provided a brief outline of the roles that B cells exert in Multiple Sclerosis, and highlighted the safety and efficacy of B cell-targeting therapies in Multiple Sclerosis, along with practical recommendations regarding the use of B cell-targeting therapies in different MS subtypes.

In the second narrative review, Keramida et al, summarized the existing literature focusing on the clinico-radiological characteristics and diagnostic criteria of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD), along with a brief information of the current therapeutics of the disease. Additionally, the authors reported characteristic examples of NMOSD cases from their clinical experience focusing on the diagnostic approach to the disease.

The third review from Amaslidou and colleagues on psychological impact of Multiple Sclerosis, focuses on the impact of the disease to the people with MS, as well as to the family, from the psychological point of view. As all, well described in the article, negative emotions intrude to the everyday life, affecting the persons directly, relationships, activities and psychosocial adaptation, neurologists should be aware and refer the patient to a mental health specialist.

The fourth article is an interesting case report from a Historical Hospital of Athens. The authors presented a Restless Legs Syndrome of unclear etiology, and they concluded that rarely the syndrome may be caused by a stroke affecting subcortical structures.

At the end of the year, I appeal to all Greek Neurologists at home and abroad, to submit enough articles mainly in English. Having a sufficient content in English the journal's probability of inclusion in PUBMED will be much higher. Colleagues and friends, just keep walking....

Sotirios Giannopoulos, MD, PhD,

National & Kapodistrian University of Athens

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. Μπονάκας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
8. Μ. Παπαδοπούλου (Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής)
9. Χ. Πιπερίδου (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
10. Ε. Σταμπουλής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
11. Δ. Τσίπτσιος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
12. Ε. Χρόνη (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)

Ανοια

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

Επιδημία

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

Κεφαλαλγία

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

Ιστορία της Νευρολογίας

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

Επεμβατική Νευρολογία

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

Κινητικές Διαταραχές

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

Νευρογενετική

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

Νευροανοσολογία

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

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

Νευροεντατική

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

Εκπαίδευση στη Νευρολογία

1. Θ. Αβραμίδης (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα)
2. Κ. Βαδικόλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
3. Π. Βαρελίας (Albany Medical College, Albany, USA)
4. Κ. Βουμβουράκης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
5. Ν. Γρηγοριάδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
7. Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
8. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
9. Κ. Κυήλητρίας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
10. Π. Μήτσias (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
11. Ι. Μυλωνάς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
12. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
13. Λ. Στεφανής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
14. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
15. Γ. Χατζηγεωργίου (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

Νευρομυϊκές διαταραχές

1. C. McDermott (University of Sheffield, UK)
2. Θ. Αβραμίδης (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα)
3. Π. Δαβάκη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
4. Θ. Ζαμπέλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
5. Β. Ζούβελου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
6. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
7. Ι. Μαυρομάτης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
8. Γ. Παπαδήμας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
9. Α. Παπαδημητρίου (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
10. Δ. Παρίσις (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
11. Ε. Σταμπουλής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
12. Ν. Τάσκος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

Νευρο-ογκολογία

1. Α. Κυρίτσος (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα)

Νευρο-οφθαλμολογία

1. Ε. Αναγνώστου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
2. Ι. Ευδοκίμίδης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
3. Ι. Ηλιόπουλος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

Νευροψυχολογία – Νευροψυχιατρική

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

Νευροακτινολογία και Νευροεπερχογραφία

1. Μ. Rubiera (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
2. Μ. Rubin (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
3. Ν. Αρτέμης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Κ. Βαδικόλιας (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. Κόλλιας (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
11. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
12. Β. Λιούτας (Harvard University, Boston, USA)
13. Π. Μήτσιας (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
14. Μ. Πολίτης (University of Exeter, UK)
15. Θ. Τέγος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
16. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
17. Α. Χαριτάνη-Κουρίδου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

Πόνος

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

Ιατρική του Ύπνου

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

Διεθνής Εκπροσώπηση

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

Editorial Board

Editors In Chief

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

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

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

Associate Editors

Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)

Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)

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

Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)

Editorial Board:

Autonomic Nervous System

1. Chroni E (University of Patras, Patras, Greece)
2. Delamont R (King's College, London, UK)
3. Doskas T (Naval Hospital of Athens, Athens, Greece)
4. Stamboulis E (National & Kapodistrian University of Athens, Greece)
5. Struhal W (University of Tulln, Austria)
6. Thomaidis T (Athens, Greece)

Cerebrovascular diseases

1. Alexandrov A (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
2. Artemis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Chang J (MedStar Washington Hospital Center)
4. Ellul J (University of Patras, Patras Greece)
5. Giannopoulos S (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
6. Gimnopoulos K (St Luke Hospital, Thessaloniki, Greece)
7. Goyal N (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
8. Karakostas D (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
9. Karapanayiotides T (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
10. Katsanos A (McMaster University, Hamilton, Canada)
11. Kohrmann M (University of Essen, Essen, Germany)
12. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
13. Lioutas V (Harvard University, Boston, USA)
14. Malhotra K (Allegheny Health Network, Pittsburgh, USA)
15. De Marchis G (University of Basel, Basel, Switzerland)
16. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
17. Rubiera M (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
18. Rubin M (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
19. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
20. Safouris A (Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece)
21. Sandset E (Oslo University Hospital, Oslo, Norway)
22. Sarraj A (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)
23. Schellinger P (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
24. Sharma V (National University Hospital, Singapore)
25. Shoamanesh A (McMaster University, ON, Canada)

26. Spengos K (Hygeia Hospital, Athens, Greece)
27. Steiner T (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)
28. Strbian D (Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland)
29. De Susa D.A. (University of Lisbon, Lisbon, Portugal)
30. Tsigoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
31. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)

Child Neurology

1. Daras B (Harvard University, Boston, USA)
2. Evaggeliou A (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
3. Papavassileiou A (Iaso Children's Hospital, Athens, Greece)
4. Zafiriou D (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

Clinical Neurophysiology

1. Anagnostou E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
2. Bonakis A (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
3. Chroni E (University of Patras, Patras, Greece)
4. Karakis I (Emory University, Atlanta, USA)
5. Kimiskidis V (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
6. Kodounis A (251 Air Force General Hospital, Athens, Greece)
7. Kokotis P (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
8. Papadopoulou M (University of West Attica)
9. Piperidou H (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
10. Stamboulis E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
11. Tsiptsios D (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
12. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Dementia

1. Bouras C (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
2. Ioannidis P (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Kapaki E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
4. Paraskevas G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
5. Skarmeas N (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
6. Tsolaki M (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

Epilepsy

1. Agathonikou A (KAT Attica General Hospital, Greece)
2. Arzimanoglou A (University Hospital of Lyon, Lyon, France)
3. Karakis I (Emory University, Atlanta, USA)
4. Kimiskidis V (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
5. Koutroumanidis Michalis (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom)
6. Piperidou H (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
7. Polychronopoulos P (University of Patras, Patras Greece)
8. Reuber M (University of Sheffield, UK)
9. Terzoudi A (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)

Headache and pain

1. Arvaniti C (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
2. Avramidis T (Red Cross Hospital, Athens, Greece)
3. Gimnopoulos K (St Luke Hospital, Thessaloniki, Greece)
4. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
5. Mitsikostas DD (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
6. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
7. Vikelis M (Athens, Greece)

History of Neurology

1. Karavatos A (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Triarchou L (University of Macedonia, Thessaloniki, Greece)

Interventional Neurology

1. Goyal N (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
2. Safouris A (Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece)
3. Sarraj A (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)

Movement Disorders

1. Arnaoutoglou M (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Bostantjopoulou S (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Kefalopoulou Z-M (University of Patras, Greece)
4. Konitsiotis S (University of Ioannina, Greece)
5. Politis M (University of Exeter, UK)
6. Stamelou M (University of Marburg, Germany)
7. Stefanis L (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)

Neurogenetics

1. Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)
2. Hadjigeorgiou GM (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
3. Kleopa K (Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Cyprus)
4. Koutsis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
5. Monos DS (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA)
6. Xiromerisiou G (University of Thessaly, Larissa, Greece)

Neuroimmunology

1. Boziki M (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)
3. Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
4. Doskas T (Naval Hospital of Athens, Athens, Greece)
5. Evaggelopoulou E-M (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
6. Gold R (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
7. Grigoriadis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
8. Hadjigeorgiou GM (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
9. Hadjivassiliou M (University of Sheffield, UK)
10. Iliopoulos I (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
11. Kappos L (University of Basel, Basel, Switzerland)
12. Kilidireas K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
13. Monos DS (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA)
14. Papathanassopoulos P (University of Patras, Patras, Greece)

15. Tzartos J (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
16. Voumvourakis K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)

Neurointensive care

1. Dimitriadis K (Ludwig-Maximilians University Munich, Germany)
2. Chang J (MedStar Washington Hospital Center)
3. Kazis D (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
4. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
5. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
6. Steiner T (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)
7. Varelas P (Albany Medical College, Albany, USA)

Neurology Education

1. Avramidis T (Red Cross Hospital, Athens, Greece)
2. Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)
3. Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
4. Grigoriadis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
5. Hadjigeorgiou GM (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
6. Kilidireas K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
7. Milonas I (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
8. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
9. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
10. Stefanis L (National & Kapodistrian University of Athens, Greece)
11. Tsigoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
12. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
13. Varelas P (Albany Medical College, Albany, USA)
14. Voumvourakis K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
15. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Neuromuscular disorders

1. Avramidis T (Red Cross Hospital, Athens, Greece)
2. Chroni E (University of Patras, Patras, Greece)
3. Davaki P (National & Kapodistrian University of Athens, Greece)
4. McDermott C. (University of Sheffield, UK)
5. Mavromatis I (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
6. Papadimas G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
7. Papadimitriou A (University of Thessaly, Larissa, Greece)
8. Parissis D (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
9. Stamboulis E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
10. Taskos N (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
11. Zouvelou V (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
12. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Neurooncology

1. Kyritsis A (University of Ioannina, Ioannina, Greece)

Neuro-ophthalmology

1. Anagnostou E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
2. Evdokimidis I (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
3. Iliopoulos I (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)

Neuropsychology - Neuropsychiatry

1. Bakirtzis C (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Bouras C (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
3. Delatolas G (Universite Paris Descartes, Paris, France)
4. Kapaki E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
5. Karavatos A (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
6. Rombakis N (Mounti Sinai, New York, USA)
7. Siggelakis M (Papageorgiou, General Hospital of Thessaloniki, Greece)

Neuroradiology and neurosonology

1. Artemis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Charitanti-Kouridou A (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Giannopoulos S ((National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
4. Iliopoulos I (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
5. Karapanayiotides T (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
6. Katsanos A (McMaster University, Hamilton, Canada)
7. Kollias S (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
8. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
9. Lioutas V (Harvard University, Boston, USA)
10. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
11. Politis M (University of Exeter, UK)
12. Rubiera M (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
13. Rubin M (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
14. Tegos T (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
15. Tsvigoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
16. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
17. Vlaikidis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

Pain

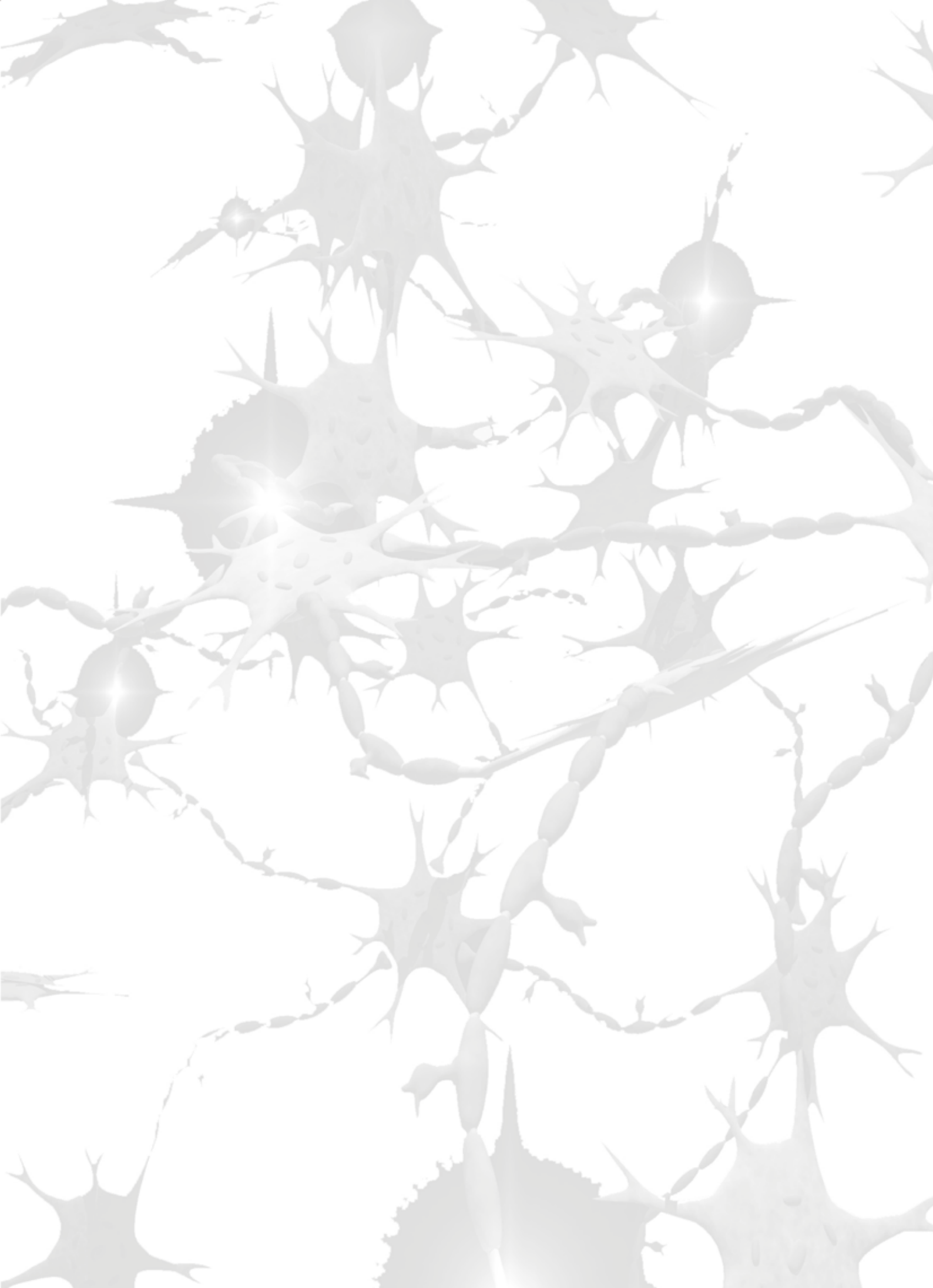
1. Paladini A. (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G. (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Sleep Medicine

1. Bargiotas P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
2. Bonakis A (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
3. Terzoudi A (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
4. Vgontzas A (University of Crete, Heraklion, Greece)

International Representation

1. Katsanos A (McMaster University, Hamilton, Canada)
2. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)



δραστηριότητες
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

B LYMPHOCYTE-TARGETING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS: A NARRATIVE REVIEW

Eleftheria Koropouli, MD¹, John Tzartos, MD¹, Dimitrios Tzanetakos, MD¹, Dimitrios Kitsos, MD¹, Maria Chondrogianni, MD¹, Anna Keramida, MD¹, Vasileios Giannopoulos, MD^{1,2}, Maria Maili, MD¹, Konstantinos Melanis, MD¹, Maria-Ioanna Stefanou, MD¹, Sotirios Giannopoulos, MD¹, Georgios Tsvigoulis MD¹

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

²Department of Physical Therapy, University of West Attica, Athens, Greece

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system mediated by aberrant activation of the immune system. This leads to inflammatory and degenerative processes that cause both discrete relapses and chronic progression and are mediated by T and B lymphocytes and microglial cells. B lymphocytes have emerged as critical regulators of both relapsing and progressive forms of MS and their targeting has proven to be highly effective for active disease (relapsing MS and primary active MS). Therapies that target B lymphocytes include compounds directed against the B cell surface protein cluster of differentiation 20 (CD20), which have been approved for the treatment of MS, and compounds directed against the intracellular signaling effector Bruton's tyrosine kinase (BTK) that are currently under evaluation in randomized-controlled clinical trials. These agents are deemed to target both relapse-associated and progression-associated inflammatory pathways, albeit their efficacy in halting disease progression needs to be further evaluated. The current narrative review provides a brief outline of the roles that B cells exert in MS and highlights the safety and efficacy of B cell-targeting therapies in MS. We also provide practical recommendations regarding the use of B cell-targeting therapies in different MS subtypes.

