

Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY

Τόμος 33 - Τεύχος

5

Vol. 33 - Issue

5

ΑΡΘΡΑ / ARTICLES

- ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ/ CONTEMPORARY THERAPEUTIC DEVELOPMENTS IN CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY
- ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΜΟΥΣΙΚΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΦΑΣΙΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ / APPLICATIONS OF MUSIC FOR THE TREATMENT OF APHASIA AND RELATED COMMUNICATION DISORDERS, IN POST-STROKE PATIENTS
- ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ: ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ / BRAINSTEM ENCEPHALITIS: BRIEF REVIEW
- ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΡΗ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ / COGNITIVE DISORDERS IN PREMATURE MENOPAUSE
- Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΤΗ ΜΕΘ/ΜΑΦ / THE IMPORTANCE OF RESPIRATORY PHYSIOTHERAPY FOR THE PATIENT WITH ACUTE STROKE IN ICU/STROKE UNIT

Αρχαία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 33, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2024

Περιεχόμενα

ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ 5

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (EDITORIAL BOARD) 6

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

▲ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ
Κωνσταντίνος Μελάνης, Χρήστος Μόσχοβος, Σταυρούλα Σαλάκου, Δημήτριος Κίτσος, Στέλλα Φανουράκη, Παναγιώτης Ζης, Βασιλική Ζούβελη, Σωτήριος Γιαννόπουλος, Ελισσάβετ Χρόνη, Γεώργιος Τσιβγούλης, Μαριάννα Παπαδοπούλου 18

▲ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΤΗ ΜΕΘ/ΜΑΦ
Άννα Γρηγοριάδου, Κωνσταντίνος Γρηγοριάδης 53

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

▲ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΜΟΥΣΙΚΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΦΑΣΙΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ
Νικολέττα Καραγιώργου, Νεφέλη Κ. Δημητρίου, Γρηγόριος Νάσιος 30

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

▲ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ: ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
Κυριακή Ελευθεριάδου, Αθανάσιος Μαργαρίτης, Ιωάννης Γουργιώτης 38

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

▲ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΩΡΗ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ
Ευφροσύνη Κουτσοράκη, Δημήτριος Μιχμίζος 48

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ 70

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Γ. Τσιβγούλης
Αντιπρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Γ. Γραμματέας: Ν. Γρηγοριάδης
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Σ. Γιαννόπουλος
Ι. Ελλούλη
Κ. Κυλλιντρεάς
Τ. Ντόσκας

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος, Γ. Παρασκευάς, Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιώτης
Γ. Δερετζή
Ι. Ελλούλη
Τ. Ντόσκας

Γ. Ρούντολφ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Βίκυ Δεναξιά
Convin S.A.
http://www.convin.gr

Μυρτώ Συντροφιού
Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία
https://www.jneurology.gr

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 115 28

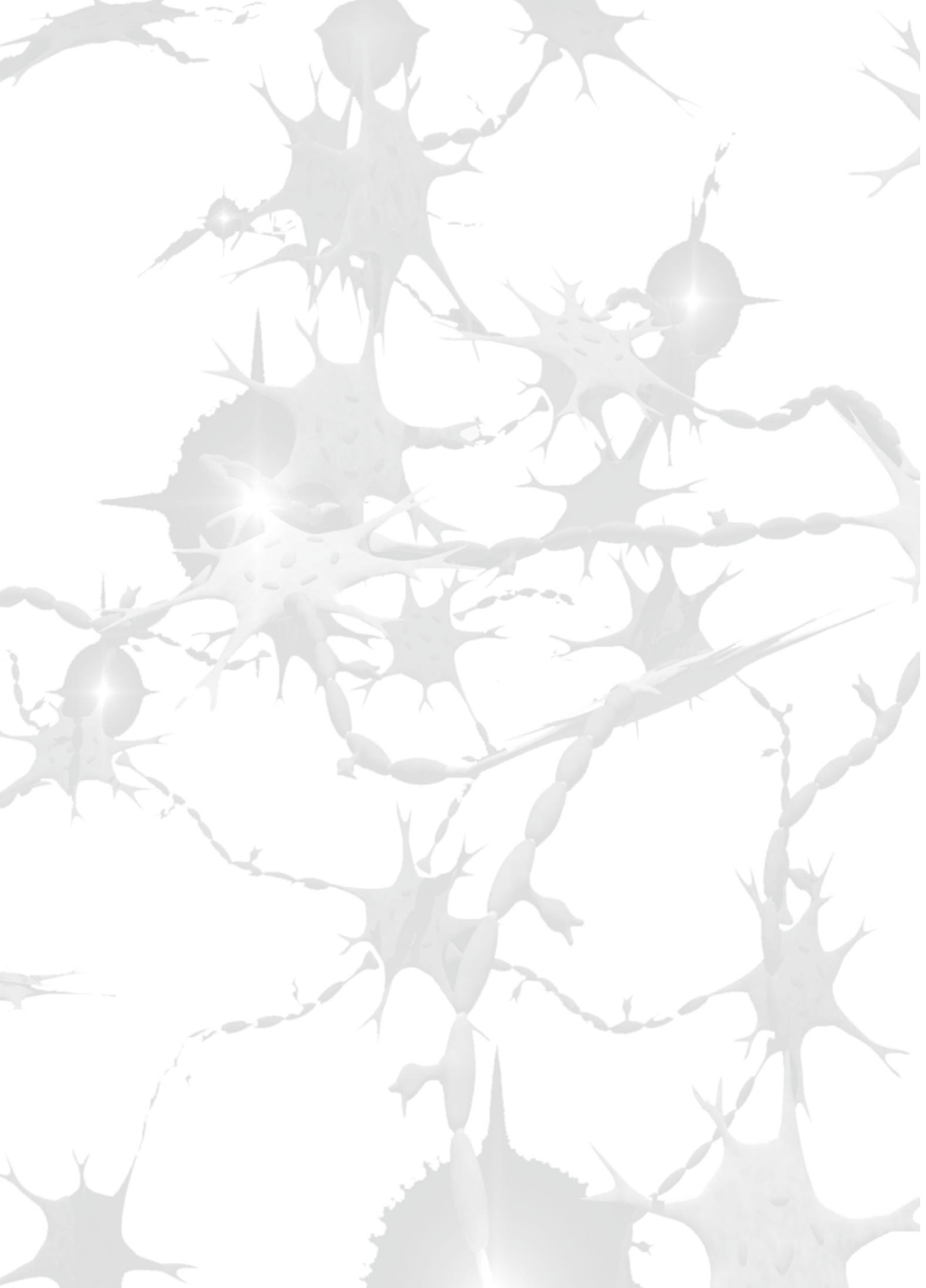
ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυλο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lychnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 - 3106



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
I. Elloul
T. Doskas
J. Rudolf

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

PRODUCTION EDITORS

Vicky Denaxa
CONVIN S.A.
http://www.convin.gr

Myrto Syntrofiou
Hellenic Neurological Society
https://www.jneurology.gr

WEB 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

Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

Volume 33:5 September - October 2024

Contents

EDITORIAL 5

EDITORIAL BOARD 6

REVIEWS

▲ CONTEMPORARY THERAPEUTIC DEVELOPMENTS IN CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY
Konstantinos Melanis, Christos Moschovos, Stavroula Salakou, Dimitrios Kitsos, Stella Fanouraki, Panagiotis Zis, Vasiliki Zouvelou, Sotirios Giannopoulos, Elissavet Chroni, Georgios Tsivgoulis, Marianna Papadopoulou 18

▲ THE IMPORTANCE OF RESPIRATORY PHYSIOTHERAPY FOR THE PATIENT WITH ACUTE STROKE IN ICU/STROKE UNIT
Anna Grigoriadou, Konstantinos Grigoriadis 53

LITERATURE REVIEW

▲ APPLICATIONS OF MUSIC FOR THE TREATMENT OF APHASIA AND RELATED COMMUNICATION DISORDERS, IN POST-STROKE PATIENTS
Nikoletta Karagiorgou, Nefeli K. Dimitriou, Grigorios Nasios 30

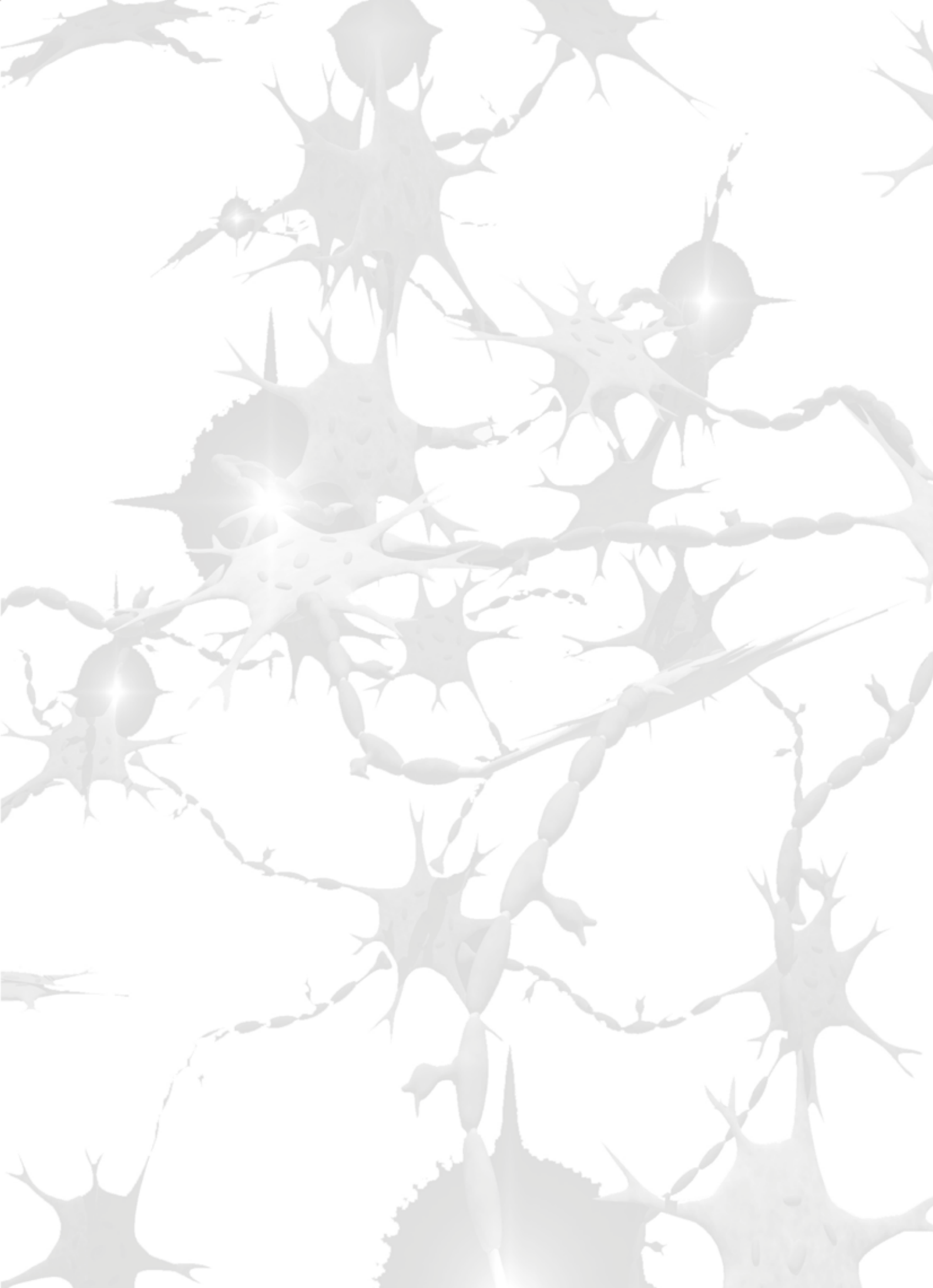
SHORT REVIEW

▲ BRAINSTEM ENCEPHALITIS: BRIEF REVIEW
Kyriaki Eleftheriadou, Athanasios Margaritis, Ioannis Gourgiotis 38

LITERATURE RESEARCH

▲ COGNITIVE DISORDERS IN PREMATURE MENOPAUSE
Effrosyni Koutsouraki, Dimitrios Michmizos 48

NEWS 70



Dear colleagues,

In this issue of *Archives of Clinical Neurology* you may find 5 narrative reviews on various topics of neurology.

In an extensive, up to date and very educative review, Melanis et al. present the most recent advances on the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, offering a useful guide for every day practice. The incorporation of newer therapies such as Fc receptor inhibitors makes this review more attractive and stresses the value of personalized and precision medicine, tailored on the mechanisms, stage of the disease, efficacy and side effects of each therapy and the special needs of each particular patient.

Karagiorgou et al. present a literature review on the applications of music for the treatment of aphasia and other communicating disorders in post-stroke patients. Patients with non-fluent aphasia constitute the primary target group and it seems that music therapy may affect not only aphasia but also some additional speech-related disorders such as apraxia and dysarthria as well as depression.

Eleutheriadou et al. present a comprehensive review on brain stem encephalitis, describing the mechanisms, clinical picture and treatment of common and less common autoimmune, paraneoplastic, infectious and other inflammatory causes of this syndrome. The inclusion of some entities described relatively recently, such as CLIPPERS, is essential and makes this review very useful for clinical practice.

In an interesting literature research by Koutsouraki and Michmizos, recent data concerning the effect of premature menopause on cognition are presented. Direct and indirect effects through hormonal changes, comorbidities with vascular risk factors, autoimmune mechanisms and aging may affect neurotransmitter systems, neuronal growth and synaptogenesis, increasing the risk for mild cognitive impairment and dementia.

Grigoriadou and Grigoriadis present a review on the importance of respiratory physiotherapy for patients with acute stroke, either in stroke units or in intensive care units. Respiratory physiotherapy in the stroke unit may support respiratory function and help in the prevention of aspiration pneumonia, by removing secretions, increasing pulmonary ventilation and strengthening of respiratory muscles. In the intensive care unit, respiratory physiotherapy may help in weaning from mechanical ventilation. Thus there are significant contributions in lowering the frequency of complications and mortality.

In conclusion, data presented in the current issue are very important for clinical neurologists, which may find them useful in their diagnostic and therapeutic approach in every day practice.

George P. Paraskevas MD, PhD

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

Συντακτική Ομάδα (Editorial Board)

Διευθυντές Σύνταξης

- Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
- Γ. Παρασκευάς, (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
- Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης

- Ε. Δαρδιάτης (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. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)

25. Β. Λιούτας (Harvard University, Boston, USA)
26. Π. Μήτσιος (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Wayne State University, Detroit, USA)
27. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
28. Κ. Σπέγγος (Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα)
29. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

Παιδονευρολογία

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

Κλινική Νευροφυσιολογία

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

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. Κυήντηρέας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
10. Π. Μήτσιος (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
11. Ι. Μυλωνάς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
12. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
13. Λ. Στεφανής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
14. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
15. Γ. Χατζηγεωργίου (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

Νευρομυϊκές διαταραχές

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

Νευρο-ογκολογία

1. Α. Κυρίτσος (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα)

Νευρο-οφθαλμολογία

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

Νευροψυχολογία – Νευροψυχιατρική

1. Γ. Δελιάτογλας (Universite Paris Descartes, Paris, France)
2. Ε. Καπάκη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
3. Α. Καραβάτος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Χ. Μπακιρτζής (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
5. Χ. Μπούρας (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
6. Ν. Ρομπάκης (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. Σ. Κόλλιας (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
10. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
11. Β. Λιούτας (Harvard University, Boston, USA)
12. Π. Μήτσιος (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
13. Μ. Πολίτης (University of Exeter, UK)
14. Θ. Τέγος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
15. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
16. Α. Χαριτάντη-Κουρίδου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

Πόνος

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

Ιατρική του Ύπνου

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

Διεθνής Εκπροσώπηση

1. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

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. Kohrmann M (University of Essen, Essen, Germany)
11. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
12. Lioutas V (Harvard University, Boston, USA)
13. Malhotra K (Allegheny Health Network, Pittsburgh, USA)
14. De Marchis G (University of Basel, Basel, Switzerland)
15. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
16. Rubiera M (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
17. Rubin M (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
18. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
19. Sandset E (Oslo University Hospital, Oslo, Norway)
20. Sarraj A (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)
21. Schellinger P (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
22. Sharma V (National University Hospital, Singapore)
23. Shoamanesh A (McMaster University, ON, Canada)
24. Spengos K (Hygeia Hospital, Athens, Greece)
25. Steiner T (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)

26. Strbian D (Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland)
27. De Susa D.A. (University of Lisbon, Lisbon, Portugal)
28. Tsivgoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
29. 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. 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, Washington, D.C., USA)
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. Tsvigoulis 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 (Mount 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. Kollias S (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
7. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
8. Lioutas V (Harvard University, Boston, USA)
9. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
10. Politis M (University of Exeter, UK)
11. Rubiera M (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
12. Rubin M (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
13. Tegos T (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
14. Tsvigoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
15. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
16. Vlaikidis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

Pain

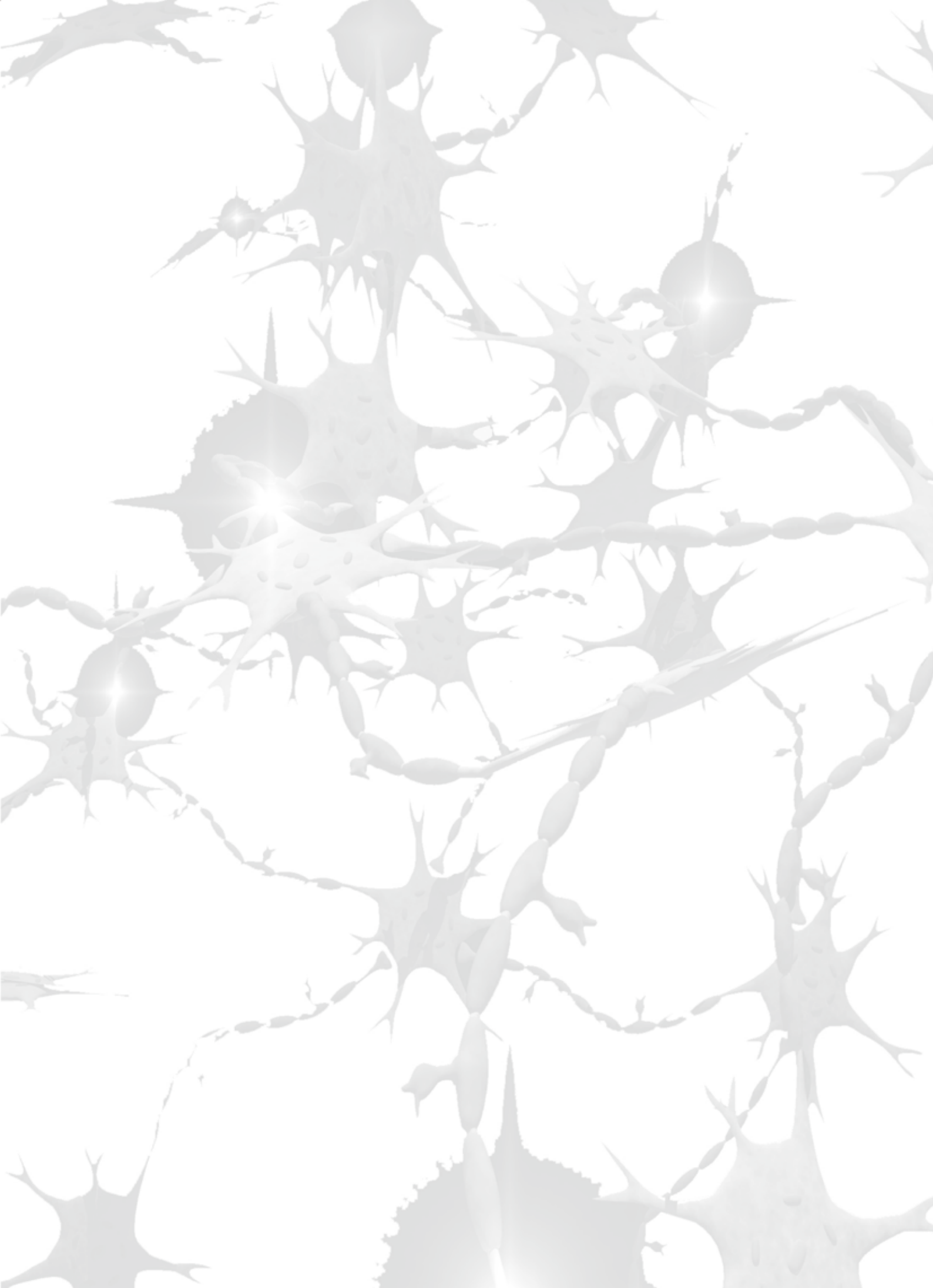
1. Paladini A (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

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. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)



δραστηριότητες
συνέθεσαν
βιβλία

Άρθρα...

νευρολογικά

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

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

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

ενημέρωσή

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Κωνσταντίνος Μελάνης¹, Χρήστος Μόσχοβος¹, Σταυρούλα Σαλάκου¹, Δημήτριος Κίτσος¹, Στέλλα Φανουράκη¹, Παναγιώτης Ζης¹, Βασιλική Ζούβελου², Σωτήριος Γιαννόπουλος¹, Ελισσάβετ Χρόνη³, Γεώργιος Τσιβγούλης^{1*}, Μαριάννα Παπαδοπούλου¹

¹ Β' Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

² Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

³ Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα.

Περίληψη

Η Χρόνια Φλεγμονώδης Απομυελινωτική Πολυνευροπάθεια είναι μία αυτοάνοση νόσος η οποία παρότι δύναται να προκαλέσει αναπηρία, είναι αντιμετωπίσιμη με πολλαπλές θεραπευτικές επιλογές. Παρά την καλή ανταπόκρισή της στη θεραπεία, συχνά λανθασμένες διαγνώσεις περιπλέκουν την αποτελεσματική διαχείριση τέτοιων περιστατικών. Διάφορες θεραπείες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτης και δεύτερης γραμμής. Οι επιλογές πρώτης γραμμής είναι η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, τα κορτικοστεροειδή και η πλάσμαφαίρεση. Οι θεραπείες δεύτερης γραμμής, όπως τα ανοσοκατασταλτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ως εναλλακτικές λύσεις στα στεροειδή είτε ως βελτιωμένες στρατηγικές θεραπείας για πιο σοβαρές περιπτώσεις. Οι πρόσφατες μελέτες έχουν εισαγάγει νέους θεραπευτικούς στόχους, όπως οι αναστολείς του υποδοχέα Fc, οι οποίοι έχουν πλέον λάβει έγκριση σε κράτη του εξωτερικού και είναι διαθέσιμοι, επεκτείνοντας σημαντικά τις θεραπευτικές δυνατότητες. Αυτό το διαρκώς μεταβαλλόμενο τοπίο καταδεικνύει την ανάγκη προς την προσωποποιημένη ιατρική στη διαχείριση της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, υποσχόμενο βελτιωμένα αποτελέσματα μέσω προσαρμοσμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων στο ατομικό προφίλ του κάθε ασθενούς.

Λέξεις Ευρητηρίου: Χρόνια Φλεγμονώδης Απομυελινωτική Πολυνευροπάθεια (CIDP), Θεραπεία, Ανοσοθεραπεία, Ενδοφλέβια Ανοσοσφαιρίνη (IVIg), Υποδόρια Ανοσοσφαιρίνη (SCIG), Κορτικοστεροειδή.

CONTEMPORARY THERAPEUTIC DEVELOPMENTS IN CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY

Konstantinos Melanis¹, Christos Moschovos¹, Stavroula Salakou¹, Dimitrios Kitsos¹, Stella Fanouraki¹, Panagiotis Zis¹, Vasiliki Zouvelou², Sotirios Giannopoulos¹, Elissavet Chroni³, Georgios Tsigoulis¹, Marianna Papadopoulou¹

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

²Second Department of Neurology, Aeginition Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

³Neurological Department, Medical School, University of Patra, Patra, Greece

Abstract

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) is a debilitating autoimmune disorder that is treatable with multiple therapeutic options. Despite its responsiveness to treatment, frequent misdiagnoses complicate effective management. Various agents can be utilized as first and second-line. First-line options are intravenous immunoglobulin, corticosteroids and plasma exchange. Second-line therapies, often immunosuppressants, are employed either as alternatives to steroids or as enhanced treatment strategies for more severe cases. Recent advancements have introduced new therapeutic targets, such as Fc receptor blockers, that are now approved and available, significantly expanding treatment possibilities. This evolving landscape highlights the shift towards personalized medicine in CIDP management, promising improved outcomes through tailored therapeutic approaches that are specifically adapted to individual patient profile.

Keywords: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP), Therapy, Intravenous immunoglobulins (IVIg), subcutaneous immunoglobulins (SCIG), corticosteroids.

Introduction

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) is characterized as a rare, autoimmune-based peripheral nerve disorder that is amenable to treatment.^[1] The reported incidence of CIDP is about 1 per 100,000.^[2] The clinical presentation of CIDP commonly involves symmetrical weakness in both the proximal and distal regions of all four limbs, although several atypical forms are recognized.^[3] These clinical variants, such as the pure motor, pure sensory, focal, or multifocal types, exhibit a prevalence similar to that of the classic presentation.^[4,5] Typically, the progression of the disease spans more than eight weeks, though instances of a more rapid onset have been observed.

In light of these complexities, the European Academy of Neurology (EAN) and the Peripheral Nerve Society (PNS) updated their guidelines in 2021, emphasizing the diagnosis and management of CIDP.^[6] Despite enhancements in diagnostic standards and methodologies, substantial obstacles persist in differentiating CIDP from other types of demyelinating neuropathies.^[7,8] The diagnostic framework relies extensively on a comprehensive understanding of differential diagnoses and employs various diagnostic tools including nerve conduction studies, cerebrospinal fluid (CSF) protein analysis, nerve ultrasonography, and magnetic resonance (MR) neurography, as well as assessments of patient responses to therapeutic interventions.^[6]

Management strategies for CIDP primarily involve first-line treatments such as immunoglobulins, corticosteroids, and plasma exchanges (PLEX).^[9,10] IVIg and corticosteroids are equally effective as induction therapy but there is no consensus between the two options on optimum long-term treatment modality.^[11,12] In scenarios requiring long-term management to preserve clinical stability or to address suboptimal responses to initial treatments, several immunosuppressive agents are employed to potentially minimize dependency on steroids or IVIg.^[13] Additionally, advanced treatments like Hematopoietic Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) are considered as viable options for severe, treatment-resistant cases.^[14] In 2024, innovative therapies incorporating monoclonal antibodies that target the neonatal Fc receptor (FcRn) were approved by the Food and Drug Administration (FDA). These treatments represent a significant advancement in CIDP management, offering potential shifts in the disease trajectory through novel mechanisms of action.

The scope of this review is to meticulously assess the contemporary approaches to therapy in CIDP, focusing on treatment modalities, optimal dosages, side effects, costs, and accessibility. It will also scrutinize the influence of emerging treatments, such as FcRn-targeted therapies and complement pathway inhibitors, on the therapeutic landscape of CIDP.



Hizentra®

Human normal Immunoglobulin (SCIG)

ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

CIDP

- Η **μόνη εγκεκριμένη SCIG 20%** ως **θεραπεία συντήρησης στη CIDP** μετά τη σταθεροποίηση με IVIg
- Η **1^η και μοναδική SCIG 20%** διαθέσιμη σε **προγεμισμένη σύριγγα**
- **Δυνατότητα χειροκίνητης αυτοχορήγησης**

Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος στον παρακάτω σύνδεσμο

1. Hizentra, Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, CSL Behring
HIZENTRA PFS 10ml: NT 149.58€, XT 171.93€, ΛΤ 207.76€
HIZENTRA PFS 20ml: NT 299.14€, XT 332.71€, ΛΤ 387.94€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



SCIG: subcutaneous immunoglobulin, IVIg: intravenous immunoglobulin, CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
HIZ/AD/02/1123/GR

CSL Behring

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg, Γερμανία.

Τοπικός αντιπρόσωπος: **CSL Behring Ελλάς**
Χατζηγιάννη Μέξη 5, Αθήνα 11528
Τηλέφωνο Φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 6527444
Για ιατρική ενημέρωση: 210 7255660

Methods

We performed a narrative review of the literature on all articles published until 31st of July 2024 with the search MeSH terms (“Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy” OR “CIDP” OR “Demyelinating Polyneuropathies”) AND (“Glucocorticoids” OR “corticosteroids” OR “steroids”) OR “Immunoglobulins, Intravenous” OR “IVIg” OR “Intravenous immunoglobulins” OR “SCIg” OR “Subcutaneous Immunoglobulin” OR “Immunotherapy” OR “immunotherapy”) AND (“Plasma Exchange” OR “plasmapheresis” OR “Haematopoietic Autologous Stem Cell Transplant” OR “ASCT” OR “FcR blockers” OR “Complement Pathway Inhibitors” OR “Immunosuppressive Agents” OR “immunosuppressants” OR “immunosuppressive drugs” OR “Therapy” OR “Therapeutic approach” OR “Therapeutic Development”) in Pubmed and Scopus. No restrictions were imposed on the search for published articles because we aimed to include all available evidence on available treatments. We reviewed all search titles and abstracts obtained to identify the relevant articles for the review. Full texts of the identified articles that met our review requirement were included for the analysis. In addition, we describe experiences in the clinical practice at our neuromuscular units in relation to therapy for CIDP.

