

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. Ελληούλη
Κ. Κυθιντήρας
Τ. Ντόσκας

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος, Γ. Παρασκευάς, Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιάτης
Γ. Δερετζή
Ι. Ελληούλη
Τ. Ντόσκας

Γ. Ρούντολφ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Βίκη Δεναξά
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, Χαμόμυθο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lyhnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 - 3106

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 33, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2024

Περιεχόμενα

ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ 5

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (EDITORIAL BOARD) 6

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

▲ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΑΛΤΣΧΑΙΜΕΡ: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αγγελική Μαθιούδη, Ευφροσύνη Κουτσουράκη

18

▲ ΑΙΣΘΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Νικόλαος Καλλιθιάς, Χρήστος Μόσχοβος, Ελένη Μπακόλα, Σταυρούλα Σαθάκου, Στέλλα Φανουράκη, Πηνελόπη Βησιτινού, Γεώργιος Τσιβγούλης, Μαριάννα Παπαδοπούλου

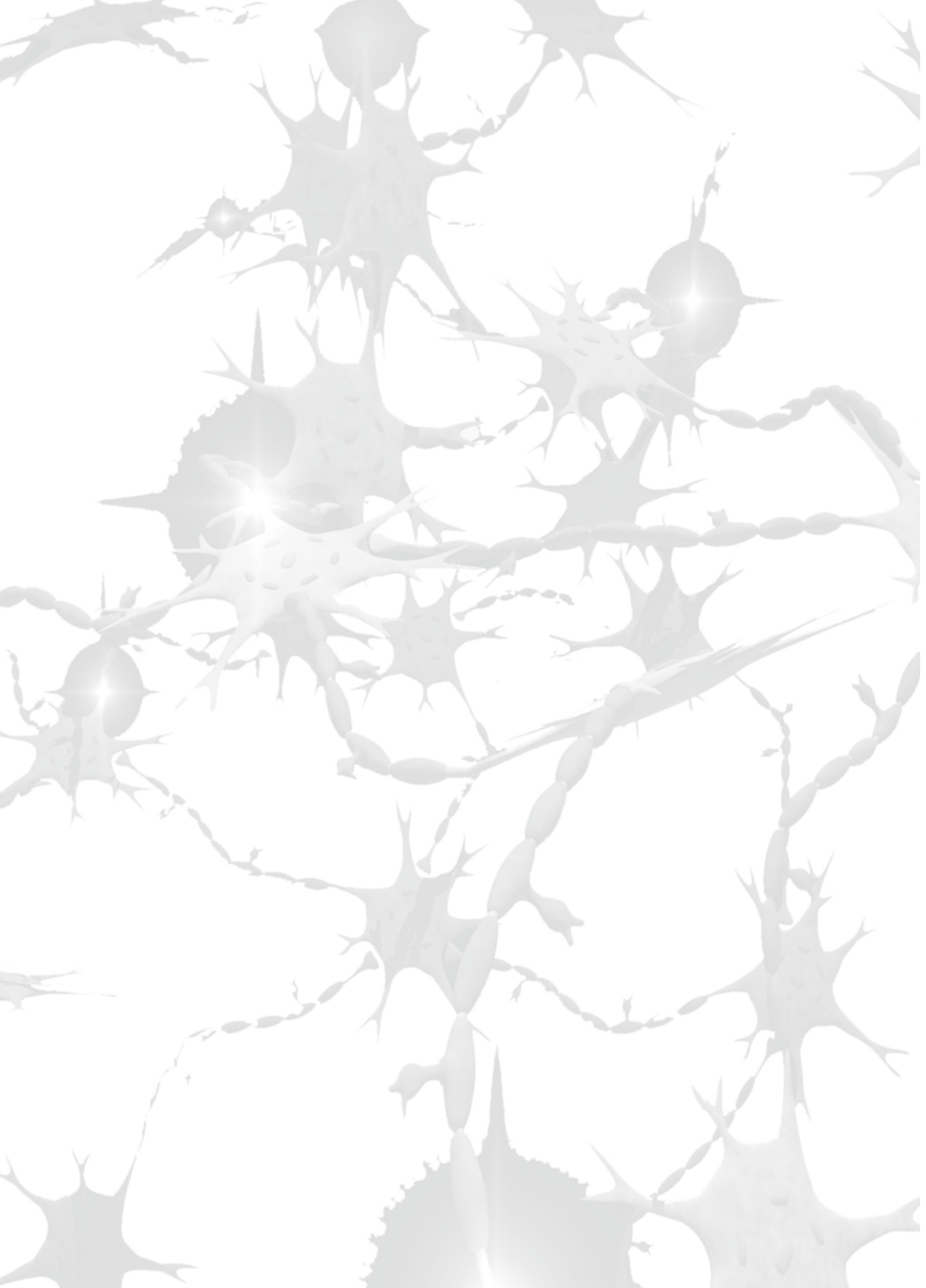
31

▲ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗΣ ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ιωάννα Προβατά, Ευφροσύνη Κουτσουράκη

44

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ 59



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 33:6 November - December 2024