Key Words: Multiple sclerosis, lymphocytes, B cells, monoclonal antibodies, Bruton's tyrosine kinase inhibitors

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΤΑ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Ελευθερία Κοροπούλη¹, Ιωάννης Τζάρτος¹, Δημήτριος Τζανετάκος¹, Δημήτριος Κίτσος¹, Μαρία Χονδρογιάννη¹, Άννα Κεραμιδά¹, Βασίλειος Γιαννόπουλος^{1,2}, Μαρία Μαΐλη, Κωνσταντίνος Μελιάνης¹, Μαρία-Ιωάννα Στεφάνου, Σωτήριος Γιαννόπουλος¹, Γεώργιος Τσιβγούλης¹

¹ Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Σχολή Ιατρικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα, Ελλάδα

² Τμήμα Φυσιοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος με έκτοπη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό οδηγεί σε φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές διεργασίες που προκαλούν υποτροπές της νόσου και προοδευτικότητα και διαμεσοληβούνται από τα Τ και τα Β λεμφοκύτταρα και τα μικρογλοιακά κύτταρα. Τα Β λεμφοκύτταρα έχουν αναδειχθεί ως κεντρικοί ρυθμιστές τόσο των υποτροπιαζόντων όσο και των προοδευτικών μορφών της νόσου και η στόχευσή τους έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική για την πολλαπλή σκλήρυνση με ενεργότητα (υποτροπιάζουσα ΠΣ & πρωτοπαθώς προϊούσα ΠΣ με ενεργότητα). Οι θεραπείες που στοχεύουν τα Β λεμφοκύτταρα περιλαμβάνουν τους παράγοντες που στρέφονται έναντι του κυτταρικού αντιγόνου επιφανείας των Β λεμφοκυττάρων CD20, οι οποίοι έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης, και παράγοντες που στρέφονται εναντίον της τυροσινικής κινάσης του Bruton που βρίσκονται στο στάδιο αξιολόγησης σε κλινικές μελέτες. Οι παράγοντες αυτοί φαίνεται ότι στοχεύουν τόσο τις φλεγμονώδεις διεργασίες που σχετίζονται με τις υποτροπές όσο και τις φλεγμονώδεις διεργασίες που σχετίζονται με την προοδευτικότητα της νόσου, αν και η αποτελεσματικότητά τους στις προοδευτικές μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης χρειάζεται να εκτιμηθεί περαιτέρω.

ρω. Η παρούσα ανασκόπηση παρέχει μία σύντομη αναφορά στο ρόλο που παίζουν τα Β λεμφοκύτταρα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση καθώς και στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των θεραπειών που στοχεύουν τα Β λεμφοκύτταρα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση. Επίσης αναφέρονται πρακτικές συστάσεις για τη χρήση των παραγόντων που στοχεύουν τα Β λεμφοκύτταρα σε διάφορες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης.

Λέξεις Ευρετηρίου: Πολλαπλή σκλήρυνση, λεμφοκύτταρα, Β κύτταρα, μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system (CNS) characterized by demyelination and neuronal degeneration. It can follow various patterns of CNS inflammation in space and in time affecting multiple brain and spinal cord regions. MS may present with a relapsing-remitting course (RRMS) or present either at the beginning or later in its course with clinical and/or imaging signs of constant progression, adopting a primary progressive phenotype (PPMS), a secondary progressive phenotype (SPMS) or a progressive relapsing phenotype (PRMS). Inflammation in MS, originally thought of to be driven primarily by T cells, has been shown to be mediated also by B lymphocytes (also known as B cells) and cells of the innate immunity including microglia, which are the CNS-resident macrophages. In particular, B lymphocytes have emerged as central regulators of the immune processes that lead to the emergence and perpetuation of inflammation in MS and mediate a large part of inflammatory injury in the CNS of MS-affected individuals¹. Of note, B cells is the hallmark cellular constituent of ectopic lymphoid follicles seen mostly in progressive MS². MS-associated immune activation causes the acute focal inflammatory lesions that underlie disease relapses resulting in relapse-associated worsening (RAW), and constant chronic inflammation that leads to

a slowly progressive course with subsequent signs of neurodegeneration causing loss of neural tissue, disability accumulation and progression independent of relapse activity (PIRA)³. The latter is reflected in the significant brain volume decrease observed in MS patients suffering from the disease for several years⁴, attributed to axonal damage and neuron death⁵. Whether inflammatory and degenerative mechanisms intersect and the mechanisms by which they do so remain for the most part unknown.

The course of MS reflects the entire disease complexity that includes relapses resulting from focal inflammatory lesions, chronic inflammation in distinct CNS compartments, inflammation-mediated neural degeneration, primary degenerative processes as well as processes of neuronal repair and remyelination⁶⁻⁸ (Table 1). In this narrative review, we highlight the roles of B lymphocytes in both inflammatory and degenerative pathways activated in MS and discuss the current B cell-targeting therapies in MS including the approved anti-CD20 monoclonal antibodies, directed against the cluster of differentiation 20 (CD20), and the currently evaluated in randomized-controlled clinical trials (RCTs) Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors. We also provide a summary of the effects of these compounds on MS-associated neuroinflammation and neurodegeneration. Finally, we also provide practical recommendations regarding the use of B cell-targeting therapies in different MS subtypes.

Table 1. Cellular processes in the course of Multiple Sclerosis. The course of multiple sclerosis is characterized of discrete relapses due to focal inflammatory lesions visualized with magnetic resonance imaging, long-standing slowly progressive inflammation that leads to degeneration in the absence of detectable focal lesions, inflammation-independent degeneration and sparse remyelination consisting of thin incomplete myelin sheaths surrounding degenerating axons. These processes are differentially activated in time and in space in the course of MS.

Cellular processes in the course of Multiple Sclerosis and their anatomical correlates	
Relapses (inflammation-mediated)	Acute focal inflammatory lesions
Inflammation-mediated progression	Compartmentalized CNS inflammation Slowly expanding lesions
Neurodegeneration-mediated progression	Loss of CNS volume (brain and spinal cord atrophy)
Remyelination	Oligodendrocyte clusters around lesions Thin/incomplete myelin sheaths

Functions and areas of residency of B cells in multiple sclerosis

B lymphocytes, the mediators of humoral adaptive immunity, and their differentiated counterparts plasma cells that produce antibodies directed against select antigens, constitute a significant part of anatomical MS lesions and pursue a lot of immune responses aberrantly activated in MS. B lymphocytes have been postulated to drive inflammation in MS, possibly in antibody-dependent and antibody-independent mechanisms⁹. The latter comprise antigen presentation to and activation of T cells as well as release of inflammatory mediators including cytokines, chemokines and cytotoxic factors that lead to inflammation-dependent and inflammation-independent injury that may be culminated in cell death of neuronal and non-neuronal cells^{10,11}. There is apparently a reciprocal interaction between B cells and T cells in MS in that T cells enhance the clustering and function of B cells at niches of inflammation within the CNS¹². Of note, B cells that reside in the CNS of MS-affected individuals have altered molecular identity compared to B cells in non-diseased individuals. In particular, they may carry hypermutations and synthesize antibodies with their constituent domains rearranged¹³. The main roles of B lymphocytes in immune diseases, which may also apply in the CNS of MS-affected individuals, are summarized in Table 2.

B cell localization in the CNS of patients suffering from MS is important for understanding the exact roles that these cells play in the pathogenesis of the disease. B cells infiltrate the meninges and form aggregates arranged in a follicular pattern. These B cell aggregates are known as B cell follicles and localize in the vicinity of active inflammatory lesions. They are thought to play important roles in the induction and maintenance of inflammation within the adjacent cortical tissue, specifically in cases with SPMS but not in PPMS¹⁴, in accordance with the role of such ectopic lymphoid clusters in other chronic inflammatory diseases¹⁵. CD20+ B cells have also been detected in white matter perivascular spaces, suggesting that these regions serve as areas of active ongoing inflammation. Moreover, cerebrospinal fluid contains B cells and plasma cells which contribute to the intrathecal synthesis of antibodies¹². Therefore, it has been hypothesized that B cells exert both local effects by acting in clusters at juxtacortical compartments and systemic effects by secreting circulating antibodies and/or by being disseminated throughout the CNS by means of CSF⁹. These observations have expanded our view of the role of B lymphocytes in CNS inflammatory disorders and have revived the interest for targeting B cell-dependent pathways in MS.

Table 2. Known roles of B-cells in autoimmune diseases that may apply in Multiple Sclerosis (MS) pathogenesis. The various roles of B lymphocytes, presented at the top part of the table, reflect their complex contribution in MS pathophysiology. The localization areas of B cells, presented at the bottom part of the table, point to their role in regulating disease activity.

B cell functions that may apply in Multiple Sclerosis
Antigen presentation
Activation of T lymphocytes
Antibody production
Secretion of inflammatory mediators
Secretion of cytotoxic factors and induction of cell death
Host cells for demyelination-inducing viruses
B cell localization in Multiple Sclerosis
Meningeal lymphoid follicles
Perivascular spaces (mostly periventricular)
Active lesions
Slowly expanding lesions
Cerebrospinal fluid

Therapies directed against B lymphocytes in multiple sclerosis

Therapies that target and deplete B lymphocytes in multiple sclerosis include anti-CD20 monoclonal antibodies and Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors.

Anti-CD20 monoclonal antibodies

CD20 is a transmembrane protein expressed in a selective pattern on the cell surface of B lymphocytes. Monoclonal antibodies directed against CD20 have been developed as potent and selective inhibitors of CD20-expressing B lymphocytes and are thereafter referred to as anti-CD20 monoclonal antibodies. Four anti-CD20 monoclonal antibodies, Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab and Ublituximab are currently in use in MS, and are directed against adjacent or partially overlapping epitopes on CD20 extracellular domains^{16,17} (Table 3).

General considerations:

The administration of anti-CD20 monoclonal antibodies has been associated with infusion-related reactions (short-term effects) and with long-term

effects that include infections, malignant disease activation and potential teratogenic effects in pregnant women [rituximab: US Food and Drug Administration (FDA) pregnancy category: C; ocrelizumab: US FDA pregnancy category: Not assigned; ofatumumab: US FDA pregnancy category: Not assigned; Ublituximab: US FDA pregnancy category: Not assigned]. Therefore, prior to the initiation of treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody, screening for active infections, screening for active malignant disease, sufficient vaccination for select pathogens and pregnancy programming in women of child-bearing age is recommended. Infectious diseases routinely screened include hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection and tuberculosis. Contraindications for the administration of this class of drugs include life-threatening infusion-related reaction and active HBV infection.

Vaccination against common pathogens is strongly recommended and completed prior to treatment. All immunizations should be performed according to the immunization guidelines, at least 4 weeks for live and live-attenuated vaccines and at least 2 weeks for non-live vaccines, before the initiation of treatment. Screening for malignant diseases is guided by patient's history and age and may include

Table 3. Anti-CD20 monoclonal antibodies in different forms of multiple sclerosis. Anti-CD20 monoclonal antibodies (Anti-CD20 mAb) with efficacy against different forms of MS are presented with respect to their composition, route of administration, administration scheme and forms of MS for which they have a formal approval based on randomized-controlled clinical trials (Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab) or they have proven efficacy without approval (Rituximab, off-label use). Abbreviations: RMS, relapsing multiple sclerosis; PPMS, primary progressive multiple sclerosis; SPMS, secondary progressive multiple sclerosis; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis.

Anti-CD20 mAb	mAb composition	Administration route	Administration scheme	Use in Multiple Sclerosis types
Rituximab	Chimeric	Intravenous infusion	4 weekly infusions; subsequently every 6 months	PPMS with activity SPMS
Ocrelizumab	Humanized	Intravenous infusion	2 initial doses, 300 mg each, with a 2-week interval; subsequently, 600 mg every 6 months	RMS PPMS with activity
Ofatumumab	Human (100%)	Subcutaneously	3 initial doses, 20 mg each, at weeks 0, 1, 2; subsequently monthly (starting at week 4)	RMS with active disease
Ublituximab	Chimeric, glycoengineered	Intravenous infusion	2 initial doses: 1 st , 150 mg; 2 nd , 450 mg; subsequently 450 mg every 6 months	RMS: RRMS, active SPMS

routine or more rigorous diagnostic approaches. Active infections and active malignant diseases are contraindications for initiating treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. Nevertheless, if successfully treated, such conditions do not prevent the patient from receiving anti-CD20 therapy at a later time point. To minimize the risk of short-term reactions related to the infusion of rituximab, ocrelizumab and ublituximab special precautions are taken with administration of preparative medications including corticosteroids, antihistamines and paracetamol. However, this premedication scheme does not rule out the possibility of allergy and the need for a close follow-up of the patient during and shortly after infusion. Anti-CD20 antibodies should be administered under the supervision of an experienced physician or nurse, and at a health center where resuscitation facilities are readily available.

Of particular importance is the alertness for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in patients who present with a rapid and severe deterioration, given that PML associated with anti-CD20 antibodies has been reported in isolated cases¹⁸.

The four available anti-CD20 monoclonal antibodies are briefly presented below:

Rituximab:

It is a mouse/human chimeric IgG1 antibody directed against the CD20 transmembrane protein expressed on B cell surface. Rituximab has been approved for autoimmune disorders including rheumatoid arthritis. Rituximab has shown efficacy in the treatment of RRMS in phase II RCTs^{19,20}, and it has been used for years as an off-label therapy for MS in particular for cases refractory to other MS treatments or in MS patients with concomitant systemic autoimmune disorders²¹.

Administration: It is administered in 4 weekly intravenous infusions at a dose of 375 mg/m² of body surface area each, and thereafter every 6 months.

Side-effects: The most common are infusion-related reactions and infections.

Contraindications: Life-threatening hypersensitivity, active infection, severely immunocompromised state.

Ocrelizumab

It is a humanized IgG1 monoclonal antibody directed against CD20+ B cells. It has been approved by FDA and EMA for adult patients with RMS and active PPMS according to the results of OPERA I/II and ORATORIO trials, respectively^{22,23}.

Administration: It is administered by intravenous infusion. The initial dose is 600 mg administered as two separate infusions, 300 mg each, with a

2-week interval. Subsequent doses, 600 mg each, are administered every 6 months, with the first one of these being administered 6 months after the first initial dose.

Side-effects: The most common are infusion-related reactions and infections.

Contraindications: Life-threatening hypersensitivity, active infection, severe immunocompromise, active malignancy.

Ofatumumab

It is a 100% human IgG1 antibody directed against CD20 and subsequently against CD20-expressing B lymphocytes. It has been approved by FDA and EMA for use in adult patients with relapsing forms of MS, including RRMS or a secondary progressive course with disease activity, based on the results of the ASCLEPIOS I and II trials²⁴.

Administration: It is administered by subcutaneous injection containing 20 mg of ofatumumab at weeks 0, 1 and 2, and thereafter monthly starting at week 4. The first dose should be administered under the care of a physician or specialized nurse. Subsequent doses can be self-administered at home.

Side-effects: The most common are local and systemic reactions associated with the infusion and infections.

Contraindications: Life-threatening hypersensitivity, active hepatitis B infection.

Ublituximab

It is a glycoengineered chimeric monoclonal antibody directed against the CD20 transmembrane protein expressed on B lymphocytes. It has been approved by the Food and Drug Administration (FDA, USA) and the European Medicines Agency (EMA, EU) for use in adult patients with relapsing forms of MS, including RRMS and SPMS with activity, based on the results of ULTIMATE I/II trials^{25,26}.

Administration: It is administered by intravenous infusion. The administration scheme of ublituximab includes two initial doses and subsequently, one dose every six months (two infusions per year), as follows: first infusion, 150 mg IV over 4 hours; second infusion, 2 weeks after the first infusion, 450 mg IV over 1 hour; subsequent infusions (starting 6 months after the first infusion), 450 mg IV every 24 weeks (6 months) over 1 hour.

Side-effects: The most common are infusion-associated reactions and infections.

Contraindications: Active hepatitis B infection, life-threatening infusion reaction.

Bruton's tyrosine kinase inhibitors

Bruton's tyrosine kinase (BTK) is expressed in B

lymphocytes and constitutes an integral component of B cell receptor signaling playing important roles in regulating the survival, proliferation, maturation and function of B lymphocytes. It is also required for the proper function of microglia²⁷. BTK inhibition disrupts B cell receptor signaling pathways critical to B lymphocyte survival and function and leads to B cell dysfunction and ultimately apoptosis²⁸. Owing to their ability to target B lymphocytes, BTK inhibitors are being tested for their efficacy in a variety of B cell disorders including MS. In MS, BTK inhibitors are being tested both with respect to their ability to prevent relapses and with respect to their effectiveness in halting disease progression independent of relapses. BTK inhibitors have a low molecular weight that allows them to pass the blood-brain barrier and enter the CNS. As such, their therapeutic potential may extend beyond reducing relapses to halting disease progression seen particularly in progressive MS^{29,30}. There are currently five BTK inhibitors, Evobrutinib, Tolebrutinib, Remibrutinib, Orelabrutinib and Fenebrutinib, which are being evaluated for their efficacy in relapsing MS (RMS) including relapsing remitting and progressive MS with activity.

Different members of the BTK inhibitor family differ in their affinity to bind and inhibit BTK, their pharmacokinetics, their ability to cross the blood-brain barrier and their risk to provoke side-effects related to their on- and/or off-target effects (Table

4). However, it seems that all BTK inhibitors may cause derangements in liver function tests, which although asymptomatic and reversible, have raised serious concerns about their safety and are the cause of placing a partial or complete hold in some of the ongoing randomized-controlled clinical trials preventing them from recruiting more patients. Whether there are predisposing factors for the development of this side effect is currently under study.