Results

Immunoglobulins

The efficacy of IVIg was validated through five randomized, placebo-controlled trials conducted from 1993 to 2008, employing either parallel group or crossover designs (Table 1).^[15-19] These studies provide high-quality evidence supporting the safety and effectiveness of IVIg for both induction and maintenance treatment of CIDP.^[15-19] Each trial administered a standard IVIg dose of 2 g/kg over 2 to 5 days.^[15-19] One long-term study also employed this initial dose, followed by a maintenance dose of 1 g/kg every three weeks.^[19] The primary outcome in all trials was the improvement of disability, assessed using various scales.^[15-19] Specifically, Vermeulen et al. established the MRC scale as the primary endpoint.^[15] In contrast, Hahn et al. conducted serial quantitative assessments of neurological function, monitoring the Neurological Disability Score (NDS), Clinical Grade (CG), grip strength (GS), and conducting electrophysiological studies before and after each treatment period.^[16] Thompson et al. employed the 10-meter walk test, the Nine-Hole Peg Test, the Hammersmith Motor Ability Score, and myometry as alternative measures, all of which are valid, reliable, and sensitive.^[17] Mendel et al. defined the primary outcome measure as the change in muscle strength from baseline to day 42,

using the Average Muscle Score (AMS).^[18] Hughes et al. set the primary endpoint as the percentage of patients who maintained an improvement from baseline in the adjusted INCAT disability score of 1 point or more through week 24.^[19] IVIg demonstrated significant efficacy compared to placebo in the short term, with notable improvements within six weeks of initiation and sustained efficacy at 24 weeks. Among these trials, only the ICE study confirmed the long-term efficacy of IVIg over a 48-week period.^[19]

Regarding the induction regimen, an initial cycle of 2 g/kg divided over 2-5 days is suggested. The maximum improvement is approximately two weeks post-administration after each cycle. The majority of IVIg-responsive patients will exhibit improvement after two treatment cycles.^[20] Nevertheless, some patients may require more than 1 g/kg per cycle to achieve a response, and the full benefit of the initial cycle may not be evident by three weeks.^[20]

The PRIMA and PRISM studies demonstrated that IVIg, administered with an induction dose of 2 g/kg followed by maintenance doses of 1 g/kg every three weeks, achieved response rates of 60.7% and 76.2%, respectively.^[20,21] Both studies indicated that patients who do not exhibit a response within six weeks of IVIg treatment may still respond at a later stage.^[20,21] The PRISM study recommended that CIDP patients should continue IVIg treatment for six months before considering alternative therapies, noting that the median time to response was 15 weeks, with 29% of patients responding after six weeks.^[21]

Suspending further treatment, after the induction dose and first maintenance dose, allows for assessment of ongoing disease activity, indicated by re-deterioration following a period of improvement and/or stability, and enables individualized optimization of subsequent dosing intervals.^[22]

Body weight is not associated with long-term dosage requirements. Standardized doses (e.g., 1 g/kg every three weeks) are sometimes employed.^[23] However, ideal dosage requirements vary among individuals. Therefore, it is advocated for the individual optimization of both the dose per cycle and the treatment interval. Notably, multiple studies have shown that up to 25-50% of patients undergoing treatment for CIDP ultimately achieve remission.^[24] This remission might remain unnoticed if the treatment regimen is not modified.^[24]

In recent years, subcutaneous immunoglobulin (SCIg) has emerged as a widely used maintenance treatment following successful induction with IVIg. A specific study conducted over 12 weeks between 2010 and 2011 involving 30 Danish participants who had previously responded to IVIg, demonstrated notable efficacy of SCIg.^[25] This trial showed significant enhancements in isokinetic strength, Medical

Research Council (MRC) scores, grip strength, and overall disability reduction in the group treated with SCIG compared to those receiving a placebo.^[25] Furthermore, the treatment was well-received, indicating good tolerability.^[25] Supporting these results, a subsequent, more extensive international randomized controlled trial (RCT), the PATH study, utilizing human SCIG (Hizentra), encompassed 172 participants across 69 centers (Figure 1).^[26] This study validated the effectiveness of a 0.2 g/kg weekly dosage of SCIG in preventing relapse among CIDP patients responsive to IVIg, with no further benefits at a higher dosage of 0.4 g/kg weekly.^[26] A substantial RCT involving 132 participants, known as ADVANCE-CIDP, assessed the effectiveness of hyaluronidase-facilitated fSCIG (Hyqvia) at 10% concentration (Figure 1).^[27] This trial confirmed its efficacy in reducing the relapse rate by more than 20% compared to placebo among subjects with CIDP who were previously responsive to IVIg.^[27] However, an IVIg-dependency test was not conducted before inclusion, suggesting that some participants might have been in remission at the time of recruitment.^[27] The primary advantage of using hyaluronidase-facilitated SCIG over conventional SCIG lies in its ability to address the limitation of the maximum volume that can be infused into the subcutaneous space.^[28] Hyaluronidase aids the dispersion and absorption of SCIG into the lymphatics, thereby allowing for less frequent infusions—potentially as infrequent as every four weeks, instead of weekly.^[28] This method also reduces the duration of each infusion and the number of needlesticks required, enhancing patient comfort and compliance.^[28]

At our clinic, we have had significant success with the use of fSCIG therapy in CIDP. Over the course of the last two years, we administered fSCIG to 21 patients. Remarkably, 19 of these patients responded positively to the therapy based on MRC scale, demonstrating a high efficacy rate of approximately 90.5%. The treatment protocol included dosage of 60 g every two weeks and a mean treatment duration of three months. Our findings contribute to the growing body of evidence supporting SCIG as a viable and effective option of maintenance treatment for CIDP, underscoring the potential of this treatment in improving patient outcomes

Corticosteroids

The anti-inflammatory and immunosuppressive properties of corticosteroids are mediated through genomic pathways that enhance the production of anti-inflammatory proteins while decreasing the synthesis of pro-inflammatory proteins.^[29] Additionally, corticosteroids exhibit rapid, direct non-genomic effects, likely facilitated by a variety of receptors and signaling pathways, resulting in a range of impacts.^[30]

Corticosteroids were first identified as an effective

treatment for CIDP by Austin in 1958, particularly notable in patients experiencing relapses post-treatment cessation.^[31] Despite their long-standing use, there is scant RCT evidence supporting corticosteroid use in CIDP. A seminal study by Dyck et al. in 1982, which was a RCT comparing high-dose alternate-day prednisone (120 mg) with placebo in 28 CIDP patients, confirmed the superiority of prednisone over placebo (Figure 1).^[32] Nevertheless, this study was compromised by several methodological flaws, including non-concealed allocation, lack of blinding, absence of intention-to-treat analysis, and a significant dropout rate.

Comparative studies between IVIg and corticosteroids are limited. The first comparative RCT, conducted in 2001, involved 32 participants and demonstrated that oral corticosteroids were not inferior to IVIg over a 6-week treatment duration.^[33] A subsequent multicenter crossover RCT, the IMC Trial, assessed the efficacy and tolerability of pulsed intravenous methylprednisolone (IVMP) against IVIg in CIDP patients, employing a smaller dose and shorter treatment duration of IVMP (500 mg daily for four consecutive days) compared with IVIg (0.5 g/kg per day for four consecutive days), administered monthly over six months.^[34] The primary outcome was not only the discontinuation but the efficacy as well. Steroids performed better in the latter. The proportion of patients with adverse events did not differ between the intravenous methylprednisolone group (14 [67%] of 21) and the IVIg group (11 [46%] of 24; $p=0.1606$). After therapy discontinuation, more patients on IVIg worsened and required further therapy (eight [38%] of 21) than did those on methylprednisolone (none of ten; $p=0.0317$).^[34] Thus, these RCTs did not conclusively demonstrate the superiority of IVIg over corticosteroids in improving disability.^[33,34] However, it is noteworthy that corticosteroids may facilitate longer durations of therapy-free remission or higher remission rates compared to IVIg, supporting their use as a first-line treatment in patients without contraindications.^[35,36]

The PREDICT study, another RCT, compared daily oral prednisolone with monthly pulse oral dexamethasone, focusing on the proportion of patients achieving remission without treatment at 12 months (Figure 2).^[37] While no significant differences were found in the primary or multiple secondary outcomes, monthly dexamethasone showed a faster onset of improvement.^[37] Additionally, side effects such as insomnia, cushingoid features, and significant weight gain (>3 kg) were more common with daily prednisolone (Figure 2).^[37] Evidence from the PREDICT study suggests that pulse therapy with corticosteroids might offer faster action and fewer side effects than daily administration.^[37] Oral dexamethasone also has the advantage of not requiring hospital visits.

Current guidelines for daily oral corticosteroid regimens recommend initiating treatment with prednisone or prednisolone at a dosage of 60 mg, equivalent to 48 mg of methylprednisolone.^[6] This dosage should be gradually reduced over a period of 6 to 8 months, contingent upon the patient's clinical response and the manifestation of adverse effects.^[6] Although some treatment centers advocate commencing therapy with a daily dose of 1 to 2 mg/kg of prednisolone, there lacks empirical evidence to suggest that this generally higher dosage provides superior outcomes.^[6] Additionally, the protocol for oral dexamethasone treatment involves administering 40 mg for four consecutive days per month over a duration of six months.^[6] The potential adverse effects of corticosteroids, including osteoporosis, gastric ulceration, diabetes, cataracts, avascular necrosis of long bones, and arterial hypertension, may exceed the therapeutic benefits in cases of low-disability diseases.^[6] In such instances, clinicians should consider alternative therapeutic strategies.^[6]

In addition to the conventional risks associated with steroid therapy, particular caution is warranted in cases of CIDP with pure motor and multifocal presentations. In these specific subtypes, a 'paradoxical' exacerbation of symptoms may occur following the administration of corticosteroids.^[38]

Finally, the multicenter OPTIC study aimed to explore the combined benefits of IVIg and corticosteroids, specifically the immediate effect of IVIg and the prolonged remission associated with corticosteroids, was initiated but unfortunately recently suspended.^[39] Further publication of details is anticipated.

Plasmapheresis

PLEx serves as an effective and relatively safe therapeutic option for treating CIDP in the short term, despite facing several logistical challenges that restrict its widespread implementation.^[40]

Support for plasma exchange in CIDP is derived from two RCTs involving a total of 52 participants.^[41,42] The first trial involved 29 patients undergoing plasma versus sham exchange twice weekly for three weeks.^[43] The second trial had a smaller cohort, with only 15 participants completing the study, receiving either 10 plasma or sham exchanges over a four-week period.^[42] After a five-week washout period, patients switched treatments.^[42] Neuropathy Impairment Score (NIS) was utilized by both trials a secondary outcome and demonstrated significant benefits of PLEx in improving disability scores and nerve conduction metrics compared to sham procedures.^[41-42] Prior observational studies have also noted positive short-term effects.^[40] These findings suggest that concurrent treatments might be necessary alongside plasma exchange, with corticosteroids frequently employed, although the need for systematic integration

of these therapies remains unproven.^[40] Thus, plasma exchanges are validated as a beneficial treatment for CIDP, particularly useful for patients who are refractory to corticosteroids and immunoglobulins or those heavily reliant on high doses of corticosteroids, which can lead to severe side effects.

No evidence-based protocol for PLEx in CIDP has been established; however, an initial regimen typically involves five daily exchanges, over two weeks, with further treatment tailored based on clinical response.^[6] Maintenance PLEx is often administered at intervals of four to six weeks, involving three to five exchanges per cycle, depending on individual patient response.^[44]

While PLEx is generally well-tolerated, the safety and tolerability data are limited and primarily based on small case series.^[45] Common risks associated with PLEx include vasovagal episodes, fluid overload, under-replacement, and hypotension due to rapid fluid shifts. Less commonly, allergic or anaphylactic reactions to plasma or human albumin solution (HAS) infusions occur.^[45] If central or large bore vascular access is needed, complications related to line insertion and usage may also arise.^[46] Notably, PLEx with albumin or saline leads to a temporary decrease in blood-clotting factors and a mild prolongation of prothrombin time and activated partial thromboplastin time, typically normalizing within 4 to 24 hours.^[45] Clinically significant bleeding is rare.^[45]

Immunosuppressive therapy

When first-line treatments are effective yet require sustained administration to maintain clinical stability in CIDP, various immunosuppressive agents may be employed to minimize dependency on steroids or IVIg.^[6] The literature provides limited support for the efficacy of methotrexate, fingolimod, and interferon beta-1a.^[47-50] However, azathioprine, mycophenolate mofetil, and ciclosporin are considered viable options for reducing the need for ongoing immunoglobulin or corticosteroid therapy.^[51-53] The use of azathioprine is backed by a single trial of modest quality and brief duration. Cyclosporine and mycophenolate mofetil are also frequently used in clinical settings, although support primarily stems from case series and individual case reports.^[10]

Rituximab has shown promise in treating CIDP, particularly in cases of autoimmune neuropathy with paranodal antibodies, which are now recognized as distinct from the CIDP spectrum.^[54] Although evidence is scant and predominantly retrospective, one report highlighted a 70% response rate within approximately two months in CIDP case series, some refractory and others with high demands for IVIg or plasma exchange, with effects lasting up to a year.^[55] Rituximab is administered in CIDP either as

a total of 2 grams over two weeks or 375 mg/m₂ weekly for four weeks. Repeat treatments may be considered but are not always necessary, particularly for patients who achieve complete or near-complete remission, as further courses might increase the risk of adverse effects.

Cyclophosphamide has been identified as an alternative therapeutic option for non-responder patients to conventional treatments.^[6] In a cohort study involving 15 subjects who were refractory to first-line therapies, improvement was noted within an average of four months, with complete remission achieved in 73.3% of the cases.^[56] Similar outcomes have been reported in other studies and supported by systematic reviews and meta-analyses. Cyclophosphamide is typically administered intravenously at a dose of 1 g/m₂, continued monthly for up to six months, unless significant improvement occurs sooner. The routine use of concurrent high-dose corticosteroids is common in many treatment centers.

Haematopoietic Autologous Stem Cell Transplant

ASCT represents an advanced immunosuppressive therapy for CIDP.^[14,57] A recent meta-analysis of 11 studies encompassing 89 cases with an average age of 42.1 years reported a response rate of 86%, a remission rate of 85%, and a post-ASCT treatment-free rate of 81%.^[58] Of these subjects, only 19 had received cyclophosphamide as a second-line treatment prior to ASCT, and only 18 had been treated with rituximab, representing less than half of the cohort for these agents.^[58]

In the most extensive case series to date, 66 CIDP patients who were either dependent on or unresponsive IVIg or PLEX underwent ASCT in a prospective open-label study, with follow-up extending to 5 years post-treatment.^[59] Nearly all patients who initially required assistance for ambulation regained and sustained independent mobility, and 83% were free from immunotherapy at the 5-year mark.^[59]

Despite these encouraging outcomes, the evidence supporting the use of ASCT in refractory or treatment-dependent severely affected CIDP patients remains insufficient. The procedure carries significant risks of morbidity and mortality, predominantly due to infections and prolonged immunodeficiency. Therefore, ASCT should be reserved as a last-resort treatment option in specialized CIDP centers.

FcRn Blockers

The neonatal Fc receptor (FcRn) emerges as a potential therapeutic target in immune-mediated polyneuropathies due to its role in promoting IgG recy-

cling and safeguarding against degradation, thereby prolonging the serum half-life of IgG molecules.^[60,61] Therapeutic interventions utilizing monoclonal antibodies targeting FcRn could potentially diminish the levels of pathogenic IgG autoantibodies while sparing other circulating immune components.^[62]

Vyvgart Hytrulo, a pharmacological compound comprising efgartigimod alfa, an inhibitor of the neonatal Fc receptor, combined with hyaluronidase to enhance subcutaneous tissue permeability, received approval from the Food and Drug Administration (FDA) in 2024.^[63] This approval was for the treatment of adults diagnosed with CIDP, based on outcomes from the phase 3 ADHERE trial. ADHERE was structured as a two-part, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study involving treatment-naive adults or those previously on standard therapies, which were withdrawn during a ≤ 12 -week preparatory period. The initial open-label phase (Stage A) involved weekly subcutaneous injections of Vyvgart Hytrulo for a maximum of 12 weeks. Responders from this phase were subsequently randomized to continue receiving weekly doses of Vyvgart Hytrulo or a placebo for up to 48 weeks (Stage B). Among the 221 respondents in Stage B, Vyvgart Hytrulo demonstrated a 61% reduction in CIDP relapse risk (defined by a ≥ 1 point increment in the adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment score; the primary endpoint) at 48 weeks compared to placebo (hazard ratio, 0.39 [95% CI, 0.25-0.61]; $P < .0001$). Common adverse reactions included injection site bruising and erythema.

Furthermore, rozanolixizumab, a high-affinity human anti-FcRn IgG4 monoclonal antibody, was evaluated in a RCT for CIDP, which concluded in March 2021 without meeting its primary endpoints.^[64] Additionally, nipocalimab, an aglycosylated IgG1 monoclonal antibody against FcRn, is presently under investigation in a multicenter RCT (ARISE Study), following a similar design to the ADHERE trial.^[65] Batoclimab, another fully human anti-FcRn monoclonal antibody, is also undergoing evaluation in a concurrent RCT.^[66]

Complement Pathway Inhibitors

Additionally, the potential pathogenic involvement of the complement system in chronic autoimmune neuropathies suggests new therapeutic possibilities through agents that inhibit complement activation.^[67-69] Riliprubart, a pioneering humanized IgG4 monoclonal antibody, exemplifies this approach by selectively targeting activated C1s within the classical complement pathway. Its formulation allows for subcutaneous administration, enhancing its clinical utility.^[70]

Currently, riliprubart is being assessed in an ongoing Phase 2, open-label clinical trial (NCT04658472), which encompasses three distinct patient groups: those receiving Standard-of-Care (SOC) treatments including immunoglobulins and corticosteroids, those who are refractory to SOC, and SOC-naïve patients.^[71] The trial is structured into a 24-week initial treatment phase (Part-A), followed by an optional 52-week extension phase (Part-B) for further assessment. Data from this trial will be analyzed using Bayesian statistical methods, which will incorporate predefined efficacy thresholds and leverage historical data-based placebo assumptions to facilitate informed decision-making within the program.^[71] This structured approach aims to rigorously evaluate the efficacy and safety of riliprubart, potentially establishing it as a viable treatment option for patients with chronic autoimmune neuropathies.

Conclusions

CIDP is a potentially disabling neurological disorder; however, it remains highly treatable with significant response rates to established first-line therapies. Current evidence-based treatments include corticosteroids, IVIg, and plasma exchange, each tailored to patient-specific needs based on efficacy and tolerance profiles. Historically, steroids served as the primary treatment, yet in regions where available and cost-effective, IVIg is often favored.^[72] This preference persists despite its higher cost, due to perceptions of greater efficacy and safety compared to corticosteroids, although literature reviews suggest that clear superiority of IVIg over steroids is not conclusively established.

Choosing the appropriate administration method of immunoglobulins—SCIG versus IVIg—is a critical decision for clinicians, influenced by factors such as patient comfort, accessibility of venous access, and side-effect profiles. SCIG and fSCIG may be preferred for patients facing challenges with IV access or those who experience severe systemic side effects like headaches. It also offers the flexibility of self-administered, home-based treatment.^[25,73-75] Conversely, IVIg might be more suitable for patients with a needle aversion or those who find the handling of subcutaneous pumps and supplies challenging, or for those who suffer from severe local reactions to SCIG.

For patients in remission or those non-responsive to first-line therapies, targeted immunosuppressive treatments become crucial. Moreover, the advent of novel treatments such as FcRn blockers, highlighted by the recent FDA approval of efgartigimod, opens new avenues for managing CIDP more effectively.^[63] Ongoing and future clinical trials involving complement pathway inhibitors and BTK inhibitors, already under study for other neurological disorders like mul-

tipale sclerosis and neuromyelitis optica (NMO)-spectrum disorders, promise to expand the therapeutic armamentarium for CIDP.^[76,77]

The future of CIDP treatment is poised at the edge of significant advancements. Our growing understanding of the disease's pathophysiology holds the promise of personalized medicine approaches, potentially allowing clinicians to identify and target the underlying mechanisms specific to each patient. This precision medicine approach could revolutionize treatment paradigms, offering more effective and tailored therapeutic strategies that directly address the individual pathways involved in CIDP.

Disclosures

None.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: Study of a UK population. *Muscle Nerve*. 2009;39(4):432-38. doi:10.1002/mus.21206
- [2] Broers MC, de Wilde M, Lingsma HF, et al. Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in The Netherlands. *J Peripher Nerv Syst*. 2022;27(3):182-8. doi:10.1111/jns.12502
- [3] Van Doorn PA, Eftimov F, Wieske L, et al. Challenges in the Early Diagnosis and Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in Adults: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2024;20(February):111-26. doi:10.2147/TCRM.S360249
- [4] Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015;85(6):498-504. doi:10.1212/WNL.0000000000001833
- [5] Van Den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, et al. European federation of neurological societies/peripheral nerve society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356-63. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x
- [6] Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demy-

- elinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):56-3583. doi:10.1111/ene.14959
- [7] Broers MC, Bunschoten C, Drenthen J, et al. Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2021;28(6):2065-73. doi:10.1111/ene.14796
- [8] Chaudhary UJ, Rajabally YA. Underdiagnosis and diagnostic delay in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2021;268(4):1366-73. doi:10.1007/s00415-020-10287-7
- [9] Oaklander AL, Lunn MPT, Hughes RAC, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): An overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2). doi:10.1002/14651858.CD010369
- [10] Rajabally YA. Unconventional treatments for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(5):331-42. doi:10.2217/nmt-2017-0017
- [11] Allen JA, Gelinias DF, Freimer M, et al. Immunoglobulin administration for the treatment of CIDP: IVIG or SCIG? *J Neurol Sci*. 2020;408(November 2019):116497. doi:10.1016/j.jns.2019.116497
- [12] Press R, Hiew FL, Rajabally YA. Steroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Evidence base and clinical practice. *Acta Neurol Scand*. 2016;133(4):228-38. doi:10.1111/ane.12519
- [13] Briani C, Cocito D, Doneddu PE, et al. Update on therapy of chronic immune-mediated neuropathies. *Herz*. 2015;40(8):1084-89. <http://link.springer.com/10.1007/s00059-015-4334-z>
- [14] Mahdi-Rogers M, Kazmi M, Ferner R, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for chronic acquired demyelinating neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(2):118-24. doi:10.1111/j.1529-8027.2009.00221.x
- [15] Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(SUPPL):38-42. doi:10.1136/jnnp.57.Suppl.38
- [16] Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Brain*. 1996;119(4):1067-77. doi:10.1093/brain/119.4.1067
- [17] Thompson N, Choudhary P, Hughes RAC, et al. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol*. 1996;243(3):280-5. doi:10.1007/BF00868527
- [18] Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of mg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2001;56(4):445-9. doi:10.1212/WNL.56.4.445
- [19] Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(2):136-44. doi:10.1016/S1474-4422(07)70329-0
- [20] Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, et al. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst*. 2013;18(2):130-40. doi:10.1111/jns.12017
- [21] Nobile-Orazio E, Pujol S, Kasiborski F, et al. An international multicenter efficacy and safety study of IqYmune in initial and maintenance treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: PRISM study. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(4):356-65. doi:10.1111/jns.12408
- [22] Lunn MP, Ellis L, Hadden RD, et al. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21(1):33-7. doi:10.1111/jns.12158
- [23] Rajabally YA, Wong SL, Kearney DA. Immunoglobulin G level variations in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Clues for future treatment regimens? *J Neurol*. 2013;260(8):2052-6. doi:10.1007/s00415-013-6938-7
- [24] Querol L, Rojas-Garcia R, Casasnovas C, et al. Long-term outcome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study. *Muscle Nerve*. 2013;48(6):870-6. doi:10.1002/mus.23843
- [25] Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2013;20(5):836-42. doi:10.1111/ene.12080
- [26] van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

- Lancet Neurol. 2018;17(1):35-46. doi:10.1016/S1474-4422(17)30378-2
- [27] Bril V, Hadden RDM, Brannagan TH, et al. Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The ADVANCE-CIDP 1 randomized controlled trial. *J Peripher Nerv Syst*. 2023;28(3):436-49. doi:10.1111/jns.12573
- [28] Jolles S. Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. *ImmunoTargets Ther*. Published online 2013:125. doi:10.2147/itt.s31136
- [29] Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(10):525-33. doi:10.1038/ncprheum0898
- [30] Lösel RM, Falkenstein E, Feuring M, et al. Non-genomic steroid action: Controversies, questions, and answers. *Physiol Rev*. 2003;83(3):965-1016. doi:10.1152/physrev.00003.2003
- [31] Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment: With five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain*. 1958;81(2):157-92. doi:10.1093/brain/81.2.157
- [32] Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol*. 1982;11(2):136-41. doi:10.1002/ana.410110205
- [33] Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001;50(2):195-201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11506402>
- [34] Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):493-502. doi:10.1016/S1474-4422(12)70093-5
- [35] Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):729-34. doi:10.1136/jnnp-2013-307515
- [36] Rabin M, Mutlu G, Stojkovic T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):899-904. doi:10.1136/jnnp-2013-306105
- [37] van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):245-53. doi:10.1016/S1474-4422(10)70021-1
- [38] Molenaar DSM, Van Doorn PA, Vermeulen M. Pulsed high dose dexamethasone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(4):388-90. doi:10.1136/jnnp.62.4.388
- [39] Bus SR, Zambreanu L, Abbas A, et al. Intravenous immunoglobulin and intravenous methylprednisolone as optimal induction treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: protocol of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (OPTIC). *Trials*. 2021;22(1):1-18. doi:10.1186/s13063-021-05083-1
- [40] Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 25;2015(8):CD003906. doi:10.1002/14651858.CD003906.pub4. www.cochranelibrary.com
- [41] Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med*. 1986;314(8):461-5. doi:10.1056/NEJM198602203140804
- [42] Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 1996 Aug;119(Pt 4):1055-66. doi:10.1093/brain/119.4.1055
- [43] Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A Plasma Exchange Versus Immune Globulin Infusion Trial in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 1994;36(6):838-45.
- [44] Fehmi J, Bellanti R, Misbah SA, et al. Treatment of CIDP. *Pract Neurol*. 2022;13(1):1-7. doi:10.1136/pn-2021-002991
- [45] Mörtzell Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*. 2016;54(1):2-15. doi:10.1016/j.transci.2016.01.003
- [46] Tanhehco YC, Zantek ND, Alsammak M, et al. Vascular access practices for therapeutic apheresis: Results of a survey. *J Clin Apher*. 2019;34(5):571-8. doi:10.1002/jca.21726
- [47] Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, et al. Response to methotrexate in a chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patient. *Muscle Nerve*. 2009;39(3):386-8. doi:10.1002/mus.21171

- [48] Mahdi-Rogers M, Rutterford C, Hughes RAC, et al. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):158-64. doi:10.1016/S1474-4422(08)70299-0
- [49] Hughes R, Dalakas MC, Merkies I, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(8):689-98. doi:10.1016/S1474-4422(18)30202-3
- [50] Hughes RAC, Gorson KC, Cros D, et al. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2010 Feb 23;74(8):651-7. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d1a862.
- [51] Gorson KC, Amato AA, Ropper AH. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with chronic immune demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2004;63(4):715-7. doi:10.1212/01.WNL.0000134676.05850.C0
- [52] Bedi G, Brown A, Tong T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responsive to mycophenolate mofetil therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(6):634-6. doi:10.1136/jnnp.2009.177576
- [53] Dyck PJ, O'Brien PC, Swanson CJ, et al. Brief communications. *Neurology*. 1985;35(8):1173-6. doi:10.1212/WNL.35.8.1173
- [54] Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology*. 2014;82(10):879-86. doi:10.1212/WNL.0000000000000205
- [55] Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(3):306-8. doi:10.1136/jnnp.2009.188912
- [56] Good JL, Chehrena M, Mayer RF, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1998;51(6):1735-8. doi:10.1212/WNL.51.6.1735
- [57] Press R, Askmark H, Svenningsson A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation: A viable treatment option for CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):618-24. doi:10.1136/jnnp-2013-306014
- [58] Zheng Y, Hu J, Sun C, et al. Efficacy of hematopoietic stem cell transplantation treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2023;30(8):2570-82. doi:10.1111/ene.15857
- [59] Burt RK, Balabanov R, Tavee J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol*. 2020;267(11):3378-91. doi:10.1007/s00415-020-10010-6
- [60] Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: The neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(9):715-25. doi:10.1038/nri2155
- [61] Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, et al. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. *Nat Biotechnol*. 2005;23(10):1283-8. doi:10.1038/nbt1143
- [62] Dalakas MC, Spaeth PJ. The importance of FcRn in neuro-immunotherapies: From IgG catabolism, FCGRT gene polymorphisms, IVIg dosing and efficiency to specific FcRn inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1-7. doi:10.1177/1756286421997381
- [63] Rajabally YA. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Current Therapeutic Approaches and Future Outlooks. *ImmunoTargets Ther*. 2024;13(February):99-110. doi:10.2147/ITT.S388151
- [64] A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Rozanolixizumab in Subjects With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (MyCIDPchoice); 2023. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03861481>. Accessed February 9, 2024.
- [65] Efficacy and Safety Study of Nipocalimab for Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP); 2023. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05327114>. Accessed February 9, 2024.
- [66] To Assess Efficacy and Safety of Batoclimab in Adult Participants With Active CIDP; 2023. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05581199>. Accessed February 9, 2024.
- [67] Dalakas MC, Alexopoulos H, Spaeth PJ. Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(11):601-17. doi:10.1038/s41582-020-0400-0
- [68] Querol LA, Hartung HP, Lewis RA, et al. The Role of the Complement System in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Implications for Complement-Targeted Therapies. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):864-73. doi:10.1007/s13311-022-01221-y
- [69] Barnum SR. Complement: A primer for the coming therapeutic revolution. *Pharmacol Ther*. 2017;172:63-72. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.11.014
- [70] Chow T, Shamszad P, Vinnard C, et al. First-in-human study with SAR445088: A novel selec-

- tive classical complement pathway inhibitor. *Clin Transl Sci.* 2023;16(4):673-85. doi:10.1111/cts.13481
- [71] Querol L, Lewis RA, Hartung HP, et al. An innovative phase 2 proof-of-concept trial design to evaluate SAR445088, a monoclonal antibody targeting complement C1s in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2023;28(2):276-85. doi:10.1111/jns.12551
- [72] Cocito D, Serra G, Paolasso I, et al. Economic and quality of life evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(4):426-8. doi:10.1111/j.1529-8027.2012.00444.x
- [73] Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: A comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):628-34. doi:10.1016/j.jaci.2011.06.047
- [74] Younger MEM, Blouin W, Duff C et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy: Ensuring success. *J Infus Nurs.* 2015;38(1):70-9. doi:10.1097/NAN.0000000000000087
- [75] Rasutis VM, Katzberg HD, Bril V. High-Dose Subcutaneous Immunoglobulin in Patients with Multifocal Motor Neuropathy: A Nursing Perspective. *J Infus Nurs.* 2017;40(5):305-12. doi:10.1097/NAN.0000000000000240
- [76] Estupiñán HY, Berglöf A, Zain R, et al. Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 11;9:630942. doi:10.3389/fcell.2021.630942
- [77] Ringheim GE, Wampole M, Oberoi K. Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors and Autoimmune Diseases: Making Sense of BTK Inhibitor Specificity Profiles and Recent Clinical Trial Successes and Failures. *Front Immunol.* 2021;12(November). doi:10.3389/fimmu.2021.662223

Table 1: Overview of Randomized Controlled Trial Evidence for Non-Comparative Therapies in CIDP

Therapeutic Intervention	Key Studies	Overall Results	Potential Side Effects
Corticosteroids	- Dyck et al. 1982	Positive effect; superiority to non-treatment	Weight gain, hypertension, diabetes, increased risk of infections
IVIg	-Vermeulen et al. 1993 -Hahn et al. 1996 -Thompson et al. 1996 -Mendell et al. 2001 -Hughes et al. 2008	Demonstrates advantages over placebo	Headaches, fever, chills, rash, nausea, renal dysfunction
SCIg	Markvardsen et al. 2013 -van Schaik et al. 2018 -ADVANCE CIDP-1, 2023	Beneficial effects observed against placebo	Local reactions at injection site, headaches, fatigue
Plasma Exchange	-Dyck et al. 1986 -Hahn et al. 1996	Shows efficacy against sham procedure	Hypotension, citrate toxicity (causing hypocalcemia), bleeding
Efgartigimod alpha and hyaluronidase-qvfc (VYVGART Hytrulo)	-ADHERE, 2023	Efficacy in favor of VYVGART Hytrulo over placebo	Potential infusion reactions, headache, nausea

Abbreviations: IVIg: intravenous immunoglobulin; SCIg: subcutaneous immunoglobulin.