Contents

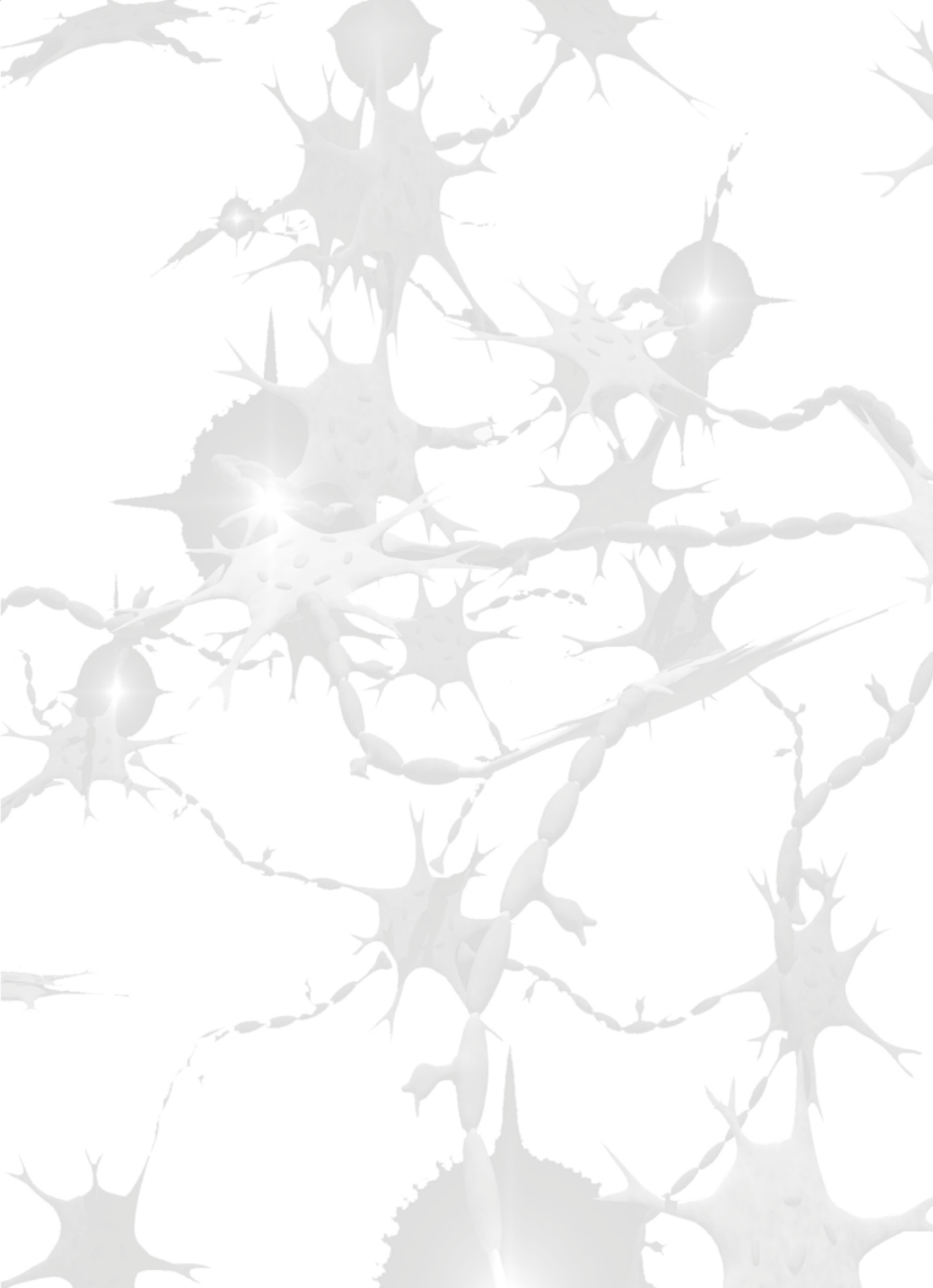
EDITORIAL 5

EDITORIAL BOARD 6

REVIEWS

- ▲ THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN ALZHEIMER'S DISEASE: A REVIEW
Angeliki Mathioudi, Effrosyni Koutsouraki 18
- ▲ SENSORY INVOLVEMENT IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: NEUROPHYSIOLOGICAL EVALUATION
Nikolaos Kallias, Christos Moschovos, Eleni Bakola, Stavroula Salakou, Stella Fanouraki, Pinelopi Vlotinou, Georgios Tsivgoulis, Marianna Papadopoulou 31
- ▲ PERSONALISED INTERVENTION FOR PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS: THE EXPERIENCE OF SUPPORTIVE PSYCHOTHERAPY
Ioanna Provata, Effrosyni Koutsouraki 44

NEWS 59



Dear colleagues,

As we approach the end of 2024, we are looking forward to the continuation of the impressive development of new therapeutic approaches for various neurological diseases, from vascular to hereditary and autoimmune diseases. This progress goes hand in hand with a better knowledge of the underlying pathogenetic and pathophysiological mechanisms. The more we understand the diseases, the more targeted and thus more effectively we can treat the patients.

This issue contains three articles, two of which are in English. In the first article, Mathioudi and Koutsouraki present literature data on the role of oxidative stress in the brain in normal aging and Alzheimer's disease. The authors describe the cellular reactions leading to the production of mitochondrial reactive oxygen species (ROS), which could modify the DNA epigenetically, representing the pivotal pathogenetic mechanism of Alzheimer's. These findings justify the development of several innovative drugs for dementia aiming to reduce oxidative damage. The authors conclude that, while the results of the efforts remain to be seen in clinical trials, a balanced diet rich in antioxidants and physical exercise is advised to delay neurodegeneration.