When to target B lymphocytes in multiple sclerosis

MS displays multi-level heterogeneity that results from the variability of affected areas of the CNS, the pathophysiology of lesions among different patients and in the same patient, the temporal course (rate of progression, sequence of relapses) and the response to treatment⁷. There are apparently differential contributions of immune system components in different subsets of patients, as proven by the higher or lower efficacy of the same MS medications in patients with seemingly the same MS course. The landscape of MS therapeutics is further complicated by comorbidities and the side effects of the medications that affect the selection of the most appropriate drug. These factors make evident the need for personalized therapeutic approaches, which may now become at least to some extent feasible

Table 4. Bruton’s tyrosine kinase inhibitors currently under evaluation in multiple sclerosis. Five Bruton’s tyrosine kinase inhibitors are being evaluated in phase III randomized-controlled clinical trials for their efficacy and safety in relapsing MS. Please note that results from the EVOLUTION clinical trials showed evobrutinib did not meet its primary endpoint of annualized relapse rate for up to 156 weeks compared to oral teriflunomide in both studies. <https://www.merckgroup.com/en/news/evobrutinib-phase-III.html>

BTK inhibitor	Binding	MS subtypes in clinical trials TRIAL NAME	Phase	Administration route	Company
Evobrutinib	Covalent, irreversible	Relapsing MS EVOLUTION	III	Oral	Merck
Tolebrutinib	Covalent, irreversible	RRMS GEMINI I, II Relapsing SPMS HERCULES PPMS PERSEUS	III III III	Oral	Sanofi-Genzyme
Orelabrutinib	Covalent, irreversible	RRMS	II	Oral	InnoCare Pharma
Remibrutinib	Covalent, irreversible	Relapsing MS (RRMS, active SPMS) REMODEL I, II	III	Oral	Novartis
Fenebrutinib	Non-covalent, reversible	Relapsing MS FENhance, FENhance 2 PPMS FENTrepid	III III	Oral	Genentech

thanks to the growing list of available MS drugs. At present, MS medications for individual patients may be selected by certain experienced MS physicians based on the clinical course and the lesions visualized in MRI of the CNS, as well as on the therapeutic criterion as evident by the response of the patient to previous immune treatments (e.g. plasmapheresis, corticosteroids). Given this complexity and our inability to dissect the exact roles that B lymphocytes play in individual MS patients, the clinical course of MS is probably the most important criterion in making a decision as to which medication is the most appropriate for individual patients. Based on available evidence¹⁶, we suggest some clinical scenarios in MS where B cell-depleting therapies may be considered:

- Progressive MS, including primary progressive MS, secondary progressive MS, and progressive relapsing MS.
- RRMS with high disease activity that does not respond to other potent agents (e.g. Natalizumab).
- Refractory or recurrent optic neuritis, in particular if it has sufficiently responded to plasmapheresis.
- Overlapping syndromes characterized by the co-occurrence of multiple sclerosis with a systemic autoimmune disorder, such as Sjögren syndrome, rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus (off-label use).
- CNS demyelination as a result of a systemic autoimmune disease (off-label use).

Effects of B cell-targeting therapies on multiple sclerosis-associated neuroinflammatory and neurodegenerative pathways

MS leads to progressive disability by distinct relapses resulting from new focal CNS lesions and by slow progressive worsening resulting from chronic inflammation in distinct CNS compartments that is complicated by concurrent degenerative processes^{3,6}. The slowly progressive pathways that lead to insidious cumulative disability in MS have been thus far difficult to hamper because of lack of effectiveness of the available therapeutic compounds on the molecular and cellular substrates of these processes³¹. This section focuses on the cellular and molecular evidence for the effects of B cell-depleting therapies in MS signaling pathways and/or on MS-related pathology.

Anti-CD20 monoclonal antibodies may disrupt B cell clusters localized at the meninges in SPMS³². Further, BTK inhibitors, as potent B cell modulators, may have the potential to halt disease progression through their robust effects on multiple stages of B cell cycle and function²⁹. Indeed, BTK inhibition has been shown to downregulate B cell-dependent

immune responses³³ and recent evidence demonstrates high efficacy of investigational BTK inhibitors in halting MS progression in a mouse model of SPMS³⁴, suggesting an effect of these compounds in disease-associated inflammation and progressive degeneration. However, the mechanisms by which they exert such effects are not completely understood given that B cell-depleting therapies may not affect the formation of ectopic lymphoid follicles, which are thought to be critical for inflammation maintenance and additive disability in progressive MS³⁵. In consistency with preclinical data, RCTs have provided preliminary evidence regarding the efficacy of BTK inhibitors in relapsing MS.^{36,37} However, it should be noted that results from the EVOLUTION clinical trials showed evobrutinib did not meet its primary endpoint of annualized relapse rate for up to 156 weeks compared to oral teriflunomide in both studies³⁸.

Conclusions

B cells, the cellular substrate of humoral adaptive immunity, reside in multiple areas of the MS-affected CNS including the CSF and various areas of the parenchyma. Their broad localization pattern reflects their multifaceted roles in inducing and maintaining MS-related pathology by the exertion of local and systemic effects resulting in activation of a multitude of immune signaling mediators and effectors. In particular, their detection in areas of rapidly progressive and slowly progressive inflammatory lesions points toward a role of these cells in both relapsing and progressive forms of MS.

In support of the central regulatory role of B cells in MS, B cell-targeting or depleting drugs have emerged as powerful tools for various forms of MS including refractory RRMS, progressive MS or overlapping syndromes of MS with a systemic autoimmune disorder. After the advent and establishment of efficacy of the first anti-CD20 monoclonal antibodies, there is an ever-growing list of compounds that deplete B cells and/or abrogate their function and are highly effective in RCTs or have already been approved for active MS. This has demonstrated that even if B cells are not the only players in MS signaling cascades, they apparently constitute the cornerstone of inflammation-mediated injury that occurs in MS.

B cell-targeting therapies are currently being expanded by the advent of the new anti-CD20 monoclonal antibodies Ofatumumab and Ublituximab and the currently tested in clinical trials BTK inhibitors. Halting the relentlessly progressive course of MS reflected in brain and spinal cord atrophy observed in chronic MS-affected individuals remains a challenge and is a parameter for success for the new drugs being added in the armamentarium of MS thera-

peutics. Of note, BTK inhibitors have broader effects on the immune system by affecting both adaptive and innate immunity, which raises promise for progressive MS types that have been difficult to treat. The efficacy of the new B cell-targeting therapies in slowing down MS-associated neurodegeneration requires a long-term follow-up after treatment initiation, with more sophisticated biochemical and/or imaging approaches of the CNS (volume loss quantification of the entire brain, spinal cord or select CNS structures, markers of neurodegeneration) that will allow the in vivo study of the effects of these drugs on MS-related degenerative processes.

References

- [1] Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. 2021;89(1):13-23. doi:10.1002/ana.25927
- [2] Bell L, Lenhart A, Rosenwald A, Monoranu CM, Berberich-Siebel F. Lymphoid Aggregates in the CNS of Progressive Multiple Sclerosis Patients Lack Regulatory T Cells. *Front Immunol*. 2020;10(January):1-18. doi:10.3389/fimmu.2019.03090
- [3] Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022;145(9):3147-3161. doi:10.1093/brain/awac016
- [4] De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010;74(23):1868-1876. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e24136
- [5] Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338(5):278-285. doi:10.1056/nejm199801293380502
- [6] Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS.' *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15(X):1-18. doi:10.1177/17562864211066751
- [7] Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47(6):707-717. doi:10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::AID-ANA3>3.0.CO;2-Q
- [8] Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain*. 1999;122(12):2279-2295. doi:10.1093/brain/122.12.2279
- [9] Cencioni MT, Mattoscio M, Magliozzi R, Bar-Or A, Muraro PA. B cells in multiple sclerosis — from targeted depletion to immune reconstitution therapies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(7):399-414. doi:10.1038/s41582-021-00498-5
- [10] Wang J, Jelcic I, Mühlenbruch L, et al. HLA-DR15 Molecules Jointly Shape an Autoreactive T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. *Cell*. 2020;183(5):1264-1281.e20. doi:10.1016/j.cell.2020.09.054
- [11] Duddy M, Niino M, Adatia F, et al. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol*. 2007;178(10):6092-6099. doi:10.4049/jimmunol.178.10.6092
- [12] Schafflick D, Xu CA, Hartlehnert M, et al. Integrated single cell analysis of blood and cerebrospinal fluid leukocytes in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2020;11(1):1-14. doi:10.1038/s41467-019-14118-w
- [13] Ramesh A, Schubert RD, Greenfield AL, et al. A pathogenic and clonally expanded B cell transcriptome in active multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(37):22932-22943. doi:10.1073/pnas.2008523117
- [14] Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007;130(4):1089-1104. doi:10.1093/brain/awm038
- [15] Aloisi F, Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(3):205-217. doi:10.1038/nri1786
- [16] Graf J, Mares J, Barnett M, et al. Targeting B Cells to Modify MS, NMOSD, and MOGAD: Part 1. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2021;8(1):1-11. doi:10.1212/NXI.0000000000000918
- [17] Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol*. 2022;269(3):1316-1334. doi:10.1007/s00415-021-10744-x
- [18] Patel A, Sul J, Gordon ML, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient with Progressive Multiple Sclerosis Treated with Ocrelizumab Monotherapy. *JAMA Neurol*. 2021;78(6):736-740. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0627
- [19] Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;87(20):2074-2081. doi:10.1212/WNL.0000000000003331
- [20] Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*.

- 2008;358(7):676-688. doi:10.1056/nejmoa0706383
- [21] Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. 2022;269(1):159-183. doi:10.1007/s00415-020-10362-z
- [22] Riederer F. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *J fur Neurol Neurochir und Psychiatr*. 2017;18(1):30-31. doi:10.1056/nejmoa1606468
- [23] Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-234. doi:10.1056/nejmoa1601277
- [24] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557. doi:10.1056/nejmoa1917246
- [25] Steinman L, Fox E, Hartung H-P, et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):704-714. doi:10.1056/nejmoa2201904
- [26] Lee A. Ublituximab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(5):455-459. doi:10.1007/s40265-023-01854-z
- [27] Shinnars NP, Carlesso G, Castro I, et al. Bruton's tyrosine kinase mediates NF- κ B activation and B cell survival by B cell-activating factor receptor of the TNF-R family. *J Immunol*. 2007;179(9):6369-6369. doi:10.4049/jimmunol.179.9.6369-a
- [28] Ghosh S, Mohammed Z, Singh I. Bruton's tyrosine kinase drives neuroinflammation and angiogenic behavior in mouse models of stress. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):1-26. doi:10.1186/s12974-021-02322-9
- [29] Geladaris A, Torke S, Weber MS. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in multiple sclerosis: pioneering the path towards treatment of progression? *CNS Drugs*. 2022;36(10):1019-1030. doi:10.1007/s40263-022-00951-z
- [30] Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ, Wiendl H. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(5):289-304. doi:10.1038/s41582-023-00800-7
- [31] Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(12):905-922. doi:10.1038/s41573-019-0035-2
- [32] Roodselaar J, Zhou Y, Leppert D, Hauser AE, Urich E, Anthony DC. Anti-CD20 disrupts meningeal B-cell aggregates in a model of secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2021;8(3):1-10. doi:10.1212/NXI.0000000000000975
- [33] Torke S, Pretzsch R, Häusler D, et al. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase interferes with pathogenic B-cell development in inflammatory CNS demyelinating disease. *Acta Neuropathol*. 2020;140(4):535-548. doi:10.1007/s00401-020-02204-z
- [34] Evonuk KS, Wang S, Mattie J, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition reduces disease severity in a model of secondary progressive autoimmune demyelination. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):1-19. doi:10.1186/s40478-023-01614-w
- [35] Brand RM, Friedrich V, Diddens J, et al. Anti-CD20 Depletes Meningeal B Cells but Does Not Halt the Formation of Meningeal Ectopic Lymphoid Tissue. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2021;8(4):1-10. doi:10.1212/NXI.0000000000001012
- [36] Reich D, Arnold D, Vermersch P, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled trial by Daniel S Reich et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;77(9):729-738. doi:10.1016/j.msard.2023.104850
- [37] Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2406-2417. doi:10.1056/nejmoa1901981
- [38] <https://www.merckgroup.com/en/news/evobrutinib-phase-III.html>

Disclosures

JT and GT report unrestricted grant support from Roche Hellas.

CLINICAL AND NEURORADIOLOGICAL FEATURES IN PATIENTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

Anna Keramida¹, Dimitrios Tzanetakos¹, Michail Papantoniou², Alexandra Akrivaki¹, Evangelia Dimitriadou¹, Vasileios Giannopoulos¹, Dimitrios Kitsos¹, Sotirios Giannopoulos¹, Maria Gryllia², John S. Tzartos¹, Georgios Tsvigoulis¹

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

² Department of Neurology, "Georgios Gennimatas" General Hospital of Athens, Athens, Greece

Abstract

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an autoimmune inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS), characterized by severe clinical involvement of the brain, spinal cord and optic nerves. The diagnostic approach is based on magnetic resonance imaging and testing for antibodies against aquaporin-4 in the serum, categorizing patients as seropositive or seronegative. Due to the uniqueness of the pathogenesis of the disease, specific clinical-imaging patterns usually emerge in NMOSD in comparison with other autoimmune or demyelinating diseases of the CNS. Sufficient knowledge of these characteristics is now deemed necessary for a correct and early diagnosis of the disease, thereby enabling the use of appropriate targeted immunotherapies. In the present narrative review, we summarize the existing literature focusing mainly on the clinico-radiological characteristics and diagnostic criteria of NMOSD patients, with a brief description of the current therapeutics of the disease. We also provide characteristic examples of NMOSD cases from our own clinical experience that focus on the diagnostic approach of the disease based on current neuroimaging and clinical diagnostic criteria.

Key Words: Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD clinical evaluation, Νευροαπεικόνιση NMOSD, NMOSD diagnosis.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Άννα Κεραμίδα¹, Δημήτριος Τζανετάκος¹, Μιχαήλ Παπαντωνίου², Αλεξάνδρα Ακριβάκη¹, Ευαγγελία Δημητριάδου¹, Βασίλειος Γιαννόπουλος¹, Δημήτριος Κίτσος¹, Σωτήριος Γιαννόπουλος¹, Μαρία Γρύλλια², Ιωάννης Σ. Τζάρτος¹, Γεώργιος Τσιβγούλης¹

¹ Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα, Ελλάδα

² Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς», Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η διαταραχή του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD) ανήκει στις αυτοάνοσες φλεγμονώδεις απομυελινωτικές νόσους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), χαρακτηριζόμενη από βαρείες κλινικές προσβολές του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού και των οπτικών νεύρων. Η διαγνωστική προσέγγιση βασίζεται στη μαγνητική τομογραφία και στην αναζήτηση των αντισωμάτων έναντι της ακουαπορίνης-4 στον ορό, κατηγοριοποιώντας έτσι τους ασθενείς σε οροθετικούς ή οροαρνητικούς. Λόγω της μοναδικότητας στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου, συνήθως προκύπτουν συγκεκριμένα ειδικά κλινικο-απεικονιστικά πρότυπα στην NMOSD σε σχέση με άλλα αυτοάνοσα ή απομυελινωτικά νοσήματα του ΚΝΣ. Η επαρκής γνώση αυτών των χαρακτηριστικών κρίνεται πλέον αναγκαία με στόχο τη σωστή και έγκαιρη διάγνωση της νόσου, δίνοντας κατ' επέκταση τη δυνατότητα εφαρμογής καταλληλώς στοχευμένων ανοσοθεραπειών. Στο παρόν άρθρο πραγματοποιείται ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας εστιάζοντας κυρίως στα κλινικο-απεικονιστικά χαρακτηριστικά και διαγνωστικά κριτήρια των ασθενών με NMOSD, με συνοπτική περιγραφή της σύγχρονης

θεραπευτικής της νόσου, παρέχοντας παράλληλα παραδείγματα με περιστατικά με διάγνωση NMOSD από τη δική μας κλινική εμπειρία. Η διαγνωστική προσέγγιση με βάση τα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών αναλύεται με βάση τα σύγχρονα υπάρχοντα κριτήρια.

Λέξεις ευρητηρίου: Φάσμα της Οπτικής Νευρομυελίτιδας, Κλινική εικόνα NMOSD, Νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά της NMOSD, Διαγνωστικά κριτήρια της NMOSD.

INTRODUCTION

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) is an autoimmune inflammatory demyelinating disorder of the central nervous system (CNS), characterized by clinical attacks usually affecting the optic nerves (unilaterally or bilaterally), spinal cord and brainstem. Initially, neuromyelitis optica (NMO) was considered a subtype of multiple sclerosis (MS), frequently termed “opticospinal MS”¹. In 2004 Lennon et al. recognized a serum IgG antibody binding to astrocytic foot processes in most NMO patients and specifically to aquaporin-4 (AQP4) water channel; thus a new biomarker for NMO emerged^{2,3} but optimum treatments differ. The relation of neuromyelitis optica to optic-spinal multiple sclerosis in Asia is uncertain. We assessed the capacity of a putative marker for neuromyelitis optica (NMO-IgG). The neuropathologic studies in NMO lesions also showed that a primarily astrocytopathic process associated with complement deposition was present, with a secondary demyelination effect, therefore NMO was distinguished from MS⁴⁻⁶. Currently, according to the 2015 Revised diagnostic criteria for NMOSD⁷ which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG (Table) patients with NMOSD phenotype are categorized into seropositive (AQP4(+)-NMOSD) or seronegative (AQP4(-)-NMOSD) based on the presence of AQP4-IgG in serum. In a small percentage of AQP4(-)-NMOSD patients with NMOSD-like clinical and radiological features, serum MOG-IgG can be detected, consistent with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD)⁸⁻¹². MOGAD nowadays is considered a distinct clinicopathological entity from AQP4(+)-NMOSD, histopathologically characterized by grey and white matter demyelination in brain and spine¹³.