Table 2: Overview of Corticosteroid Protocols for CIDP Treatment

Regimen	Route	Dosing Schedule	Potential Side Effects
Tapered Daily Prednisolone	PO	60 mg per day, reduced by 10 mg monthly	Weight gain, mood swings, increased risk of infections, hypertension
Pulsed Dexamethasone	PO	40 mg daily for 4 consecutive days, repeated every four weeks for six cycles	Insomnia, increased appetite, gastric irritation, mood changes
Pulsed Methylprednisolone	IV/PO	1 g every three weeks, completing 8 cycles	Elevated blood sugar, mood alterations, fluid retention, hypertension

Abbreviations: PO: per os; IV: intravenous.

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΜΟΥΣΙΚΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΦΑΣΙΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Νικολέττα Καραγιώργου¹, Νεφέλη Κ. Δημητρίου¹, Γρηγόριος Νάσιος¹

¹Τμήμα Λογοθεραπείας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

Περίληψη

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει σκοπό να επισημάνει την αξία της μουσικής ως ένα θεραπευτικό μέσο για τους ασθενείς με αφασία μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι αφασικοί ασθενείς με μη ρέουσα αφασία αποτελούν την κύρια ομάδα ασθενών στην οποία εφαρμόζονται οι μουσικοθεραπευτικές μέθοδοι, με στόχο την αποκατάσταση της επικοινωνίας τους, αντιμετωπίζοντας την αφασία ολιστικά. Βάσει αυτής της ολιστικής αντιμετώπισης, η παρούσα μελέτη αναφέρεται σε τεχνικές μουσικοθεραπείας που αποκαθιστούν όχι μόνο την αφασία, αλλά και τις νευρογενείς κινητικές διαταραχές ομιλίας, δηλαδή την απραξία και τη δυσαρθρία, όπως και τις διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών και της συναισθηματικής κατάστασης των ασθενών με αφασία, οι οποίες συχνά τη συνοδεύουν και εμμέσως δυσχεραίνουν την θεραπευτική διαδικασία.

Λέξεις ευρητηρίου: εγκεφαλικό, μουσικοθεραπεία, αφασία, συναφείς διαταραχές επικοινωνίας

APPLICATIONS OF MUSIC FOR THE TREATMENT OF APHASIA AND RELATED COMMUNICATION DISORDERS, IN POST-STROKE PATIENTS

Nikoletta Karagiorgou¹, Nefeli K. Dimitriou¹, Grigorios Nasios¹

¹Department of Speech and Language Therapy, School of Health Sciences, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Abstract

The purpose of the present literature review is to point out the importance of music, as a therapeutic tool for the post-stroke aphasic patients. The patients with non-fluent aphasia constitute the primary patients' group in which music therapy methods are being applied, targeting the rehabilitation of communication by facing aphasia in an overall manner. Based on this holistic way of treatment, the present study refers to music therapy techniques that treat not only aphasia, but also neurogenic motor speech disorders (i.e., apraxia and dysarthria) and cognitive and mood disorders that usually appear with aphasia and comprise indirect obstacles for the therapeutic process.

Key words: stroke, music therapy, aphasia, related communication disorders

Εισαγωγή

Ήδη από την εποχή των αρχαίων Ελλήνων υπογραμμίζεται η συνεισφορά της μελέτης, της τέχνης και της μουσικής στην ισορρόπηση των βασικών ικανοτήτων του εγκεφάλου και στην επίτευξη της συναισθηματικής κάθαρσης.^[1] Κάνοντας ένα άλμα χρόνου προσγειωνόμαστε στον 21^ο αιώνα, με τη μουσική να αποτελεί ακόμα ένα μεγάλο μυστήριο, ωστόσο αρκετά μελετημένο ώστε να θεωρείται πλέον ένα σημαντικό θεραπευτικό μέσο. Ο Oliver Sacks στο βιβλίο του «Μουσικοφιλία» αναφέρει χαρακτηριστικά ότι οι αφασικοί ασθενείς μπορούν «όχι μόνο να τραγουδήσουν σκοπούς, αλλά και τα λόγια της όπερας και τα λόγια των ύμνων και των τραγουδιών. Ξαφνικά η αναπηρία τους, η αποκοπή τους από τον κόσμο, φαντάζει

λιγότερο βαριά».^[2]

Ενδείξεις εγκεφαλικής εξειδίκευσης για τη μουσική παρέχονται από την εποχή του Δαρβίνου (1871),^[3] όταν η μουσική αποτελούσε ένα μέσο προσέλευσης ερωτικών συντρόφων, μέχρι και σήμερα, με ένα σύνολο μελετών παθολογιών του εγκεφάλου να αποδεικνύουν πως υπάρχουν εγκεφαλικά δίκτυα τα οποία εξειδικεύονται στην επεξεργασία της μουσικής.^[4-9] Πέρα από αυτά τα εξειδικευμένα στην επεξεργασία της μουσικής εγκεφαλικά δίκτυα, εύλογα μπορούμε να υποθέσουμε, από τις ομοιότητες που εντοπίζουμε κατά την σύγκριση της ομιλίας με το τραγούδι, ότι οι υπεύθυνες εγκεφαλικές περιοχές για την επεξεργασία της ομιλίας και του τραγουδιού επικαλύπτονται σε επίπεδο ακουστικό,^[10] νευροανατομικό- νευρο-

φυσιολογικό,^[11-18] αλλή και γνωστικό.^[19-21] Αυτές οι νευροανατομικές επικαλύψεις/συσχετίσεις αλλη και οι εγκεφαλικές εξειδικεύσεις μεταξύ ομιλίας και τραγουδιού έχουν μελετηθεί τόσο σε υγιείς εγκεφάλους σε επίπεδο παθητικής ακρόασης^[15, 22] και παραγωγής,^[22] όσο και σε εγκεφάλους ασθενών που είχαν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Α.Ε.Ε.), σε επίπεδο παραγωγής^[23] και παθητικής ακρόασης.^[24,25]

Η αφασία σύμφωνα με την εκσυγχρονισμένη μορφή του ορισμού του Darley «είναι μια επιλεκτική βλάβη του γνωστικού συστήματος που ειδικεύεται στην κατανόηση και το σχηματισμό της γλώσσας, αφήνοντας τις άλλες ικανότητες σχετικά άθικτες».^[26] Η αφασία είθισται να συνοδεύεται από νευρογενείς κινητικές διαταραχές της ομιλίας (απραξία και δυσαρθρία),^[27] όπως επίσης και από γνωστικές^[28, 29] και συναισθηματικές διαταραχές,^[30] συνεπώς πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με έναν τρόπο ολιστικό, συνυπολογίζοντας το φάσμα των διαταραχών που την συνοδεύουν κάθε φορά. Η μουσική έρχεται να συνεισφέρει στην αντιμετώπιση των δυσκολιών που συνεπάγεται η αφασία και οι συνοδές διαταραχές της, με ποικίλες νευρολογικές μουσικές παρεμβάσεις^[28] και άλλες μουσικές παρεμβάσεις^[31-33] που θα συζητηθούν στη συνέχεια. Για να υποστηριχθεί, όμως, η ιδέα ανάπτυξης και εφαρμογής μουσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων στην αφασία, αξίζει πρώτα να κατανοήσουμε το πώς η μουσική διαφοροποιεί τους εγκεφάλους των μουσικών από αυτούς των μη μουσικών, καθώς και το πώς τείνει να επαναπρογραμματίζει τον εγκέφαλο, βάσει της υπόθεσης OPERA.

Τα αποτυπώματα της μουσικής στον εγκέφαλο

Το πώς η μουσική επηρεάζει την εγκεφαλική ευπλαστικότητα προκαλώντας δομικές και λειτουργικές αλλαγές μελετήθηκε μέσα από τη σύγκριση των εγκεφάλων μουσικών (επαγγελματιών έναντι ερασιτεχνών) με τους εγκεφάλους ανθρώπων που δεν ασχολούνται με τη μουσική. Χαρακτηριστικά, έχει εντοπιστεί μεγαλύτερος όγκος φαιάς ουσίας στους μουσικούς (στις περιολάνθειες περιοχές, συμπεριλαμβανομένων των πρωτογενών κινητικών και σωματο-αισθητικών περιοχών, στις προκινητικές περιοχές και στις πρόσθιες ανώτερες βρεγματικές περιοχές, καθώς και στην αριστερή παρεγκεφαλίδα, στην αριστερή έλικα του Heschl και στην αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα). Επίσης, βρέθηκε ότι ο όγκος της φαιάς ουσίας ήταν αυξημένος ανάλογα με την μουσική εμπειρία των υποκειμένων (δηλαδή, η φαιά ουσία των επαγγελματιών είχε μεγαλύτερο όγκο συγκριτικά με τη φαιά ουσία των ερασιτεχνών μουσικών, η οποία είχε μεγαλύτερο όγκο από τη φαιά ουσία των μη μουσικών).^[34] Διαφορές εντοπίστηκαν και στον όγκο της λευκής ουσίας, με παχύνσεις ορισμένων τμημάτων του μεσολοβίου,^[35] αποδεικνύοντας μεγαλύτερη συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων στους μουσικούς. Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι

μουσικοί παρουσίαζαν αυξημένα προκλητά δυναμικά στον φλοιό και στο εγκεφαλικό στέλεχος ως απόκριση σε αλλαγές του τόνου κατά τη διάρκεια επεξεργασίας του λόγου, σε σύγκριση με τους μη μουσικούς.^[36,37] Τέλος, ένα ακόμα ενδιαφέρον εύρημα είναι η καλύτερη υποφλοιώδης κωδικοποίηση στους εγκεφάλους των ανθρώπων που ασχολούνται με τη μουσική, σε σύγκριση με εκείνους που δεν ασχολούνται, η οποία πιθανότατα είναι το προϊόν της ισχυροποίησης των από πάνω προς τα κάτω (top-down) μονοπατιών ανατροφodότησης που συνδέουν τον φλοιό με το εγκεφαλικό στέλεχος και τον κοχλία.^[38]

Πως η μουσική επαναπρογραμματίζει τον εγκέφαλο;

Η προσαρμοστική ευπλαστικότητα που επιτυγχάνεται σε δίκτυα επεξεργασίας της ομιλίας με τη βοήθεια της μουσικής εκπαίδευσης μπορεί να εξηγηθεί από πέντε σημεία, τα οποία συνολικά συνιστούν την υπόθεση OPERA:^[39]

«**O (overlap, επικάλυψη):** ανατομική επικάλυψη των εγκεφαλικών δικτύων επεξεργασίας, τα οποία επεξεργάζονται τα ακουστικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται τόσο στην μουσική όσο και στην ομιλία (π.χ. περιοδικότητα κυματομορφής, περίβλημα πλάτους).»

«**P (precision, ακρίβεια):** η μουσική απαιτεί περισσότερο ακριβή επεξεργασία από τα επικαλυπτόμενα εγκεφαλικά δίκτυα επεξεργασίας, συγκριτικά με την ομιλία.»

«**E (emotion, συναίσθημα):** αυτά τα κοινά εγκεφαλικά δίκτυα κινητοποιούνται από μουσικές δραστηριότητες που προκαλούν ισχυρά θετικά συναισθήματα.»

«**R (repetition, επανάληψη):** οι μουσικές δραστηριότητες που ενεργοποιούν τα κοινά εγκεφαλικά δίκτυα επαναλαμβάνονται συχνά.»

«**A (attention, προσοχή):** αυτές οι μουσικές δραστηριότητες που ενεργοποιούν τα επικαλυπτόμενα εγκεφαλικά δίκτυα συνδέονται με την εστιασμένη προσοχή.»

Αν και τα πέντε παραπάνω στοιχεία τηρούνται, τα κοινά εγκεφαλικά δίκτυα μουσικής-ομιλίας λειτουργούν με μεγαλύτερη ακρίβεια από αυτή που απαιτεί η συνηθισμένη ομιλία.^[39]

Στη συνέχεια παρατίθενται συγκεκριμένες μουσικοθεραπευτικές μέθοδοι για την αποκατάσταση της αφασίας και των συναφών διαταραχών της.

Νευρολογικές μουσικές θεραπείες

Η νευρολογική μουσική θεραπεία (neurologic music therapy-NMT), αποτελεί μία νέα, μη φαρμακευτική μέθοδο που χρησιμοποιεί πληθώρα τυποποιημένων θεραπευτικών τεχνικών, οι οποίες, βασιζόμενες στην επιστημονική έρευνα, αποσκοπούν στην αποκατάστα-

ση κινητικών, αισθητικών και γνωστικών δυσλειτουργιών.^[40,41] Οι νευρολογικές μουσικές θεραπείες που θα συζητηθούν παρακάτω αφορούν την αποκατάσταση των δυσχερειών στην ομιλία και στη γλώσσα, δυσκολίες που αντιμετωπίζουν κατά κύριο λόγο οι αφασικοί ασθενείς.

-Θεραπεία μελωδικού επιτονισμού (ΘΜΕ) (Melodic Intonation Therapy-MIT):^[42,43]

Ο επιτονισμός και ο ρυθμός αποτελούν τα δύο θεμελιώδη συστατικά της ΘΜΕ. Η επιβράδυνση που παρέχει η τραγουδιστή φωνητική παραγωγή, μέσω της επιμήκυνσης, του τεμαχισμού και της ειδικής διαμόρφωσης του επιτονικού μοτίβου των συλληθών, παρέχει ένα φωνητικό αποτέλεσμα που απέχει αρκετά από αυτό που καλείται φυσικότητα της ομιλίας,^[43] ωστόσο καθιστά ευκολότερη τη γλωσσική αποκατάσταση. Αυτό ερμηνεύεται σε έναν βαθμό από τον Patel,^[44] ο οποίος καταλήγει στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σύνδεση της μουσικής με την ομιλία σε σχέση με τα δομικά πρότυπα και την επεξεργασία του εγκεφάλου, μέσω δύο μελετών, που εστιάζουν στην σχέση της μουσικής με την μελωδικότητα της ομιλίας όπως και στη σχέση της μουσικής με τις διαταραχές στην επεξεργασία της σύνταξης σε ασθενείς με αφασία. Επιπλέον, η υποβοήθηση της μεθόδου με τον χτύπο του αριστερού χεριού, διευκολύνει την ακουστικο-κινητική χαρτογράφηση, διότι οδηγεί στην δέσμευση του δεξιού αισθητικο-κινητικού εγκεφαλικού δικτύου που ελέγχει τις κινήσεις του στόματος (στοματοπροσωπικές και αρθρωτικές) και του χεριού.^[45-47] Η αποτελεσματικότητα της ΘΜΕ μπορεί να εξηγηθεί από τους νευρολογικούς, γνωστικούς αλληλά και συναισθηματικούς μηχανισμούς της,^[46] ενώ έχει διαπιστωθεί ότι συμβάλλει και στην αποκατάσταση της απραξίας. Συνεπώς, όταν συνυπάρχει απραξία μαζί με αφασία Broca η μέθοδος μελωδικού επιτονισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την αποκατάσταση των συνοδών κινητικών προβλημάτων της ομιλίας, χωρίς να περιορίζονται τα οφέλη της μόνο στον γλωσσικό τομέα.^[45, 48-49]

Ένα εύρος ερευνών μελέτησαν την συμβολή της ΘΜΕ στη γλωσσική αναδιοργάνωση. Αναλυτικότερα, σε μία μελέτη με 6 δεξιόχειρες ασθενείς με χρόνια αφασία Broca μέτριου - σοβαρού βαθμού και σχετικά διατηρημένη την ικανότητα κατανόησης (1 χρόνο μετά το μοναδικό Α.Ε.Ε. του αριστερού ημισφαιρίου που είχαν υποστεί), τα αποτελέσματα της απεικόνισης του τανυστή της διάχυσης έδειξαν, μετα-θεραπευτικά, αύξηση των νευρικών ινών της τοξοειδούς δεσμίδας του δεξιού ημισφαιρίου, καθώς και αύξηση του όγκου της.^[50] Αυτά τα θεραπευτικά αποτελέσματα της ΘΜΕ, που συμβαδίζουν με την λογική της ενεργοποίησης του δεξιού ημισφαιρίου, επιβεβαιώνει μια βιβλιογραφική ανασκόπηση, βασισμένη σε ευρήματα λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα της

ΘΜΕ σχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα κυρίως στον μετωπιαίο, στον κροταφικό, στον ινιακό λοβό του δεξιού ημισφαιρίου και την παρεγκεφαλίδα.^[51]

Από την άλλη, δεν συμβαδίζουν όλα τα αποτελέσματα των μελετών που χρησιμοποίησαν ΘΜΕ με την λογική της ενεργοποίησης του δεξιού ημισφαιρίου. Πιο αναλυτικά, έχει φανεί άτυπη ενεργοποίηση περιοχών του δεξιού ημισφαιρίου κατά την επανάληψη λέξεων, χωρίς την βοήθεια της ΘΜΕ, ενώ από την άλλη, έχει παρατηρηθεί μείωση της συμμετοχής του δεξιού ημισφαιρίου κατά την επανάληψη λέξεων σε συνεδρίες με χρήση της μεθόδου ΘΜΕ, καθώς και συμμετοχή περιοχών του αριστερού ημισφαιρίου^[40]. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μία μεταγενέστερη έρευνα,^[52] η οποία πραγματοποιήθηκε σε δύο ασθενείς με χρόνια αφασία εκπομπής και επισήμανε πως ο συμμετέχων που εμφάνισε μείωση της ενεργοποίησης των δεξιών περιοχών που είναι ομόλογες εκείνων που έχουν υποστεί βλάβη στο αριστερό ημισφαίριο, μετά από ΘΜΕ, εμφάνισε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα, συγκριτικά με τον συμμετέχοντα στον οποίο παρατηρήθηκε αύξηση της ενεργοποίησης του δεξιού ημισφαιρίου, μετά από την παροχή της ΘΜΕ.

Άλλες έρευνες φαίνεται να κατέληξαν σε διαφορετικά συμπεράσματα, ως προς την ενεργοποίηση των εγκεφαλικών περιοχών και τη συσχέτιση αυτής με την επίδραση της ΘΜΕ. Ενδεικτικά, οι Van de Sandt-Koenderman και συν.^[53] υποστήριξαν ότι η πλειύρωση, που σχετίζεται με τα θεραπευτικά αποτελέσματα, εξαρτάται από την χρονική φάση που βρίσκεται ο ασθενής μετά από το Α.Ε.Ε., με τους ασθενείς στην οξεία φάση να παρουσιάζουν μεγαλύτερη ενεργοποίηση του δεξιού ημισφαιρίου και τους ασθενείς στην χρόνια φάση να εμφανίζουν μεγαλύτερη ενεργοποίηση του αριστερού. Επιπροσθέτως, σε μια άλλη μελέτη^[54] σημειώθηκε αμφοτερόπλευρη συμμετοχή των ακουστικών περιοχών, συνοδευόμενη από μειωμένη ενεργοποίηση των αριστερών περιοχών που βρίσκονταν γύρω από την περιοχή της βλάβης και αυξημένη δραστηριότητα των δεξιών μετωπιαίων περιοχών, κατά την πορεία της ανάρρωσης των ασθενών μετά από παρέμβαση μέσω ΘΜΕ.

Επιπροσθέτως, έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση των περιοχών του αριστερού ημισφαιρίου που βρίσκονταν γύρω από την περιοχή της βλάβης και αύξηση της αιμάτωσης του μετωπιαίου λοβού, του πρόσθιου κροταφικού λοβού και του ανώτερου μέρους του βρεγματικού λοβού του δεξιού ημισφαιρίου, αλληλαγές που έχουν συσχετιστεί με γλωσσικά οφέλη και διατηρήθηκαν ακόμα και 3 μήνες μετά την παρέμβαση.^[43]

-Μουσική Διέγερση Ομιλίας (ΜΔΕ) (Musical Speech Stimulation-MUSTIM):

Πρόκειται για μία τεχνική που αξιοποιεί μουσικό υλικό, όπως τραγούδια, ρίμες, ψαλλωδίες και μου-

σικές φράσεις, που προσομοιώνουν προσωδιακές χειρονομίες ομιλίας. Αποσκοπεί, έτσι, στη διέγερση της μη προτασιακής ομιλίας (π.χ. ολοκλήρωση ή έναρξη γνωστών στίχων τραγουδιών, αυθόρμητη παραγωγή λέξεων μέσω της συσχέτισης με γνωστές μελωδίες, ή πρόκληση και διαμόρφωση λειτουργικών απαντήσεων ομιλίας με τη χρήση μουσικών φράσεων).^[28]

-Εκπαίδευση της συμβολικής επικοινωνίας μέσω της μουσικής (ΕΣΕΜ) (Symbolic Communication Training Through Music–SYCOM):

Πρόκειται για μία μουσικοθεραπευτική τεχνική που προσομοιώνει τις επικοινωνιακές συμπεριφορές, τη γλωσσική πραγματολογία, τις κατάλληλες χειρονομίες ομιλίας και την συναισθηματική επικοινωνία, μέσω μη λεκτικών ασκήσεων. Αναλυτικότερα, η ΕΣΕΜ μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για την εκπαίδευση δομικών επικοινωνιακών συμπεριφορών, όπως ο διάλογος, η χρήση ερωτήσεων και απαντήσεων, η ακρόαση και η απάντηση, οι κατάλληλες χειρονομίες ομιλίας, ο κατάλληλος χρόνος έναρξης και απόκρισης, η έναρξη και ο τερματισμός της επικοινωνίας και η κατάλληλη αναγνώριση του μηνύματος που στέλνει ο συνομιλητής. Οι ασθενείς με σοβαρή απώλεια γλωσσικής έκφρασης ή δυσλειτουργική ή εντελώς μη λειτουργική ανάπτυξη της γλώσσας αποτελούν τη θεραπευτική ομάδα εκλογής για τη συγκεκριμένη θεραπευτική τεχνική.^[28]

Οι δύο προαναφερθείσες θεραπευτικές στρατηγικές (ΜΔΕ και ΕΣΕΜ) δεν έχουν μελετηθεί μεμονωμένα στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, μία μελέτη περίπτωσης^[41] 57χρονος ασθενούς με αριστερή ενδοπαρεγκευματική μετωπο- κροταφο-βρεγματική αιμορραγία και δεξιά ημιπληγία, συνδύασε τις δύο μεθόδους. Έξι μήνες μετά την παρέμβαση με ΜΔΕ και ΕΣΕΜ, οι ερευνητές σημείωσαν βελτιωμένη γνωστική και γλωσσική επίδοση, με τις μουσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις και την εντατική λογοθεραπεία να συνεισφέρουν στην βελτίωση τόσο της οπτικής προσοχής όσο και της επικοινωνιακής πρόθεσης. Πιο αναλυτικά, αναφέρθηκε βελτιωμένη βαθμολογία στη δοκιμασία Token για την αξιολόγηση της κατανόησης των λεκτικών οδηγιών, στην κλίμακα αξιολόγησης της κατάθλιψης στην αφασία Aphasic Depression Rating Scale (ADRS), στην κλίμακα Levels of Cognitive Functioning (LCF) που μετρά τη γνωστική λειτουργικότητα, στην κλίμακα βαθμολόγησης της ανάκαμψης από το κώμα Coma Recovery Rating Scale-Revised (CRS-R), καθώς και στην κλίμακα μη-λεκτικής επικοινωνίας Childhood Nonverbal Communication Scale (CNCS).

-Θεραπεία φωνητικού επιτονισμού (Vocal Intonation Therapy-VIT):

Πρόκειται για μία θεραπευτική τεχνική που στοχεύει «στην αποκατάσταση των φωνητικών διαταραχών.

Αυτό το επιτυγχάνει μέσω διαφόρων τεχνικών μουσικής φωνητικής π.χ. μέσω του τραγουδιού, της αναπνοής και άλλων ασκήσεων φωνητικού ελέγχου. Εξαντλεί κάθε πτυχή του φωνητικού ελέγχου, περιλαμβάνοντας εκπαίδευση που επικεντρώνεται στην διακύμανση, στον τόνο, στον έλεγχο της αναπνοής, στο χόχρωμα, στην ένταση, στην φώνηση και στην αντήχηση».^[28] Σε μία πιλοτική μελέτη,^[55] η οποία εξέτασε την επίδραση των φωνητικών ασκήσεων (στοματοκινητικές, αναπνευστικές, ρυθμικές και μελωδικές αρθρωτικές, ρυθμική σηματοδότηση ομιλίας και θεραπεία φωνητικού επιτονισμού) και του θεραπευτικού τραγουδιού (3 γνωστές μελωδίες) σε τέσσερα άτομα με επίκτητη δυσarthρία μετά από Α.Ε.Ε. (3 γυναίκες: 1 άντρας, με ηλικίες από 19 έως 51 ετών), μετά από χορήγηση του Sentence Intelligibility Test (SIT) για την αξιολόγηση του ρυθμού ομιλίας, της αποτελεσματικότητας της επικοινωνίας καθώς και τον υπολογισμό του βαθμού της καταληπτότητας και του Picture Description Test (PDT) για την αξιολόγηση της ομιλίας χωρίς προτροπή, προ-θεραπευτικά, κατά την διάρκεια της θεραπείας και μετά-θεραπευτικά για τον κάθε συμμετέχοντα βρέθηκαν τα εξής:

1. Αύξηση της μέσης καταληπτότητας και του μέσου ρυθμού ομιλίας όπως προέκυψε και από τις δύο δοκιμασίες (PDT&SIT), με τις προτάσεις μετα-θεραπευτικά να αξιολογούνται ως πιο φυσικές, στο 85% των περιπτώσεων συγκριτικά με το προ-θεραπευτικό επίπεδο,
2. Μείωση του μήκους των παύσεων μεταξύ των λέξεων στο μετα-θεραπευτικό στάδιο, σε σχέση με το προ-θεραπευτικό.

-Εκπαίδευση Ελέγχου Μουσικής Προσοχής (ΕΕΜΠ) (Musical attention control training–MACT):

Πρόκειται για «δομημένες ενεργητικές ή δεκτικές μουσικές ασκήσεις που περιλαμβάνουν εκ των προτέρων σύνθεση ή αυτοσχεδιασμό και στις οποίες τα μουσικά στοιχεία υποδηλώνουν διαφορετικές μουσικές αποκρίσεις προκειμένου να εξασκηθούν παρατεταμένες, επιλεκτικές, διαιρεμένες και εναλλασσόμενες λειτουργίες προσοχής».^[28] Πολλάπληθι επίπεδα προσοχής μπορούν να εξασκηθούν λόγω των πολλών επιπέδων πληροφοριών που ενσωματώνει η μουσική, συνεπώς η μέθοδος ΕΕΜΠ αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο για να μπορέσει ο θεραπευτής να κεντρίσει την προσοχή και κατ'επέκταση να ενεργοποιήσει τα συστήματα μνήμης.^[40]

Οι Sarkamo και συν.^[24] ανέφεραν πως η ακρόαση μουσικής από άτομα που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο μετά από Α.Ε.Ε. μπορεί να συμβάλει στην γνωστική και ψυχολογική αποκατάσταση και πως αυτές οι αλλαγές αποτυπώνονται στον εγκέφαλο, με τις μεταβολές στον όγκο της φαιάς ουσίας. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: α) την ομάδα ακρόασης μουσικής (μουσική που προτιμούσαν

οι ασθενείς, δημοφιλής μουσική με στίχους αλλιά και μουσική χωρίς στίχους π.χ. τζαζ, κλασική μουσική), β) την ομάδα ακρόασης ακουστικού βιβλίου και γ) την ομάδα ελέγχου που δεν δέχθηκε κάποιο ακουστικό ερέθισμα. Οι αλλαγές που εντοπίστηκαν στους γνωστικούς τομείς αφορούσαν τη λεκτική μνήμη και την εστιασμένη προσοχή, οι οποίες αξιολογήθηκαν ως πιο βελτιωμένες στην πρώτη ομάδα σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες. Επιπλέον, στην πρώτη ομάδα βρέθηκαν βελτιωμένα επίπεδα σύγχυσης και κατάθλιψης, εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου. Ακόμα, βάσει αυτό-αναφορών, τα άτομα της πρώτης ομάδας σημείωσαν συχνότερα χαλάρωση, αύξηση της κινητικής δραστηριότητας και βελτίωση της διάθεσης, από ότι τα άτομα της δεύτερης ομάδας. Τέλος, μέσω του δείκτη MMN (mismatch negativity, δείκτης ακουστικής διάκρισης ή μνήμης) στο μαγνητοεγκεφαλογράφημα (MEG) φάνηκε βελτίωση της λεκτικής μνήμης και της εστιασμένης προσοχής στην ομάδα A, υπογραμμίζοντας μια σύνδεση της γνωστικής αποκατάστασης και της ακουστικής αισθητηριακής μνήμης, ενώ η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging; MRI) και η μορφομετρία ογκοστοιχείων (voxel-based morphometry; VBM) έδειξαν διαφοροποιήσεις στον όγκο της φαιάς ουσίας ανάμεσα στην πρώτη και την τρίτη ομάδα.

Επιπροσθέτως, από διασταύρωση αποτελεσμάτων δύο τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (Randomized Control Trial- RCT), που εστίασαν στο πώς η μουσική που περιλαμβάνει στίχους ενεργοποιεί τον εγκέφαλο και συνεισφέρει στην αποκατάσταση, συγκρίνοντας μια ομάδα ασθενών που άκουγε μουσική με στίχους, μια ομάδα που άκουγε ενορχηστρωμένη μουσική χωρίς στίχους και μια ομάδα που άκουγε βιβλία, βρέθηκε ότι η καθημερινή ακρόαση μουσικής οδήγησε τους συμμετέχοντες της πρώτης ομάδας σε:

1. καλύτερες επιδόσεις στην υποδοκιμασία ανάκλησης ιστορίας της κλίμακας Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) και στη δοκιμασία Auditory-verbal learning task, σε σχέση με την επίδοση των ατόμων που ανήκαν στην ομάδα ακρόασης μουσικής χωρίς στίχους ή ακρόασης βιβλίου και

2. καλύτερα αποτελέσματα σε δοκιμασίες αξιολόγησης της αφασίας (Διαγνωστική Εξέταση της Βοστώνης για την Αφασία-ΔΕΒΑ και Κλίμακα Εκτίμησης της Σοβαρότητας της Αφασίας) και βελτίωση των λεκτικών δεξιοτήτων (Δοκιμασία Λεκτικής Ευχέρειας, Δοκιμασία Κατονομασίας της Βοστώνης και Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-CERAD) από την ομάδα με ακρόαση ακουστικών βιβλίων.