In the second article, Kallias et al, review several studies on the neurophysiological evaluation of sensory and autonomic function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a disease traditionally classified as motor neuronopathy. The abnormalities of somatosensory evoked potentials could be attributed to the hyperexcitability of sensory, along with the motor, cortex and the additional involvement of brain areas for cognitive function. Interestingly, the findings of sensory conduction studies, confirmed by those of nerve biopsy, pointed to dorsal root ganglia as a targeted element in ALS pathology. The results of sympathetic skin responses and heart rate variability testing allow for various speculations regarding the degeneration of autonomic fibers and their nuclei.

The third article is a research study by Provata and Koutsouraki which aimed to evaluate the effect of personalized supportive psychotherapy in patients suffering from multiple sclerosis (MS). Psychotherapeutic intervention proceeded in stages starting with active listening of the patient, and it was conducted initially in person and later through online sessions. Individualized approach of psychotherapy as part of the holistic care of MS patients allowed more effective adaptation to chronic illness. Moreover, psychotherapy could have a protective role against MS targeting the improvement of the combined emotional, social, and physical well-being.

This issue of *Archives of Clinical Neurology* sheds light on some aspects and how these are linked to possible future interventions in three main neurological diseases: Alzheimer's, ALS, and MS. This reminds us that Neurology remains one of the most dynamic field in Medicine.