The use of cell based assays (CBA) is considered the gold standard method for the detection of both antibodies^{12,14,15} a universally accepted CBA has not been adopted yet. We aimed to analyze the clinical and radiological features of patients with anti-MOG IgG1-antibodies detected with a live-cell CBA and to compare the three most popular MOG-CBAs. We screened sera from 1300 Greek patients (including 426 patients referred by our 8 clinics. Interestingly, dual seropositivity for AQP4-IgG and MOG-IgG in adult and paediatric patients is considered to be extremely rare.^{16,17} This phenomenon could possibly

reflect the different immunopathogenic mechanisms involved in AQP4(+)-NMOSD and MOGAD. Regarding the epidemiology of NMOSD, its prevalence and incidence depends on geographical location and ethnic origin. More specifically, the prevalence range is estimated to be 0.5–4/100,000^{18,19}, but it can be higher in the island of Martinique (11.5/100,000)²⁰ and in patients of African origin⁸. The annual incidence (per million population) of NMOSD is reported to be 0.5–0.8 in Whites²¹⁻²³ and up to 7.3 in Blacks²⁰. Sex differences are also present in NMOSD patients; specifically, the female to male ratio is 10:1 in seropositive and 3:1 in seronegative patients¹⁸⁻²³. It is typically an adulthood disorder. AQP4(+)-NMOSD patients tend to have a mean age of 40 years at onset, and likewise 38.5 years for the AQP4(-)-NMOSD patients, though it can affect any age.^{24,25} Accordingly, NMOSD cases have also been observed in childhood²⁶ but also at a late age.²⁷ to compare the outcome with that of early-onset (EO-NMOSD) also of note is the further characterization of NMOSD as late-onset (≥ 50 years)²⁷ to compare the outcome with that of early-onset (EO-NMOSD) and very late-onset (≥ 75 years in several studies^{28,29}, reporting also poor prognosis of these patients. Even though NMOSD is considered to be mainly sporadic, there is gathering evidence of a familial clustering component indicating a genetic predisposition to the manifestation of the disease³⁰.

The current narrative review aims to highlight NMOSD clinical features and recapitulate the main neuroimaging patterns of the disease, providing also real-world clinical insights. Magnetic resonance imaging (MRI) examples from seropositive NMOSD patients diagnosed and therapeutically managed in our Departments of Neurology in tertiary care centers in Athens are also displayed.

CLINICAL PRESENTATION IN NMOSD

The typical presentation of NMOSD is characterized by recurrent attacks of optic neuritis (ON), myelitis and symptoms arising from brainstem involvement. ON can manifest with blurred vision, retrobulbar pain and/or pain during eye movements, phosphenes, non-central scotoma, altitudinal defect, color desaturation; on examination reduced visual acuity, relative afferent pupillary defects and sometimes papilledema may be found. Nevertheless, the latter is more commonly detected in MOGAD patients.^{7,8,31} which is stratified further by serologic

testing (NMOSD with or without AQP4-IgG). Even though bilateral ON can be encountered in AQP4(+) NMOSD patients, it is more common in MOGAD cases, with the paradox that contralateral ON might present in the primarily non-affected eye within a few weeks after the initial attack, a fact that warrants to repeat ophthalmologic examinations to assess the full extent of the attack⁸. Additionally, NMOSD-associated ON tends to lead to severe visual deficits (20/200 for high contrast visual acuity).

Another common presentation in NMOSD, encountered in approximately 10-15% of the patients, is the area postrema syndrome (APS) including uncontrollable bursts of nausea, vomiting or hiccups that can possibly lead to an initial misdiagnosis of a pure gastrointestinal cause/disorder. Consequently, specific diagnostic criteria have been proposed by Shosha et al.³² duration, and severity of intractable nausea, vomiting, or hiccups in aquaporin-4-immunoglobulin G (AQP4-IgG for APS: 1) acute or subacute onset of nausea vomiting and hiccups, which may be episodic or constant, 2) persistent symptoms for ≥ 48 hours with incomplete resolution after symptomatic therapy, 3) the exclusion of any other etiology. Duration shorter than 48 hours is deemed sufficient when MRI reveals abnormalities in the area postrema. The differential diagnosis of the APS is quite broad, including metabolic etiologies, CNS tumors, stroke, migraine and psychiatric disorders⁸. Moreover, the differential diagnosis from MS is always clinically relevant. However, brainstem involvement without symptomatology consistent with APS has been described in NMOSD as well, such as facial palsy, hearing loss or oculomotor disturbances. Of note, initial presentation with APS, male sex and age over 45 years-old are considered risk factors for tumor association in NMOSD patients, even though the disease is not tumor-associated³³. Another clinical manifestation of NMOSD, usually overlooked, is pain; it is mainly neuropathic and commonly associated with paroxysmal tonic spasms, pruritus, allodynia, and hyperalgesia³⁴⁻³⁶. Acute cerebral syndrome (ACS) with NMOSD-typical brain lesions on MRI is part of the core clinical features of the disease as well; it includes a variety of symptoms such as headache, encephalopathy and epileptic seizures.³⁷ However, memory deficits are also quite commonly reported in up to 44% of NMOSD patients, a clinical finding that has been associated with the white matter lesion load.³⁸

The diencephalic syndrome is another rare presentation in NMOSD cases, detected in approximately 3.4% of them according to Etemadifar et al.³⁹. It is characterized by narcolepsy, hypotension, hypo or hyperthermia, anorexia, anhidrosis, amenorrhea and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion¹⁵ which is stratified

further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG). Additionally, neuropsychiatric manifestations of NMOSD have been described rarely, even in cases with absence of cortical lesions⁴⁰. They include hallucinations, agitation, speech disturbances and lethargy/confusion. These symptoms do not abate with antipsychotic medications.

Moreover, it has been recently reported by Liu et al. that headache presenting with characteristics of trigeminal autonomic cephalalgia could be the first manifestation of in the context of an NMOSD-associated brainstem attack.⁴¹ Moreover, sudomotor dysfunction was commonly reported in approximately half of the patients with NMOSD in a cohort published by Habek et al.⁴² NMOSD patients can experience symptoms of myeloradiculitis⁴³ including motor, sensory, bowel and bladder dysfunction. Interestingly, motor symptoms tend to indicate an AQP4(+)NMOSD etiology, whereas orthostatic, sexual and conus medullaris disorders are in favor of MOGAD diagnosis.^{44,45}

NMOSD-associated myelitis consists a key feature of the disease and is typically manifested as longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) extending over ≥ 3 complete vertebral segments⁷ which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG). NMOSD-myelitis may present with severe para- or tetraplegia, sensory deficits and bladder symptoms, thus being a main contributor to accrual disability and poor outcomes⁴⁶. Meanwhile, spinal atrophy is also common in the NMOSD phenotype, resulting also in severe clinical disability and mortality^{7,47} which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG).

NMOSD PROGNOSIS

Regarding NMOSD prognosis, the majority of these patients (approximately 90%) exhibit a relapsing course with clinical attacks, with a high risk for accrual disability after a clinical episode⁴⁸. In general, AQP4(+)NMOSD-related attacks are usually more severe than the ones encountered in MS-related attacks. According to a recent study of Lana-Peixoto et al. on NMOSD, only a 3% of these patients follow a benign course⁴⁹ that has been associated with low annual relapse rate, Caucasian race and lack of spinal lesions at disease onset.

Moreover, it should be clarified that according to the 2015 IPND (International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders) criteria⁷ which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG, the definition of a relapse is a new attack that follows after ≥ 4 weeks after the initial attack. This is important regarding the management of the initial attack and the severity of the disease in each patient since

symptoms emerging within 4 weeks after the initial attack should be considered part of the same attack. NMOSD attacks may present with a vast variety of symptoms, from ON and mild paresthesias, to tetraplegia and respiratory distress due to cervical myelitis⁴⁸. Notwithstanding the provided treatment, it is reported that in 80-85% of NMOSD cases neurologic disability accumulates during the disease course.⁵⁰In another study, 8 years after symptom onset, two thirds of the patients were blind and half of them were mono- or paraplegic⁴⁶. Even though chronic progressive deterioration without well-defined clinical episodes is considered atypical for NMOSD, silent disease activity with asymptomatic new lesions should not be excluded⁵¹⁻⁵³

Mortality has always been an important issue in

NMOSD patients; specifically, before the advent of current treatments high mortality rate was observed (approximately 2–30%)^{48,54,55}, whereas under immunotherapies and with earlier diagnosis mortality rate was significantly reduced (approximately 3-15%)^{25,56-59}. Infections and respiratory failure in the context of extensive cervical myelitis have been reported as the main causes of mortality in NMOSD⁵⁹.

NEUROIMAGING FEATURES IN NMOSD

Brain and spinal imaging with MRI is an essential component in the diagnosis of NMOSD and are incorporated in the 2015 IPND criteria⁷ which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG (Table)). With regards to NMOSD

Table. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders (modified from Wingerchuk et al., 2015)⁷ which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR SEROPOSITIVE AQP4-IgG NMOSD PATIENTS:
≥ 1 core clinical characteristic
Exclusion of alternative diagnoses
CORE CLINICAL CHARACTERISTICS
Optic neuritis
Acute myelitis
Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting
Acute brainstem syndrome
Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions
Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical MRI lesions
DIAGNOSTIC CRITERIA FOR NMOSD WITH UNKNOWN OR NEGATIVE AQP4-IGG STATUS
≥2 core clinical characteristics occurring as a result of ≥1 clinical attacks, meeting ALL of the following requirements:
≥1 core clinical characteristic must be ON, LETM or area postrema syndrome
Dissemination in space (≥ 2 core clinical characteristics)
Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable
Negative testing for serum AQP4-IgG using the best detection method or testing unavailable
Exclusion of alternative diagnosis
ADDITIONAL MRI REQUIREMENTS
Acute ON: brain MRI with (a) normal findings or nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-weighted hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium enhancing lesion extending > ½ of the optic nerve length or involving optic chiasm
Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending ≥ 3 contiguous segments (LETM) OR (b) (as defined previously) OR > 3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis
Area postrema syndrome with dorsal medulla/ area postrema lesions
Acute brainstem syndrome with periependymal brainstem lesions

patients presenting with ON, high signal on the optic nerves may be evident on T2-weighted (T2w) or Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images, with or without gadolinium contrast enhancement on T1-weighted (T1w) images. A longitudinally extensive optic nerve lesion can be found involving more than half of the length of the optic nerve, commonly extending posteriorly into the optic chiasm.^{8,64-66} Additionally, residual optic nerve atrophy can be depicted on follow-up MRIs⁶⁷. Nevertheless, brain MRI in the context of NMOSD optic neuritis can be normal or with only non specific white matter lesions as well. If available, a fat-suppressed MRI sequence is recommended for more efficient evaluation of the optic nerves⁸.

MRI findings of NMOSD-associated myelitis include usually longitudinally extensive lesions (≥ 3 continuous vertebral segments) with high signal on T2w/ short tau inversion recovery (STIR) images; spinal edematous appearance can be present in the acute phase; upper cervical lesions might also extend to the medulla showing commonly a linear shape^{7,68} which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG. Spinal lesions in NMOSD are more located centrally in the axial plane, but may extend to full transverse myelitis. Interestingly, shorter lesions can also be depicted in NMOSD-related myelitis (7-14%)^{25,69-71} some patients with otherwise typical NMO have additional symptoms not attributable to optic nerve or spinal cord inflammation or have MS-like brain MRI lesions. Furthermore, some patients are misclassified as NMO by the authors' earlier proposed criteria despite having a subsequent course indistinguishable from prototypic MS. A serum autoantibody marker, NMO-IgG, is highly specific for NMO. The authors propose revised NMO diagnostic criteria that incorporate NMO-IgG status. METHODS: Using final clinical diagnosis (NMO or MS. Gadolinium enhancement (Gd+) on T1w sequences of myelitis is common but with variable patterns of Gd+; a lens-shaped Gd+ pattern on sagittal images is detected in up to 1/3 of patients with NMOSD diagnosis⁷¹⁻⁷³. We assessed the frequency and characteristics of ring-enhancing spinal cord lesions in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD).

After the acute myelitis phase, spinal atrophy may be detected on follow-up MRI, so the timing of MRI is important.^{67,68} Another new neuroimaging feature with high specificity (89-94%) for AQP4(+) NMOSD is the "bright spotty lesion" (BSL). BSLs are defined as T2-weighted hyperintensities with similar or increased signal compared to the CSF and also hypo- or iso-intense on T1w images⁷⁴⁻⁷⁶ and to determine whether the "bright spotty lesions" (BSLs). BSLs are more likely to be non-gadolinium-enhancing lesions.⁷⁷

In AQP4(+)NMOSD the pattern of brain lesions is believed to be related to the sites where AQP4-

IgG binds to AQP4, and especially where AQP4 is abundant, thus causing regional astrocytic damage⁷⁸⁻⁸⁰. Accordingly, typical-NMOSD brain lesions¹⁵ which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG⁸¹ are observed as high signal on T2w/FLAIR sequences including the following localization (Table): 1) dorsal medulla (mainly area postrema), 2) peri-ependymal areas of the 4th ventricle and 3rd ventricle, 3) thalami, 4) hypothalamus, 5) corpus callosum, 5) periaqueductal grey matter, 6) corticospinal tracts (long lesions contiguously with the internal capsule and cerebral peduncle). Of great interest is the corpus callosum NMOSD, where long lesions having also in some cases edematous appearance have been described¹⁵ which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG. Interestingly, Nakamura et al. have described the "marbled pattern"⁸² in acute callosal lesions i.e. a specific pattern of heterogeneous intensity in T2w/FLAIR images.

Regarding brain hemispheric lesions in NMOSD, when both the posterior limb of the internal capsule and the corticospinal tract are involved and vasogenic edema is present the pathology might result in the temporal lobe presenting in a trident shaped way.⁸³ Brain MRI lesions that are perpendicular to the ventricles, strictly cortical or juxtacortical lesions including the U-fibers or temporal lobe lesions should raise the suspicion of a different diagnosis than NMOSD. Additionally, large hemispheric/tumefactive brain lesions (>2cm), confluent, in the subcortical or deep white matter can also occur in NMOSD^{8,81}

On post-contrast-T1w images, different Gd+ patterns have been described in NMOSD patients including 1) cloud-like Gd+, 2) thin periventricular Gd+, 3) pencil-thin linear ependymal Gd+, 4) meningeal Gd+^{67,68,80}. It has been estimated that Gd+ is present in 9-36% of NMOSD patients.⁶⁸ The classic "ring" and "open ring" gadolinium enhancing pattern of MS is rarely seen in NMOSD.

Of great interest as a neuroimaging biomarker is the detection of leptomeningeal contrast enhancement (LMCE) on specially designed MRI protocols. Specifically, in NMOSD patients brain and spinal LMCE has been visualized on post-contrast-T1w images⁸⁴⁻⁸⁶; nonetheless, LMCE is not specific for NMOSD and can occur in other chronic neuroinflammatory diseases too⁸⁷. Interestingly, brain LMCE has been also observed in MS^{88,89} fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR and MOGAD⁹⁰ patients using post-contrast-3D-FLAIR sequences. Examples of AQP4(+) NMOSD-associated myelitis and optic neuritis/atrophy are shown in Figures 1-4.

NMOSD DIAGNOSIS

Currently, the 2015 published IPND criteria are

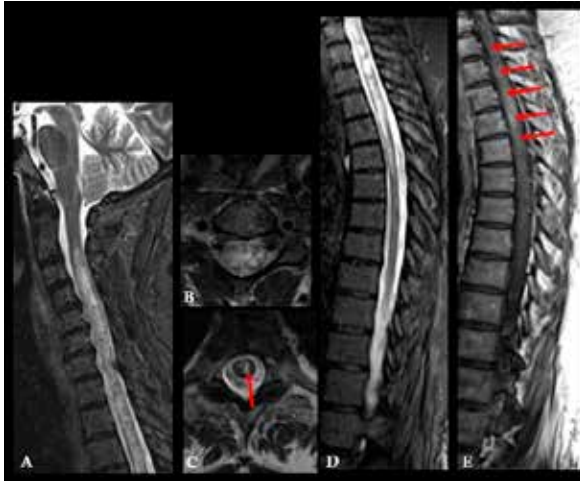


Figure 1. Longitudinally extensive transverse myelitis in an AQP4(+)/NMOSD 47-year-old female patient presenting with paraplegia. A long lesion extending from the cervical (A) to the upper thoracic cord (D) is demonstrated on sagittal STIR image. Axial T2-weighted images demonstrate the involvement of almost the entire cross-section of the cord (B) and a "bright spotty lesion" (arrow C). Lesion enhancement is also seen on sagittal T1-weighted contrast-enhanced images (arrows E).

used for the diagnosis of NMOSD,⁷ which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG. For AQP4-IgG seropositive patients at least one core clinical characteristic and the exclusion of alternative diagnosis are required. For the detection of serum AQP4-IgG live cell-based assay is considered to be the gold standard and is also strongly recommended⁶⁰, as mentioned before, but nowadays fixed cell-based assays are almost as specific and sensitive. Immunofluorescence methods are less sensitive but present with good specificity; enzyme linked immunosorbent assays (ELISA) are the least sensitive and specific, but permit ready estimation of an antibody

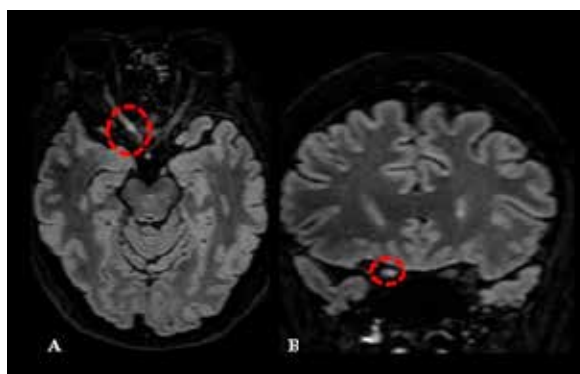


Figure 3. Right optic nerve involvement in a 48-year-old female with AQP4(+)/NMOSD. The patient had an acute attack of right optic neuritis 19 months before the MRI, resulting in permanent loss of sight to the right eye. On axial (A) and sagittal (B) 3D-FLAIR images a longitudinally extensive right optic nerve lesion with high signal is shown (red circle), involving more than half of the length of the optic nerve.