Αυτά τα θετικά συμπεριφορικά ευρήματα συσχετίστηκαν με απεικονιστικά ευρήματα από την μορφομετρία ογκοστοιχείων και την λειτουργική μαγνητική τομογραφία (functional MRI; fMRI), τα οποία έδειξαν ότι η ακρόαση μουσικής με στίχους προκαλεί επιλεκτική αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας σε αριστερές κροταφικές περιοχές και αύξηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας

στο δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας.^[56]

Άλλες μουσικές θεραπείες

-Πρωτόκολλο μουσικής ομιλίας βασισμένο στην προφορά (Accent-based music speech protocol):

Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο δημιουργήθηκε σε μια προσπάθεια αποκατάστασης της μικτής δυσarthρίας 6 ασθενών, μετά από Α.Ε.Ε. Το πρώτο επίπεδο περιλάμβανε την προθέρμανση (4 λεπτά). Το δεύτερο επίπεδο αφορούσε στην ενδυνάμωση του αναπνευστικού συστήματος (4 λεπτά). Το τρίτο στάδιο αφορούσε στην φωνοποίηση-φωνητική (10 λεπτά). Σε αυτό το στάδιο, στην αρχή, ο ασθενής ενθαρρύνονταν να επιτύχει διάνοιξη του λαιμού και χαλάρωση των μυών που εμπλέκονται στη φωνή, εκφέροντας το φώνημα /a/ ύστερα από χασμουρητό και έπειτα ακολουθούσαν οι ασκήσεις φωνοποίησης, αρχικά μέσω τραγουδιού με ένα φώνημα ή έναν συνδυασμό φωνημάτων και έπειτα με εκφορά του ίδιου φωνήματος δύο φορές στη σειρά, με το δεύτερο φώνημα να εκφέρεται πιο τονισμένα και με μεγαλύτερη διάρκεια από το πρώτο. Το τέταρτο και τελευταίο στάδιο (12 λεπτά) περιλάμβανε ψαλμωδία μελωδικού άσματος με έμφαση. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη, από την ανάληψη της φωνής με τη βοήθεια του υπολογιστικού λογισμικού προγράμματος Praat, παρατηρήθηκε αύξηση του μέγιστου χρόνου φώνησης, του ρυθμού διαδοχικών κινήσεων, της μέσης έντασης σε decibels (dB) και της θεμελιώδους συχνότητας F_0 μετά από την μουσικο-θεραπευτική παρέμβαση. Αυτές οι θετικές αλλαγές αποδεικνύουν πως το πρωτόκολλο μουσικής ομιλίας βασισμένο στην προφορά αποτελεί μια πολύτιμη υποσχόμενη παρέμβαση για την βελτίωση του κινητικού συντονισμού της ομιλίας, συμπεριλαμβανομένων της αναπνοής, της φώνησης, της άρθρωσης, της αντήχησης και της προσωδίας.^[57]

- Σύζευξη μουσικής μελωδίας και αφήγησης (λεκτικού υλικού) ή μελωδική αφήγηση:

Οι Leo και συν.^[25] μελέτησαν την ικανότητα ανάκλησης αφηγηματικών ιστοριών σε 31 ασθενείς που είχαν υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο, χορηγώντας τις ιστορίες με δύο τρόπους: α) μέσω κανονικής προφορικής ομιλίας και β) μέσω τραγουδιού (δηλαδή τραγουδιστή εκφορά των ιστοριών). Αξιολογώντας τους ασθενείς στην οξεία φάση του και έξι μήνες μετά το εγκεφαλικό οι ερευνητές παρατήρησαν ότι ενώ στην οξεία φάση δεν υπήρχε διαφορά στην ανάκληση μεταξύ των δύο τρόπων χορήγησης των ιστοριών, έξι μήνες μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο οι ασθενείς με ήπια κυρίως αφασία, όπως διαπιστώθηκε από την κλίμακα για την βαρύτητα της αφασίας (Aphasia Severity rating scale), παρουσίαζαν καλύτερη λεκτική μάθηση και ανάκληση μετά από την χορήγηση των ιστοριών τραγουδιστά σύμφωνα με την ανάληψη των αποτελε-

σμάτων των δοκιμασιών: Auditory Word list Learning Task (AVLT, learning score & delayed recall score) και Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT, story recall immediate & story recall delayed).

-Χορωδιακό τραγούδι:

Την άποψη πως το χορωδιακό τραγούδι μπορεί να συνεισφέρει στην αποκατάσταση των αφασικών ασθενών, επικουρικά της παραδοσιακής λογοθεραπείας, υποστηρίζει η έρευνα των Racette, Bard και Peretz.^[32] Οι συμμετέχοντες (8 ασθενείς με μη ρέουσα χρόνια αφασία) έπρεπε να αφηγηθούν μια ιστορία είτε μελωδικά, τραγουδώντας την, είτε με φυσιολογική ομιλία, παράλληλα με ένα ακουστικό μοντέλο που τους παρέχονταν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς επαναλάμβαναν και ανακαλούσαν περισσότερες λέξεις όταν τραγουδούσαν την ιστορία μαζί με το ακουστικό μοντέλο. Συνεπώς, φαίνεται ότι το χορωδιακό τραγούδι (τραγουδιστή εκφορά σε συγχρονισμό με ένα ακουστικό μοντέλο) είναι μία αποτελεσματική μέθοδος αναφορικά με την επανάληψη και την ανάκληση λέξεων.

Σε μια άλλη έρευνα, τόσο οι ίδιοι οι ασθενείς με αφασία όσο και οι φροντιστές τους ανέφεραν βελτίωση της ποιότητας ζωής και των διαταραχών διάθεσης, σύμφωνα με τα ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς Stroke Impact Scale-3 και General Health Questionnaire-12.^[33]

Σύνοψη-Συμπεράσματα

Η επίδραση της μουσικής στον εγκέφαλο, το απότυπο δηλαδή που αφήνει σε αυτόν, έχει μελετηθεί μέσω ερευνών που συγκρίνουν τους εγκεφάλους μουσικών με αυτούς ανθρώπων που δεν ασχολούνται με τη μουσική. Οι έρευνες αυτές αναφέρουν δομικές και λειτουργικές διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων^[34,35,37,38] και, συνεπώς, ενθαρρύνεται η ιδέα ανάπτυξης και εφαρμογής μουσικοθεραπευτικών μεθόδων παρέμβασης. Αυτά τα μουσικοθεραπευτικά πρωτόκολλα καθίστανται αποτελεσματικά χάρη στις κατάλληλες κατευθύνσεις για το σχεδιασμό τους, που προέρχονται από την υπόθεση OPERA.^[39]

Πιο συγκεκριμένα, πλήθος ερευνών που εστιάζουν στη μελέτη νευρολογικών μουσικών θεραπειών και άλλων μουσικών θεραπειών έχουν αποδείξει την αξία της ενσωμάτωσης της μουσικής στην θεραπεία της αφασίας μετά από Α.Ε.Ε.,^[32,41,45] καθώς και των συνοδών διαταραχών της, όπως η απραξία,^[28,45] η δυσαρθρία,^[31,55,57] οι γνωστικές^[28,46,53] και οι συναισθηματικές διαταραχές.^[33,46] Η ενσωμάτωση της μουσικής στη θεραπευτική διαδικασία μπορεί να γίνει με τρόπους όπως: παθητική ακρόαση μουσικής^[24-25,53] τραγούδι,^[28,31-33,55,57] ρυθμικός χτύπος,^[41,45-47]

Δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή αποδεικτικά στοιχεία που να στηρίζουν επιπέδου Α, Β ή Γ ένδειξη χρήσης καμίας από τις αναφερόμενες θεραπείες στην καθημε-

ρινή κλινική πράξη. Η παρούσα μελέτη περιγράφει τις εφαρμογές της μουσικής στη θεραπεία των αφασιών και των συναφών διαταραχών επικοινωνίας γενικότερα, με έμφαση στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και αναφέρεται στις γενικές αρχές σύμφωνα με τις οποίες εικάζεται ότι η μουσική θεραπεία επιδρά στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, βασισμένη στις έως τώρα δημοσιεύσεις. Συνεπώς, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη διενέργειας προσεκτικά σχεδιασμένων μελετών που θα μπορούσαν να δώσουν κλάσες I ή II αποδεικτικά στοιχεία, ώστε να υποστηριχθεί η χρήση τους. Κι αυτό επειδή, με βάση τα ως τώρα δεδομένα που συζητήσαμε στην παρούσα ανασκόπηση και τους μηχανισμούς δράσης των μουσικοθεραπευτικών μεθόδων, φαίνεται πως οι θεραπείες αυτές πραγματικά προσδίδουν περαιτέρω δυναμική αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου και βελτίωσης της λειτουργικής επικοινωνίας στους ανθρώπους που ζουν με αφασία μετά από εγκεφαλικό.

Συνοψίζοντας, η αφασία οφείλεται να αντιμετωπίζεται ολιστικά, συνοπολογίζοντας τις συνοδές διαταραχές της, βάσει της κλινικής εικόνας και των αναγκών του εκάστοτε ασθενή. Η κατάλληλη προσαρμογή και εφαρμογή μουσικοθεραπευτικών τεχνικών, με βάση την αναμενόμενη, μέσω της συνεχιζόμενης έρευνας, περαιτέρω τεκμηρίωσή τους, πιστεύουμε πως θα προσφέρει ενισχυτικά στην προσπάθεια για την αποκατάσταση των ανθρώπων που ζουν με αφασία.

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

Βιβλιογραφία:

- [1] Schoen-Nazzaro MB. Plato and Aristotle on the Ends of Music. *Laval théologique et philosophique*. 1978;34(3):261–73. doi: 10.7202/705684ar.
- [2] Sacks O. *Musicophilia: Tales of Music and Brain*. New York: Handcover, 2008.
- [3] Darwin C. *The descent of man and selection in relation to sex*. New York: Appleton, 1871.
- [4] Luria A, Tsvetkova L, Futer J. Aphasia in a composer. *J Neurol Sci*. 1965;2:288–92. doi: 10.1016/0022-510x(65)90113-9.
- [5] Peretz I, Belleville S, Fontaine FS. Dissociations entre musique et langage après atteinte cérébrale: un nouveau cas d'amusie sans aphasie. *Revue canadienne de psychologie expérimentale*. 1997;51:354–67.
- [6] Grant-Allen C. Note-deafness. *Mind*. 1878;10:157–67.
- [7] Geschwind N. The brain of a learning-disabled individual. *Ann Dyslexia*. 1984;34:319–27. doi: 10.1007/BF02663629.
- [8] Kalmus H, Fry D. On tune deafness (dysmelody).

- dia): frequency, development, genetics and musical background. *Ann Hum Genet.* 1980; 43:369–82. doi: 10.1111/j.1469-1809.1980.tb01571.x.
- [9] Critchley M. Musicogenic epilepsy. In: Critchley M, Henson M, editors. *Music and the brain.* London: Heinemann;1977:344–53. doi: 10.1016/B978-0-433-06703-0.50026-7.
- [10] Kraus N, Skoe E, Parbery-Clark A, et al. Experience-induced malleability in neural encoding of pitch, timbre, and timing. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1169:543–57. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04549.x.
- [11] Kaas J, Hackett T. Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:11793–9. doi: 10.1073/pnas.97.22.11793.
- [12] Callan DE, Tsytarev V, Hanakawa T, et al. Song and speech: Brain regions involved with perception and covert production. *Neuroimage.* 2006;31, 1327–1342. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.036.
- [13] Hickok G, Buchsbaum B, Humphries C, et al. Auditory–motor interaction revealed by fMRI: speech, music, and working memory in area Spt. *J Cogn Neurosci.* 2003 Jul 1;15(5):673–82. doi: 10.1162/089892903322307393.
- [14] Özdemir E, Norton A, Schlaug G. Shared and distinct neural correlates of singing and speaking. *Neuroimage.* 2006;33(2):628–35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.07.013.
- [15] Whitehead JC, Armony JL. Singing in the brain: Neural representation of music and voice as revealed by fMRI. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(12):4913–24. doi: 10.1002/hbm.24333.
- [16] Patel AD, Peretz I, Tramo M, et al. Processing prosodic and musical patterns: A neuropsychological investigation. *Brain Lang.* 1998;61(1):123–44. doi: 10.1006/brln.1997.1862.
- [17] Sihvonen AJ, Sammler D, Ripollés P, et al. Right ventral stream damage underlies both post-stroke aprosodia and amusia. *Eur J Neurol.* 2022;29(3):873–82. doi: 10.1111/ene.15148.
- [18] Altenmüller E. Language and music side by side: post-stroke aprosodia and amusia are subserved by the same brain networks. *Eur J Neurol.* 2022;29(3):689–90. doi: 10.1111/ene.15212.
- [19] Patel AD, Daniele JR. An empirical comparison of rhythm in language and music. *Cognition.* 2003;87:B35–B45. doi: 10.1016/S0010-0277(02)00187-7.
- [20] Zuk J, Benjamin C, Kenyon A, et al. Behavioral and neural correlates of executive functioning in musicians and non-musicians. *PLoS One.* 2014;9(6):e99868. doi: 10.1371/journal.pone.0099868.
- [21] Koelsch S, Jentschke S. Short-term effects of processing musical syntax: An ERP study. *Brain Research.* 2008;1212:55–62. doi: 10.1016/j.brainres.2007.10.078.
- [22] Särkämö T, Sihvonen AJ. Golden oldies and silver brains: Deficits, preservation, learning, and rehabilitation effects of music in ageing-related neurological disorders. *Cortex.* 2018;109:104–13. doi: 10.1016/j.cortex.2018.08.034.
- [23] Martínez-Molina N, Siponkoski ST, Pitkäniemi A, et al. Neuroanatomical correlates of speech and singing production in chronic post-stroke aphasia. *Brain Commun.* 2022 Jan 11;4(1):fcac001.
- [24] Sarkamo T, Soto D. Music listening after stroke: beneficial effects and potential neural mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1252:266–81. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06405.x.
- [25] Leo V, Sihvonen AJ, Linnavalli T, et al. Sung melody enhances verbal learning and recall after stroke. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1423(1):296–307. doi: 10.1111/nyas.13624.
- [26] Davis AG. (2011) ΑΦΑΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ. Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Νάσιος Γ. BROKEN HILL PUBLISHERS; 2011, p. 37.
- [27] Clark DG, Cummings JL. *Aphasia in Neurological disorders.* Academic Press. 2003:265–75. doi: 10.1016/B978-012125831-3/50220-3
- [28] Oliver S, Thaut M, Sena K. *Medical coding and records manual.* *Neurol Music Ther;*2005:5–15.
- [29] Cowen B. *Neurologic music therapy techniques: a systematic review of current research.* 2014. Available from: <http://hdl.handle.net/20.500.12648/109>
- [30] Flaherty AW. Frontotemporal and dopaminergic control of idea generation and creative drive. *J Comp Neurol.* 2005;493(1):147–53. doi: 10.1002/cne.20768.
- [31] Xu C, He Z, Shen Z, et al. Potential benefits of music therapy on stroke rehabilitation. *Oxid Med Cell Longev.* 2022. doi: 10.1155/2022/9386095.
- [32] Racette A, Bard C, Peretz I. Making non-fluent aphasics speak: sing along! *Brain.* 2006;129(10):2571–2584. doi: 10.1093/brain/awl250.
- [33] Tamplin J, Baker FA, Jones B, et al. ‘Stroke a Chord’: the effect of singing in a community choir on mood and social engagement for people living with aphasia following a stroke. *Neuro-Rehabilit.* 2013;32(4):929–41. doi: 10.3233/NRE-130916.
- [34] Gaser C, Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci.* 2003;23(27):9240–5. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-27-09240.2003.
- [35] Ozturk AH, Tascioglu B, Aktekin M, et al. Mor-

- phometric comparison of the human corpus callosum in professional musicians and non-musicians by using in vivo magnetic resonance imaging. *J Neuroradiol.* 2002;29:29–34.
- [36] Magne C, Schon D, Besson M. Musician children detect pitch violations in both music and language better than nonmusician children: behavioral and electrophysiological approaches. *J Cogn Neurosci.* 2006;18:199–211. doi: 10.1162/089892906775783660.
- [37] Besson M, Schon D, Moreno S, et al. Influence of musical expertise and musical training on pitch processing in music and language. *Restor Neurol Neurosci.* 2007;25:399–410.
- [38] Kraus N, Chandrasekaran B. Music training for the development of auditory skills. *Nature Rev Neurosci.* 2010;11(8):599–605. doi: 10.1038/nrn2882.
- [39] Patel AD. Why would musical training benefit the neural encoding of speech? The OPERA hypothesis. *Front Psychol.* 2011;2:142. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00142.
- [40] Thaut MH. Rhythm, music, and the brain: Scientific foundations and clinical applications. New York, NY: Taylor & Francis, 2008.
- [41] Piccolo A, Corallo F, Cardile D, et al. Music Therapy in Global Aphasia: A Case Report. *Medicines.* 2023;10(2):16. doi: 10.3390/medicines10020016.
- [42] Albert ML, Sparks RW, Helm NA. Melodic intonation therapy for aphasia. *Arch Neurol.* 1973;29:130–1. doi: 10.1001/archneur.1973.00490260074018.
- [43] Martzoukou M, Nousia A, Nasios G, et al. Adaptation of Melodic Intonation Therapy to Greek: A Clinical Study in Broca's Aphasia with Brain Perfusion SPECT Validation. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:1–14. doi: 10.3389/fnagi.2021.664581.
- [44] Patel AD. The relationship of music to the melody of speech and to syntactic processing disorders in aphasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1060:59–70. doi: 10.1196/annals.1360.005.
- [45] Zumbansen A, Peretz I, Hébert S. Melodic intonation therapy: back to basics for future research. *Front Neurol.* 2014;5(7):1–11. doi: 10.3389/fneur.2014.00007.
- [46] Merrett DL, Peretz I, Wilson SJ. Neurobiological, cognitive, and emotional mechanisms in melodic intonation therapy. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:1–11. doi: 10.3389/fnhum.2014.00401.
- [47] Norton A, Zipse L, Marchina S, et al. Melodic intonation therapy: Shared insights on how it is done and why it might help. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1169:431–6. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04859.x.
- [48] Duffy JR. *Motor Speech Disorders: Substrates, Differential Diagnosis, and Management.* 3ed. Saint-Louis, MO: Elsevier/ Mosby, 2012.
- [49] Martin VC, Kubitz KR, Maher LM. Melodic intonation therapy. *Perspect Neurophysiol Neurogenic Speech Lang Disord.* 2001;11(3):33–7.
- [50] Schlaug G, Marchina S, Norton A. Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1169(1):385–94. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04587.x.
- [51] Garcia-Casares N, Barros-Cano A, Garcia-Arnes JA. Melodic intonation therapy in post-stroke non-fluent aphasia and its effects on brain plasticity. *J Clin Med.* 2022;11(12):3503. doi: 10.3390/jcm11123503.
- [52] Breier JI, Randle S, Maher LM, et al. Changes in maps of language activity activation following melodic intonation therapy using magnetoencephalography: Two case studies. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;32:309–14. doi: 10.1080/13803390903029293.
- [53] van de Sandt-Koenderman MW, Mendez Orellana CP, van der Meulen I, et al. Language lateralisation after melodic intonation therapy: an fMRI study in subacute and chronic aphasia. *Aphasiology.* 2018;32(7):765–83. doi: 10.1080/02687038.2016.1240353
- [54] Merrett DL, Tailby C, Jackson GD, et al. Perspectives from case studies in obtaining evidence for music interventions in aphasia. *Aphasiology.* 2018;4:429–48 doi: 10.1080/02687038.2018.1428729
- [55] Tamplin J. A pilot study into the effect of vocal exercises and singing on dysarthric speech. *NeuroRehabilitation.* 2008;23:207–16. doi: 10.3233/NRE-2008-23302.
- [56] Sihvonen AJ, Leo V, Ripollés P, et al. Vocal music enhances memory and language recovery after stroke: pooled results from two RCTs. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2272–87. doi: 10.1002/acn3.51217.
- [57] Kim SJ, Jo U. Study of accent-based music speech protocol development for improving voice problems in stroke patients with mixed dysarthria. *NeuroRehabilitation.* 2013;32(1):185–90. doi: 10.3233/NRE-130835.

ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ: ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Κυριακή Ελευθεριάδου¹, Αθανάσιος Μαργαρίτης², Ιωάννης Γουργιώτης¹

¹Γ.Ν.Θ Άγιος Παύλος, Νευρολογική Κλινική, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

²Αλέξανδρεια, Ημαθία, Ελλάδα

Περίληψη

Η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα αφορά σε φλεγμονώδεις βλάβες που εντοπίζονται στην περιοχή του μέσου εγκεφάλου, της γέφυρας και του προμήκη. Είναι προφανές, ότι το στέλεχος συχνά προσβάλλεται στα πλαίσια μίας ευρύτερης προσβολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις, στις οποίες η προσβολή στελέχους είναι προεξάρχουσα, ή ακόμη και μεμονωμένη. Η αιτιολογία της στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας ποικίλλει. Οι πιθανές αιτίες καλύπτουν ένα ευρύτατο φάσμα λοιμωδών, αυτοάνοσων, παρανεοπλασματικών και απομυελινωτικών νοσημάτων, ενώ τόσο τα απεικονιστικά ευρήματα όσο και τα ευρήματα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, συχνά ποικίλλουν και είναι μη ειδικά, γεγονός που καθιστά ενίοτε δυσχερή την αιτιολογική διερεύνηση. Τα συχνότερα σχετιζόμενα αντισώματα με την παρανεοπλασματική στελεχιαία εγκεφαλίτιδα, είναι τα anti-Hu, anti-Ma2 και τα anti-Ri. Σε ό,τι αφορά στους λοιμώδεις παράγοντες, συχνότερη είναι η προσβολή από λιστέρια, αλλά και από ερπητοϊούς και εντεροϊούς. Από τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, η νευρο-Bechet είναι πιο πιθανό να προσβάλλει αποκλειστικά το στέλεχος. Η Bickerstaff εγκεφαλίτιδα και το σύνδρομο της χρόνιας λεμφοκυτταρικής φλεγμονής με γεφυρικό περιαγγειακό εμπλουτισμό και ανταπόκριση στα στεροειδή, αποτελούν φλεγμονώδεις καταστάσεις με χαρακτηριστική προσβολή του στελέχους. Από τα απομυελινωτικά νοσήματα, η οπτική νευρομυελίτιδα αλλά και η Πολλαπλή σκλήρυνση σπανιότερα, μπορεί ενίοτε να προκαλούν βλάβες που να περιορίζονται στο στέλεχος. Η πρόγνωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αιτιολογία, αλλά και από την έγκαιρη θεραπεία.

Λέξεις κλειδιά: στελεχιαία εγκεφαλίτιδα, Bickerstaff, CLIPPERS

BRAINSTEM ENCEPHALITIS: BRIEF REVIEW

Kyriaki Eleftheriadou¹, Athanasios Margaritis², Ioannis Gourgiotis¹

¹General Hospital of Thessaloniki, Neurological Department, Thessaloniki, Greece

²Alexandria, Imathia, Greece

Abstract

Brainstem encephalitis refers to inflammatory lesions located in the area of the midbrain, pons and medulla oblongata. It is without any doubt, that the brainstem may often be affected in the context of a widespread Central Nervous System inflammatory process, however there are cases in which there is prominent or even isolated brainstem involvement. The aetiology of a brainstem encephalitis is variable. The possible causes may involve a wide range of infectious, autoimmune, paraneoplastic and demyelinating diseases, while both imaging and cerebrospinal fluid findings are often variable and non-specific, which sometimes makes aetiological investigation challenging. The most frequently associated antibodies with paraneoplastic brainstem encephalitis, are anti-Hu, anti-Ma2 and anti-Ri. As far as infectious agents are concerned, the most common is listeria infection, as well as infections of herpesviruses and enteroviruses. Among the systemic autoimmune diseases, neuro-Bechet is more likely to exclusively affect the brainstem. Bickerstaff encephalitis and the syndrome of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids, are inflammatory conditions with characteristic involvement of the brainstem. Among the demyelinating diseases, Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis, more rarely, can sometimes cause lesions that are limited to the brainstem. The prognosis depends highly on the causative agent and the timely treatment.

Keywords: brainstem encephalitis, Bickerstaff, CLIPPERS

Εισαγωγή

Η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα αφορά σε φλεγμονώδεις βλάβες που εντοπίζονται στην περιοχή του μέσου εγκεφάλου, της γέφυρας και του προμήκη. Πολύ συχνά, ωστόσο, οι βλάβες στη στελεχιαία εγκεφαλίτιδα, όπως αυτές διαπιστώνονται είτε κλινικά, είτε απεικονιστικά, επεκτείνονται πέρα από τα στενά ανατομικά όρια του στελέχους και περιλαμβάνουν τα παρεγκεφαλιδικά σκέλη ή και την ίδια την παρεγκεφαλίδα. Αυτός πιθανότατα είναι κι ο λόγος που οι όροι «στελεχιαία εγκεφαλίτιδα» και «ρομβοεγκεφαλίτιδα» χρησιμοποιούνται από πολλούς συγγραφείς χωρίς κάποια διάκριση,^[1] τακτική που θα ακολουθήσουμε κι εμείς προς διευκόλυνση της παρούσας ανασκόπησης. Αναμφίβολα, το στέλεχος συχνά προσβάλλεται στα πλαίσια μίας ευρύτερης προσβολής του ΚΝΣ ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις, στις οποίες η προσβολή στελέχους είναι προεξάρχουσα ή ακόμη και μεμονωμένη. Το γεγονός αυτό, ίσως να σχετίζεται με τις ιδιαιτερότητες της μικροκυκλοφορίας στην περιοχή της εσχάτης πτέρυγας, όπου οι συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων στο τριχοειδικό δίκτυο φαίνεται να είναι πιο χαλαρές.^[2] Οι πιθανές αιτίες μιας ρομβοεγκεφαλίτιδας καλύπτουν ένα ευρύτατο φάσμα λοιμωδών, αυτοάνοσων, παρανεοπλασματικών και απομυελινωτικών νοσημάτων, ενώ τόσο τα απεικονιστικά ευρήματα, όσο και τα ευρήματα από το ENY, συχνά ποικίλλουν και είναι μη ειδικά, γεγονός που καθιστά ενίοτε δυσχερή την αιτιολογική διερεύνηση. Ακολουθεί σύντομη ανασκόπηση των νοσολογικών οντοτήτων που εμπλέκονται στο κλινικό σύνδρομο στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας-ρομβοεγκεφαλίτιδας.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Τα κλασικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα περιλαμβάνουν την εγκεφαλομυελίτιδα, τη λιμβική εγκεφαλίτιδα, την υποξεία παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, το σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου, την υποξεία αισθητική νευρωνοπάθεια, τη χρόνια γαστροεντερική ψευδοαπόφραξη, το σύνδρομο Lambert-Eaton και τη δερματομυοσίτιδα.^[3] Συνεπώς, η μεμονωμένη στελεχιαία εγκεφαλίτιδα δεν συγκαταλέγεται στα κλασικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα. Ωστόσο, σε περίπτωση ραγδαίας εξέλιξης συμπτωμάτων (<3 μήνες), φλεγμονωδών ευρημάτων από το ENY και τη νευροαπεικόνιση και ανεύρεσης τυπικών ογκονευρωνικών αντισωμάτων, μπορεί μια εγκεφαλίτιδα περιορισμένη κατεξοχήν στο στέλεχος να θεωρηθεί ότι πληρεί τα κριτήρια του παρανεοπλασματικού συνδρόμου, εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες πιθανές αιτίες. Σε περίπτωση μάλιστα, που διαγνωστεί όγκος

συμβατός με το κλινικό αυτό σύνδρομο ή τα αντίστοιχα αντισώματα που ενδεχομένως έχουν απομονωθεί, τότε πρόκειται για σχεδόν βέβαια παρανεοπλασματικής αιτιολογίας στελεχιαία εγκεφαλίτιδα.^[4]

Τα αντισώματα που συχνότερα σχετίζονται με παρανεοπλασματική στελεχιαία εγκεφαλίτιδα, είναι τα anti-Hu, anti-Ma2 και anti-Ri, ενώ οι συνηθέστεροι αντίστοιχα εντοπιζόμενοι όγκοι αφορούν σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC) καθώς και καρκίνο των όρχεων και του μαστού.^[5] Στην περίπτωση στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας με θετικά anti-Hu αντισώματα, κυριαρχούν περισσότερο προμνηκικά συμπτώματα όπως η δυσαρθρία, η δυσφαγία και ο κεντρικός υποαερισμός. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός, ότι τις περισσότερες φορές η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI), καθώς και η κυτταροχημική εξέταση του ENY, δεν αναδεικνύουν παθολογικά ευρήματα.^[6] Η anti-Ma2 στελεχιαία εγκεφαλίτιδα συχνά συνοδεύεται από προσβολή του διεγκεφάλου και του λιμβικού συστήματος και έχει συσχετιστεί κυρίως με Ca όρχεων. Στην κλινική εικόνα ενδέχεται να επικρατούν σημεία από το ανώτερο στέλεχος, όπως παρέσεις βλεμματικών κινήσεων. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ανευρίσκεται στην MRI εγκεφάλου αυξημένο σήμα στο στέλεχος στις T2 ακολουθίες, καθώς και πλειοκύτωση με ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY.^[7] Μολονότι τα anti-Ma2 αντισώματα αφορούν κατεξοχήν σε άρρενες ασθενείς, το αντίσωμα αυτό έχει εντοπιστεί και σε ασθενή θηλικού γένους, στα πλαίσια παρανεοπλασματικού συνδρόμου σχετιζόμενου με αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, το οποίο διαγνώστηκε μετά θάνατον.^[8] Σε περίπτωση στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας με anti-Ri θετικά αντισώματα, χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα θεωρούνται η δυστονία κάτω γνάθου και ο ληρυγγόσπασμος.^[9] Η MRI εγκεφάλου μπορεί να είναι φυσιολογική, ενώ από το ENY ενδέχεται να ανευρεθούν πλειοκύτωση και θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες. Τα anti-Ri αντισώματα θεωρούνται πιο τυπικά για το σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου στα πλαίσια καρκίνου του μαστού, ωστόσο μπορεί να συσχετίζονται και με άλλες κακοήθειες όπως ο νευροενδοκρινικός όγκος ορθού και ο καρκίνος του θύμου.^[6,10]

Το αντίσωμα Kelch-like protein-11 IgG ανήκει επίσης στα αντισώματα που χαρακτηριστικά συσχετίζονται με ρομβοεγκεφαλίτιδα. Μερικές φορές, η KLHL11 ρομβοεγκεφαλίτιδα συνυπάρχει με λιμβική εγκεφαλίτιδα, περίπτωση κατά την οποία μπορεί να ανιχνευτούν επιπλέον και N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) αντισώματα. Η kelch like protein 11 αποτελεί μέλος του συμπλέγματος E3 λιγκάσης ουμπικουϊτίνης και θεωρείται ότι ο ανοσολογικός μηχανισμός που συσχετίζεται με τα αντίστοιχα αντισώματα αφορά στη λειτουργία των T λεμφοκυττάρων.^[11] Στην κλινική εικόνα προεξάρχουν ο ίλιγγος, οι εμβοές και η νευροαισθητηριακού τύπου απώλεια ακοής. Τα συμπτώματα αυτά, όπως και η συχνή συσχέτιση με σεμίνωμα, είναι πιο τυπικά σε KLHL11 εγκεφαλίτιδα σε σχέση με τη

Ma2 εγκεφαλίτιδα που αναφέρθηκε παραπάνω.^[12] Η απώλεια ακοής μπορεί να αποτελεί πρώιμο σημείο, είναι συχνά αμφοτερόπλευρη και αφορά αρχικά σε υψηλής συχνότητας ήχους.^[13]