Elisabeth Chroni
Professor of Neurology, University of Patras

Συντακτική Ομάδα (Editorial Board)

Διευθυντές Σύνταξης

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

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης

- Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
 Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
 Τ. Ντόσκας (Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα)
 Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Συντακτική Επιτροπή:

Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

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

Αγγειακά Εγκεφαλικά Νοσήματα

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

25. Β. Λιούτας (Harvard University, Boston, USA)
26. Π. Μήτσιας (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. Μπονάκας (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. Πολυχρονόπουλος (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)
9. Αικ. Τερζούδη (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

Κεφαλαλγία

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

Ιστορία της Νευρολογίας

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

Επεμβατική Νευρολογία

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

Κινητικές Διαταραχές

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

Νευρογενετική

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

Νευροανοσολογία

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

16. Γ. Χατζηγεωργίου (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

Νευροεντατική

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

Εκπαίδευση στη Νευρολογία

1. Θ. Αβραμίδης (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα)
2. Κ. Βαδικόλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
3. Π. Βαρελίας (Albany Medical College, Albany, USA)
4. Κ. Βουμβουράκης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
5. Ν. Γρηγοριάδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
7. Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
8. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
9. Κ. 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. Δελιάτολης (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. Κόλλης (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. Μπονάκης (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. Skarneas 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. Syngelakis 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

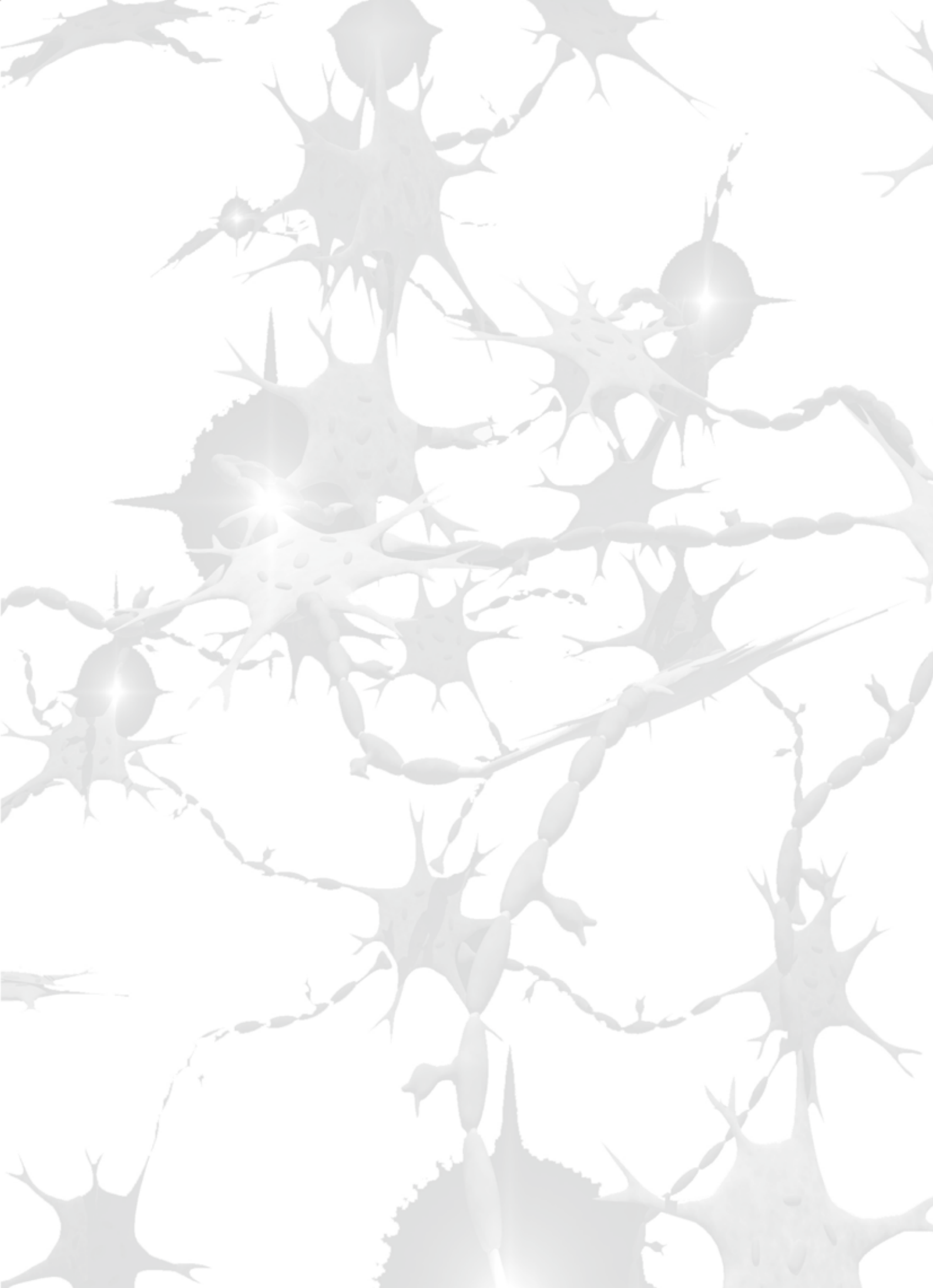
1. Paladini A (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