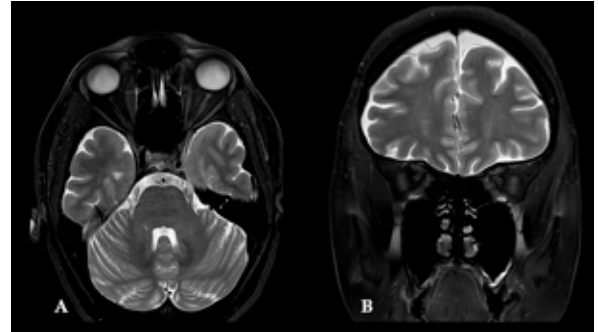


Figure 2. Chronic bilateral optic nerve atrophy in an AQP4(+)/NMOSD 45-year-old female. The patient had a history of recurrent bilateral optic neuritis episodes over the last 30 years, resulting in bilateral blindness. Axial (A) and coronal (B) T2-weighted images depicting bilateral optic nerve atrophy.

titre when positive^{60, 61}. Noteworthy, neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein, in serum and cerebrospinal fluid (CSF), are emerging new biomarkers of neuronal and astroglial damage respectively in NMOSD.^{5,6,62,63} There are specific diagnostic challenges for patients with NMOSD phenotype but seronegative or with unknown status for AQP4-IgG, thus requiring additional characteristics for the diagnosis. The IPND criteria are summarized in Table.

Lumbar puncture is usually performed in patients suspected of suffering from NMOSD; CSF findings include pleocytosis usually greater than the ones observed in MS, with neutrophils and eosinophils present in some cases; oligoclonal bands (OCBs) are detected less frequently than in MS, with OCB posi-



Figure 4. Examples of AQP4(+)/NMOSD-associated myelitis. Sagittal STIR images depicting a longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) of the cervical cord (A) and also high signal and atrophy of the lower thoracic cord (B) in a AQP4-IgG positive 66 year-old-female. The patient had presented with paraparesis and hypesthesia with a Th3 sensory level. MRI of a 63 year-old-female patient presenting with cervical pain and right hemiparesis; LETM of the cervical cord with edematous appearance and extension of the lesion to the area postrema are demonstrated on sagittal STIR image (C).

tivity of <30%; protein levels are usually slightly elevated⁷ which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG). Moreover, there are several mimics of NMOSD, including chronic infections (e.g. HIV or syphilis), neoplasms and paraneoplastic diseases, sarcoidosis, non-infectious inflammatory diseases and vasculitic diseases (e.g. systemic lupus erythematosus, CADASIL), metabolic abnormalities and leukodystrophies

THERAPEUTIC STRATEGIES IN NMOSD

Therapeutic strategies in NMOSD can be distinguished into a) treatments of the acute attacks and b) maintenance long-term therapies, aiming the reduction of the number and severity of relapses and thus the progression of clinical disability. Acute NMOSD attacks are usually treated with intravenous high-dose methylprednisolone, whereas plasma exchange is used for corticosteroid-refractory cases⁵⁰ are difficult to treat, and leave residual deficits. Here, we analyzed the frequency, sequence, and efficacy of therapies used for NMO attacks. METHODS A retrospective review was made of patient records to assess demographic/ diagnostic data, attack characteristics, therapies, and the short-term remission status (complete remission [CR], partial remission [PR], no remission [NR]). With regards to maintenance therapies, few off-label immunosuppressive treatments for NMOSD have shown some effectiveness in relapse prevention, such as low-dose oral corticosteroids, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil and rituximab^{10,91-96}.

Recently, four new biological agents received approval from the European Food Agency (EMA) for the treatment of AQP4(+)NMOSD, based on efficacy data from double-blind randomized-controlled clinical trials; 1) eculizumab, 2) ravulizumab, 3) inebilizumab, 4) satralizumab. These newly approved immunotherapies are analyzed in detail in the position paper of the Hellenic Neurological Society and the Hellenic Academy of Neuroimmunology that has been recently published in the Archives of Clinical Neurology.⁹⁷

CONCLUSION

AQP4(+)NMOSD is a CNS demyelinating disease astrocytopathy usually associated with severe and long-term disability; thus the understanding and deep knowledge of NMOSD characteristics by neurologists is a requisite for timely diagnosis and swift initiation of specific immunotherapies. In the present narrative review, we have analyzed and summarized the main epidemiological, clinical and neuroradiological features of NMOSD patients. Given the importance

of MRI findings in the workup of patients with a suspected diagnosis of NMOSD, clinicians must be competent in identifying the typical and atypical imaging characteristics of the disease, since a significant percentage of NMOSD patients (up to 50%) present with non-specific imaging findings⁸¹. In view of the former considerations, neurologists and neuroradiologists should always bear in mind the plethora of imaging patterns and diversity of the clinical characteristics of NMOSD patients in order to achieve a swift and accurate diagnosis.

References

- [1] Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology*. 2011;18(1):69-79. doi:10.1016/j.pathophys.2010.04.008
- [2] Lennon PVA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):2106-2112. doi:10.1016/S0140-6736(04)17551-X
- [3] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005;202(4):473-477. doi:10.1084/jem.20050304
- [4] Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130(5):1224-1234. doi:10.1093/brain/awm047
- [5] Aktas O, Smith MA, Rees WA, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker. *Ann Neurol*. 2021;89(5):895-910. doi:10.1002/ana.26067
- [6] Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*. 2009;80(5):575 LP - 577. doi:10.1136/jnnp.2008.150698
- [7] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
- [8] Jarius S, Aktas O, Azytenberg I, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 2023;270(7):3341-3368. doi:10.1007/s00415-023-11634-0
- [9] Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International

- MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023;22(3):268-282. doi:10.1016/S1474-4422(22)00431-8
- [10] Weinschenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(4):663-679. doi:10.1016/j.mayocp.2016.12.014
- [11] Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation.* 2011;8(1):184. doi:10.1186/1742-2094-8-184
- [12] 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(January):116673. doi:10.1016/j.jns.2020.116673
- [13] Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol.* 2020;139(5):875-892. doi:10.1007/s00401-020-02132-y
- [14] Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):762-772. doi:10.1016/S1474-4422(21)00218-0
- [15] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
- [16] Kunchok A, Chen JJ, McKeon A, Mills JR, Flanagan EP, Pittock SJ. Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies in Adult and Pediatric Patients. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):257. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3656
- [17] Spiezia AL, Carotenuto A, Iovino A, et al. AQP4-MOG Double-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Case Report with Central and Peripheral Nervous System Involvement and Review of Literature. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14559. doi:10.3390/ijms232314559
- [18] Evans C, Beland SG, Kulaga S, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: A systematic review. *Neuroepidemiology.* 2013;40(3):195-210. doi:10.1159/000342779
- [19] García Lopez FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en España. Una revisión sistemática. *Neurología.* June 2022. doi:10.1016/j.nrl.2022.02.006
- [20] Flanagan EP, Cabre P, Weinschenker BG, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol.* 2016;79(5):775-783. doi:10.1002/ana.24617
- [21] Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology.* 2019;93(2):E181-E189. doi:10.1212/WNL.00000000000007746
- [22] Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler J.* 2018;24(14):1843-1851. doi:10.1177/1352458517735191
- [23] Papp V, Illes Z, Magyari M, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology.* 2018;91(24):E2265-E2275. doi:10.1212/WNL.0000000000006645
- [24] Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2023;10(4):e200124. doi:10.1212/NXI.0000000000200124
- [25] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 2012;9(1):14. doi:10.1186/1742-2094-9-14
- [26] Tenenbaum S, Yeh EA. Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr.* 2020;8. doi:10.3389/fped.2020.00339
- [27] Sepúlveda M, Delgado-García G, Blanco Y, et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: The importance of autoantibody serostatus. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2019;6(6):1-10. doi:10.1212/NXI.0000000000000607
- [28] Papp V, Iljicsov A, Rajda C, et al. A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary. *Eur J Neurol.* 2020;27(2):308-317. doi:10.1111/ene.14079
- [29] Krumbholz M, Hofstadt-van Ooy U, Angstwurm K, et al. Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75. *J Neurol.* 2015;262(5):1379-1384. doi:10.1007/s00415-015-7766-8
- [30] Carnero Contentti E, Lopez PA, Pettinicchi JP, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with and without associated autoimmune diseases. *Neurol Sci.* 2023;44(5):1731-1737. doi:10.1007/s10072-023-06611-4
- [31] Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2022;21(12):1120-1134. doi:10.1016/S1474-4422(22)00200-9
- [32] Shosha E, Dubey D, Palace J, et al. Area pos-

- trema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology*. 2018;91(17):e1642-e1651. doi:10.1212/WNL.0000000000006392
- [33] Sep lveda M, Armangué T, Sola-Valls N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2016;3(3):e225. doi:10.1212/NXI.0000000000000225
- [34] Pellkofer HL, Havla J, Hauer D, et al. The Major Brain Endocannabinoid 2-AG Controls Neuro-pathic Pain and Mechanical Hyperalgesia in Patients with Neuromyelitis Optica. Premkumar LS, ed. *PLoS One*. 2013;8(8):e71500. doi:10.1371/journal.pone.0071500
- [35] Lucas S, Lalive PH, Lascano AM. Paroxysmal painful tonic spasms in neuromyelitis optica spectrum disorder. *eNeurologicalSci*. 2023;30:100443. doi:10.1016/j.ensci.2023.100443
- [36] Kim S-M, Go MJ, Sung J-J, Park KS, Lee K-W. Painful Tonic Spasm in Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol*. 2012;69(8). doi:10.1001/archneurol.2012.112
- [37] Nakahara K, Nakane S, Nagaishi A, Narita T, Matsuo H, Ando Y. Very late onset neuromyelitis optica spectrum disorders. *Eur J Neurol*. 2021;28(8):2574-2581. doi:10.1111/ene.14901
- [38] Moghadasi AN, Mirmosayyeb O, Mohammadi A, Sahraian MA, Ghajarzadeh M. The prevalence of cognitive impairment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;49:102757. doi:10.1016/j.msard.2021.102757
- [39] Etemadifar M, Nouri H, Khorvash R, Salari M, Ghafari K, Aghababae A. Frequency of diencephalic syndrome in NMOSD. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(4):961-967. doi:10.1007/s13760-021-01792-1
- [40] Tang H, Wang L, Zhou H, Hao X. Psychiatric symptoms as initial manifestation in neuromyelitis optica spectrum disorder without cortical lesions: A report of two cases. *J Neuroimmunol*. 2021;359:577693. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577693
- [41] Liu J, Xiao S, Yang F, et al. Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgias in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;74:104722. doi:10.1016/j.msard.2023.104722
- [42] Habek M, Andabaka M, Fanciulli A, et al. Sudomotor dysfunction in people with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Eur J Neurol*. 2022;29(9):2772-2780. doi:10.1111/ene.15413
- [43] Takai Y, Misu T, Nakashima I, et al. Two cases of lumbosacral myeloradiculitis with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurology*. 2012;79(17):1826-1828. doi:10.1212/WNL.0b013e3182703ff7
- [44] Sundaram S, Nair SS, Jaganmohan D, Unnikrishnan G, Nair M. Relapsing lumbosacral myeloradiculitis: An unusual presentation of MOG antibody disease. *Mult Scler J*. 2020;26(4):509-511. doi:10.1177/1352458519840747
- [45] Etemadifar M, Salari M, Kargaran PK, et al. Conus medullaris involvement in demyelinating disorders of the CNS: A comparative study. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;54:103127. doi:10.1016/j.msard.2021.103127
- [46] Mealy MA, Mossburg SE, Kim S-H, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:64-68. doi:10.1016/j.msard.2018.12.011
- [47] Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, et al. Aquaporin 4 IgG Serostatus and Outcome in Recurrent Longitudinally Extensive Transverse Myelitis. *JAMA Neurol*. 2014;71(1):48. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5055
- [48] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107-1107. doi:10.1212/WNL.53.5.1107
- [49] Lana-Peixoto MA, Talim NC, Callegaro D, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with a benign course. Analysis of 544 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;75:104730. doi:10.1016/j.msard.2023.104730
- [50] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016;79(2):206-216. doi:10.1002/ana.24554
- [51] Carnero Contentti E, Lopez PA, Tkachuk V, et al. Frequency of new asymptomatic MRI lesions during attacks and follow-up of patients with NMOSD in a real-world setting. *Mult Scler J*. 2023;29(10):1240-1249. doi:10.1177/13524585231187120
- [52] Shah SS, Morris P, Buciu M, et al. Frequency of Asymptomatic Optic Nerve Enhancement in a Large Retrospective Cohort of Patients With Aquaporin-4+ NMOSD. *Neurology*. 2022;99(8). doi:10.1212/WNL.00000000000200838
- [53] Camera V, Holm-Mercer L, Ali AAH, et al. Frequency of New Silent MRI Lesions in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease and Aquaporin-4 Antibody Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2137833. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.37833

- [54] Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003;60(5):848-853. doi:10.1212/01.wnl.0000049912.02954.2c
- [55] Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1162-1164. doi:10.1136/jnnp.2007.143529
- [56] Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2018;5(4). doi:10.1212/NXI.0000000000000468
- [57] Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012;135(6):1834-1849. doi:10.1093/brain/aws109
- [58] Carnero Contentti E, Lopez PA, Pettinicchi JP, et al. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorder patients in an Argentinean population: A study from the RelevaEM registry. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2023;9(4). doi:10.1177/20552173231205444
- [59] Du Q, Shi Z, Chen H, et al. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(7):1471-1479. doi:10.1002/acn3.51404
- [60] Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, Jarius S, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Evaluation of aquaporin 4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014;5(3):290-303. doi:10.1111/cen3.12107
- [61] Prain K, Woodhall M, Vincent A, et al. AQP4 Antibody Assay Sensitivity Comparison in the Era of the 2015 Diagnostic Criteria for NMOSD. *Front Neurol*. 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.01028
- [62] Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology*. 2019;93(13):E1299-E1311. doi:10.1212/WNL.00000000000008160
- [63] Dinoto A, Sechi E, Flanagan EP, et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Associated Disease. *Front Neurol*. 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.866824
- [64] Tatekawa H, Sakamoto S, Hori M, et al. Imaging Differences between Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and Multiple Sclerosis: A Multi-Institutional Study in Japan. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(7):1239-1247. doi:10.3174/ajnr.A5663
- [65] Cortese R, Prados Carrasco F, Tur C, et al. Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging. *Neurology*. 2023;100(3). doi:10.1212/WNL.00000000000201465
- [66] Barnett Y, Sutton IJ, Ghadiri M, Masters L, Zivadinov R, Barnett MH. Conventional and Advanced Imaging in Neuromyelitis Optica. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(8):1458-1466. doi:10.3174/ajnr.A3592
- [67] Cacciaguerra L, Flanagan EP. Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment. *Neurol Clin*. 2024;42(1):77-114. doi:10.1016/j.ncl.2023.06.009
- [68] Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2015;84(11):1165-1173. doi:10.1212/WNL.0000000000001367
- [69] Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013;10(1):797. doi:10.1186/1742-2094-10-8
- [70] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485-1489. doi:10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74
- [71] Marrodan M, Gait n MI, Correale J. Spinal Cord Involvement in MS and Other Demyelinating Diseases. *Biomedicines*. 2020;8(5):130. doi:10.3390/biomedicines8050130
- [72] Iorio R, Damato V, Mirabella M, et al. Distinctive clinical and neuroimaging characteristics of longitudinally extensive transverse myelitis associated with aquaporin-4 autoantibodies. *J Neurol*. 2013;260(9):2396-2402. doi:10.1007/s00415-013-6997-9
- [73] Zalewski NL, Morris PP, Weinshenker BG, et al. Ring-enhancing spinal cord lesions in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(3):218-225. doi:10.1136/jnnp-2016-314738
- [74] Yonezu T, Ito S, Mori M, et al. Bright spotty lesions" on spinal magnetic resonance imaging differentiate neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014;20(3):331-337. doi:10.1177/1352458513495581
- [75] Rabasté S, Cobo-Calvo A, Nistiriuc-Muntean V, et al. Diagnostic value of bright spotty lesions on MRI after a first episode of acute myelopathy. *J Neuroradiol*. 2021;48(1):28-36. doi:10.1016/j.neurad.2020.04.006
- [76] Pekcevik Y, Mitchell CH, Mealy MA, et al. Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging. *Mult Scler*. 2016;22(3):302-311. doi:10.1177/1352458515591069
- [77] Clarke L, Arnett S, Lilley K, Liao J, Bhuta S, Bradley SA. Magnetic resonance imaging in neuromy-