Έχει περιγραφεί στελεχιαία εγκεφαλίτιδα και σε συνδυασμό με gamma-aminobutyric acid (GABA-B) αντισώματα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, ο ασθενής αν και εμφάνισε ταχέως επιδεινούμενη κλινική εικόνα με αναπνευστική δυσχέρεια, η οποία οδήγησε στη διασωλήνωσή του και νοσηλεία του σε ΜΕΘ, ανταποκρίθηκε άμεσα σε κορτιζονοθεραπεία και πλάσμοφαίρες. Αν και τα αντισώματα επιφανείας συνήθως δεν συσχετίζονται με κακοήθεια, η κλινική συμπτωματολογία του ασθενούς αποδόθηκε εν τέλει σε αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, το οποίο βρέθηκε τυχαία κατά την προσπάθεια διενέργειας γαστροστομίας λόγω εμμένουσας δυσφαγίας.^[14]

Τα Anti-contactin-associated protein-like 2 (CASPR 2) αντισώματα τυπικά συσχετίζονται με εκδηλώσεις από το περιφερικό νευρικό σύστημα και με το σύνδρομο Morvan, καθώς και με λιμβική εγκεφαλίτιδα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες πέρα από τη λιμβική εγκεφαλίτιδα παρατηρείται προεξάρχουσα προσβολή στελέχους.^[15] Μολονότι τα συγκεκριμένα αντισώματα συνήθως ανιχνεύονται σε ασθενείς χωρίς όγκο, υπάρχουν περιπτώσεις που συνδυάζονται με όγκο όπως θύμωμα ή αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα.^[16]

Σε ό,τι αφορά στη θεραπεία της παρανεοπλασματικής στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες καθώς αυτό που προέχει είναι η αντιμετώπιση του όγκου. Παρόλα αυτά, μπορούν να επιχειρηθούν επιπρόσθετες ανοσοθεραπείες, όπως κορτιζονοθεραπεία, ανοσοσφαιρίνη, κυκλοφωσφαμίδη ή ριτουξιμάμη με αμφίβολο ωστόσο αποτέλεσμα. Στις ανοσοθεραπείες ανταποκρίνονται, ως γνωστόν, παρανεοπλασματικά σύνδρομα που σχετίζονται με αντισώματα κατά αντιγόνων επιφανείας π.χ. GABA-B, CASPR 2.^[17] Τα σύνδρομα με αντισώματα κατά ενδοκυττάρων αντιγόνων συνήθως δεν ανταποκρίνονται στην ανοσοθεραπεία με εξαίρεση ίσως την Ma2 εγκεφαλίτιδα, την πτωχότερη δε πρόγνωση κατέχει μάλλον η anti Hu στελεχιαία εγκεφαλίτιδα.^[6,18]

ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα θεωρείται μία από τις συνήθεις εκδηλώσεις της Νευρο-Beçet και προσβάλλει περισσότερο το ανώτερο στέλεχος (μέσος εγκέφαλος-γέφυρα), με συχνά συμπτώματα την οφθαλμοπληγία, την αταξία, την πάρεση προσωπικού, τη νευροαισθητηριακή κώφωση και το σημείο Horner. Στο ENY ανευρίσκεται μετρίου βαθμού πλειοκυττώση και σπάνια ολιγοκλωνικές ζώνες, ενώ υπάρχει περίπτωση τα ευρήματα να είναι φυσιολογικά.^[19] Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός, ότι έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με προεξάρχουσα προσβολή

του στελέχους στα πλαίσια πρωτοεμφανιζόμενης, έως τότε αδιάγνωστης νόσου, με συνοδά τυπικά δερματικά εξανθήματα και έληκ ουρογεννητικής και στοματικής περιοχής. Η πρόγνωση μπορεί να είναι δυσμενής παρά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, η οποία συνήθως περιλαμβάνει συνδυασμό κορτιζονοθεραπείας και κυκλοφωσφαμίδης.^[20,21]

Επιλεκτική προσβολή του στελέχους με επίμονο λήξιγκα έχει περιγραφεί είτε στα πλαίσια ΣΕΛ με συνοδό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο,^[22] είτε στα πλαίσια εκτεταμένης προσβολής εγκεφάλου με αρνητικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.^[23] Η νόσος Sjögren σπάνια συνδυάζεται με εκδηλώσεις από το ΚΝΣ, ωστόσο έχει περιγραφεί σε ανήλικο ασθενή τυπική στελεχιαία εγκεφαλίτιδα που συνοδευόταν από sicca σύνδρομο και θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα καθώς και αντισώματα anti SSA/Ro.^[24]

BICKERSTAFF ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Η εγκεφαλίτιδα Bickerstaff, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1951, χαρακτηρίζεται από την κλασική τριάδα της οφθαλμοπληγίας, της αταξίας και της έκπτωσης επιπέδου συνείδησης (εξελισσόμενα εντός 4 εβδομάδων) και μάλλον αποτελεί την πιο τυπική φλεγμονώδη κλινική οντότητα που προσβάλλει μεμονωμένα το στέλεχος και είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας.^[25] Η αταξία και η οφθαλμοπληγία θεωρούνται τα πιο σταθερά κλινικά ευρήματα. Η έκπτωση του επιπέδου συνείδησης απαντάται επίσης πολύ συχνά, ενώ η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει επιπλέον πυραμидικά σημεία (Babinski, σπαστικότητα), διπληγία προσωπικού και άλλα συμπτώματα από τον προμήκη.^[26] Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός, ότι αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν χαλαρή τετραπάρεση, με νευροφυσιολογικά ευρήματα που ομοιάζουν με την αξονική μορφή AMAN (Acute motor axonal neuropathy) του συνδρόμου Guillain-Barré (GBS). Η πλειοψηφία των ασθενών (περίπου τα 2/3) εμφανίζει θετικά αντισώματα anti -Ganglioside Q1b (GQ1b). Αντιθέτως, σε ό,τι αφορά στη νευροαπεικόνιση, μόνο μια μειοψηφία ασθενών (περίπου το 30%) εμφανίζει παθολογικά ευρήματα από το στέλεχος.^[27]

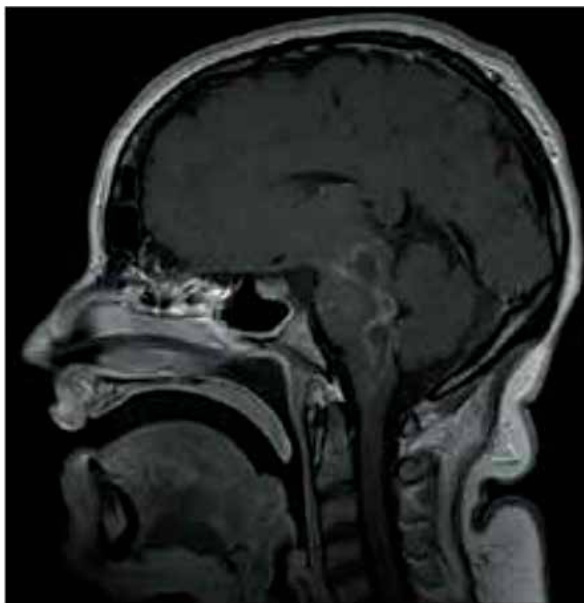
Το αντιγόνο GQ1b, εκφράζεται σε σημαντικό βαθμό στα οφθαλμοκινητικά νεύρα καθώς και στο γλωσσοφαρυγγικό και πνευμονογαστρικό νεύρο. Επιπλέον, ανιχνεύεται στις μυϊκές ατράκτους των άκρων και πιο συγκεκριμένα στις Ia προσαγωγές αισθητικές ίνες των μυϊκών ατράκτων αλλήλ και στον δικτυωτό σχηματισμό του στελέχους.^[28] Η οικίλη αυτή εντόπιση των πιθανών στόχων των GQ1b αντισωμάτων, εξηγεί την κλινική εικόνα τόσο στο σύνδρομο Bickerstaff, όσο και στο σύνδρομο Miller-Fisher (FS) που θα δούμε παρακάτω. Επίσης, εγείρει την υπόνοια ότι η αταξία, η οποία είναι χαρακτηριστικό εύρημα και στα δύο σύνδρομα, σχετίζεται περισσότερο με δυσλειτουργία της ιδιοδεκτικότητας από βλάβη των Ia προσαγωγών

ινών και λιγότερο με παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία.^[29] Φαίνεται ότι οι ασθενείς που ελέγχονται θετικοί για τα anti-GQ1b αντισώματα, εμφανίζουν πιο συχνά από το ιστορικό τους προηγηθείσα λοίμωξη αναπνευστικού και αισθητικές διαταραχές, σε σχέση με τους οροαρνητικούς, οι οποίοι εμφανίζουν συχνότερα συμβατά MRI ευρήματα και έχουν περισσότερα φλεγμονώδη στοιχεία στο ENY. Οι διαφορές ωστόσο στην επιλογή θεραπείας, στην ανταπόκριση των ασθενών και στην πρόγνωση της νόσου δεν φαίνεται να είναι αξιόλογες ανάμεσα στις δύο ομάδες.^[30] Η θεραπεία συνίσταται είτε σε χορήγηση ανοσοσφαιρίνης IVIG, είτε σε συνδυασμένες πλάσμαφαίρεσης. Στην πρώτη περίπτωση στόχος είναι η παρεμπόδιση προσκόλλησης των αντισωμάτων GQ1b στους στόχους τους και στη δεύτερη περίπτωση η απομάκρυνση των παθογόνων αντισωμάτων από την κυκλοφορία. Η πρόγνωση ποικίλλει και συχνά είναι ευνοϊκή με πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων εντός μηνών.^[31]

Το σύνδρομο FS, επίσης χαρακτηρίζεται από οφθαλμοπληγία και αταξία με διατήρηση όμως επιπέδου συνείδησης, καθώς και από νωθρές τενόντιες αντανακλάσεις.^[32] Ωστόσο, έχουν περιγραφεί και ασθενείς με Bickerstaff και νωθρές τενόντιες αντανακλάσεις όπως επίσης και περιστατικά Miller-Fisher με έκπτωση επιπέδου συνείδησης και παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ).^[33] Επιπλέον, ο λευκωματοκυτταρικός διχασμός στο ENY διαπιστώνεται και σε πολλές περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας Bickerstaff, αν και λιγότερο συχνά, από ό,τι σε σύνδρομο FS ενώ αντιστρόφως, η πλειοκύτωση στο ENY που συνηγορεί περισσότερο για Bickerstaff, δεν αποκλείεται να ανευρεθεί, αν και σπάνια, σε περιπτώσεις FS, οπότε και εικάζεται ότι η διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι πολύ σοβαρότερη στην Bickerstaff.^[34] Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι το σύνδρομο Miller-Fisher και η εγκεφαλίτιδα Bickerstaff αποτελούν μέρη ενός ευρύτερου κλινικού φάσματος υπό τον όρο 'anti-GQ1b antibody syndrome'.^[29,34] Επιπλέον αλληλεπικαλύψεις τόσο κλινικές, όσο και ορολογικές, έχουν καταγραφεί και μεταξύ GBS και Bickerstaff. Ήδη αναφέραμε ότι ασθενείς με Bickerstaff ενδεχομένως να εμφανίσουν χαλαρή τετραπάρση, η οποία μοιάζει νευροφυσιολογικά με τη μορφή AMAN του GBS. Έχει αναφερθεί περίπτωση AMAN με θετικά και τα anti-GQ1b αντισώματα πέρα από τα αντιγαγγλιοσιδικά anti-GM1 και αντι-GD1a αντισώματα τα οποία, ως γνωστόν, σχετίζονται τυπικά με το σύνδρομο GBS.^[35] Από την άλλη πλευρά, αναφέρεται ασθενής που πληρούσε κλινικά τα κριτήρια για Bickerstaff με αρνητικά anti-GQ1b και θετικά τα anti-GM1 και αντι-GD1a αντισώματα.^[36]

ΛΟΙΜΩΔΗΣ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Από τα λοιμώδη αίτια που μπορεί επιλεκτικά να προσβάλλουν το στέλεχος, το συχνότερο είναι η λιστέρια. Πρόκειται για gram θετικό αερόβιο βακτήριο



Εικόνα 1. T1 WI ακολουθία όπου απεικονίζονται βλάβες με δακτυλιοειδή πρόσληψη στο στέλεχος από λιστέρια σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή που εμφάνισε κώμα και τελικά κατέληξε. (Listerial brainstem encephalitis-treatable, but easily missed. Αναδημοσίευση εικόνας μετά από συγκατάθεση των συγγραφέων)

που βρίσκεται κατεχοχίν σε μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα και υπολογίζεται ότι 1-5% του γενικού πληθυσμού είναι ασυμπτωματικοί φορείς.^[37] Παραδόξως, σε αντίθεση με τη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από λιστέρια, η μεμονωμένη στελεχιαία εγκεφαλίτιδα φαίνεται να προσβάλλει άτομα με άκραιο ανοσοποιητικό σύστημα!^[11] Σε μία ανασκόπηση όπου μελετήθηκαν 62 περιπτώσεις βεβαιωμένων (με θετική καλλιέργεια ENY) και πιθανών λοιμώξεων ΚΝΣ από λιστέρια, φάνηκε ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, προηγούνταν πρόδρομα συμπτώματα, όπως κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, πυρετός και κακουχία. Ακολουθούσε αιφνίδια εγκατάσταση νευρολογικής σημειολογίας, με προεξάρχουσα την προσβολή των κρανιακών νεύρων VII και VI, IX, X και V κατά σειρά συχνότητας, αλλά και σημεία από μακρές ίνες καθώς και αταξία, ενώ χαρακτηριστική ήταν η ασυμμετρία των κλινικών ευρημάτων. Το ENY, με ελάχιστες εξαιρέσεις, ανέδειξε πλειοκύτωση της τάξης 237/mm³ κατά μέσο όρο, ενώ όσο περισσότερα ήταν τα κύτταρα, τόσο πιθανότερο ήταν να αποβεί και η καλλιέργεια ENY θετική. Σε άλλες περιπτώσεις, το παθογόνο είτε απομονώθηκε τελικά από την αιμοκαλλιέργεια, είτε η διάγνωση ετέθη από τις ορολογικές δοκιμασίες με την παρακολούθηση της ανόδου του τίτλου των αντίστοιχων αντισωμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η MRI εγκεφάλου είχε παθολογικά ευρήματα σχεδόν στο 100% των περιπτώσεων.^[38] Στη στελεχιαία εγκεφαλίτιδα από λιστέρια, στην απεικόνιση ανευρίσκεται κατά κανόνα υπόπυκνη εστία στην T1 ακολουθία και υπέρπυκνη στην T2/FLAIR, κυρίως στη ραχιαία περιοχή του στελέχους, στην οροφή της 4ης κοιλίας και στην

παρεγκεφαλίδα.^[39] Συχνό εύρημα επίσης αποτελεί το απόστημα, το οποίο θα πρέπει να εγείρει ισχυρά υπόνοια για λοίμωξη από λιστέρια.^[40] Αν αφηθεί χωρίς θεραπεία η εγκεφαλίτιδα από λιστέρια αποβαίνει συνήθως θανατηφόρος εντός 5-18 ημερών, ωστόσο υπό θεραπεία τα ποσοστά επιβίωσης φθάνουν το 76%. Η θεραπεία εκλογής είναι η αμπικιλιλίνη (2 g IV ανά 4 ώρες για 21 μέρες), ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να προστεθεί και γενταμικίνη.^[41]

Οι Pfefferkorn και συνεργάτες περιέγραψαν μία σειρά από 5 περιπτώσεις ασθενών με νευροπορελήλιωση και κυρίαρχη προσβολή του στελέχους. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός, ότι κανένας από τους ασθενείς δεν ανέφερε νυγμό από κρότωνα, ούτε μεταναστευτικό ερύθημα από το ιστορικό. Αντιθέτως, για αρκετούς μήνες κυριαρχούσαν γενικά συμπτώματα όπως κακουχία, κόπωση και κεφαλαλγία. Όλοι οι ασθενείς είχαν ηλιοκύτωση στο ENY και αντίστοιχα απεικονιστικά ευρήματα από το στέλεχος, με χαρακτηριστικό το σημείο "tarsier sign" που περιγράφεται για πρώτη φορά από τους συγγραφείς στην περιοχή της γέφυρας-μέσου εγκεφάλου στη μαγνητική τομογραφία δύο ασθενών. Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν θετικά στην αντιβιοτική αγωγή με κεφτριαξόνη (2-3 εβδομάδες) και είχαν καλή πρόγνωση.^[42]

Από τους εντεροϊούς, ο πιο στενά συνδεδεμένος με στελεχειαία εγκεφαλίτιδα είναι ο EV A71, ο οποίος προσβάλλει συνήθως παιδιά και εφήβους. Οι βλάβες που προκαλεί ο ιός αυτός, εντοπίζονται πρωτίτως στην προμηνική περιοχή και σε κάποιες περιπτώσεις έχουν ενοχοποιηθεί για νευρογενές πνευμονικό οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια με κακή πρόγνωση.^[43] Στην κλινική συμπτωματολογία συχνά περιγράφονται επεισόδια εμέτου, μυόκλονος και τρόμος, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί και χαλαρή παράλυση, όπως και με άλλους εντεροϊούς.^[44] Χαρακτηριστική είναι η απεικόνιση, με βλάβη στην ραχιαία μοίρα του στελέχους στην περιοχή μετάπτωσης της γέφυρας προς τον προμήκη (υψηλό σήμα στην T2 ακοιλουθία, χαμηλό στην T1).^[45] Αξίζει να σημειωθεί, ότι κάποιοι από τους παιδιατρικούς ασθενείς εμφανίζουν μακροπρόθεσμα εμμένουσα συμπτώματα, όπως δυσφαγία, κεντρικού τύπου υποαερισμό (με ανάγκη για συνεχιζόμενη τραχειοστομία), χαλαρή παράλυση και νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση.^[46] Τέλος, έχει περιγραφεί στελεχειαία εγκεφαλίτιδα από Cocksackie A16 σε ενήλικο ασθενή μετά από θεραπεία με Ριτουξιμάμπη.^[47]

Οι ερπητοϊοί, αν και συνήθως προσβάλλουν τους κροταφικούς και μετωπιαίους λοβούς, έχουν ανιχνευθεί σπανιότερα και σε μεμονωμένη προσβολή στελέχους με κύρια συμπτώματα το εμπύρετο και τις παρέςεις κρνιακών νεύρων.^[48] Το γεγονός αυτό, δε θα πρέπει να αποτελεί έκπληξη, καθώς έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι η ερπητική προσβολή φθάνει και προσβάλλει το στέλεχος μέσω του τριδύμου κυρίως νεύρου στα ηλικία ληθάνουσας ερπητικής μόλυνσης του γαγγλίου.^[49] Στην ανασκόπηση που διεξήγαγαν οι Livorsi και συνεργάτες, οι οποίοι μελέτησαν μία

σειρά από 24 ασθενείς με ερπητική εγκεφαλίτιδα, τα συνθέστερα κλινικά σημεία αφορούσαν σε οφθαλμοπληγία (παρέςεις νεύρων III,IV,VI), ανισοκορία και νυσταγμό ενώ σπανιότερα, περιγράφονται αταξία και τετραπάρηση. Στην ίδια ανασκόπηση τα απεικονιστικά ευρήματα των ασθενών μπορεί να αφορούσαν πέρα από το στέλεχος και στην άνω αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού ενώ στο ENY υπήρχε ηλιοκύτωση και αυξημένο λεύκωμα. Η συντριπτική ηλιοψηφία των περιστατικών οφείλονταν σε HSV 1 (80%), με μόνο το 20% των ασθενών να πάσχουν από HSV 2 εγκεφαλίτιδα. Οι ίδιοι συγγραφείς τονίζουν ότι χρειάζεται επαγρύπνηση σε περιπτώσεις στελεχειαίας ερπητικής εγκεφαλίτιδας, στις οποίες ο πυρετός ενδέχεται να απουσιάζει και ως εκ τούτου να δημιουργηθεί διαγνωστική σύγχυση με άλλες καταστάσεις όπως το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.^[50] Η διάγνωση της ερπητικής στελεχειαίας εγκεφαλίτιδας βασίζεται στην εφαρμογή της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης PCR για το DNA του HSV στο ENY. Η μέθοδος αυτή έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (98% και 94-100% αντίστοιχα), ενώ το γενετικό υλικό του ιού μπορεί μέσω της PCR να ανιχνεύεται στο ENY έως και 1 εβδομάδα μετά την έναρξη θεραπείας.^[51]

Η ερπητική εγκεφαλίτιδα, αν μείνει χωρίς θεραπεία, έχει πολύ υψηλή θνησιμότητα που αγγίζει το 70% των πασχόντων. Αντιθέτως, σε περίπτωση έγκαιρης έναρξης θεραπείας με ακυκλοβίρη, η θνησιμότητα πέφτει στο 28% με τους μισούς, ωστόσο, επιβίωσαντες να εμφανίζουν σημαντική μόνιμη αναπηρία.^[52] Έχει προταθεί η συγχρόνηση κορτικοστεροειδών στην οξεία φάση της ερπητικής λοίμωξης, καθώς φαίνεται να επιδρά ευεργετικά στο τελικό αποτέλεσμα της θεραπείας. Πιθανολογείται ως μηχανισμός τόσο η βελτίωση του συνοδού οιδήματος στις περιοχές των βλαβών, όσο και ο ρυθμιστικός ρόλος που ασκούν τα κορτικοστεροειδή στον καταρράκτη των φλεγμονωδών αντιδράσεων που αφορούν στο ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του ασθενούς, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζεται η αποτελεσματικότητα της ακυκλοβίρης από τη χορήγησή τους.^[53]

As σημειωθεί εδώ, ότι έχουν απομονωθεί κατά καιρούς και άλλοι ιοί, σε μεμονωμένα συνήθως περιστατικά, ως αιτιολογικοί παράγοντες προσβολής του στελέχους, όπως ο VZV, ο CMV και ο ιός της ηπατίτιδας E!^[54-56]

ΣΥΝΔΡΟΜΟ CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids.

Το σύνδρομο CLIPPERS περιγράφεται για πρώτη φορά το 2010 από τους Pittock και συνεργάτες, οι οποίοι μελέτησαν μία σειρά 8 ασθενών με κατεχοκίνη στελεχειαία συμπτωματολογία και χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα κυρίως στην περιοχή της γέφυρας. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν αταξία βάδισης και διπλωπία, ενώ αναφέρονται και άλλα λιγότερα σταθερά συμπτώματα, όπως νυσταγμός, παραπάρηση, αισθητικές

διαταραχές κ.λ.π. Και οι 8 ασθενείς εμφάνιζαν στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ένα χαρακτηριστικό μοτίβο σικτικής, καμπυλόγραμμης πρόσληψης σκιαγραφικού στη γέφυρα, με ενίοτε ποικίλη επέκταση και σε άλλες περιοχές, όπως ο προμήκης, ο μέσος εγκέφαλος, τα βασικά γάγγλια και ο νωτιαίος μυελός. Τα ευρήματα από το ENY ήταν είτε φυσιολογικά, είτε μη ειδικά (ήπια αύξηση πρωτεΐνης σε 4 ασθενείς, ήπια πλειοκύτωση σε 1 ασθενή, ολιγοκλιωνικές ζώνες σε 3 ασθενείς). Λοιμώδεις και ανοσολογικές αιτίες αποκλείστηκαν μετά από εκτεταμένο εργαστηριακό έλεγχο. Οι 7 από τους 8 ασθενείς, βελτιώθηκαν θεαματικά μετά από χορήγηση πρεδνιζόνης, ωστόσο η πρώιμη σταδιακή ελάττωση των γλυκοκορτικοστεροειδών, οδήγησε σε κλινική υποτροπή και απεικονιστική εξέλιξη των βλαβών. Σε βιοψία που διενεργήθηκε σε 4 ασθενείς (1 από γέφυρα και 3 από παρεγκεφαλίδα) βρέθηκε προεξάρχουσα λεμφοκυτταρική περιαγγειακή διήθηση κυρίως από T λεμφοκύτταρα, χωρίς άλλα στοιχεία υπέρ κοκκιωματώδους ή κακοήθους νόσου (σαρκοείδωση, ιστιοκύτωση, λέμφωμα κ.λ.π.).^[57]

Εκτοτε, έχουν περιγραφεί δεκάδες περιπτώσεις ασθενών που πληρούν τα κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια της νόσου. Η θεαματική ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή συνηγορεί υπέρ αυτοάνοσου μηχανισμού, ωστόσο η ακριβής παθογένεση του συνδρόμου αυτού παραμένει μυστήριο. Επίσης δεν έχει ανευρεθεί ειδικός βιοδείκτης που θα μπορούσε με ασφάλεια να διαχωρίσει τη νόσο αυτήν από άλλες ασθένειες που συχνά εμπλέκονται στη διαφορική διάγνωση όπως π.χ. σαρκοείδωση, λέμφωμα, πολυπληθή σκλήρυνση κ.λ.π. Ως εκ τούτου, η διάγνωση της νόσου τίθεται σε μεγάλο βαθμό και εξ αποκλεισμού, ενώ δεν είναι τελείως ξεκάθαρο αν πρόκειται για αμιγώς ξέχωρη νοσολογική οντότητα ή αν πρόκειται για σύνδρομο με εκάστοτε ετερογενείς πιθανές αιτιολογίες.^[58]

Σε ό,τι αφορά στη θεραπεία της νόσου, τόσο η δοσολογία όσο και η διάρκεια θεραπείας με κορτικοστεροειδή καθώς και η πιθανή αναγκαιότητα πρόσθετης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί.^[59] Είναι γνωστό ότι σε περιπτώσεις αυτοάνοσων νοσημάτων του ΚΝΣ που ανταποκρίνονται στην κορτιζονοθεραπεία όπως π.χ. αγγειίτιδα, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία συνήθως συνεχίζεται για 2-5 έτη. Με αυτό το δεδομένο, έχει προταθεί η ίδια διάρκεια θεραπείας και για το σύνδρομο CLIPPERS με βάση τα παρόμοια παθολογοανατομικά ευρήματα (περιαγγειακές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις) και έχοντας υπόψη ότι συχνά οι ασθενείς υποτροπιάζουν κλινικά με απεικονιστική επιδείνωση όταν ελαττώνεται η δόση των γλυκοκορτικοειδών.^[60] Σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί η προσθήκη επιπλέον ανοσοκατασταλτικού φαρμακευτικού παράγοντα. Έχουν χρησιμοποιηθεί με πιθανώς καλά αποτελέσματα η μεθοτρεξάτη, η υδροξυχλωροκίνη και η κυκλοφωσφαμίδη.^[61] Επίσης έχει δοκιμαστεί με επιτυχή αποτελέσματα και η ριτουξιμάμη.^[62]

Απομυελινωτικά νοσήματα

Η προσβολή του στελέχους στην πολυπληθή σκλήρυνση είναι συνήθης, στην πλειοψηφία δε των περιπτώσεων, το ιστορικό και η συνύπαρξη τυπικών απομυελινωτικών πλάκων στο φλοιό, στο μεσολόβιο, στα οπτικά νεύρα και στο νωτιαίο μυελό προσανατολίζουν τη διάγνωση, ενώ η παρουσία απομυελίνωσης πέριξ φλεβιδίων (central vein sign) θεωρείται χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα για τη νόσο.^[39] Ωστόσο, διαγνωστική σύγχυση μπορεί να προκληθεί σε σπάνιες περιπτώσεις μεμονωμένων προσβολής στελέχους στα πλαίσια απομυελίνωσης, όπως π.χ. στην προϊούσα μεμονωμένη σκλήρυνση (progressive solitary sclerosis). Σε αυτήν τη σπάνια νοσολογική οντότητα, εμφανίζεται μεμονωμένη απομυελινωτική βλάβη η οποία συνηθέστερα εντοπίζεται στην αυχενοπρομηκική συμβολή ή στην αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού και δεν παρουσιάζει απεικονιστική εξέλιξη στο χρόνο, ενώ η αναπηρία του πάσχοντος μπορεί σταδιακά συσσωρεύεται.^[63] Αναφέρουμε σχετικά, την περίπτωση νέας γυναίκας, η οποία μετά από ένα επεισόδιο διπλωπίας εμφάνισε διαταραχή βάθισης προοδευτικά επιδεινούμενη σε βάθος ετών. Οι επαναλαμβανόμενες απεικονίσεις έδειχναν μόνο μια εστία υψηλού σήματος στη γεφυροπρομηκική συμβολή χωρίς πρόσληψη σκιαστικού, η οποία παρέμενε αμετάβλητη. Η ασθενής δεν ανταποκρινόταν στη χορήγηση κορτιζόνης, ούτε στις πλάσμαφαιρέσεις και σταθεροποιήθηκε τελικά μετά από έναρξη θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη.^[64]

Η προσβολή του στελέχους είναι επίσης πολύ συχνή και σε περιπτώσεις του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (neuromyelitis optica spectrum disorders NMOSD). Σε ό,τι αφορά στην αντι-Aquaporin 4 θετική (Aq 4 +) NMO, η προσβολή του στελέχους παρατηρείται περίπου στο 1/3 των ασθενών, ενώ ο λόγιγκας και ο ανεξέλεγκτος εμετός ενδέχεται να αποτελούν τα αρχικά συμπτώματα, που συσχετίζονται με βλάβες στην περιοχή της εσχάτης πτέρυγας, όπου και υπάρχουν τα κανάλια της ακουαπορίνης 4.^[65] Από την απεικόνιση, φαίνεται ότι προσβάλλεται η ραχιαία κυρίως μοίρα του προμήκη με γραμμοειδούς μορφής βλάβη υψηλού σήματος στην T2WI και χαμηλού σήματος στην T1WI και χαρακτηριστικό το inverted V sign στις εγκάρσιες τομές στην περιοχή της εσχάτης πτέρυγας.^[66] Στους ασθενείς με θετικά τα αντισώματα anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG), η προσβολή του στελέχους είναι λιγότερο συχνή και αφορά κυρίως στην περιοχή της γέφυρας.^[67]

Συζήτηση

Η αιτιολογία της στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας ποικίλλει. Τα ευρήματα από την απεικόνιση και την κυτταροχημική εξέταση του ENY, καθώς και το ιστορικό συνεπικουρούν τη διαφορική διάγνωση. Όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν περιπτώσεις που η μαγνητική

τομογραφία αναμένεται παθολογική π.χ στη λοίμωξη από λιστέρια, ενώ σε άλλες περιπτώσεις π.χ στην παρανεοπλασματική συνδρομή και στη Bickerstaff η απεικόνιση πολλές φορές είναι φυσιολογική. Άλλοτε, η απεικόνιση είναι σχεδόν διαγνωστική, όπως στην περίπτωση του συνδρόμου CLIPPERS. Επίσης, στα λοιμώδη αίτια αναμένονται αυξημένα κύτταρα και λεύκωμα στο ΕΝΥ, ενώ η παρανεοπλασματικής αιτιολογίας στελεχιαία εγκεφαλίτιδα μπορεί να έχει φυσιολογικά ευρήματα. Ωστόσο, ενδέχεται να μην ανευρεθεί συγκεκριμένη αιτία, παρά τον εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο. Σε μία ανασκόπηση όπου μελετήθηκαν μία σειρά 81 ασθενών με στελεχιαία εγκεφαλίτιδα, η αιτιολογική διάγνωση τέθηκε στο 71,6% των ασθενών, ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις παρέμειναν αγνώστου αιτιολογίας. Η πιο συχνή διάγνωση ήταν αυτή της φλεγμονώδους / αυτοάνοσης στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας. Για αυτό το λόγο, οι συγγραφείς προτείνουν την εμπειρική θεραπεία με στεροειδή ή άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες αφού αποκλειστούν παρανεοπλασματικά σύνδρομα και λοιμώξεις, ενώ σε περιπτώσεις επιδείνωσης παρά τη θεραπεία συστήνεται η βιοψία όπου είναι εφικτή.^[68]

Συμπέρασμα

Η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα αποτελεί διαγνωστική πρόκληση, κυρίως σε ό,τι αφορά στην ανεύρεση της αιτιολογίας της. Η επιτυχής και έγκαιρη διάγνωση, κρίνεται ζωτικής σημασίας, δεδομένου ότι η κλινική σημειολογία πολλές φορές εμφανίζει ταχεία επιδείνωση και λόγω της τοπογραφίας των βλαβών ενδέχεται να οδηγήσει σε σύντομο χρονικό διάστημα σε κώμα και αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία λοιμώδους αιτιολογίας, προτείνουμε την εμπειρική θεραπεία με αμπικιλιλίνη και ακυκλοβίρη, όσο αναμένονται τα αποτελέσματα από την PCR και τις καλλιέργειες ΕΝΥ, καθώς η άμεση έναρξη θεραπείας κρίνεται σωτήρια τόσο στην περίπτωση της λιστέριας, όσο και στην περίπτωση HSV λοίμωξης. Για τις περιπτώσεις που δεν ανευρίσκεται σαφές αίτιο παρά τον εκτεταμένο έλεγχο, προτείνουμε και εμείς, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, την εμπειρική χορήγηση κορτικοστεροειδών και την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Σημασία έχει να τονιστεί, ότι η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται και από άλλες νόσους που μπορεί να προσβάλλουν επιλεκτικά το στέλεχος ή έχουν παρόμοια κλινική εικόνα και δεν είναι φλεγμονώδους -λοιμώδους αιτιολογίας όπως η κεντρική γεφυρική μυελινοποίηση, η εγκεφαλοπάθεια Wernicke, η προμνηκική μυασθένεια, η αλλαντίαση, το λέμφωμα στελέχους και ούτω καθεξής.