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»

ενημέρωση

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΑΛΤΣΧΑΙΜΕΡ: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αγγελική Μαθιούδη¹, Ευφροσύνη Κουτσουράκη²

¹ Ιατρικό Τμήμα Σχολής Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Α.Π.Θ.), Θεσσαλονίκη

² Α' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στο οξειδωτικό στρες και αυτό οδηγεί, με την πρόοδο της ηλικίας, σε εκτεταμένες βλάβες από τη δημιουργία τοξικών προϊόντων όπως τοξικά επίπεδα μετάλλων, βλάβη του DNA και ελλείμματα στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών. Στη νόσο του Αλτσχάιμερ (AD) ανιχνεύονται στον εγκέφαλο υψηλές ποσότητες ενεργών ειδών οξυγόνου και βιοδραστικών μετάλλων όπως ο χαλκός, ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος και το μαγνήσιο, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν στη συσσώρευση β-αμυλοειδούς στις πλάκες και πρωτεΐνης ταυ στα νευροϊνιδιακά τοιλήγια.

Ο σκοπός της εργασίας είναι να παρουσιάσουμε πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με το ρόλο του οξειδωτικού στρες στην εξέλιξη της γήρανσης και της νόσου Αλτσχάιμερ, ξεκινώντας με την παραγωγή των αντιδραστικών ειδών του οξυγόνου ως υποπροϊόντα της μιτοχονδριακής αναπνοής.

Το οξειδωτικό στρες παίζει βασικό ρόλο στην AD κυρίως μέσω της παραγωγής των ελευθέρων ριζών που παράγονται από τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια ως υποπροϊόν της αναπνοής οδηγώντας σε βλάβη του DNA, κυρίως του μιτοχονδριακού, που υπερβαίνει κατά πολύ τη βλάβη στον ηλικιωμένο εγκέφαλο. Η δυσλειτουργική επιδιόρθωση του DNA συμβάλλει περαιτέρω στην εξέλιξη της νόσου. Το οξειδωτικό στρες μπορεί επιπλέον να προκαλέσει επιγενετικές τροποποιήσεις.