- elitis optica spectrum disorder. *Clin Exp Immunol*. 2021;206(3):251-265. doi:10.1111/cei.13630
- [78] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinschenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805-815. doi:10.1016/S1474-4422(07)70216-8
- [79] Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, Ghosh KC, Bhat IA. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Sci*. 2021;420:117225. doi:10.1016/j.jns.2020.117225
- [80] Clarke L, Arnett S, Lilley K, Liao J, Bhuta S, Broadley SA. Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Clin Exp Immunol*. 2021;206(3):251-265. doi:10.1111/cei.13630
- [81] Cacciaguerra L, Meani A, Mesaros S, et al. Brain and cord imaging features in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ann Neurol*. 2019;85(3):371-384. doi:10.1002/ana.25411
- [82] Nakamura M, Misu T, Fujihara K, et al. Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler J*. 2009;15(6):695-700. doi:10.1177/1352458509103301
- [83] Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *RadioGraphics*. 2018;38(1):169-193. doi:10.1148/rg.2018170141
- [84] Asgari N, Flanagan EP, Fujihara K, et al. Disruption of the leptomeningeal blood barrier in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017;4(4). doi:10.1212/NXI.0000000000000343
- [85] Fan Y, Shan F, Lin S, et al. Dynamic change in magnetic resonance imaging of patients with neuromyelitis optica. *Int J Neurosci*. 2016;126(5):448-454. doi:10.3109/00207454.2015.1055356
- [86] Long Y, Chen M, Zhang B, et al. Brain gadolinium enhancement along the ventricular and leptomeningeal regions in patients with aquaporin-4 antibodies in cerebral spinal fluid. *J Neuroimmunol*. 2014;269(1-2):62-67. doi:10.1016/j.jneuroim.2014.02.006
- [87] Absinta M, Cortese ICM, Vuolo L, et al. Leptomeningeal gadolinium enhancement across the spectrum of chronic neuroinflammatory diseases. *Neurology*. 2017;88(15):1439-1444. doi:10.1212/WNL.0000000000003820
- [88] Absinta M, Vuolo L, Rao A, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85(1):18-28. doi:10.1212/WNL.0000000000001587
- [89] Zivadinov R, Ramasamy DP, Vaneckova M, et al. Leptomeningeal contrast enhancement is associated with progression of cortical atrophy in MS: A retrospective, pilot, observational longitudinal study. *Mult Scler*. 2017;23(10):1336-1345. doi:10.1177/1352458516678083
- [90] 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
- [91] Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):298-306. doi:10.1016/S1474-4422(20)30066-1
- [92] Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):1-18. doi:10.1186/s12974-021-02249-1
- [93] Kitley J, Elson L, George J, et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):918-921. doi:10.1136/jnnp-2012-304774
- [94] Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, et al. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(10):2025-2037. doi:10.1002/acn3.51451
- [95] Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017;264(9):2003-2009. doi:10.1007/s00415-017-8590-0
- [96] Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, et al. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: Influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):989-995. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1276
- [97] Tzartos JS, Tzanetakos D, Bakirtzis C, et al. New prophylactic treatments for neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibodies: a position paper of the Hellenic Neurological Society. *Arch Clin Neurol*. 2023;32(4):18-30.

Disclosures.

JT and GT report unrestricted grant support from Roche Hellas.

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΟΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΜΙΑΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΑΒΕΒΑΙΗ ΠΟΡΕΙΑ

Ανθή Αμασλίδου, Ιωάννα Ιεροδιακόνου-Μπένου, Ιωάννης Νηματούδης

Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Α.Π.Θ.

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί την πιο συχνή, μη τραυματικής αιτιολογίας, φλεγμονώδη νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος που προκαλεί αναπηρία, με την έναρξη της να τοποθετείται συνήθως στην νεαρή ενήλικη ζωή. Η αιτιολογία της είναι αυτοάνοση και μπορεί να επηρεάσει όλα τα συστήματα, όπως και την ψυχική σφαίρα. Η πρόοδος της νόσου, οι υποτροπές, το είδος των συμπτωμάτων και η εξέλιξή τους στον χρόνο είναι μοναδικά για κάθε άτομο, με αποτέλεσμα να μην ακολουθείται μια συγκεκριμένη πορεία. Το ψυχικό κόστος μιας χρόνιας νόσου είναι πολύ μεγάλο για τα άτομα που νοσούν, πόσο μάλλον όταν δεν μπορούν να προβλέψουν πώς θα είναι η κατάσταση της υγείας τους ούτε την επόμενη ημέρα. Η επίδραση της νόσου στο άτομο αλλά και στον περίγυρό του είναι μεγάλη, όχι μόνο λόγω των φυσικών δυσκολιών που αντιμετωπίζει, αλλά και λόγω των συναισθηματικών αποκρίσεων του. Έτσι, κυρίως στο έδαφος των πολλαπλών απωλειών που βιώνει (υγεία, αυτονομία, κοινωνικές σχέσεις, εργασία, έλεγχος της καθημερινότητας κτλ), ανακινούνται πολλά αρνητικά συναισθήματα. Θλίψη, θυμός, ενοχή, ντροπή, μοναξιά εμφανίζονται συχνά στους πάσχοντες από ΠΣ, επηρεάζοντας αρνητικά τις καθημερινές τους σχέσεις και δραστηριότητες, την ψυχοκοινωνική τους προσαρμογή και τελικά την ποιότητα ζωής τους. Είναι απαραίτητο οι θεράποντες ιατροί να είναι ενήμεροι για αυτές τις συναισθηματικές αλλαγές, ώστε να τις αναγνωρίζουν και να παραπέμπουν το άτομο με ΠΣ σε κάποιον ειδικό ψυχικής υγείας.

Λέξεις ευρετηρίου: πολλαπλή σκλήρυνση, ψυχολογικές επιπτώσεις, συναισθήματα

PSYCHOLOGICAL IMPACT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Anthi Amasliidou, Ioanna Ierodiakonou-Benou, Ioannis Nimatoudis

3rd Psychiatric Department, Aristotle University of Thessaloniki

Summary

Multiple sclerosis (MS) consists the most common, non-traumatic, inflammatory disease of the Central Neural System that results in disability, with onset in early adulthood. The etiology is autoimmune, and the symptoms vary vastly, coming from every system, even the psychiatric sphere. Each person experiences different disease course, relapses, symptoms, evolution of the symptoms in the timeline, so that there is not a specific way MS progresses. The psychological burden of every chronic illness is enormous, let alone MS is unpredictable. The impact of this disease to the person with MS (PwMS), as well as to the family, is very important, not only because of the changes in the physical function, but also because of the psychological ones. Thus, considering the variety of the losses a PwMS experiences (health, job, sociality, activities, autonomy etc), many negative feelings emerge. Sorrow, anger, guilt, shame, loneliness are very common feelings that appear in MS. Finally, these emotions intrude to the everyday life, affecting the persons relationships, activities, psychosocial adaptation and of course the quality of life. It is very important that neurologists be aware of these psychological changes, recognize them and refer the patient to a mental health specialist.

Keywords: Multiple sclerosis, Psychological impact, Emotions

Η Πολιηλαπλή Σκλήρυνση (Π.Σ.), ή σύμφωνα με παλιότερη ορολογία, Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, αποτελεί μια άγνωστη αιτιολογίας νευροεκφυλιστική νόσο, με φλεγμονώδεις χαρακτήρες και αυτοάνοση αρχή^{1,2}. Η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον "πατέρα της νευρολογίας" Jean Martin Charcot (1825-1893), το 1868. Ο Charcot περιέγραψε την «τριάδα των συμπτωμάτων της ΣΚΠ» (δυσαρθρία, νυσταγμός, τρόμος) και αναφέρθηκε στη «σημαντική ατονία της μνήμης» και τον «αργό σχηματισμό εννοιών» ως συμπτώματα της νόσου. Ο Charcot εισήγαγε τον όρο «Σκλήρυνση κατά Πλάκας» για να χαρακτηρίσει τις εγκεφαλικές πλάκες που προκαλούνται από τη νόσο και καθώς ήταν παθολογοανατόμος, περιέγραψε λεπτομερώς τις δομικές αλλαγές που συντελούνται στον εγκέφαλο³.

Η Π.Σ. αποτελεί την πιο συχνή αιτία μη τραυματικής -φλεγμονώδους νόσου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ.) κυρίως σε νεαρούς και μέσους ενήλικες 20- 50 ετών παγκοσμίως. Σύμφωνα με τα στοιχεία του 2020 η νόσος αφορά 2.800.000 πάσχοντες παγκοσμίως, ενώ στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι ανέρχονται στους 15.000. Η Π.Σ. αποτελεί νόσο εκφυλιστική με αυτοάνοση αρχή. Καθώς η εκφύλιση μπορεί να επισυμβεί σε οποιοδήποτε σημείο του ΚΝΣ η συμπτωματολογία δεν είναι συγκεκριμένη, αλλά εξαρτάται κάθε φορά από το σημείο της βλάβης. Ο ωτιαίος μυελός, τα οπτικά νεύρα, το εγκεφαλικό στέλεχος, η παρεγκεφαλίδα και το ουρογεννητικό σύστημα πλήττονται συχνά και συνεπώς, η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει εκδηλώσεις από όλα τα συστήματα^{2,4,5}, όπως και ψυχιατρικές εκδηλώσεις,

Οι **ψυχολογικές διαστάσεις** της επίδρασης της ΠΣ στους πάσχοντες, απορρέουν κατά ένα μεγάλο μέρος από τις φυσικές δυσκολίες, τα ελλείμματα και την πιθανή αναπηρία που εγκαταλείπει η νόσος, αλλά ένα ακόμα μεγαλύτερο μέρος οφείλεται στις έμμεσες επιπτώσεις αυτών στο άτομο, όπως για παράδειγμα η απώλεια των προηγούμενων ρόλων, ή της ανεξαρτησίας. Φυσικά, το ίδιο το γεγονός της ύπαρξης μιας χρόνιας νόσου, και μάλιστα με την χαρακτηριστική αβεβαιότητα για την πορεία της που συνεπάγεται η νόσηση από ΠΣ, επηρεάζει σε ποικίλο βαθμό την ψυχολογία του ατόμου⁶.

Οι ψυχολογικές επιδράσεις της νόσου αποτελούν ένα πολυδιάστατο θέμα, και βρίσκονται σε μια δυναμική αλληλεπίδραση με τα σωματικά και ψυχικά συμπτώματα, αλλά και μεταξύ τους, δημιουργώντας συχνά έναν φαύλο κύκλο. Έτσι, τα σωματικά συμπτώματα ευθύνονται για τις ψυχολογικές επιπτώσεις της ΠΣ αλλά και το ανάποδο, εφόσον ο ρόλος του στρες στην πορεία της νόσου είναι καθολικά αναγνωρισμένος⁷. Ακόμα, η ψυχιατρική συμπτωματολογία επιβαρύνει την ψυχολογία του ατόμου αλλά και το αντίθετο, ενώ οι διάφορες συναισθηματικές αντιδράσεις διαπλέκονται και αλληλοσυντηρούνται με τρόπο μη γραμμικό. Παρακάτω θα γίνει μια απόπειρα να περιγραφούν οι συνθεστέρες ψυχολογικές αντιδράσεις και συναι-

σθήματα με τα οποία έρχονται συχνά αντιμέτωποι οι άνθρωποι που νοσούν από ΠΣ.

Καταρχήν, πριν ακόμα τεθεί η διάγνωση, πολλή άτομα με ΠΣ αναφέρουν άγχος, καταθλιπτικά συμπτώματα, αβεβαιότητα και ανησυχία μη μπορώντας να εξηγήσουν την προέλευση των συμπτωμάτων και συχνά ανησυχώντας ότι αποτελούν ένδειξη ψυχιατρικής ασθένειας, τα οποία συμπτώματα συχνά επιδεινώνονται στο πρώτο διάστημα μετά την διάγνωση⁸. Διάφοροι λόγοι συντελούν σε αυτό, καθώς ποικίλα αρνητικά συναισθήματα κατακλύζουν το άτομο: θλίψη, αίσθημα απώλειας, φόβος, αβεβαιότητα⁹, αβουθησία, συντριβή, σόκ, αίσθημα εγκατάλειψης, απομόνωσης-μοναξιάς¹⁰.

Οι αναπαραστάσεις που έχει το άτομο σε σχέση με το τι είναι η ΠΣ και τι σημαίνει να νοσεί, καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό και πολλές από τις συναισθηματικές του αντιδράσεις. Έτσι, η συχνή συσχέτιση της ΠΣ με ασθενείς καθηλωμένους σε αναπηρικό καροτσάκι πυροδοτεί, αρχικά τουλάχιστον, έντονες συναισθηματικές απαντήσεις, οπότε το άτομο μπορεί να αισθάνεται **συντετριμμένο**¹¹.

Το ίδιο το γεγονός της ασθένειας, πόσο μάλλον μιας χρόνιας νόσου, ανακινεί στο άτομο αισθήματα θλίψης και **απώλειας**¹². Η αίσθηση της δεδομένης υγείας και της ασφάλειας που προκύπτει από αυτήν, καταρρέει, αφήνοντας το άτομο με μια βαθιά αίσθηση απώλειας, με κύρια αυτής της υγείας. Όπως κάθε απώλεια, έτσι και αυτή συνοδεύεται από κάποιο διάστημα θρήνου και θλίψης. Η θλίψη συνδέεται επίσης με αισθήματα απώλειας της ελπίδας, των ονείρων και προγραμματισμού του μέλλοντος¹³, του ελέγχου πάνω στο σώμα, της ακεραιότητας και κυρίως της ταυτότητας¹⁴. Πέρα όμως από την φανταστική απώλεια, πραγματικές απώλειες επισυμβαίνουν: η απώλεια της αυτονομίας, της εργασίας, των δραστηριοτήτων, των κοινωνικών σχέσεων και ρόλων. Τελικά, αυτές οι απώλειες συντελούν στην περαιτέρω απώλεια της αίσθησης της συνοχής του ατόμου και της ταυτότητας¹⁵.

Ένας ακόμα σημαντικός παράγοντας είναι η **αίσθηση του ελέγχου**. Συχνά οι ασθενείς με ΠΣ αισθάνονται πως δεν έχουν πλέον τον έλεγχο στην διαχείριση της υγείας τους, πόσο μάλλον της ζωής τους, καθώς αφενός η ασθένεια είναι απρόβλεπτη στην πορεία της και αφετέρου η κατάσταση της υγείας τους συχνά τους καθιστά εξαρτώμενους από τρίτους^{13,16}.

Οι ασθενείς με ΠΣ, όπως αναφέρθηκε παραπάνω εμφανίζουν πληθώρα συμπτωμάτων που τους περιορίζουν στην καθημερινότητά τους και τους ωθούν να λάβουν βοήθεια σε τομείς που προηγουμένως ήταν αυτόνομοι και αυτοεξυπηρετούνταν. Έτσι, συχνά, τα μέλη της οικογένειας, καλούνται να αναλάβουν καινούριους ρόλους και σε αρκετές περιπτώσεις να υποκαταστήσουν το ρόλο του πάσχοντα, με αποτέλεσμα η **αυτοεκτίμηση** του ασθενή να μειώνεται, οι στόχοι, τα σχέδια για το μέλλον, ακόμη και οι αρχές πάνω στις οποίες στήριζε τη ζωή του ως τώρα, να μετα-

βάλλονται αναγκαστικά. Συνεπώς, η απώλεια ελέγχου και ανεξαρτησίας- επάρκειας επηρεάζει περαιτέρω αρνητικά την ψυχολογία του ατόμου, δημιουργώντας αισθήματα, μειωμένη αυτοεκτίμηση¹⁷, αναξιοσύνη, αηλία και **ενοχής**¹³, ότι γίνονται βάρος σε τρίτα άτομα¹⁶. Στην αντιμετώπιση των παραπάνω δυσκολιών, σημαντικό ρόλο παίζουν οι κοινωνικοί δεσμοί, η συνοχή της οικογένειας και οι σύλληλοι στήριξης ασθενών με ΣΚΠ, ενώ παράλληλα, ο ίδιος ο ασθενής πρέπει να προσαρμοστεί στα νέα δεδομένα και να μάθει να αυτοδιαχειρίζεται την ασθένειά¹³.

Ο **θυμός** αποτελεί ένα ακόμα δυνατό συναίσθημα που συχνά κατακλύζει τα άτομα με ΠΣ, αναλογιζόμενοι τις πολλαπλές απώλειες που υφίστανται, αηλία και την αδικία που περιβάλλει το γεγονός της νόσησης από μια χρόνια νόσο¹³. Ο θυμός συχνά απευθύνεται σε τρίτους, οι οποίοι δεν αντιλαμβάνονται ή και δεν δείχνουν ευαισθησία για τις επιπτώσεις της ΠΣ στον ασθενή, στον εαυτό που δεν διαχειρίζεται σωστά την κατάσταση ή τις υποτροπές, αηλία κυρίως αφορά σύγχυση για το γεγονός ότι η νόσος περιορίζει τις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου¹⁸.