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων.

Βιβλιογραφία

- [1] Jubelt B, Mihai C, Li TM, et al. Rhombencephalitis / brainstem encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011 Dec;11(6):543-52.
- [2] Faraci FM, Choi J, Baumbach GL, et al. Microcirculation of the area postrema. Permeability and vascular responses. *Circ Res.* 1989 Aug;65(2):417-25. doi: 10.1161/01.res.65.2.417. PMID: 2752549.
- [3] Gogol P, Gogol A, Opuchlik A, et al. Paraneoplastic brainstem encephalomyelitis and atypical form of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient with testicular germinal tumor-is this an overlap syndrome? a case report. *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49(2):129-33. doi: 10.1016/j.pjnns.2015.01.006. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25890929.
- [4] Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 May 18;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014. PMID: 34006622; PMCID: PMC8237398.
- [5] Corato M, Marinou-Aktipi K, Nano R, et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis in a patient with malignant fibrous histiocytoma and atypical anti-neuronal antibodies. *J Neurol.* 2004 Nov;251(11):1415-7. doi: 10.1007/s00415-004-0557-2. PMID: 15592744.
- [6] Blaes F. Paraneoplastic brain stem encephalitis. *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Apr;15(2):201-9. doi: 10.1007/s11940-013-0221-1. PMID: 23378230.
- [7] Barnett M, Prosser J, Sutton I, et al. Paraneoplastic brain stem encephalitis in a woman with anti-Ma2 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Feb;70(2):222-5. doi: 10.1136/jnnp.70.2.222. PMID: 11160472; PMCID: PMC1737194.
- [8] Boch M, Rinke A, Rexin P, et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis in a patient with exceptionally long course of a metastasized neuroendocrine rectum neoplasm. *BMC Cancer.* 2014 Sep 22;14:691. doi: 10.1186/1471-2407-14-691. PMID: 25244967; PMCID: PMC4180833.
- [9] Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, et al. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). *Arch Neurol.* 2010 Sep;67(9):1109-15. doi: 10.1001/archneurol.2010.209. PMID: 20837856.
- [10] Kastrup O, Meyring S, Diener HC. Atypical paraneoplastic brainstem encephalitis associated with anti-ri-antibodies due to thymic carcinoma with possible clinical response to immunoglobulins. *Eur Neurol.* 2001;45(4):285-7. doi: 10.1159/000052145. PMID: 11385271.

- [11] Maudes E, Landa J, Muñoz-Lopetegi A, et al. Clinical significance of Kelch-like protein 11 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jan 17;7(3):e666. doi: 10.1212/NXI.0000000000000666. PMID: 31953318; PMCID: PMC7051195.
- [12] Dubey D, Wilson MR, Clarkson B, et al. Expanded Clinical Phenotype, Oncological Associations, and Immunopathologic Insights of Paraneoplastic Kelch-like Protein-11 Encephalitis. *JAMA Neurol.* 2020 Nov 1;77(11):1420-1429. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2231. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2020 Nov 1;77(11):1453. PMID: 32744608; PMCID: PMC7653501.
- [13] Gyongyosi B, Stang R, Takacs T, et al. Paraneoplastic Kelch-like protein 11 antibody-associated cerebellar and limbic encephalitis caused by metastatic “burned-out” seminoma – A scar(r) y phenomenon. *Neuroimmunol.* 2023 Feb 4; (2):3-4
- [14] Mundiyanapurath S, Jarius S, Probst C, et al. GABA-B-receptor antibodies in paraneoplastic brainstem encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2013 Jun 15;259(1-2):88-91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.04.004. Epub 2013 Apr 28. PMID: 23628208.
- [15] Liu P, Bai M, Ma C, et al. Case Report: Prominent Brainstem Involvement in Two Patients With Anti-CASPR2 Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol.* 2021 Nov 11;12:772763. doi: 10.3389/fimmu.2021.772763. PMID: 34858431; PMCID: PMC8631873.
- [16] van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology.* 2016 Aug 2;87(5):521-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002917. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27371488; PMCID: PMC4970662.
- [17] Smets I, Titulaer MJ. Antibody Therapies in Autoimmune Encephalitis. *Neurotherapeutics.* 2022 Apr;19(3):823-831. doi: 10.1007/s13311-021-01178-4. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35060089; PMCID: PMC8775146.
- [18] Zhang H, Zhou C, Wu L, et al. T. Are onconeural antibodies a clinical phenomenology in paraneoplastic limbic encephalitis? *Mediators Inflamm.* 2013;2013:172986. doi: 10.1155/2013/172986. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23983403; PMCID: PMC3745958.
- [19] Haghghia A, Kardeha B, Banerjee S, et al. Neuro-Behcet’s disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Apr;39:101906.
- [20] Mirsattari SM, McGinn GJ, Halliday WC. Neuro-Behcet disease with predominant involvement of the brainstem. *Neurology.* 2004 Jul 27;63(2):382-4. doi:10.1212/01.wnl.0000130192.12100.8d. PMID:15277646.
- [21] Tierra RAM, Fernandez DA, Perez RD, et al. Fulminant Progressive Brainstem Encephalitis as Initial Manifestation of NeuroBehcet’s Disease. *Int J Rare Dis Disord.* 2019; 2:012
- [22] Delèvaux I, André M, Marroun I, et al. Intractable hiccup as the initial presenting feature of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005; 14(5):406-8. doi: 10.1191/0961203303lu2092cr. PMID: 15934443.
- [23] Kumar S, Sharma N, Sharma A, et al. A case of systemic lupus erythematosus with extensive brain stem involvement. *Clin Rheumatol.* 2009 Jun;28 Suppl 1:S69-71. doi: 10.1007/s10067-009-1171-6. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19343471.
- [24] Matsui Y, Takenouchi T, Narabayashi A, et al. Childhood Sjögren syndrome presenting as acute brainstem encephalitis. *Brain Dev.* 2016 Jan;38(1):158-62. doi: 10.1016/j.braindev.2015.05.005. Epub 2015 May 23. PMID: 26006751.
- [25] BICKERSTAFF ER, CLOAKE PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J.* 1951 Jul 14;2(4723):77-81. doi: 10.1136/bmj.2.4723.77. PMID: 14848512; PMCID: PMC2069534.
- [26] Al-Din AN, Anderson M, Bickerstaff ER, et al. Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher: a clinical study. *Brain.* 1982 Sep;105 (Pt 3):481-95. doi: 10.1093/brain/105.3.481. PMID: 7104664.
- [27] Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff’s brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2003 Oct;126(Pt 10):2279-90. doi: 10.1093/brain/awg233. Epub 2003 Jul 7. PMID: 12847079.
- [28] Liu JX, Willison HJ, Pedrosa-Domellöf F. Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jul;50(7):3226-32. doi: 10.1167/iovs.08-3333. Epub 2009 Feb 28. PMID: 19255160.
- [29] Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 May;84(5):576-83. doi: 10.1136/jnnp-2012-302824. Epub 2012 Sep 15. PMID: 22984203.
- [30] Yoshikawa K, Kuwahara M, Morikawa M, et al. Bickerstaff brainstem encephalitis with or without anti-GQ1b antibody. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Sep 15;7(6):e889. doi: 10.1212/NXI.0000000000000889. PMID: 32934014; PMCID: PMC7524576.

- [31] Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;2007(1):CD004761. doi: 10.1002/14651858.CD004761.pub2. PMID: 17253522; PMCID: PMC8407391.
- [32] FISHER M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med*. 1956 Jul 12;255(2):57-65. doi: 10.1056/NEJM195607122550201. PMID: 13334797.
- [33] Najim Al-Din AS. The nosological position of the ophthalmoplegia, ataxia and areflexia syndrome: "the spectrum hypothesis". *Acta Neurol Scand*. 1987 May;75(5):287-94. doi: 10.1111/j.1600-0404.1987.tb05449.x. PMID: 3618105.
- [34] Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol*. 2009 Oct 30;215(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.020. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19643503.
- [35] Yuki N, Wakabayashi K, Yamada M, et al. Overlap of Guillain-Barre syndrome and Bickerstaff's brainstem encephalitis. *J Neurol Sci*. 1997 Jan;145(1):119-21. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00251-1. PMID: 9073040.
- [36] Cleaver J, James R, Chohan G et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with anti-GM1 and anti-GD1a antibodies. *BMJ Case Rep*. 2020 Sep 18;13(9):e236545. doi: 10.1136/bcr-2020-236545. PMID: 32948528; PMCID: PMC7511636.
- [37] Bartt R. Listeria and atypical presentations of Listeria in the central nervous system. *Semin Neurol*. 2000;20(3):361-73. doi: 10.1055/s-2000-9398. PMID: 11051300.
- [38] Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to Listeria monocytogenes: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993 May;16(5):689-702. doi: 10.1093/clind/16.5.689. PMID: 8507761.
- [39] Sotoudeh H, Razaeei A, Saadatpour Z, et al. Brainstem Encephalitis. The Role of Imaging in Diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021 Nov-Dec;50(6):946-960. doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.09.004. Epub 2020 Sep 24. PMID: 33032853.
- [40] Harvey FH, Carlow TJ. Brainstem abscess and the syndrome of acute tegmental encephalitis. *Ann Neurol*. 1980 Apr;7(4):371-6. doi: 10.1002/ana.410070415. PMID: 7377762.
- [41] Fredericks P, Britz M, Eastman R, et al. Listerial brainstem encephalitis--treatable, but easily missed. *S Afr Med J*. 2015 Jan;105(1):17-20. doi: 10.7196/samj.8700. PMID: 26046155.
- [42] Pfefferkorn T, Röther J, Eckert B, et al. Brainstem encephalitis in neuroborreliosis: typical clinical course and distinct MRI findings. *J Neurol*. 2021 Feb;268(2):502-505. doi: 10.1007/s00415-020-10188-9. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32857263.
- [43] Chen BS, Lee HC, Lee KM, et al. Enterovirus and Encephalitis. *Front Microbiol*. 2020 Feb 20;11:261. doi: 10.3389/fmicb.2020.00261. PMID: 32153545; PMCID: PMC7044131.
- [44] Lee KY, Lee MS, Kim DB. Neurologic Manifestations of Enterovirus 71 Infection in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016 Apr;31(4):561-7. doi: 10.3346/jkms.2016.31.4.561. Epub 2016 Feb 22. PMID: 27051240; PMCID: PMC4810339.
- [45] Zeng H, Wen F, Huang W, et al. New Findings, Classification and Long-Term Follow-Up Study Based on MRI Characterization of Brainstem Encephalitis Induced by Enterovirus 71. *PLoS One*. 2016 Oct 31;11(10):e0162877. doi: 10.1371/journal.pone.0162877. PMID: 27798639; PMCID: PMC5087960.
- [46] Chang LY, Lin HY, Gau SS, et al. Enterovirus A71 neurologic complications and long-term sequelae. *J Biomed Sci*. 2019 Aug 8;26(1):57. doi: 10.1186/s12929-019-0552-7. PMID: 31395054; PMCID: PMC6688366.
- [47] Cameron Smail R, O'Neill JH, Andresen D. Brainstem encephalitis caused by Coxsackie A16 virus in a rituximab-immunosuppressed patient. *BMJ Case Rep*. 2019 Aug 26;12(8):e230177. doi: 10.1136/bcr-2019-230177. PMID: 31451462; PMCID: PMC6720567.
- [48] Domingues RB, Tsanaclis AM, Pannuti CS, et al. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis*. 1997 Jul;25(1):86-91. doi: 10.1086/514494. PMID: 9243040.
- [49] O'Donnell C. Herpes trigeminal neuritis and rhombencephalitis. Case study, *Radiopaedia.org* (Accessed on 11 May 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-48578>
- [50] Livorsi D, Anderson E, Qureshi S, et al. Brainstem encephalitis: an unusual presentation of herpes simplex virus infection. *J Neurol*. 2010 Sep;257(9):1432-7. doi: 10.1007/s00415-010-5600-x. Epub 2010 May 22. PMID: 20495814.
- [51] Lakeman FD, Whitley RF. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*. 1995 Apr;171(4):857-63. doi: 10.1093/infdis/171.4.857
- [52] Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002 Feb 9;359(9305):507-13. doi: 10.1016/

- S0140-6736(02)07681-X. PMID: 11853816.
- [53] Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Nov;76(11):1544-9. doi: 10.1136/jnnp.2004.049676. PMID: 16227548; PMCID: PMC1739396.
- [54] Ricigliano VAG, Saraceno L, Cavalli M, et al. Slowly progressing varicella zoster brainstem encephalitis complicating Ramsay Hunt syndrome in an immunocompetent patient: case report and review of the literature. *J Neurovirol*. 2017 Dec;23(6):922-928. doi: 10.1007/s13365-017-0575-3. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28905216.
- [55] Pierelli F, Tilia G, Damiani A, et al. Brainstem CMV encephalitis in AIDS: clinical case and MRI features. *Neurology*. 1997 Feb;48(2):529-30. doi: 10.1212/wnl.48.2.529. PMID: 9040752.
- [56] Salim OJ, Davidson A, Li K, et al. Brainstem encephalitis and acute polyneuropathy associated with hepatitis E infection. *BMJ Case Rep*. 2017 Sep 11;2017:bcr2017220799. doi: 10.1136/bcr-2017-220799. PMID: 28899886; PMCID: PMC5623255.
- [57] Pittcock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010 Sep; (9):2626-34.
- [58] Dudesek A, Rimmel F, Tesar S, et al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol*. 2014 Mar;(3):385-96.
- [59] Reddy SM, Lath R, Swain M, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): A case report and review of literature. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015 Jul-Sep;(3):345-7.
- [60] Wijntjes J, Wouda EJ, Siegert CE, et al. Need for prolonged immunosuppressive therapy in CLIPPERS--a case report. *BMC Neurol*. 2013 May 24;13:49. doi: 10.1186/1471-2377-13-49. PMID: 23706003; PMCID: PMC3669048.
- [61] Taieb G, Allou T, Labauge P. Therapeutic Approaches in CLIPPERS. *Curr Treat Options Neurol*. 2017 May;19(5):17. doi: 10.1007/s11940-017-0455-4. PMID: 28386850.
- [62] Cipriani VP, Arndt N, Pytel P, et al. Effective treatment of CLIPPERS with long-term use of rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Mar 1;5(3):e448. doi: 10.1212/NXI.0000000000000448. PMID: 29511706; PMCID: PMC5833333.
- [63] Keegan BM, Kaufmann TJ, Weinschenker BG, et al. Progressive solitary sclerosis: Gradual motor impairment from a single CNS demyelinating lesion. *Neurology*. 2016 Oct 18;87(16):1713-1719. doi: 10.1212/WNL.0000000000003235. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27638926; PMCID: PMC5085075.
- [64] Sahraian M, Ghiasian M, Moghadasi A, et al. Progressive Solitary sclerosis presented with diplopia: a case report, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.023>
- [65] Raj A, Valappil AV, Alapatt PJ et al. Area postrema syndrome: An unusual presentation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurosci Rural Pract*. 2023 Apr-Jun;14(2):361-2. doi: 10.25259/JNRP_83_2022. Epub 2023 Mar 16. PMID: 37181170; PMCID: PMC10174153.
- [66] Zhou C, Liao L, Sun R, et al. Area postrema syndrome as initial manifestation in neuromyelitis optica spectrum disorder patients: A retrospective study. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Apr;177(4):400-6. doi: 10.1016/j.neurol.2020.07.019. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33081997.
- [67] Zoghaib R, Sreij A, Maalouf N, et al. Autoimmune Brainstem Encephalitis: An Illustrative Case and a Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021 Jul 1;10(13):2970. doi: 10.3390/jcm10132970. PMID: 34279454; PMCID: PMC8269049.
- [68] Tan IL, Mowry EM, Steele SU, et al. Brainstem encephalitis: Etiologies, treatment, and predictors of outcome. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2312-9. doi: 10.1007/s00415-013-6986-z.

COGNITIVE DISORDERS IN PREMATURE MENOPAUSE

Effrosyni Koutsouraki¹, Dimitrios Michmizos¹

¹First Department of Neurology, Aristotle University, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

Abstract

Premature menopause, or premature ovarian insufficiency, affects 1% of women under the age of 40. Beyond the crucial role of estrogens in the reproductive ability of the woman, there are also many other, and equally important, factors - such as cognitive function. The causes that lead to premature menopause have not been precisely determined.

A literature search was conducted on cognitive disorders in menopausal women and animal models, focusing mainly on premature menopause.

Most women in menopause (around 70%) report a deterioration of their memory acumen in the perimenopausal period. Cognitive decline precipitates as a direct consequence of the decrease in estradiol. Estrogens, besides their effect on neurotransmitter levels and activity, also promote neuronal growth and synaptogenesis by acting as antioxidants and regulating the homeostasis of calcium and the secondary messenger systems. The deterioration of the cardiovascular function, which often accompanies the perimenopausal period, maybe a route through which cognitive functions are driven to deterioration when in premature menopause since vascular risk factors have been known to correlate with cognitive deficits and dementia.

Premature menopause affects the central nervous system leading to cognitive impairment or even dementia, mainly due to the decreasing estrogen level and comorbidity with cardiovascular risk factors, autoimmune diseases, and aging.

Key-words: premature menopause, premature ovarian insufficiency, cognitive disorders, cognition, cognitive function

ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΡΗ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Ευφροσύνη Κουτσοράκη¹, Δημήτριος Μιχμίζος¹

¹Α' Νευρολογική κλινική Α.Π.Θ., ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Περίληψη

Η πρόωρη εμμηνόπαυση, ή πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, επηρεάζει το 1% των γυναικών κάτω των 40 ετών. Πέρα από τον κρίσιμο ρόλο των οιστρογόνων στην αναπαραγωγική ικανότητα της γυναίκας υπάρχουν και πολλές άλλες επιδράσεις τους, εξίσου σημαντικές, όπως στη γνωστική λειτουργία. Τα αίτια που οδηγούν σε πρόωρη εμμηνόπαυση δεν έχουν προσδιοριστεί με ακρίβεια.

Διεξήχθη βιβλιογραφική έρευνα για τις γνωστικές διαταραχές στις εμμηνόπαισιες γυναίκες και σε αντίστοιχα πειραματικά μοντέλα, εστιάζοντας περισσότερο στην πρόωρη εμμηνόπαυση.

Οι περισσότερες γυναίκες στην εμμηνόπαυση (περίπου το 70%) αναφέρουν επιδείνωση της μνήμης τους στην περιεμμηνόπαισιακή περίοδο. Η γνωστική έκπτωση προκύπτει ως άμεση συνέπεια της μείωσης της οιστραδιόλης. Τα οιστρογόνα, εκτός από την επίδρασή τους στα επίπεδα και τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών, προάγουν την ανάπτυξη των νευρώνων και το σχηματισμό συνάψεων, δρώντας ως αντιοξειδωτικά και ρυθμίζοντας την ομοιόσταση του ασβεστίου και του συστήματος των δεύτερων αγγελιοφόρων. Η επιδείνωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου που συνοδεύουν την περιεμμηνόπαισιακή περίοδο πιθανόν είναι μια επιπλέον οδός μέσω της οποίας οι γνωστικές λειτουργίες επιδεινώνονται με την πρόωρη εμμηνόπαυση, καθώς οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με γνωστικά ελλείμματα και άνοια.

Η πρόωρη εμμηνόπαυση επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα οδηγώντας σε γνωστική έκπτωση ή ακόμα και άνοια, κυρίως λόγω της μείωσης των επιπέδων οιστρογόνων και της συννοσηρότητας με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αυτοάνοσα νοσήματα και γήρανση.

Λέξεις-κλειδιά: πρόωρη εμμηνόπαυση, πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, νοητικές διαταραχές, νόσηση, νοητική λειτουργία

Introduction & methods

Menopause usually occurs at around age 50, but in some cases, it can trigger between the 41st and 45th year of age (early menopause) or even at age 40 (premature menopause). Premature menopause, or premature ovarian insufficiency (POI), affects 1% of women under the age of 40.^[1] A woman is born with several follicles, which, after the end of puberty, range from 300,000 to 400,000 in both ovaries. The ovaries also produce the hormones estradiol and progesterone, which regulate menstruation and ovulation. Around the age of 40-45 years, the female begins to transition from the reproductive to the non-reproductive period of her life. For some women, however, this process onsets earlier than expected. Menopause comes prematurely to 1/250 women under the age of 30 and 1/100 women under the age of 40. The majority of women who present premature ovarian insufficiency have enjoyed normal puberty, and have had regular cycles. Different situations can induce menopause such as radiotherapy, chemotherapy, or the surgical removal of the ovaries and primary ovarian insufficiency where menstruation is suddenly permanently discontinued.^[2]

Beyond the crucial role of estrogens in the reproductive capacity of the woman, there are also many other, and equally important, functions such as raising HDL cholesterol, reducing LDL cholesterol, causing vasodilation, and protecting against osteoporosis. A premature reduction in estrogen places females at a higher risk for cardiovascular disease, parkinsonism, depression, osteoporosis, hypertension, weight gain, midlife diabetes, as well as cognitive disorders and dementia, such as Alzheimer's disease (AD). Estrogens also affect cortisol levels and their effectiveness, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, the neurotransmitters serotonin and acetylcholine, neurotrophic factors, and neuronal plasticity as well as synaptic function. Estrogens seem to prevent cognitive disorders arising from a cholinergic deficit in women and female animals in premature menopause that affects the central nervous system (CNS).^[1]

A literature search was conducted on cognitive disorders in menopausal women and animal models, focusing mainly on premature menopause. We searched PubMed articles published during the last 25 years using the keywords: menopause, premature menopause, premature ovarian insufficiency, and cognitive disorders

Results & Discussion

Causes of premature menopause

The causes that lead to premature menopause have not been precisely determined. The risk factors

that increase the likelihood of premature menopause is family history (with the risk increasing by up to 12 times, without, of course, this being a rule, since several investigations reveal that only 50% of women with premature menopause have had a family history), smoking, and epilepsy. Smoking demonstrates an antiestrogenic effect and seems to be associated with the occurrence of premature menopause. Some other studies suggest that women with autoimmune diseases, such as Hashimoto's thyroiditis, diabetes, or rheumatoid arthritis, are at higher risk for premature menopause as well. In these diseases, the body produces autoantibodies in one or more organs. As these antibodies may attack against, for example, the thyroid, causing this gland to be dysfunctional, they can also attack ovaries precipitating premature menopause.^[3] (Table 1)

Table 1: Causes of premature menopause

Genetic abnormality	Two functioning X chromosomes are needed for normal ovarian function. Some genetic conditions involve problems with X chromosomes such as: Turner syndrome (one of the X chromosomes is missing or abnormal) Fragile X syndrome (where the bottom of the long arm of the X chromosome is broken or fragile) Women who have Turner's syndrome type XO and those who are carriers for fragile X often have POI.
Autoimmune disorders	Examples include thyroid disease, Type 1 diabetes, Crohn's disease, coeliac disease, and chronic candidiasis (thrush).
Metabolic disorders	These disorders are rare but may include galactosemia and aromatase deficiency (a problem in converting the hormone androgen to estrogen).
Infection	Such as the mumps.
Idiopathic	Idiopathic describes the individual cases of women whose periods stop with no known cause.

Premature menopause and cognitive functions

Most women in menopause (around 70%) report a deterioration of their memory acumen in the perimenopausal period.^[4] Symptoms are related to the stress and depression of this period and present early (usually within the first year after the last menstrual period). Women receiving hormonal replacement therapy seem to improve their memory when the treatment is initiated before their last menstrual cycle.^[5] It has not yet been explored whether women who demonstrate cognitive disorders during their menopause are more likely to experience mental disorders or dementia at an older age.

Mild Cognitive Impairment (MCI) in the perimenopausal period

It is important to remember that MCI is considered a very early stage of dementia and that dementia is very rare in people younger than 50 years of age. The dementia risk progresses with age, reaching 65% for individuals 65 years of age or older.^[6]

Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia, but there are others such as vascular dementia, frontotemporal, and dementia with Lewy bodies. In some women with MCI dementia never is established and their condition improves over time. Depression may be present in MCI patients and is difficult to ascertain whether it is the depression that is causing the memory dysfunctions or whether women with MCI are at a higher risk to experience depression. Evidence has been presented that depression may be the first manifestation of cognitive decline.^[7]

Mechanisms underlying the relation between premature menopause and cognition

Hormonal disorders affect brain function both directly, by leading to cognitive impairment, as well as indirectly, by causing emotional disorders, sleep disorders, as well as burning sensations and redness in the face.