Επιπλέον, αισθήματα **μοναξιάς** και **εγκατάλειψης** αναδύονται συχνά από την στιγμή κίθλας της διάγνωσης, όπου το άτομο αισθάνεται πως μένει μετέωρο φεύγοντας από το γραφείο του γιατρού, χωρίς σωστή ενημέρωση και καθοδήγηση για την νόσο πρακτικά και συναισθηματικά¹¹. Προιούσας της ασθένειας, και όσο αυξάνεται η φυσική δυσκολία του ατόμου, τα αισθήματα αυτά συχνά γιγαντώνονται καθώς το άτομο μπορεί να αποκλείεται σταδιακά από συμμετοχή σε δραστηριότητες όπως η εργασία, οι κοινωνικές εκδηλώσεις, σπορ-hobby, οι συναναστροφές με άλλα άτομα, τα ψώνια, οι δουλειές του σπιτιού κ.α.¹⁹. Ακόμη, πολύ συχνή είναι η αίσθηση της υπαρξιακής μοναξιάς που βιώνουν τα άτομα με ΠΣ, αηλία ουσιαστικά ο μεγαλύτερος πόνος προκαλείται από την διαπροσωπική απομόνωση²⁰. Φυσικά, επιπρόσθετο επιβαρυντικό ρόλο παίζει το **σίγμα** που βιώνουν τα άτομα με ΠΣ και ο αποκλεισμός τους που προκύπτει από αυτό, είτε αυτός οφείλεται στους άλλους είτε στο ίδιο το άτομο, το οποίο επιθυμεί να κρύψει το γεγονός της ασθένειάς του²¹.

Ένας ακόμα παράγοντας που επηρεάζει αρνητικά την αυτοεικόνα του ασθενή είναι το αίσθημα **ντροπής**²² που αναπτύσσεται σε σχέση με τα συμπτώματά του, είτε αυτά είναι κινητικά και άμεσα ορατά από τους γύρω²³, είτε σχετίζονται με το ουρογεννητικό σύστημα²⁴ (όπως η απώλεια ούρων), είτε επηρεάζουν την λειτουργικότητά του με τρόπο που γίνεται εμφανής από τους τρίτους όπως μια κάποια αηλία στον τρόπο που εκτελεί καθημερινές δραστηριότητες (για παράδειγμα η έντονη κόπωση μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά του στην εργασία του)²⁵.

Η **αβεβαιότητα** για την πορεία της νόσου συχνά δημιουργεί έντονη **ανησυχία** για το μέλλον^{16,26, 27}. Το άτομο αδυνατεί να κάνει σχέδια για το μέλλον,

ανησυχεί για το πώς θα εξελιχθεί η νόσος, για το πότε και πώς θα είναι η επόμενη υποτροπή, για το αν θα μείνει κάποιο έλλειμμα ή θα υποχωρήσει πλήρως κτλ. Έτσι, άλλα αισθήματα που αναπτύσσονται κατά την διάρκεια της νόσου, όπως **ματαιότητα και απαισιοδοξία**^{20, 28}, κυρίως καθώς η νόσος είναι αρκετά απρόβλεπτη, επηρεάζουν αρνητικά την προσαρμογή του ατόμου, και συνδέονται συνήθως με κατάθλιψη²⁹. Συχνά, προσπαθώντας το άτομο να κατανοήσει την φύση της ασθένειας και τον λόγο που νόσησε, μπορεί να κυριευθεί από αισθήματα **τιμωρίας**^{30,31} και **απελιπίστας**^{27,32,33} που με την σειρά τους εμποδίζουν το άτομο να λάβει βοήθεια και να προσαρμοστεί καλύτερα .

Ως αποτέλεσμα όλων των παραπάνω μπορεί να είναι η εμφάνιση ψυχιατρικών εκδηλώσεων με συχνότερων την κατάθλιψη^{7,12, 27} και το άγχος.

Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η **κατάθλιψη** η οποία εμφανίζεται στο 50-60% των ασθενών³⁴. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν κάποια στιγμή στη ζωή τους: καταθλιπτική διάθεση, έλλειψη ενδιαφέροντος και ευχαρίστησης από τις συνήθειες δραστηριότητες, προβλήματα ύπνου, ψυχοκινητική επιβράδυνση, διαταραχές λήψης τροφής, αρνητική εικόνα του εαυτού, αίσθημα ενοχής, ελάττωση συγκέντρωσης ή και αυτοκτονικό ιδεασμό. Παρόλα αυτά, πιο συχνά είναι τα συμπτώματα κόπωσης, μείωσης ενδιαφέροντος, δυσκολίας στην συγκέντρωση. Εκτιμάται ότι το ένα τέταρτο των ασθενών θα εμφανίσει **αυτοκτονικότητα**³⁵, ενώ η πιθανότητα ολοκληρωμένης απόπειρας αυτοκτονίας είναι 1,5-2,3^{35,36} φορές μεγαλύτερη από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Εκτός από τα παραπάνω είναι πολύ συχνή η αστάθεια του συναισθήματος και η ατονία.

Το **άγχος** είναι η δεύτερη συχνότερη ψυχιατρική εκδήλωση στους ασθενείς με Π.Σ., με επιπολασμό περίπου 35%, ενώ εν γένει οι αγχώδεις διαταραχές θεωρούνται πολύ συχνές. Οι πιο συχνά ανευρισκόμενες καταστάσεις είναι η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή (18,6%), η διαταραχή πανικού (10%) καθώς και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (8,6%)^{36,37}.

Συζήτηση

Όπως γίνεται αντιληπτό, οι ψυχολογικές επιδράσεις της ΠΣ στα άτομα που νοσούν είναι ποικίλες και φυσικά εμφανίζονται σε άλλοτε άλλο βαθμό και άλλοτε άλλο χρόνο στον καθένα. Οι παράγοντες που θα οδηγήσουν στην εμφάνισή τους είναι πολλοί και διαφορετικοί για κάθε άτομο, αηλία σίγουρα σημαντικό ρόλο παίζουν η φυσική κατάσταση του ατόμου, η ψυχολογική κατάσταση, η λειτουργικότητα, η πιθανή αναπηρία, η ηλικία, το φύλο, η κοινωνική υποστήριξη, η σωστή ενημέρωση κ.α. Συχνά, η προσαρμογή του ατόμου στην νόσο και η ποιότητα ζωής του εξαρτώνται από τις παραπάνω αντιδράσεις αηλία και τις διαμορφώνουν φαυλοκυκλικά, με τρόπο δυναμικό.

Ο αντίκτυπος αυτών των αντιδράσεων είναι συχνά

εμφανής σε ποικίλους τομείς. Πέρα από την επιβάρυνση της συνολικής υγείας του ασθενή, σωματικής και ψυχικής, επηρεάζονται αρνητικά οι σχέσεις με τους γύρω^{13,16,26,31}. Έτσι, οι κοινωνικές επαφές και δραστηριότητες συχνά περιορίζονται λόγω του στίγματος, της μειωμένης αυτοεκτίμησης του ατόμου που τον κάνει πιο εσωστρεφή, της ντροπής που αισθάνεται για την αναπηρία που τυχόν έχει αλληλά και του θυμού που αισθάνεται και απευθύνει προς τρίτους. Τελικά, η αίσθηση μοναξιάς που βιώνουν τα άτομα με ΠΣ αυξάνεται και τα συναισθήματα θλίψης και απειλησίας διογκώνονται, με περαιτέρω περιορισμό της κοινωνικότητας τους.

Οι αλληλαγές στην λειτουργικότητα των ασθενών με ΠΣ, η απώλεια της αυτονομίας³⁸ αλληλά και οι νέες απαιτήσεις όσο αναφορά στην διαχείριση της καθημερινότητας, στην παρακολούθηση και θεραπεία της νόσου, στον οικονομικό προγραμματισμό, αναγκάζουν την οικογένεια να αναθεωρήσει τους προηγούμενους, παγιωμένους ρόλους³⁹. Έτσι, ενώ για παράδειγμα μια γυναίκα έχει συνθηθεί να φροντίζει η ίδια τα μέλη της οικογένειάς της, τώρα θα πρέπει οι δουλειές του σπιτιού να μοιραστούν και κάποιος άλλος να αναλάβει τον ρόλο της. Αντίστοιχα, όταν επέρχεται απώλεια της εργασίας, ο ρόλος που μπορεί να έχει ο πατέρας ως το άτομο το οποίο παρέχει οικονομικά στην οικογένεια, θα πρέπει να καλυφθεί από κάποιο άλλο μέλος. Συχνά και τα παιδιά αναλαμβάνουν νέες αρμοδιότητες, και καλούνται να εμπλακούν περισσότερο στις διαδικασίες που αφορούν την διατήρηση του νοικοκυριού και την φροντίδα των μελών της οικογένειας. Οι αλληλαγές στους ρόλους της οικογένειας, μπορεί να ανακινήσουν αισθήματα αναξιοσύνης, ντροπής, θλίψης και απαισιοδοξίας στους πάσχοντες, καθώς βλέπουν πως δεν μπορούν να παρέχουν πλέον στην οικογένειά τους πρακτικά, οικονομικά, ψυχολογικά, όσα και πριν.

Οι σχέσεις μέσα στην οικογένεια μεταβάλλονται επίσης σε πολύ μεγάλο βαθμό, καθώς συχνά τα μέλη της θα πρέπει να βρουν νέες ισορροπίες⁴⁰. Η ψυχολογική επιβάρυνση των φροντιστών, ο θυμός που αναδύεται από όλους απέναντι στην ασθένεια και τις αλληλαγές που αυτή επιφέρει, το άγνωστο που έχουν να αντιμετωπίσουν αλληλά και η μεταβολή στην ψυχολογική κατάσταση και διαθεσιμότητα του ασθενή, λειτουργούν διαβρωτικά για την οικογένεια.

Καθώς το άτομο βλέπει πως ότι η καθημερινότητά του εξαρτάται από το πώς θα είναι τα συμπτώματά του την δεδομένη ημέρα, αισθάνεται ότι στην ουσία δεν μπορεί να προγραμματίσει τίποτα πλέον στην ζωή του. Αυτή η αίσθηση της έλλειψης ελέγχου όσο αναφορά την πορεία της υγείας, της καθημερινότητας αλληλά και της ίδιας της ζωής των πασχόντων, οδηγεί σε απαισιοδοξία, απώλεια της ελπίδας, αλληλά και της ικανότητας για αυτοδιαχείριση, με περαιτέρω συνέπειες στην ψυχική τους υγεία και στην σχέση με το περιβάλλον⁴¹. Έχει φανεί πως όσο περισσότερο το άτομο επιμένει να διατηρεί την ικανότητα να διαχειρίζεται την καθημερι-

νότητά του, τόσο καλύτερη είναι η ποιότητα ζωής του, τόσο η φυσική όσο και η ψυχική.

Από τα παραπάνω αναδεικνύεται η αρνητική επίπτωση που έχει η ΠΣ στο άτομο και στην οικογένειά του, με προεκτάσεις όχι μόνο στην κοινωνική και επαγγελματική του ζωή αλληλά και στην περαιτέρω επιδείνωση της υγείας του. Έτσι, κρίνεται αναγκαίο οι θεράποντες ιατροί να είναι ευαισθητοποιημένοι για αυτά τα ζητήματα και να μπορούν να τα αναγνωρίζουν σε έναν πρώτο βαθμό, ώστε να κατευθύνουν τους ασθενείς για περαιτέρω αξιολόγηση από τους ειδικούς ψυχικής υγείας. Τελικός στόχος θα πρέπει να είναι η ψυχολογική υποστήριξη των ατόμων με ΠΣ, αλληλά και των συγγενών τους, ώστε να μειωθεί η ψυχολογική επιβάρυνση από την νόσο, να επιτευχθεί καλύτερη προσαρμογή στην συνεχώς μεταβαλλόμενη καθημερινότητα και να βελτιωθεί η ποιότητας ζωής τους^{31,42}. Φυσικά, δεν θα πρέπει να παραγνωρίζεται η ανάγκη για ολοκληρωμένη φροντίδα των πασχόντων μέσω όχι μόνο πλήρους ιατρικής και ψυχολογικής υποστήριξης, αλληλά και προγραμμάτων ενημέρωσης για την νόσο, κοινωνικής ένταξης, προσβασιμότητας, οικονομικών και υλικών παροχών και μείωσης του στίγματος.

- [1] Lucchinetti, C. F., Brück, W., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (1996). Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. *Brain pathology*, 6(3), 259-274. doi:10.1111/j.1750-3639.1996.tb00854.x
- [2] Peterson, J. W., & Trapp, B. D. (2005). Neuropathobiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 23(1), 107-129. doi:10.1016/j.ncl.2004.09.008
- [3] Clanet, (2008). M. Jean-Martin Charcot: 1825-1893. *The International MS Journal*, 15(2) 59+. Gale Academic OneFile, . Accessed 30 Nov. 2020.
- [4] Λογοθέτης, Ι. Α. (2016) Νευρολογία. University studio press, Θεσσαλονίκη.
- [5] Taylor, R. S. (1998). Multiple sclerosis potpourri: paroxysmal symptoms, seizures, fatigue, pregnancy, and more. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America* 9(3), 551-559, doi:10.1016/S1047-9651(18)30248-1
- [6] Gelfand, J. M. (2014). Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 122. Elsevier, 269-290, doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X
- [7] Mullins, L. L., Cote, M. P., Fuemmeler, B. F., Jean, V. M., Beatty, W. W., & Paul, R. H. (2001). Illness intrusiveness, uncertainty, and distress in individuals with multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, 46(2), 139. doi:10.1037/0090-5550.46.2.139
- [8] Mohr, D. C., Hart, S. L., Julian, L., Cox, D., & Pelletier, D. (2004). Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis.

- sis: a meta-analysis. *Bmj*, 328(7442), 731. doi: [10.1136/bmj.38041.724421.55](https://doi.org/10.1136/bmj.38041.724421.55)
- [9] Strasser-Fuchs, S., Fazekas, F., Flooh, E., Kapeller, P., Poltrum, B., & Offenbacher, H. (1997). Attitude of patients with multiple sclerosis to illness information. *Der Nervenarzt*, 68(12), 963-966. DOI: [10.1007/s001150050223](https://doi.org/10.1007/s001150050223)
- [10] Miller, C. M. (1997). The lived experience of relapsing multiple sclerosis: A phenomenological study. *Journal of Neuroscience Nursing*, 29(5), 294-305.
- [11] Johnson, J. (2003). On receiving the diagnosis of multiple sclerosis: managing the transition. *Multiple Sclerosis Journal* 9(1), 82-88, doi:10.1191/1352458503ms856oa
- [12] Ahlström, Gerd. (2007) Experiences of loss and chronic sorrow in persons with severe chronic illness. *Journal of Clinical Nursing* 16 (3), 76-83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01580.x>
- [13] Kalb, R. C. Living with Multiple Sclerosis: The Psychosocial Challenges for Patients and Their Families. In: Giesser B. *Primer on multiple sclerosis*, 385. Oxford University Press, Los Angeles, 2011
- [14] Isaksson, A. K., Gunnarsson, L. G., & Ahlström, G. (2007). The presence and meaning of chronic sorrow in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical Nursing*, 16(11c), 315-324. doi:10.1111/j.1365-2702.2007.01995.x
- [15] Galushko, M., Golla, H., Strupp, J., Karbach, U., Kaiser, C., Ernstmann, N., & Voltz, R. (2014). Unmet needs of patients feeling severely affected by multiple sclerosis in Germany: a qualitative study. *Journal of Palliative Medicine*, 17(3), 274-281. doi:10.1089/jpm.2013.0497
- [16] Somerset, M., Sharp, D., & Campbell, R. (2002). Multiple sclerosis and quality of life: a qualitative investigation. *Journal of health services research & policy* 7(3), 151-159.. doi: [10.1258/135581902760082454](https://doi.org/10.1258/135581902760082454)
- [17] Walsh, A., & Walsh, P.A. (1989). Love, self-esteem, and multiple sclerosis. *Social science & medicine* 29(7), 793-798., doi:10.1016/0277-9536(89)90078-6
- [18] Laing, C. M., Cooper, C. L., Summers, F., Lawrie, L., O'Flaherty, S., & Phillips, L. H. (2020). The nature of anger in people with multiple sclerosis: a qualitative study. *Psychology & health*, 35(7), 824-837. doi:10.1080/08870446.2019.1691726
- [19] Freeman, J., Gorst, T., Gunn, H., & Robens, S. (2020). A non-person to the rest of the world: experiences of social isolation amongst severely impaired people with multiple sclerosis. *Disability and rehabilitation*, 42(16), 2295-2303. doi:10.1080/09638288.2018.1557267
- [20] Abdekhodaie, Z., Shahidi, S., Mazaheri, M. A., Panaghi, L., & Nejati, V. (2020). Living with Multiple Sclerosis: A Phenomenological Study of Worries, Concern and Psychological Problems in Iranian Patients with MS. *The Qualitative Report*, 25(8), 3045-3064.
- [21] Cook, E., Germano, A., & Stadler, G. (2016). An exploratory investigation of social stigma and concealment in patients with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care* (18(2) , 78-84. doi: [0.7224/1537-2073.2015-021](https://doi.org/0.7224/1537-2073.2015-021)
- [22] Furmańska, J., Rzepa, T., Koziarska, D., Rutkowska, E., & Balsa, M. (2020) Stereotypes vs. Reality: shame and coping strategies applied by healthy subjects and multiple sclerosis patients—preliminary research. *Advances in Psychiatry and Neurology/Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 29(1), 11-24. DOI:10.5114/ppn.2020.94692
- [23] LaRocca, G. (2011) Impact of walking impairment in multiple sclerosis. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research* 4(3), 189-201. doi:10.2165/11591150-000000000-00000
- [24] Wollin, J., Bennie, M., Leech, C., Windsor, C., & Spencer, N. (2005). Multiple sclerosis and continence issues: an exploratory study. *British Journal of Nursing*, 14(8), 439-446. doi:10.12968/bjon.2005.14.8.17926
- [25] Vickers, M. (2014) "Dark times for workers with disability: Shame experiences for workers with multiple sclerosis (MS)-A creative non-fiction, collective case study." *International Journal of Organization Theory and Behavior* 17(1), 89.
- [26] Kalb, R. (2007). The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses. *Journal of the neurological sciences* 256, 29-33. doi: [10.1016/j.jns.2007.01.061](https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.061)
- [27] Lynch, S. G., Kroencke, D. C., & Denney, D. R. (2001). The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. *Multiple Sclerosis Journal*, 7(6), 411-416. doi: [10.1177/135245850100700611](https://doi.org/10.1177/135245850100700611).
- [28] Shaker, D. A., & Aminpoor, M. (2015). Optimism-Pessimism and Self-Efficacy in the Patients with Multiple Sclerosis. *Jour of Health* 17(1), 47-56. <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=513037>
- [29] Strober, L. B., & Arnett P.A. (2010). Assessment of depression in multiple sclerosis: development of a "trunk and branch" model. *The Clinical Neuropsychologist* 24(7), 1146-1166. doi:10.1080/13854046.2010.514863
- [30] Koffman, J., Goddard, C., Gao, W., Jackson, D., Shaw, P., Burman, R., et al. (2015). Exploring meanings of illness causation among those severely affected by multiple sclerosis: a comparative qualitative study of Black Caribbean

- and White British people. *BMC Palliative Care*, 14(1), 13. doi:10.1186/s12904-015-0017-z
- [31] Muston, C. (2017). An exploratory study of psychodynamic therapists' working with people with multiple sclerosis. *Psychodynamic Practice* 23(2), 133-147. doi:10.1080/14753634.2017.1306792
- [32] Madan S., & Pakenham K.I. (2014). The stress-buffering effects of hope on adjustment to multiple sclerosis. *International Journal of Behavioral Medicine* 21(6), 877-890. <https://doi.org/10.1007/s12529-013-9384-0>
- [33] Soundy, A., Roskell, C., Elder, T., Collett, J., & Dawes, H. (2016). The psychological processes of adaptation and hope in patients with multiple sclerosis: a thematic synthesis. *Open Journal of Therapy and Rehabilitation*, 4(1), 22-47. doi: 10.4236/ojtr.2016.41003
- [34] Siegert, R. J., & Abernethy D. A. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76(4), 469-475.
- [35] Turner, A. P., Williams R.M., Bowen J.D., Kivlahan D.R., Haselkorn J.K (2006). Suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 87(8), 1073-8. doi:10.1007/s11910-016-0706-x
- [36] Manouchehrinia, A., Tanasescu, R., Tench, C. R., & Constantinescu, C. S. (2016). Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(3), 324-331.
- [37] Turner, A. P., Alschuler, K. N., Hughes, A. J., Beier, M., Haselkorn, J. K., Sloan, A. P., & Ehde, D. M. (2016). Mental health comorbidity in MS: depression, anxiety, and bipolar disorder. *Current neurology and neuroscience reports*, 16(12), 106. doi:10.1007/s11910-016-0706-x
- [38] Somerset, M., Peters, T.J., Sharp, D.J., Campbell R. (2003). Factors that contribute to quality of life outcomes prioritised by people with multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 12(1), 21-9. doi: 10.1023/a:1022088203586.
- [39] Uccelli, M. M. (2014). The impact of multiple sclerosis on family members: a review of the literature. *Neurodegenerative disease management*, 4(2), 177-185. doi: 10.2217/nmt.14.6.
- [40] Kouzoupis, A. B., Paparrigopoulos, T., Soldatos, M., & Papadimitriou, G. N. (2010). The family of the multiple sclerosis patient: A psychosocial perspective. *International review of psychiatry*, 22(1), 83-89. doi: 10.3109/09540261003589588.
- [41] Sinnakaruppan, I., Macdonald, K., McCafferty, A., & Mattison, P. (2010). An exploration of the relationship between perception of control, physical disability, optimism, self-efficacy and hopelessness in multiple sclerosis. *International journal of rehabilitation research*, 33(1), 26-33. doi: 10.1097/MRR.0b013e32832e6b16
- [42] Thomas, P. W., Thomas, S., Hillier, C., Galvin, K., & Baker, R. (2006). Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). doi: 10.1002/14651858.CD004431.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΑΚΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γεώργιος Ευσταθίου, Κωνσταντίνος Νταςόπουλος, Αιμίλιος Γκαντζιός, Θεόδωρος Αβραμίδης

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

Περίληψη

Το σύνδρομο ανήσυχων άκρων αποτελεί μία αισθητικοκινητική διαταραχή της οποίας η αιτιολογία δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Μία σχετικά σπάνια αιτία αυτού του συνδρόμου είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο που προσβάλλει κυρίως υποφλοιώδεις δομές. Εδώ παρουσιάζεται η περίπτωση ενός ασθενούς, που εμφάνισε το σύνδρομο μετά από αμφοτερόπλευρη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Λέξεις ευρητηρίου: αιμορραγικό ΑΕΕ, θάλαμος, σύνδρομο ανήσυχων άκρων

RESTLESS LEGS SYNDROME IN A PATIENT WITH INTRACEREBRAL HEMORRHAGE: A CASE REPORT

Georgios Efstathiou, Konstantinos Ntasopoulos, Aimilios Gkantziotis, Theodoros Avramidis

Neurology Department, Red Cross Hospital "Korgialeneio - Benakeio", Athens

Summary

Restless legs syndrome is a sensorimotor disorder with unclear etiology. Rarely the syndrome may be caused by a stroke affecting subcortical structures. Here we present the case of a patient who developed the syndrome after bilateral thalamic hemorrhage.

Keywords: intracerebral hemorrhage, thalamus, restless legs syndrome

Παρουσίαση περιστατικού

Το σύνδρομο ανήσυχων άκρων είναι μία όχι και τόσο συχνή επιπλοκή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στην παθογένεση του συνδρόμου φαίνεται ότι ο θάλαμος παίζει κεντρικό ρόλο χωρίς όμως μέχρι στιγμής να έχουν διευκρινιστεί πλήρως οι εμπλεκόμενες δομές και νευρωνικά κυκλώματα. Εδώ παρουσιάζεται μία περίπτωση ασθενούς που εμφάνισε σύνδρομο ανήσυχων άκρων μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αριστερού θαλάμου και με ιστορικό αιμορραγίας του δεξιού θαλάμου προ έτους.

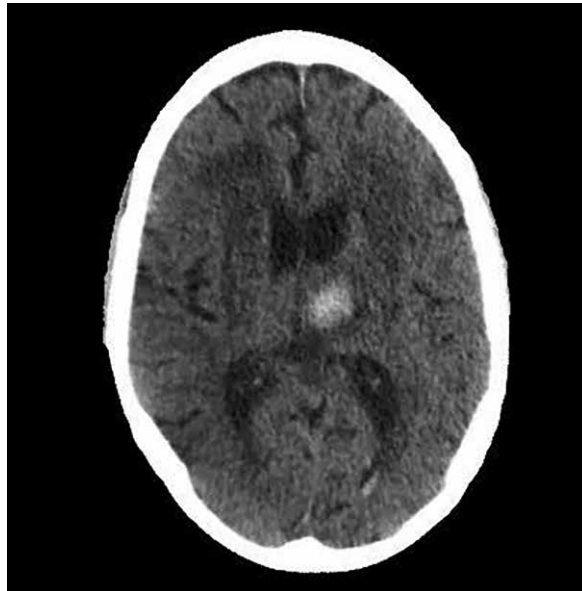
Άνδρας 63 ετών διεκομίσθη στο ΤΕΠ λόγω αιφνίδιας εμφάνισης έντονης κεφαλαλγίας. Από το ατομικό του αναμνηστικό αναφέρονται αρτηριακή υπέρταση πλημμυρώδως ρυθμιζόμενη και νοσηλεία στην κλινική μας προ έτους λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας δεξιού θαλάμου με υπολειμματική αριστερή ημιπά-

ρση (ο ασθενής ήταν περιπατητικός με τη χρήση βακτηρίας). Από την κλινική εξέταση προέκυψε αυχενική δυσκαμψία με σημείο Barre δεξιού άνω άκρου και αδιάφορο πελματιαίο αντακλαστικό δεξιά καθώς και σπαστική αριστερή ημιπάρεση 4/5 (υπολειμματική). Η αξονική εγκεφάλου των επειγόντων ανέδειξε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αριστερού θαλάμου με επέκταση στην τρίτη κοιλία. Η CTA δεν ανέδειξε κάποιο ανεύρυσμα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο (γενική αίματος, πλήρης βιοχημικός έλεγχος, θυρεοειδικός και ανοσολογικός έλεγχος) δεν διαπιστώθηκε κάποιο παθολογικό εύρημα πλην ήπιας δυσλιπιδαιμίας. Η αιμορραγία αποδόθηκε στην αρρύθμιστη αρτηριακή πίεση. Τις επόμενες ημέρες της νοσηλείας του ο ασθενής εμφάνιζε κατά περιόδους κινήσεις των κάτω άκρων με εμφανές το αίσθημα της δυσφορίας. Ανέφερε ότι ένιωθε την ανάγκη να κινεί τα πόδια του για

Εικόνα 1. Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία δεξιού θαλάμου (η πρώτη αιμορραγία)



Εικόνα 2. Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αριστερού θαλάμου (μετά από αυτή τη βλάβη ο ασθενής εμφάνισε τη συμπτωματολογία του συνδρόμου ανήσυχων άκρων)



να ανακουφίσει ένα δυσάρεστο αίσθημα τάσεως που ένιωθε στα περιφερικά τους τμήματα και το οποίο υποχωρούσε μερικώς με την κίνηση των άκρων. Οι κινήσεις αυτές εμφανίζονταν κυρίως στην ύπτια θέση και ήταν πιο συχνές τις απογευματινές-νυχτερινές ώρες και προκαλούσαν στον ασθενή αύπνια καθώς δυσκόλευαν την έναρξη του ύπνου. Ο ασθενής δεν εμφάνιζε κλινική εικόνα πολυνευροπάθειας και επίσης δεν παρατηρήθηκαν ακούσιες κινήσεις των άκρων κατά τον νυκτερινό ύπνο. Με βάση την κλινική εικόνα και το φυσιολογικό εργαστηριακό έλεγχο τέθηκε η διάγνωση του συνδρόμου ανήσυχων άκρων συνεπεία εγκεφαλικού επεισοδίου. Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με κλοναζεπάμη (0,5mg το μεσημέρι και 0,5mg πριν το νυκτερινό ύπνο) με σημαντική βελτίωση της συχνότητας και της έντασης των συμπτωμάτων.

Συζήτηση

Το σύνδρομο ανήσυχων άκρων είναι μία κινητική διαταραχή κατά την οποία οι ασθενείς νιώθουν την έντονη ανάγκη να κινούν συνεχώς τα άκρα τους για να ανακουφίσουν τις δυσαισθησίες που εμφανίζουν σε αυτά. Αυτό το δυσάρεστο αίσθημα αφορά κυρίως τα κάτω άκρα και υποχωρεί μερικώς ή πλήρως με την κίνηση των άκρων. Οι κινήσεις αυτές τείνουν να εμφανίζονται όταν το άτομο βρίσκεται κατακεκλιμένο και εμφανίζουν μία κερκάρια διακύμανση καθώς είναι πιο έντονες τις νυχτερινές ώρες πριν την κατάκλιση εμποδίζοντας πολλή φορές την έναρξη του ύπνου. Σε ποσοστό 80% μάλιστα συνδυάζονται και με ακούσιες περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο (periodic limb movement disorder). Η συχνότητα

του συνδρόμου υπολογίζεται στο 3,9-15% του γενικού πληθυσμού, εμφανίζεται με διπλάσια συχνότητα στις γυναίκες και η επίπτωσή του αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Το σύνδρομο μπορεί να είναι είτε ιδιοπαθές είτε δευτεροπαθές συνεπεία χαμηλών τιμών σιδήρου, στα πλαίσια εγκυμοσύνης, νεφρικής ανεπάρκειας και μετά από ΑΕΕ. Για την παθογένεση του συνδρόμου έχουν ενοχοποιηθεί διαταραχές στις ντοπαμινεργικές οδούς του εγκεφάλου. Στη θεραπεία του συνδρόμου χρησιμοποιούνται οι αγωνιστές ντοπαμίνης, η ληβοντόπα και οι βενζοδιαζεπίνες¹.

Η εμφάνιση συνδρόμου ανήσυχων άκρων μετά από ΑΕΕ είναι μία σχετικά ασυνήθης επιπλοκή² με τη συχνότητα της να αναφέρεται στο 3,3-12,4% των ασθενών με ΑΕΕ^{3,4} τόσο στην οξεία φάση του ΑΕΕ όσο και αρκετούς μήνες μετά. Συνήθως οι βλάβες που προκαλούν το σύνδρομο εντοπίζονται υποφλοιωδώς και αφορούν τα βασικά γάγγλια, τη γέφυρα, τον προμήκη και τον ακτινωτό στέφανο^{1,3} με τα συμπτώματα να εμφανίζονται είτε ετερόπλευρα είτε αμφοτερόπλευρα αναλόγως της εντόπισης της βλάβης². Η εμφάνιση του συνδρόμου μετά από θαλαμικό έμφρακτο είναι αρκετά σπάνια με ελάχιστες περιπτώσεις να έχουν περιγραφεί^{5, 6}.

Παρά το ότι δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως τα νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται στην παθογένεση του συνδρόμου, ο θάλαμος φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Η κρατούσα αντίληψη είναι ότι το σύνδρομο ανήσυχων άκρων είναι μία πρωτοπαθώς αισθητική διαταραχή με δευτερεύον κινητικό στοιχείο. Έχει διαπιστωθεί ότι ο θάλαμος ασθενών με RLS παρουσιάζει μειωμένο μεταβολισμό στο έσω τμήμα του,

η λειτουργία του οποίου διαμεσολαβείται από ντοπαμινεργικές προσαγωγές ίνες καθώς και ότι υπάρχει διαταραχή των νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται στο ενδογενές σύστημα οπιοειδών⁷. Αυτό εικάζεται ότι οδηγεί σε μία παθολογική αντίληψη της αίσθησης του πόνου^{7,8} και κατά συνέπεια στις συνεχείς κινήσεις των άκρων. Ακόμη έχει διαπιστωθεί μειωμένη συνδεσιμότητα του θαλάμου αυτών των ασθενών με τη δεξιά παραϊπποκάμπεια έλικα, το δεξιό προσηνοειδές λόβιο, τη δεξιά προκεντρική έλικα και τις γλωσσοειδείς έλικες αμφοτερόπλευρα⁹. Το ενδιαφέρον στη δική μας περίπτωση είναι ότι το σύνδρομο εμφανίστηκε στην οξεία φάση του ΑΕΕ ενώ όμως είχε προηγηθεί βλάβη και του έτερου θαλάμου.

Βιβλιογραφία

- [1] Guo S, Huang J, Jiang H, et al. Restless Legs Syndrome: From Pathophysiology to Clinical Diagnosis and Management. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:171.
- [2] Woo HG, Lee D, Hwang KJ, Ahn TB. Post-stroke restless leg syndrome and periodic limb movements in sleep. *Acta Neurol Scand.* 2017 Feb;135(2):204-210.
- [3] Tomohiko S, Keisuke S, Madoka O, Takeo M, Koichi H. Restless legs syndrome and its variants in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2019 Mar;139(3):260-268.
- [4] Lee SJ, Kim JS, Song IU, An JY, Kim YI, Lee KS. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations. *Mov Disord.* 2009 Jan 15;24(1):77-84.
- [5] Gupta N, Pandey S: Post-Thalamic Stroke Movement Disorders: A Systematic Review. *Eur Neurol* 2018;79:303-314.
- [6] David D. Restless Limbs Syndrome (RLS) Presenting as Hemisindrome: A Case of Dejerine-Roussy Syndrome Responsive to Dopamine Agonists. *Neurology* Apr 2014, 82 (10 Supplement)
- [7] Giovanni Rizzo, Caterina Tonon, Claudia Testa, David Manners, Roberto Vetrugno, Fabio Pizza. Abnormal medial thalamic metabolism in patients with idiopathic restless legs syndrome, *Brain*, Volume 135, Issue 12, December 2012, Pages 3712-3720.
- [8] Kocar TD, Müller H-P, Kassubek J. Differential functional connectivity in thalamic and dopaminergic pathways in restless legs syndrome: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* January 2020.
- [9] Ku J, Cho YW, Lee YS, Moon HJ, Chang H, Earley CJ, Allen RP. Functional connectivity alteration of the thalamus in restless legs syndrome patients during the asymptomatic period: a resting-state connectivity study using functional magnetic resonance imaging. *Sleep Med.* 2014 Mar;15(3):289-94.

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2023-2024

- ❖ 23-26 Νοεμβρίου 2023: 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη
- ❖ 14-17 Δεκεμβρίου 2023: 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας, Θεσσαλονίκη
- ❖ 28-30 Μαρτίου 2024: 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας, Αθήνα
- ❖ 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
- ❖ 21-24 Νοεμβρίου 2024: 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

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

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

.....
.....

ΤΟΠΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.: FAX:

ΚΙΝΗΤΟ:

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

e-mail:



Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

Ύλη του Περιοδικού

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

Δομή της ύλης

Γίνονται δεκτές εργασίες στα ελληνικά ή αγγλικά.

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

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

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

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

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

Λέξεις-κλειδιά: έως 6 λέξεις κλειδιά.

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

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

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

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

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

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

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

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

Τίτλος:

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

FAX:

e-mail:

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

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

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)