Estrogens, through β -receptors, affect the activity of serotonin and of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), leading to increased levels of cortisol and cortisol activity, resulting in phenomena of stress, depression, burning sensations, and redness, as well as cognitive disorders.^[8-11]

A study conducted in early postmenopausal women (around 52 years of age) demonstrated that the effect of estrogen on serotonergic function is most likely to be the main mechanism that links cognitive decline with the observed emotional disorders, the reduction of serotonin implicated in the emergence of these emotional disorders, as well

as a pronounced decline in verbal memory, but not spatial memory.^[12] Another study, employing Positron Emission Tomography (PET), led to the conclusion that substitution treatment with transdermal estrogen led to a significant increase in the binding ability of serotonergic receptors, especially in the right frontal lobe (5-HT₂), and improved the psychomotor condition of patients.^[13]

Cognitive decline rebounds as a direct consequence of the decrease in estradiol. Experimental models have shown that estradiol protects from the emotional and cognitive disorders resulting from the reduction of serotonin. Furthermore, estrogens seem to protect against cognitive disorders arising from a cholinergic deficit in women and female animals in middle age. These studies suggest that the decrease in midlife estrogen levels results in changes in cholinergic and serotonergic activity, which, in turn, contribute to emotional and cognitive disorders.^[14]

However, these experimental models are usually created by surgically removing the ovaries and these conditions are not identical to premature or normal menopause during which, unlike experimental models, the production of LH, FSH, GnRH, and testosterone does not cease altogether.^[15]

Estrogens, besides their effect on the levels and activity of neurotransmitters, also promote the growth of neurons and the formation of synapses, acting as antioxidants and regulating the homeostasis of calcium and the secondary messenger systems.^[16-20]

During menopause elevated cortisol levels and increased cortisol activity are presented. This may be connected with the incidents of burning sensation and redness, as an excessive reaction to stressful stimuli (which estrogen appears the balance these out), disturbances in the verbal memory, and worsening of the presentation of mnemonic goals. We could claim that there is a connection between cortisol, stress, and cognition; however, this hypothesis has not been extensively tested in cases of premature menopause.^[21] Notably, the effect of age on cortisol activity appears to be three times higher in women than in men.^[22]

The age and the general health condition may affect the effects of sex hormones on cognitive functions. Experimental models have demonstrated that early administration of estrogen at the onset of menopause helps mental functions, something not achieved in delayed administration of them.^[23] In observational studies, the early administration of estrogen improves memory and hippocampus function in later life.^[24]

The deterioration of the cardiovascular risk factors that accompany the peri-menopausal period may be a further route through which cognitive functions deteriorate with age. Cardiovascular factors are also risk factors for cognitive disorders

and dementia during midlife and old age. As a consequence, women with premature menopause and cardiovascular aggravating factors are at an even higher risk for the occurrence of mental disorders that can lead to dementia. It should be noted that the underlying pathology of dementia begins more than ten years before the onset of clinical symptoms of the disease.^[25]

The most common forms of dementia in the elderly are Alzheimer's disease and vascular dementia, which are two different disease entities. Nevertheless, cardiovascular diseases are pathogenetically linked to cognitive impairment and dementia regardless of the type, with vascular pathology existing in, at least, half of the patients with dementia.^[26] Additional studies, correlating clinical and neuropathological findings, seem to support the notion that the clinical deterioration of Alzheimer's disease is more rapid when it coexists with vascular disease.^[27] The Framingham Stroke Risk Profile scale reveals the relationship between vascular risk factors and cognitive deficits.^[28]

Studies in Finland have shown that hypertension and hypercholesterolemia in middle-aged people (around 50 years of age) can result in mild cognitive impairment (MCI) or Alzheimer's disease that is going to be present 20 years later. This is the reason why studies have explored whether these two factors could be considered preclinical dementia markers.^[29] The relationship between midlife hypertension (frequently encountered in premature menopause) and old age dementia has been demonstrated in studies completed in Sweden and Hawaii.^[31]

Increased body mass index (BMI) at the age of 50 has been associated with an increased incidence of dementia in old age, while the same event at the age of 65 shows no statistically significant relationship. Yet, we must remember that estrogen is stored in the fat tissue so women with lower BMI have a greater chance of early menopause while women with higher BMI usually experience menopause later in life.^[32-34]

Regarding diabetes, when it appears before the age of 65 (but not after), it seems to be associated with the occurrence of mild cognitive disorders or dementia. Diabetes longer than 10 years has also been associated with the occurrence of mild cognitive disorders.^[34-35] Finally, there is also ischemic leukoariosis which has been associated with mental disorders mainly of the frontal type (e.g. designing, using strategies, and changing objectives).^[36]

Conclusion

Premature menopause affects the CNS directly and indirectly, both transiently and in the long term, leading to cognitive impairment and even dementia, mainly due to the decreasing estrogen

level and comorbidity with cardiovascular risk factors, autoimmune diseases, and aging.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

- [1] Sochocka M, Karska J, Pszczolowska M, et al. Cognitive decline in early and premature menopause. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6566. doi: 10.3390/ijms24076566.
- [2] Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. Premature Menopause. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3:90-5. doi: 10.4103/2141-9248.109458.
- [3] Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2012;11:A430-A436. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.006.
- [4] Woods NF, Mitchell ES, Adams C. Memory functioning among midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause.* 2000; 7(4):257-65.
- [5] Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, et al. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology.* 2003;60(8):1369-71.
- [6] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1985-92.
- [7] Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman AT, et al. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br J Psychiatry.* 2000;176:568-75.
- [8] Greendale GA, Wight RG, Huang MH, et al. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol.* 2010;171(11):1214-24.
- [9] Donner N, Handa RJ. Estrogen receptor beta regulates the expression of tryptophan-hydroxylase 2 mRNA within serotonergic neurons of the rat dorsal raphe nuclei. *Neuroscience.* 2009;163(2):705-18.
- [10] Weiser MJ, Wu TJ, Handa RJ. Estrogen receptor-beta agonist diarylpropionitrile: biological activities of R- and S-enantiomers on behavior and hormonal stress response. *Endocrinology.* 2009;150(4):1817-25.
- [11] Lund TD, Rovis T, Chung WC, et al. Novel actions of estrogen receptor-beta on anxiety-relat-

- ed behaviors. *Endocrinology*. 2005;146(2):797-807.
- [12] Amin Z, Gueorguieva R, Cappiello A, et al. Estradiol and tryptophan depletion interact to modulate cognition in menopausal women. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2489-97.
- [13] Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, et al. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatr*. 2003;160(8):1522-4.
- [14] Dumas JA, Newhouse PA. The cholinergic hypothesis of cognitive aging revisited: Cholinergic functional compensation. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Aug;99(2):254-61.
- [15] Van Kempen TA, Milner TA, Waters EM. Accelerated ovarian failure: a novel, chemically induced animal model of menopause. *Brain Res*. 2011 Mar;1379:176-87.
- [16] McEwen BS. Invited review: estrogens effects on the brain: Multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol*. 2001;91:2785-801.
- [17] McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57:357-84.
- [18] Gleason CE, Cholerton B, Carlsson CM, et al. Neuroprotective effects of female sex steroids in humans: current controversies and future directions. *Cell Mol Life Sci*. 2005 Feb;62(3):299-312.
- [19] Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, et al. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci*. 2006;26(41):10332-48.
- [20] Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, et al. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids*. 2007 May;72(5):381-405.
- [21] Karlamangla AS, Singer BH, Chodosh J, et al. Urinary cortisol excretion as a predictor of incident cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2005;26(Suppl 1):80-4.
- [22] Otte C, Hart S, Nevlan TC, et al. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: the importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Jan;30(1):80-91.
- [23] Savonenco AV, Markowska AL. The cognitive effects of ovariectomy and estrogen replacement are modulated by aging. *Neuroscience*. 2003;119(3):821-30.
- [24] Gibbs RB. Estrogen replacement enhances the acquisition of a spatial memory task and reduces deficits associated with hippocampal muscarinic receptor inhibition. *Horm Behav* 1999;36(3):222-33.
- [25] Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, et al. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke*. 2001;32(5):1104-11.
- [26] Stampfer MJ. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *J Intern Med*. 2006;260(3):211-23.
- [27] Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69(24):2197-204.
- [28] Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke*. 2004;35(2):404-9.
- [29] Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1683-9.
- [30] Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49-55.
- [31] Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. A 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141-5.
- [32] Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP, Jr, et al. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2007; 4: 103-109.
- [33] Fitzpatrick AK, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*. 2009;66(3):336-42.
- [34] Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2008;65:1066-73.
- [35] Xu W, Qui C, Gatz M, et al. Mid- and late-life diabetes about the risk of dementia: a population- based twin study. *Diabetes*. 2009;58(1):71-7.
- [36] Au R, Massaro JM, Wolf PA, et al. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006;63(2):246-50.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΤΗ ΜΕΘ/ΜΑΦ

Άννα Γρηγοριάδου¹, Κωνσταντίνος Γρηγοριάδης¹

¹ Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Β Νευρολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Αττικών, Αθήνα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) κινδυνεύουν να εμφανίσουν πνευμονία από εισρόφηση. Η μυϊκή ασυνέργεια έχει επίπτωση στην αποτελεσματικότητα του βήχα και την λειτουργία του διαφράγματος. Είναι συχνό το φαινόμενο η κλινική εικόνα των ασθενών με ΑΕΕ στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) να είναι αρκετά επιβαρυνμένη. Ο φυσικοθεραπευτής συνδράμει αποδεδειγμένα στην γρηγορότερη και ασφαλή αποσωλήνωση των ασθενών αυτών. Η αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό είναι μια δύσκολη διαδικασία στην οποία η φυσικοθεραπεία μπορεί να προσφέρει ουσιαστικά. Η μεγάλη θνητότητα των ασθενών με ΑΕΕ περιορίζεται όταν οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς νοσηλεύονται στις ειδικές μονάδες για ασθενείς με ΑΕΕ λόγω εξειδικευμένης φροντίδας. Στη φυσικοθεραπευτική φροντίδα των ασθενών στη ΜΕΘ και την Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) περιλαμβάνονται αρκετές τεχνικές όπως τεχνικές απομάκρυνσης των εκκρίσεων, τεχνικές αύξησης πνευμονικού αερισμού και ενδυνάμωση αναπνευστικών μυών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Stroke, Respiratory Therapy, Physical Therapy Modalities

THE IMPORTANCE OF RESPIRATORY PHYSIOTHERAPY FOR THE PATIENT WITH ACUTE STROKE IN ICU/STROKE UNIT

Anna Grigoriadou¹, Konstantinos Grigoriadis¹

¹ Department of Physiotherapy, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

SUMMARY

Stroke patients have an increased risk of developing aspiration pneumonia. Lack of muscle control has an impact on cough efficiency and diaphragm function. The clinical symptoms of patients with stroke in the Intensive Care Unit (ICU) vary significantly. Weaning from mechanical ventilation is a difficult process in which physical therapy can make a significant contribution. The physiotherapist essentially contributes to the faster and safer extubation of these patients. The high mortality of critically ill patients with stroke is limited when patients are admitted in special units for patients with stroke due to specialized care services. Physiotherapy care for patients in the ICU and Stroke Units includes several techniques such as removing secretions, increasing pulmonary ventilation and the strengthening of respiratory muscles.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς που εισάγονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας αντιμετωπίζουν προβλήματα απειλητικά για την ζωή τους και χρήζουν εντατικής υποστήριξης για να την διατηρήσουν. Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξύ Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη συνδρόμου δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων (14%).^[1] Λόγω της συστηματικής φλεγμονής η οποία προκαλείται από την απελευθέρωση αυξημένης ποσότητας κατεχολαμινών σε απάντηση της εγκεφαλική βλάβης, δύναται

να αυξηθεί η διαπερατότητα των αγγείων με αποτέλεσμα την εναπόθεση υγρού στις κυψελίδες και την δημιουργία μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας [Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)].^[2]

Οι ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ αποτελούν την πλειοψηφία των ασθενών με οξύ ΑΕΕ, οι οποίοι εισάγονται στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) λόγω νευρολογικών επιπλοκών (60,4%) ή καρδιοαναπνευστικών επιπλοκών (34,3%).^[3] Περίπου ένας

στους τέσσερις που εισέρχονται στη ΜΕΘ θα χρειαστεί μηχανικό αερισμό για ένα χρονικό διάστημα < 10 ημερών.^[3, 4]

Τέλος είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι το 86,2% όσων χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό, κατέληξαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής είναι αναγκαία ως επί το πλείστον σε πολύ βαριές καταστάσεις όπου συνήθως τα περιθώρια βελτίωσης είναι μικρά.^[3]

Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΟΞΥ ΑΕΕ ΣΤΗΝ ΜΕΘ

Στη ΜΕΘ οι ασθενείς με ΑΕΕ διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους σε ότι αφορά στις ανάγκες νοσηλείας και φυσικοθεραπευτικής φροντίδας. Υπάρχουν ασθενείς με ΑΕΕ διασωληνωμένοι, τραχειοστομημένοι, σε μηχανικό αερισμό ή όχι, με φυσικό αεραγωγό, σε μη επεμβατικό αερισμό, ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ, ασθενείς με αιμορραγικό ΑΕΕ, με διαταραχές της ενδοκρανίου πίεσεως ή όχι. Αυτό σημαίνει ότι η παρέμβαση του φυσικοθεραπευτή γίνεται εξατομικευμένα, κάτω όμως από γενικούς κανόνες που πρέπει να ακολουθηθούν προκειμένου να επιτευχθεί η επιβίωση και η γρήγορη επάνοδος σε νευρολογική κλινική, ώστε στην συνέχεια, αν κριθεί απαραίτητο, ο ασθενής αυτός να μεταφερθεί με ασφάλεια σε περιβάλλον αποκατάστασης.^[5, 6]

Οι επιπλοκές σε ασθενή με οξύ ΑΕΕ αφορούν είτε εκείνες οι οποίες σχετίζονται άμεσα με την νευρολογική βλάβη, είτε εκείνες που εμφανίζονται λόγω ανεπιθύμητων συμβαμάτων τα οποία προκύπτουν δευτερογενώς από την εγκεφαλική βλάβη.^[7] Για παράδειγμα, ένα βασικό πρόβλημα του ασθενούς που έχει υποστεί ΑΕΕ και μεταφέρεται στη ΜΕΘ, είναι η πτώση του επιπέδου συνείδησης. Δευτερογενώς, ο ασθενής απειλείται από πνευμονία από εισρόφηση.^[4] Εκτός της δυσκαταποσίας, λόγω μυϊκής ασυνέργειας, προκύπτει και έκπτωση της αποτελεσματικότητας του βήχα.^[8] Η κατάποση και ο βήχας επιτυγχάνονται από παρόμοιους ανατομικούς μηχανισμούς και είναι αναγκαίος ο συντονισμός των δυο λειτουργιών προκειμένου να προστατευτεί ο αεραγωγός.^[9] Μειωμένα επίπεδα ροής βήχα συσχετίζονται με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης πνευμονίας από εισρόφηση σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ.^[9] Συγκεκριμένα, 1 στα 10 άτομα με ΑΕΕ διαγιγνώσκεται με πνευμονία τις πρώτες 90 μέρες μετά το ΑΕΕ, ενώ 2 στις 3 από τις πνευμονίες προκύπτουν την 1η εβδομάδα, με πιο επικίνδυνη την 3η μέρα του εγκεφαλικού επεισοδίου (20% όλων των πνευμονιών μετά το ΑΕΕ).^[10] Η εμφάνιση πνευμονίας συνδέεται με την θνητότητα και την πρόγνωση του ΑΕΕ.^[10] Επιπλέον, η εισρόφηση στοματοφαρυγγικού και γαστρικού περιεχομένου μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε ARDS, συμβάν που εμφανίζεται σε πάνω από το 3,6% των ασθενών με ΑΕΕ.^[11] Η τραχειοστομία φαίνεται να εξασφαλίζει τον αεραγωγό από εισρόφηση κατά την διάρκεια της κατάποσης. Ωστόσο, υπάρχει πάντα η πιθανότητα διαφυγής

της τροφής προς την τραχεία, επειδή ο φουσκωμένος αεροθάλαμος του τραχειοσωλήνα υπάρχει περίπτωση να έχει μειωμένη πρόσφυση στην τραχεία και έτσι να αυξάνονται πιθανότητες εισρόφησης καθώς και της οργάνωσης της πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα.^[11,12]

Στους ασθενείς που πάσχουν από ΑΕΕ αναφέρονται περιπτώσεις εμφάνισης αναπνευστικής απραξίας,^[13] παθολογικών αναπνευστικών προτύπων^[14] και καρδιοπνευμονικής δυσλειτουργίας.^[15] Οι βλάβες στο ΚΝΣ μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές της αναπνευστικής συχνότητας ή και μεγάλες αναπνευστικές παύσεις καθώς και περιοδική αναπνοή όπως αναπνοή Cheyne-Stokes, άπνοιες, αταξική αναπνοή (διαταραχές του βάθους της αναπνοής) κ.ά.^[16] Ο μειωμένος μυϊκός συντονισμός και ειδικότερα η αργή απόκριση των αναπνευστικών μυών οδηγούν στην πραγματοποίηση της αναπνοής με μειωμένους αναπνευστικούς όγκους.^[17] Φαίνεται ότι στη δεξιά ημιπληγία παρουσιάζεται μεγαλύτερη βλάβη αναπνευστικών μυών σε σχέση με αριστερή ημιπληγία.^[18] Λόγω της μυϊκής ανισορροπίας προκύπτουν και άλλες δυσλειτουργίες, όπως αδυναμία των κοιλιακών μυών να διατηρήσουν το θωρακικό τοίχωμα σε ευνοϊκή θέση μήκους-τάσης του διαφράγματος, με αποτέλεσμα την περαιτέρω βράχυνση του μυός.^[19]

Ωστόσο, η θέση μήκους-τάσης δεν είναι ο μόνος παράγοντας που επηρεάζει την λειτουργία του διαφράγματος. Το ημιδιάφραγμα στην παρετική πλευρά παρουσιάζει μικρότερη κινητικότητα από αυτή του υγιούς ημιδιαφράγματος των ατόμων με ΑΕΕ.^[20] Η αργή απόκριση ή (σπανιότερα) η κατάργηση της κινητικότητας του ημιδιαφράγματος μπορεί να οφείλεται σε βλάβη κεντρικής αιτιολογίας του ετερόπλευρου εγκεφαλικού ημισφαιρίου.^[21] Μειωμένη μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη διαφραγματική δραστηριότητα έχει σημειωθεί σε ορισμένους αλλιώς όχι σε όλους τους ασθενείς που πάσχουν από ΑΕΕ. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο πνευμονικό όγκο με περιορισμό της πνευμονικής λειτουργίας, μειωμένη συμμόρφωση του θωρακικού τοιχώματος και κακό κινητικό έλεγχο της εισπνοής και της εκπνοής.^[16]

Διασωληνωμένοι ασθενείς με οξύ ΑΕΕ

Η αναπνευστική υποστήριξη του ασθενούς

Οι διασωληνωμένοι ασθενείς υποστηρίζονται αναπνευστικά μέσω της μηχανικής αναπνοής μέχρι να ξεπεραστεί η μη διαχειρίσιμη με άλλα μέσα αναπνευστική ανεπάρκεια. Πέρα όμως από την αναπνευστική υποστήριξη ο τραχειοσωλήνας εξασφαλίζει ανοικτό τον αυλό του αεραγωγού, όταν δεν υπάρχει συνείδηση. Αυτό είναι μια πολύ σημαντική προστασία για τους ασθενείς με ΑΕΕ, διότι οι κατασκευές που απαρτίζουν τον αεραγωγό ελλείψει μυϊκού τόνου, μπορεί να μην μπορούν να παραμείνουν ανοικτές. Είναι σημαντικό να

γνωρίζει κανείς ότι η γλώσσα δύναται να μετακινηθεί στο οπίσθιο τοίχωμα του φάρυγγα με αποτέλεσμα την απόφραξη του αεραγωγού.^[22]

Η διασωλήνωση του ασθενούς δυσκολεύει το έργο του φυσικοθεραπευτή κυρίως σε ότι αφορά την πρώιμη κινητοποίηση, αφενός λόγω ύπαρξης πολλών παρελκόμενων συσκευών, και αφετέρου γιατί αυτά περιστατικά είναι υψηλής βαρύτητας. Πέρα από τα παραπάνω, συχνά επιβάλλεται η χρήση κατασταλτικών φαρμάκων προκειμένου ο ασθενής να μην βιώνει την δυσκολία της διασωλήνωσης και του μηχανικού αερισμού. Επιπροσθέτως τα κατασταλτικά και τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα που απαιτούνται κάτω από αυτές τις περιπτώσεις, οι νευροτοξικές αντιβιώσεις και τα στεροειδή, μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζουν είναι και η μυονευροπάθεια της ΜΕΘ που δυστυχώς επιβαρύνει περαιτέρω τον ασθενή.^[23]

Τέλος υπάρχουν ιδιαιτερότητες στους ασθενείς με ΑΕΕ σε ότι αφορά τις συγκεντρώσεις των αναπνευστικών αερίων στο αρτηριακό αίμα, καθώς επίσης και για τις μεταβολές του pH. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων καταστάσεων που μπορούν να προκαλέσουν περαιτέρω επιπλοκές και αφορούν τις μεταβολές των αερίων αρτηριακού αίματος είναι:

Η υποκαπνία, που όταν συμβαίνει στους ασθενείς αυτούς επιφέρει αγγειοσύσπαση με αποτελέσματα την επιδείνωση της εγκεφαλικής βλάβης. Επίσης θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι όσο αυξάνεται η υποκαπνία αυξάνεται και η θνητότητα αυτών των ασθενών. Εξαιρέση αποτελεί η αντιρροπιστική υποκαπνία.

Επίσης στην υπεροξυγοναιμία (αυξημένη συκέντρωση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα μεγαλύτερη από 120mmHg) δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση. Η αγγειοσυστολή επιδεινώνει περαιτέρω την εγκεφαλική ισχαιμία και προκαλεί μεγαλύτερες βλάβες. Εξαιρέση αποτελεί η σύντομη υπεροξυγοναιμία που χρησιμοποιείται για την διενέργεια αναπνευστικών χειρισμών (όπως στην αναρρόφηση).^[24, 25]

Μια ήπια υπερκαπνία φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στην επιβίωση αυτών των ασθενών, όμως μεγάλη υπερκαπνία φαίνεται να αυξάνει το εγκεφαλικό οίδημα.^[24,25]

Να σημειωθεί ότι κάποιες μελέτες καταδεικνύουν ότι το οξυγόνο που χορηγείται χωρίς σχεδιασμό στον ασθενή με ΑΕΕ, δεν μειώνει την αναπηρία ή την πιθανότητα θανάτου και δεν βελτιώνει την λειτουργική ανεξαρτησία.^[24,25]

Η προστασία του πνευμονικού παρεγχύματος στον διασωληνωμένο ασθενή (προστατευτικός αερισμός) εξασφαλίζεται από μικρούς αναπνεόμενους όγκους. Οι ισορροπίες όμως στον ασθενή με ΑΕΕ εξαρτώνται ταυτόχρονα και από άλλες παραμέτρους όπως η θελοεκπνευστική πίεση που μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με σύνεση, όπως επίσης και το οξυγόνο το οποίο δεν μπορεί να αυξηθεί σε υψηλές

συγκεντρώσεις γιατί με την σειρά του προξενεί αγγειοσύσπαση στον εγκέφαλο (όπως και η υποκαπνία). Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι να μην μπορεί να τηρηθεί ιδανική σχέση μεταξύ προστατευτικού αερισμού και μερικών πιέσεων των αναπνευστικών αερίων ιδίως όταν συντρέχουν επιπλοκές από το αναπνευστικό που δυσκολεύουν τον πνευμονικό αερισμό.^[26]

Αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό

Η αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό είναι μια δύσκολη διαδικασία λόγω της πληθώρας επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από την εγκεφαλική βλάβη του ασθενή. Αυτός είναι και ο λόγος που θα πρέπει να σχεδιαστεί ειδική στρατηγική αποδέσμευσης (weaning) από την επιστημονική ομάδα της ΜΕΘ, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους παράγοντες κατά την λεπτομερή αξιολόγηση όπως η ασυνέργεια των αναπνευστικών μυών που εξαναγκάζει τον θώρακα να λειτουργεί ανεξέλεγκτα, η έλλειψη ελέγχου της αναπνοής που οδηγεί σε παθολογικό αναπνευστικό πρότυπο καθώς και η ανεπαρκής προστασία του αεραγωγού που επιδεινώνεται με την δυσκαταποσία οδηγεί τον ασθενή να κάνει μικροεισροφές, οι οποίες επιβαρύνουν την κατάσταση του αναπνευστικού συστήματος. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης.^[27]

Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΟΞΥ ΑΕΕ ΣΤΗΝ ΜΑΦ

Η εξειδικευμένη φροντίδα προσφέρει το καλύτερο δυνατόν αποτέλεσμα στον βαρέως πάσχοντα ασθενή και αυτό γιατί το εκπαιδευμένο προσωπικό γνωρίζει καλύτερα τις ανάγκες του νευρολογικού ασθενούς, τους κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από το ΑΕΕ, καθώς και την διαχείρισή τους.^[28] Γι' αυτό και οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε εξειδικευμένες Μονάδες Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) εγκεφαλικών (Stroke Unit) έχουν μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης, περίπου 30% περισσότερο σε σχέση με τις γενικές ΜΕΘ.^[29] Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπαρκεί, λόγω μιας πλειάδας βιοχημικών διαδικασιών, με αποτέλεσμα ο οργανισμός να είναι ευαίσθητος σε λοιμώξεις ποικίλης αιτιολογίας. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός αυτό και να λαμβάνονται σχολαστικά μέτρα προστασίας όταν προσεγγίζεται αυτή η κατηγορία ασθενών.^[30]

Η πρώιμη κινητοποίηση ασθενούς με οξύ ΑΕΕ στην ΜΑΦ εγκεφαλικών ξεκινά περίπου 24 ώρες μετά το επεισόδιο.^[31] Οι φυσικοθεραπευτικές πράξεις εκτελούνται κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης και σε συνεργασία με όλη την διεπιστημονική ομάδα. Ο ιατρός θα ορίσει για παράδειγμα την πίεση στόχο κατά την διάρκεια της θεραπείας, ο νοσηλεύτης θα δρομολογήσει την χορήγηση των φαρμάκων, ο λογοθεραπευτής θα καθορίσει το ιξώδες της τροφής κλπ. Η χορήγηση

O₂ στον ασθενή κατά την διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να ρυθμίζεται λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό και την κλινική εξέταση του ασθενούς. Με βάση τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Εγκεφαλικών, συστήνεται χορήγηση O₂ μόνο μετά από πτώση κορεσμού αιμοσφαιρίνης κάτω από 95%. Επιπλέον δεν θα πρέπει να λησμονείται ότι η επιβίωση του ασθενούς εξαρτάται από την εμφάνιση διαταραχών των αναπνευστικών αερίων (υποξία, υπεροξία, υποκαπνία, υπερκαπνία) καθώς μέσω της δημιουργίας ελεύθερων ριζών, αγγειοσύσπασης είτε μέσω της μείωση της αιματικής ροής επιδεινώνεται η εγκεφαλική βλάβη.^[32]

Φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση

Η λεπτομερής αξιολόγηση του αναπνευστικού συστήματος θα εξασφαλίσει την καλύτερη δυνατή φυσικοθεραπευτική προσέγγιση. Ο εντοπισμός αντικειμενικών ευρημάτων όπως το πρότυπο αναπνοής, η παρουσία εκκρίσεων, η αδυναμία των αναπνευστικών μυών, η μυϊκή ασυνέργεια και η αδυναμία των περιφερικών μυών που αντικατοπτρίζουν τους αναπνευστικούς μύες ή την μυοπάθεια των ασθενών αυτών καθώς και η ύπαρξη ατελεκτασιών, θα οδηγήσει στην δημιουργία εξατομικευμένου πλάνου αποκατάστασης. Αν ο ασθενής βρίσκεται σε μηχανικό αερισμό και ερευνάται η δυνατότητα αποδέσμευσης, θα χρειαστεί δοκιμασία αερισμού πρώτα σε αυθόρμητο τύπο αναπνοής με έλεγχο του αναπνεόμενου όγκου, της αναπνευστικής συχνότητας, της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης και του δείκτη ταχείας ρηχής αναπνοής (ο λόγος της αναπνευστικής συχνότητας προς τον αναπνεόμενο όγκο). Επιπλέον θα αξιολογηθεί αν υπάρχει δυσφορία από απόφραξη των αεραγωγών, παράδοση κίνηση του θωρακικού τοιχώματος, το αν ο αεραγωγός προστατεύεται, σε ποια τιμή αντιστοιχεί η μέγιστη εκπνεόμενη ροή βήχα κλπ.^[33]

Σημαντικό είναι να εντοπιστούν συννοσηρότητες, αλλά και άλλα συμπτώματα όπως αφασία, διπλωπία, διαταραχές αισθητικότητας κ.α. ώστε η διαμόρφωση ενός φυσικοθεραπευτικού προγράμματος να εξυπηρετεί στον βέλτιστο βαθμό τις ανάγκες του ασθενούς.

Σε γενικές γραμμές ο ασθενής που πάσχει από ΑΕΕ έχει ιδιαιτερότητες που πρέπει να αξιολογηθούν για να έχει περισσότερες πιθανότητες επιβίωσης με τις δυνατόν μικρότερες απώλειες στην λειτουργικότητα και την ψυχική ισορροπία. Οι ιδιαιτερότητες αυτές σχετίζονται με την αιτιολογία του εγκεφαλικού, με την παθοφυσιολογία του πάσχοντος εγκεφάλου καθώς και με την συμπτωματολογία αυτού καθαυτού του ΑΕΕ.^[34]

Τεχνικές αναπνευστικής φυσικοθεραπείας στην ΜΕΘ

Πριν από τη διενέργεια της αποσωλήνωσης, συνιστάται η αναπνευστική φυσικοθεραπεία σε όλους τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που υποστηρίζονται με

επεμβατικό αερισμό. Η σύσταση αυτή βασίζεται σε μια πολυσυστημική προσέγγιση η οποία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικών επιπλοκών που προκύπτουν από την διαδικασία αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό, αυξάνουν τις δραστηριότητες του ασθενούς στη ΜΕΘ ενώ παράλληλα μειώνουν την παραμονή στον μηχανικό αερισμό.^[35] Με τον όρο αναπνευστική Φυσικοθεραπεία (Chest physiotherapy) χαρακτηρίζεται η τεχνική κάθαρσης των αεραγωγών, που εκτός των ειδικών θέσεων παροχέτευσης, περιλαμβάνει και χειρισμούς πιέσεων, δονήσεων και πλήξεων στον θώρακα.^[36] Τέλος είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι πλήξεις στους νευρολογικούς ασθενείς φαίνεται να αυξάνουν την ενδοκράνια πίεση και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση.^[37]

Σε περιπτώσεις όπως το σοβαρό ARDS, η ρύθμιση του μηχανικού αερισμού σε μοντέλο ελεγχόμενου όγκου εξασφαλίζει τον προστατευτικό αερισμό των πνευμόνων και η δράση του υπερτερεί των πιθανών δυσμενών επιδράσεων στους αναπνευστικούς μύες. Ωστόσο, με την παρατεταμένη χρήση του μηχανικού αερισμού προκύπτει ατροφία αναπνευστικών μυών λόγω αχρηστίας. Επομένως, η χρήση του ελεγχόμενου υποχρεωτικού αερισμού πρέπει να περιορίζεται κατά το δυνατόν.^[48] Η συμβολή της φυσικοθεραπείας σε αυτή την ενότητα για την Επιτυχή Αποδέσμευση από τον Μηχανικό Αερισμό (ΕΑΜΑ) έχει την δυνατότητα χρήσης τεχνικών που βελτιώνουν το αναπνευστικό πρότυπο.^[38] Σε ότι αφορά τον Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό (ΜΕΜΑ), με την χρήση του προάγεται η βρογχική κάθαρση και η βελτίωση της ενδοτικότητα του πνευμονικού παρεγχύματος μέσω των τεχνικών υπερέκπτυξης, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αυξημένη ενδοκράνια πίεση.^[39] Οι χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων (recruitment maneuvers) αυξάνουν την ενδοκράνια πίεση και μειώνουν την Μέση Αρτηριακή Πίεση (ΜΑΠ) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ΑΕΕ. Επομένως αν παρατηρηθεί αυξημένη ενδοκράνια πίεση, με την χρήση αυτής της τεχνικής υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της εγκεφαλικής βλάβης.^[2]

Απομάκρυνση εκκρίσεων

Οι τεχνικές απομάκρυνσης εκκρίσεων χρησιμοποιούνται στην ΜΕΘ και στην ΜΑΦ. Ο φυσικοθεραπευτής καλείται αρχικά να διευκολύνει την απομάκρυνση εκκρίσεων και εισροφητικών στοιχείων, μέσω της αναπνευστικής φυσικοθεραπείας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει αλληλαγές θέσης και την τοποθέτηση σε θέσεις παροχέτευσης, τεχνικές κάθαρσης των αεραγωγών όπως πιέσεις, δονήσεις και πλήξεις και τεχνικές εκμάθησης βήχα ή υποβοήθησης βήχα προκειμένου οι εν λόγω ασθενείς να βοηθηθούν για την γρήγορη αποδέσμευσή τους από τον μηχανικό αερισμό και την ΜΕΘ.^[40] Ο ασθενής με ΑΕΕ έχει αυξημένες πιθανότητες εισρόφησης λόγω έλλειμματικής κατάποσης και μικρής προστασίας του αεραγωγού, με έλλειμμα αφενός στη

μυϊκή συμμετοχή και αφετέρου στα αντανακλαστικά της περιοχής του στοματοφάρυγγα, όπως το φαρυγγοκί ή το αντανακλαστικό του βήχα.^[41] Η διατήρηση του πνεύμονα καθαρού περιλαμβάνει και πιο εξειδικευμένες τεχνικές όπως είναι η τεχνική υπερέκπτυξης με αναισθησιολογικό ασκό. Όλες οι τεχνικές πρώιμης κινητοποίησης και μηχανικής θεραπείας στη ΜΕΘ θα συμβάλουν τα μέγιστα γι' αυτό τον σκοπό.^[42]

Η ενθάρρυνση του ασθενούς για εισπνοή μεγάλων αναπνευστικών όγκων, οι ηλεκτικές οδηγίες και αναπαραστάση του βήχα είναι σημαντικά για την βελτίωση του κινητικού ελέγχου του εγκεφαλικού ημισφαιρίου που έχει επηρεαστεί από την βλάβη, σε ότι αφορά στον μυϊκό συντονισμό προκειμένου να πραγματοποιηθεί αποτελεσματικός βήχας. Δεν συνιστώνται παθητικές μέθοδοι πρόκλησης βήχα και συσκευές πρόκλησης εισπνοής-εκπνοής όπως το Cough Assist.^[8]

Η επαναξιολόγηση της ικανότητας βήχα είναι σημαντική, όχι μόνο για την ποσοτικοποίηση της βελτίωσης του ασθενούς, αλλά επίσης σηματοδοτεί την ικανότητα για επιτυχή αποσωλήνωση στους διασωληνωμένους ασθενείς. Η ικανότητα του βήχα μπορεί να αξιολογηθεί μέσω της μέτρησης ροής του βήχα. Θα πρέπει να αναφερθεί χαρακτηριστικά ότι βήχας με μέγιστη ροή >160 L/min με μέτρηση δια του στόματος ή PEF >60 L/min δια του ενδοτραχειακού σωλήνα, αποτελεί το κατώφλι για επιτυχή αποδέσμευση ή αποσωλήνωση.^[43]

Βελτίωση πνευμονικού αερισμού

Οι τεχνικές βελτίωσης πνευμονικού αερισμού χρησιμοποιούνται στην ΜΕΘ και στην ΜΑΦ. Οι ασθενείς με ΑΕΕ διαθέτουν ελλειμματική έκπτυξη θώρακα γεγονός που οδηγεί σε ατελεκτασίες. Η μυϊκή αδυναμία και η ανισορροπία των αναπνευστικών μυών καθώς και των ελλειπών εγκεφαλικών εντολών εμποδίζουν την ικανοποιητική έκπτυξη του θώρακα με σημαντική επίπτωση στις πνευμονικές χωρητικότητες.^[44] Η Φυσικοθεραπεία προάγει την αύξηση του πνευμονικού αερισμού μέσω ειδικών χειρισμών έκπτυξης, τεχνικές κινητοποίησης των αρθρώσεων του θωρακικού κλιβού,^[45] βελτίωση της θέσης επί κλίβης μεταφέροντας τον ασθενή (κατά το δυνατόν) σε μεγαλύτερη κλίση του προσκεφάλου [αύξηση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας/Functional Residual Capacity (FRC)% predicted^[6] αλλά και διατάσεις των αναπνευστικών μυών, με τις οποίες προκύπτει αύξηση αναπνεύσιμου όγκου και αύξηση κινητικότητας θωρακικού κλιβού στην ημίπληκτη πηληρά.^[46]

Ο συνδυασμός των τεχνικών κινητοποίησης του θωρακικού κλιβού με την άσκηση των αναπνευστικών μυών αυξάνει την κινητικότητα του θώρακα και την δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών, συγκριτικά με την άσκηση των αναπνευστικών μυών σε άτομα με χρόνιο ΑΕΕ.^[45] Ασκήσεις αντίστασης και ασκήσεις υποβοήθησης της έκπτυξης του θώρακα βελτιώνουν την πνευμονική λειτουργία, την ικανότητα ελέγχου

του κορμού, ωστόσο οι ασκήσεις με αντίσταση είναι πιο αποτελεσματικές στην βελτίωση του ελέγχου του κορμού.^[47]

Ενδυνάμωση αναπνευστικών μυών

Η ενδυνάμωση των αναπνευστικών μυών είναι τεχνική που εφαρμόζεται στην ΜΕΘ και στην ΜΑΦ. Ένας από τους βασικούς άξονες των φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων σε ασθενή με ΑΕΕ με στόχο την λειτουργική επάρκεια κατά το δυνατόν, είναι βασική αρχή της νευροπλαστικότητας, σύμφωνα με την οποία απαιτείται τακτική εξάσκηση μιας κίνησης για την κατάκτησή της (use it and improve it, or lose it).^[48]

Όσο πιο άμεση είναι η εφαρμογή της αναπνευστικής φυσικοθεραπείας, τόσο μεγαλύτερες πιθανότητες έχει να αυξηθεί η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα του πνεύμονα [Functional Residual Capacity (FRC)] και να μειωθεί η θνητότητα.^[8] Η άσκηση των αναπνευστικών μυών θα συνεχιστεί και σε περιβάλλον αποκατάστασης. Είναι χαρακτηριστικό ότι ακόμα και σε ασθενείς με χρόνιο ΑΕΕ οι οποίοι ζουν πλέον στην κοινότητα παρατηρείται αδυναμία της Μέγιστης Εισπνευστικής Πίεσης [Maximal Inspiratory Pressure (MIP)] και της Μέγιστης Εκπνευστικής Πίεσης [Maximal Expiratory Pressure (MEP)] και επομένως γενική αδυναμία των αναπνευστικών μυών.^[19]

Το μυϊκό σύστημα των ασθενών με οξύ ΑΕΕ αδυνατεί να τους εξασφαλίσει ισορροπημένη αναπνευστική λειτουργία λόγω ελλειμματικής εγκεφαλικής λειτουργίας και συνοδούς μυϊκής αδυναμίας. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι αναπνευστικές ασκήσεις βελτιώνουν την δύναμη των αναπνευστικών μυών μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο. Τέτοιες ασκήσεις είναι οι ασκήσεις εισπνευστικών μυών [Inspiratory Muscle Training (IMT)] δοκιμασίες εκπνοής {μαπλόνια, ασκήσεις με θετική εκπνευστική πίεση [Positive Expiratory Pressure (PEP)]}.^[5]

Η συμμετοχή του ασθενή σε άσκηση IMT (Inspiratory Muscle Training) προϋποθέτει συνεργασία προκειμένου να υπάρξει προσωρινό προπονητικό ερέθισμα στους ασκούμενους μύες, επομένως ο ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται σε πλήρη συνείδηση. Η άσκηση εισπνευστικών μυών εφαρμόζεται με ασφάλεια σε ασθενή της ΜΕΘ που είναι διασωληνωμένος, σε ασθενή με τραχειοστομία και σε ασθενή που αποδεσμεύτηκε πρόσφατα από τον αναπνευστήρα. Η άσκηση IMT βοηθά στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Ενδείκνυται κυρίως για ασθενή που βρίσκεται σε μηχανικό αερισμό για 7 μέρες ή περισσότερο.^[49]

Επιπλέον η άσκηση των εισπνευστικών μυών εφαρμόζεται σε ασθενείς με μυϊκή αδυναμία, η οποία δυσκολεύει την αποδέσμευση τους από τον αναπνευστήρα.^[48, 50] Η άσκηση των αναπνευστικών μυών σε άτομα με ΑΕΕ βελτιώνει τον Δυναμικά Εκπνεύσιμο Όγκο στο πρώτο δευτερόλεπτο [Forced expiratory volume

in the first second (FEV1)], την FRC, την Μέγιστη Εκπνευστική Ροή [Peak expiratory Flow (PEF)], την MIP και την MEP. Τα οφέλη αυτής της ενδυνάμωσης των αναπνευστικών μυών και της πνευμονικής λειτουργίας έχουν αντίκτυπο στην αντοχή κατά την σωματική άσκηση.^[51] Βελτιώνεται η απόδοση των ασθενών σε δραστηριότητες όπως βάρδια και μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών από το αναπνευστικό τους σύστημα.^[52] Εκτός των αναπνευστικών επιπλοκών (όπως η πνευμονία) περιορίζεται και το φαινόμενο της δυσφαγίας, το οποίο εκφράζεται με την μείωση της πιθανότητας εισρόφησης σε τροφές με χαμηλή ιξώδες.^[9] Επιπροσθέτως αυξάνεται η ικανότητα για εκτέλεση δραστηριοτήτων και βελτιώνεται η δύσπνοια.^[5] Όταν η άσκηση εισπνευστικών μυών δρα σε συνδυασμό με το φυσικοθεραπευτικό πρόγραμμα βελτιώνεται και ο έλεγχος του κορμού,^[53] καθώς ο έλεγχος του κορμού σχετίζεται αρκετά με την MEP.^[20]

Ο ενδεδειγμένος χρόνος της εν λόγω άσκησης θα πρέπει να είναι 20 με 30 λεπτά για 5 φορές την εβδομάδα για 4 με 5 εβδομάδες.^[9, 54] Φαίνεται ότι 2 με 5 σετ των 5 με 30 επαναλήψεων στο 30-50% της MIP/MEP είναι ικανοποιητικό για αρχή και αργότερα θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά με τις θεραπείες, για 3 με 10 εβδομάδες.^[51] Τρεις εβδομάδες άσκησης αναπνευστικών μυών είναι ευεργετικές για την πνευμονική λειτουργία των ατόμων με ΑΕΕ.^[55]

Εκτός ΜΕΘ, η συνδρομή της τεχνολογίας στο φυσικοθεραπευτικό έργο είναι μεγάλη. Ενδεικτικά να αναφερθεί ότι για την ενδυνάμωση των αναπνευστικών μυών σε άτομα με ΑΕΕ, ο συνδυασμός άσκησης εισπνευστικών μυών με ηλεκτρική μυϊκή διέγερση στον ορθό κοιλιακό και στους πλάγιους κοιλιακούς μύες για 20' έδειξε αύξηση σε FEV1 και PEF.^[56] Ασκήσεις με ηλεκτρονικά παιχνίδια βελτίωσης αναπνευστικής λειτουργίας (Breathing Games) για 25 λεπτά για 3 φορές την εβδομάδα είχαν ως αποτέλεσμα βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, λόγω αύξησης αναπνευστικών όγκων και δύναμης αναπνευστικών μυών σε 5 εβδομάδες,^[57] ενώ άσκηση με την χρήση της ηλεκτρονικής συσκευής ψυχαγωγίας και άσκησης (Nintendo Wii) εκτός της θετικής εντύπωσης από τον ασθενή λόγω του ευχάριστου και καινοτόμου μέσου άσκησης, υπήρξε βελτίωση στην ισορροπία του ασθενούς και τον μυϊκό έλεγχο του κορμού, μύες που συμμετέχουν στην αναπνοή και τον βήχα.^[58]

Σε ότι αφορά τους επικουρικούς μύες, ασκήσεις αντίστασης των επικουρικών αναπνευστικών μυών μέσω της μεθόδου Ιδιοδεκτικής Νευρομυϊκής Διευκόλυνσης – PNF συμβάλλουν στην βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία του ασθενούς και επομένως στην βελτίωση της οξυγόνωσης των ιστών.^[59]

Περαιτέρω φροντίδα ασθενούς

Είναι σημαντικό να υπάρξει και μέριμνα και για την ενδυνάμωση των υπολοίπων μυών, ως προετοιμα-

σία της κινητοποίησης,^[60] την πρώιμη κινητοποίηση για αναπνευστικούς, νευρολογικούς, κυκλοφορικούς κλπ. λόγους,^[60] την αυτόματη κινητική δυνατότητα της κλίσης της ΜΕΘ για την σωστή λειτουργία αναπνευστικού συστήματος αλληλά και ως προστασία κατά των κατακλίσεων,^[61] την φροντίδα για να μην παρουσιάσει ο ασθενής πνευμονική εμβολή, επιπλοκή που μπορεί να προληφθεί και με φυσικοθεραπευτικές μεθόδους (όπως με την χρήση καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης, την διαλείπουσα πνευματική συμπίεση καθώς και με ηλεκτρική διέγερση των μυών των ποδιών^[62]), την έναρξη της νευρολογικής παρέμβασης πάνω στο σχέδιο που θα ακολουθηθεί (Bobath κλίση) και την φροντίδα για τοποθέτηση για ποικίλους λόγους.^[63] Ασκήσεις σταθεροποίησης κορμού και τεχνικές ρυθμικής σταθεροποίησης PNF δείχνουν να βελτιώνουν μέγιστη εισπνευστική (MIP) και μέγιστη εκπνευστική πίεση (MEP).^[64] Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι η πλάγια κλίση του κορμού και η κακή ευθυγράμμιση των σπονδύλων μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστικό περιορισμό. Ασκήσεις ενδυνάμωσης του παρετικού άνω άκρου όπως κάμψη γληνοβραχιόνιας άρθρωσης και ενδυνάμωση μυών ωμοπλάτης, χωρίς αντισταθμιστική κίνηση του κορμού, βελτιώνει την θέση του κορμού και την αναπνευστική λειτουργία, την μυϊκή συνέργεια και τον μυϊκό συντονισμό, ενώ παράλληλα μειώνουν την δυσκαμψία και την υπερτονία.^[65]

Αύξηση αντοχής

Η φυσική κατάσταση των ατόμων με ΑΕΕ είναι περιορισμένη^[66] και υπάρχει ανάγκη για καρδιοαναπνευστική άσκηση. Με την κλινική σταθεροποίηση του ασθενούς, μπορεί να ξεκινήσει η ένταξη σε πρόγραμμα για αερόβια άσκηση.^[67] Συνήθως η κλινική σταθεροποίηση προκύπτει στην πρώιμη υποξεία φάση. Επομένως αποτελεί σημαντικό στόχο του φυσικοθεραπευτή, όμως δεν εντάσσεται στο πρόγραμμα αποκατάστασης στην οξεία φάση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση είναι αναμφίβολα αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας του ασθενούς με ΑΕΕ. Η αναπνευστική φυσικοθεραπεία ως μέρος της συνολικής φυσικοθεραπευτικής αποκατάστασης, θα βοηθήσει στην αποφυγή πληθώρας επιπλοκών από το αναπνευστικό σύστημα, προκειμένου να εξασφαλιστούν οι προϋποθέσεις ομαλής αποκατάστασης στο νοσοκομείο, στο κέντρο αποκατάστασης καθώς και σε δεύτερο χρόνο στην οικία του ασθενούς.

Συμπερασματικά, η αναπνευστική φυσικοθεραπεία κατά την περίοδο που ασθενής με ΑΕΕ νοσηλεύεται σε ΜΕΘ ή σε ΜΑΦ θα εξασφαλίσει την υγιέστερη δυνατή πορεία του, απαλλαγμένη από την πληθώρα των επιπλοκών του αναπνευστικού που κερδοκούν σε κάθε βήμα της αποκατάστασης. Ο ασθενής θα έχει

το σύνολο των φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων με όλα τα προαναφερθέντα ευεργετικά αποτελέσματα.

Σύγκρουση συμφερόντων

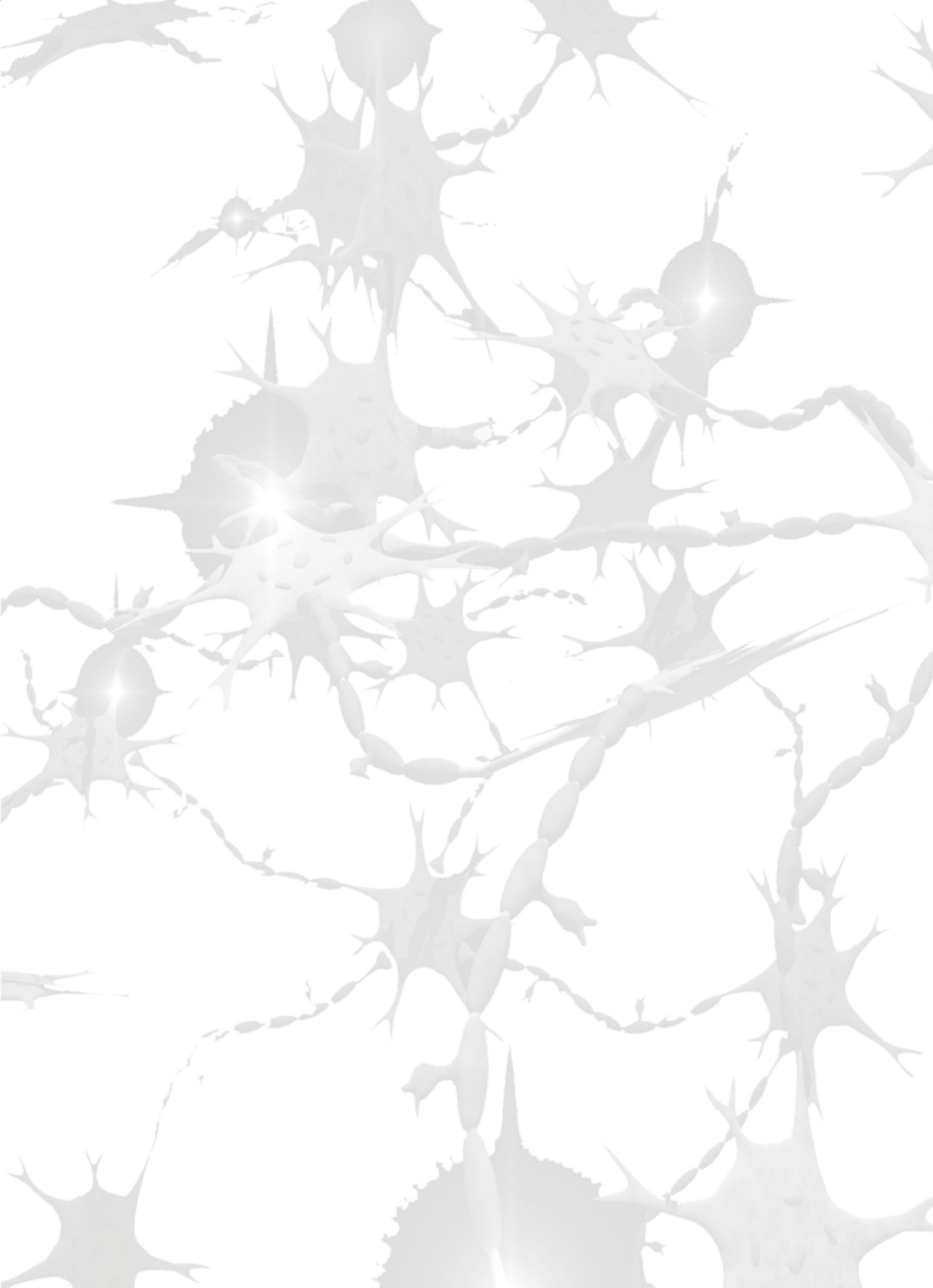
Δεν υπήρξε καμία σύγκρουση συμφερόντων.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Robba C, Battaglini D, Samary CS, et al. Ischaemic stroke-induced distal organ damage: pathophysiology and new therapeutic strategies. *Intensive Care Med Exp*. 2020 Dec 18;8(Suppl 1):23.
- [2] Batra A, Chou SH. Advances in Neurocritical Care of Stroke—Present and Future. *Stroke*. 2024 Oct;55(10):2528-31.
- [3] Khassawneh B, Ibrani A, Yassin A, et al. The outcome of patients with acute stroke requiring intensive care unit admission. *Eur Respir J*. Sep 2019;54 (suppl 63):PA2283.
- [4] Carval T, Garret C, Guillon B, Lascarrou JB, et al. Outcomes of patients admitted to the ICU for acute stroke: a retrospective cohort. *BMC Anesthesiol*. 2022 Jul 25;22(1):235.
- [5] Menezes KK, Nascimento LR, Avelino PR, et al. Efficacy of interventions to improve respiratory function after stroke. *Respir Care*. 2018 Jul;63(7):920-33.
- [6] Wang XL, Ma LJ, Hu XG, et al. Application of the respiratory critical care-sub-critical care-rehabilitation integrated management model in severe stroke associated pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2020 Mar 5;20(1):61.
- [7] Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):105-18.
- [8] Ward K, Rao P, Reilly CC, et al. Poor cough flow in acute stroke patients is associated with reduced functional residual capacity and low cough inspired volume. *BMJ Open Respir Res*. 2017 Oct 26;4(1):e000230.
- [9] Zhang W, Pan H, Zong Y, et al. Respiratory muscle training reduces respiratory complications and improves swallowing function after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022 Jun;103(6):1179-91.
- [10] de Jonge JC, va de Beek D, Lyden P, et al. Temporal profile of pneumonia after stroke. *Stroke*. 53(1):53-60.
- [11] Davis DG, Bears S, Barone JE, et al. Swallowing with a tracheostomy tube in place: does cuff inflation matter? *J Intensive Care Med* 2002;17(3):132-5.
- [12] Ding R, Logemann JA. Swallow physiology in patients with trach cuff inflated or deflated: a retrospective study. *Head Neck*. 2005 Sep;27(9):809-13.
- [13] Howard RS, Rudd AG, Wolfe CD, et al. Pathophysiological and clinical aspects of breathing after stroke. *Postgrad Med J*. 2001 Nov;77(913):700-2.
- [14] Schmutzhard E. Central breathing disturbances. *J Neurol Sci* 2019;405:9-10.
- [15] Barnett HM, Davis AP, Khot SP. Stroke and breathing. *Handb Clin Neurol*. 2022;189:201-22.
- [16] Rochester CL, Mohsenin V. Respiratory complications of stroke. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002 Jun;23(3):248-60.
- [17] Kim M, Lee K, Cho J, et al. Diaphragm thickness and inspiratory muscle functions in chronic stroke patients. *Med Sci Monit*. 2017 Mar 11;23:1247-53.
- [18] de Almeida IC, Clementino AC, Rocha EH, et al. Effects of hemiplegia on pulmonary function and diaphragmatic dome displacement. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011 Sep 15;178(2):196-201.
- [19] Teixeira-Salmela LF, Parreira VF, Britto RR, et al. Respiratory pressures and thoracoabdominal motion in community-dwelling chronic stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Oct;86(10):1974-8.
- [20] Kubo H, Nozoe M, Yamamoto M, et al. Recovery process of respiratory muscle strength in patients following stroke: A Pilot Study. *Phys Ther Res*. 2020 Jul 22;23(2):123-31.
- [21] Arumairaj AJ, Agarwal S, Borkar R, et al. Hemi-diaphragmatic Paralysis Post Stroke Leading to Hypercapnic Respiratory Failure. *Cureus*. 2021 Feb 4;13(2):e13141.
- [22] Safar P, Escarraga LA, Chang F. Upper airway obstruction in the unconscious patient. *J Appl Physiol*. 1959 Sep;14:760-4.
- [23] Zhou C, Wu L, Ni F, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res*. 2014 Jan 1;9(1):101-10.
- [24] Dylla L, Adler DH, Abar B, et al. Prehospital supplemental oxygen for acute stroke—A retrospective analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Nov;38(11):2324-8.
- [25] Tiruvoipati R, Pilcher D, Botha J, et al. Association of hypercapnia and hypercapnic acidosis with clinical outcomes in mechanically ventilated patients with cerebral injury. *JAMA Neurol*. 2018 Jul 1;75(7):818-26.
- [26] Robba C, Bonatti G, Battaglini D, et al. Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: from pathophysiology to clinical practice. *Crit Care*. 2019 Dec 2;23(1):388.
- [27] Battaglini D, Siwicki Gieroba D, Brunetti I, et al. Mechanical ventilation in neurocritical care setting: a clinical approach. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Jul;35(2):207-20.

- [28] Langhorne P, Ramachandra S; Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 23;4(4):CD000197.
- [29] Ungerer MN, Ringleb P, Reuter B, et al. Stroke unit admission is associated with better outcome and lower mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2020 May;27(5):825-32.
- [30] Shi K, Wood K, Shi FD, et al. Stroke-induced immunosuppression and poststroke infection. *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Jan 12;3(1):34-41.
- [31] Sundseth A, Thommessen B, Rínnings OM. Early mobilization after acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Mar;23(3):496-9.
- [32] Ferdinand P, Roffe C. Hypoxia after stroke: a review of experimental and clinical evidence. *Exp Transl Stroke Med*. 2016 Dec 7;8:9.
- [33] Gosselink R, Clerckx B, Robbeets C, et al. Physiotherapy in the intensive care unit. *Neth J Crit Care*. 2011;15(2):66-75.
- [34] Bevers MB, Kimberly WT. Critical care management of acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017 Jun;19(6):41.
- [35] Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013 Jun;41(6):1543-54.
- [36] Chaboyer W, Gass E, Foster M. Patterns of chest physiotherapy in Australian intensive care units. *J Crit Care*. 2004 Sep;19(3):145-51.
- [37] Tomar GS, Singh GP, Bithal P, et al. Comparison of effects of manual and mechanical airway clearance techniques on intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury on a ventilator: randomized, crossover trial. *Phys Ther*. 2019 Apr 1;99(4):388-95.
- [38] CliftonSmith T, Rowley J. Breathing pattern disorders and physiotherapy: inspiration for our profession. *Phys Ther Rev*. 2011;16(1):75-86.
- [39] Lemes DA, Zin WA, Guimaraes FS. Hyperinflation using pressure support ventilation improves secretion clearance and respiratory mechanics in ventilated patients with pulmonary infection: a randomised crossover trial. *Aust J Physiother*. 2009;55(4):249-54.
- [40] Waseem HW, Lasi FF, Valecha J, et al. Effectiveness of chest physiotherapy in cerebrovascular accident patients with aspiration pneumonia. *J Mod Rehabil* 2021;15(1):47-52.
- [41] Grossmann I, Rodriguez K, Soni M, et al. Stroke and pneumonia: mechanisms, risk factors, management, and prevention. *Cureus*. 2021 Nov 26;13(11):e19912.
- [42] Belli S, Prince I, Savio G, et al. Airway clearance techniques: the right choice for the right patient. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 4;8:544826.
- [43] Winck JC, LeBlanc C, Soto JL, et al. The value of cough peak flow measurements in the assessment of extubation or decannulation readiness. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2015 Mar-Apr;21(2):94-8.
- [44] Lista-Paz A, Kuisma R, Canosa JLS, et al. Pulmonary function in patients with chronic stroke compared with a control group of healthy people matched by age and sex. *Physiother Theory Pract*. 2023 May;39(5):918-26.
- [45] Park SJ. Effects of inspiratory muscles training plus rib cage mobilization on chest expansion, inspiratory accessory muscles activity and pulmonary function in stroke patients. *Appl Sci* 2020;10(15):5178.
- [46] Rattes C, Campos SL, Morais C, et al. Respiratory muscles stretching acutely increases expansion in hemiparetic chest wall. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018 Aug;254:16-22.
- [47] Song GB, Park EC. Effects of chest resistance exercise and chest expansion exercise on stroke patients' respiratory function and trunk control ability. *J Phys Ther Sci*. 2015 Jun;27(6):1655-8.
- [48] Hidaka Y, Han CE, Wolf SL, et al. Use it and improve it or lose it: interactions between arm function and use in humans post-stroke. *PLoS Comput Biol*. 2012 Feb;8(2):e1002343.
- [49] Bissett B, Leditschke IA, Green M, et al. Inspiratory muscle training for intensive care patients: A multidisciplinary practical guide for clinicians. *Aust Crit Care*. 2019 May;32(3):249-55.
- [50] Schellekens WJ, van Hees HW, Doorduyn J, et al. Strategies to optimize respiratory muscle function in ICU patients. *Crit Care*. 2016 Apr 19;20(1):103.
- [51] Pozuelo-Carrascosa DP, Carmona-Torres JM, Laredo-Aguilera JA, et al. Effectiveness of respiratory muscle training for pulmonary function and walking ability in patients with stroke: a systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 24;17(15):5356.
- [52] Wu F, Liu Y, Ye G, et al. Respiratory muscle training improves strength and decreases the risk of respiratory complications in stroke survivors: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020 Nov;101(11):1991-2001.
- [53] Aydoğan Arslan S, Uğurlu K, Sakizli Erdal E, et al. Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle strength, trunk control, balance and functional capacity in stroke patients: a singleblinded randomized controlled study. *Top Stroke Rehabil*. 2022 Jan;29(1):40-8.
- [54] Menezes KK, Nascimento LR, Ada L, et al. Respiratory muscle training increases respiratory muscle strength and reduces respiratory com-

- plications after stroke: a systematic review. *J Physiother*. 2016 Jul;62(3):138-44.
- [55] Yoo HJ, Pyun SB. Efficacy of bedside respiratory muscle training in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018 Oct;97(10):691-697.
- [56] Jung JH, Shim JM, Kwon HY, et al. Effects of abdominal stimulation during inspiratory muscle training on respiratory function of chronic stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2014 Jan;26(1):73-6.
- [57] Joo S, Shin D, Song C. The effects of game-based breathing exercise on pulmonary function in stroke patients: a preliminary study. *Med Sci Monit*. 2015 Jun 22;21:1806-11.
- [58] Brown R, Sugarman H, Burstin A. Use of the nintendo wii fit for the treatment of balance problems in an elderly patient with stroke: A case report. *Int J Rehabil Res* 2009;32:S109-S110.
- [59] Slupska L, Halski T, Żytkiewicz M, et al. Proprioceptive neuromuscular facilitation for accessory respiratory muscles training in patients after ischemic stroke. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1160:81-91.
- [60] Bernhardt J, English C, Johnson L, et al. Early mobilization after stroke: early adoption but limited evidence. *Stroke*. 2015 Apr;46(4):1141-6.
- [61] Kelley RE, Vibulsresth S, Bell L, et al. Evaluation of kinetic therapy in the prevention of complications of prolonged bed rest secondary to stroke. *Stroke*. 1987 May-Jun;18(3):638-42.
- [62] Naccarato M, Chiodo Grandi F, Dennis M, et al. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;2010(8):CD001922.
- [63] Carr EK, Kenney FD. Positioning of the stroke patient: a review of the literature. *Int J Nurs Stud*. 1992 Nov;29(4):355-69.
- [64] Lee YH, Cho YH. The effects of trunk stability exercise using stabilizing reversal and rhythmic stabilization techniques of PNF on trunk strength and respiratory ability in the elderly after stroke. *PNF & Mov* 2021;19(1):105-13.
- [65] Kim DH, Jang SH. Effects of an upper-limb exercise program for improving muscular strength and range of movement on respiratory function of stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2016 Oct;28(10):2785-88.
- [66] McDonald O, Elizabeth G. The timecourse of post-stroke fatigue: A systematic review of longitudinal cohort studies. *Health Sci Rev* 2023;100095.
- [67] MacKay-Lyons M, Billinger SA, Eng JJ, et al. Aerobic exercise recommendations to optimize best practices in care after stroke: AEROBICS 2019 update. *Phys Ther*. 2020 Jan 23;100(1):149-56.



δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2024

- ❖ 26-28 Σεπτεμβρίου 2024: University of Ioannina, Summer School: The limbic structures of the brain: From bench to bedside, *Ioannina*
- ❖ 26-29 Σεπτεμβρίου 2024: 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, *Θεσσαλονίκη*
- ❖ 2-4 Οκτωβρίου 2024: 27th Conference of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, *Andalucia, Spain*
- ❖ 21-24 Νοεμβρίου 2024: 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, *Αθήνα*
- ❖ 29 Νοεμβρίου-1 Δεκεμβρίου 2024: 13ο Χειμερινό Κλινικό Φροντιστήριο στις Κινητικές Διαταραχές, *Πήλιο*
- ❖ 12-15 Δεκεμβρίου 2024: 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας, *Θεσσαλονίκη*
- ❖ 22-24 Μαΐου 2025: 51ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, *Αθήνα*
- ❖ 29 Μαΐου-1 Ιουνίου 2025: 36ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, *Θεσσαλονίκη*

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

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

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

.....
.....

ΤΟΠΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.: FAX:

ΚΙΝΗΤΟ:

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

e-mail:



Lined writing area consisting of 20 horizontal lines on a light blue background.

Lined writing area consisting of multiple horizontal lines on a light blue background.

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.

Υψη 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 εικόνων 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)