Οι συνδυασμοί αντιοξειδωτικών θεραπειών, δίνοντας προσοχή στη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας αφού κάποιες φορές περιγράφονται και αρνητικά αποτελέσματα, διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά, ο υγιεινός τρόπος ζωής, και η σωματική άσκηση πρέπει να εφαρμόζονται με προσεκτικό τρόπο ώστε να αποβούν ωφέλιμα.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: οξειδωτικό στρες, γήρανση, νόσος Αλτσχάιμερ, μιτοχόνδρια, ελεύθερες ρίζες

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN ALZHEIMER'S DISEASE: A REVIEW

Angeliki Mathioudi¹, Effrosyni Koutsouraki²

¹ School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University, Thessaloniki, Greece

² First Department of Neurology, Aristotle University, AHEPA General University Hospital, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

The brain is particularly susceptible to oxidative stress, and this leads to widespread damage from the generation of toxic products associated with aging such as toxic metal levels, DNA damage, and deficits in protein metabolism. In Alzheimer's disease (AD) high amounts of reactive oxygen species and bioactive metals such as copper, iron, zinc, and magnesium are detected in the brain, which can lead to the accumulation of β-amyloid in plaques and tau protein in neurofibrillary tangles.

The purpose of this paper is to provide a **review** of the literature on the role of oxidative stress in the progression of aging and Alzheimer's disease, starting with the production of reactive oxygen species as byproducts of mitochondrial respiration.

Oxidative stress plays a key role in Alzheimer's disease mainly through the production of free radicals produced by dysfunctional mitochondria as a by-product of respiration, leading to DNA damage, mainly mitochondrial, that far exceeds the damage in the aged brain. Dysfunctional DNA repair further contributes to disease progression. Oxidative stress can additionally induce epigenetic modifications. Antioxidant treatments affect cognition in both aging and Alzheimer's disease.

Combinations of antioxidant treatments with caution to dosage and duration of treatment since negative effects are sometimes described, a diet rich in antioxidants, a healthy lifestyle, and physical exercise must be applied carefully to be beneficial.

KEYWORDS: oxidative stress, aging, Alzheimer's disease, mitochondria, free radicals

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ (ABBREVIATIONS)

5hmC: 5-υδροξυμεθυλοκυτοσίνη
 5mC: 5-μεθυλοκυτοσίνη
 AD: νόσος Αλτσχάιμερ
 AEBP1: πρωτεΐνη δέσμωσης- ενισχυτής λιποκυττάρων 1
 AOPP: προϊόντα προηγμένης πρωτεϊνικής οξειδωσής
 BDNF: νευροτρόφος παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο
 CRM: μίμηση θερμιδικού περιορισμού
 CSF: εγκεφαλονωτιαίο υγρό
 DRP1: σχετιζόμενη με τη δυναμίνη πρωτεΐνη 1
 DSBs: θραύσματα διπλού κλώνου
 GPX: υπεροξειδάση γλυταθειόνης
 GR: αναγωγή γλυταθειόνης
 GSSG: δισουλφίδιο γλυταθειόνης
 IEG: άμεσο πρώιμο γονίδιο
 MCI: ήπια γνωστική διαταραχή
 MnSOD: υπεροξειδική δισμουτάση του Μαγγανίου
 NACN: ακετυλο-Ι-κυστεΐνη
 NMN: μονονουκλεοτίδιο νικοτιναμίδιου
 NQO1NAD(P)H: κινίνη οξειδοαναγωγή 1
 Nrf2: πυρηνικός παράγοντας ερυθροειδούς 2
 PCSK1/2: κονβερτάση πρωτεΐνης 1 και 2
 PKC: καταλυτικές υπομονάδες πρωτεϊνικής κινάσης
 ROS: αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου
 SAMP8: επιταχυνόμενη γήρανση 8
 SIRT: σιρτουΐνη
 SOD: υπεροξειδική δισμουτάση
 SSBs: θραύσματα μονού κλώνου
 STZ: στρεπτοζοτοκίνη
 mCAT: μιτοχονδριακή καταλάση
 mtDNA: μιτοχονδριακό DNA
 p-AMPK: μονοφωσφορική πρωτεϊνική κινάση φωσφο-αδενοσίνης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Αλτσχάιμερ (AD) αποτελεί την πιο συχνή νευροεκφυλιστική ασθένεια, είναι συχνότερη στις γυναίκες και ο επιπολασμός της αυξάνεται με την ηλικία. Στο ηλικιακό φάσμα 65-69, αφορά περίπου το 10% του πληθυσμού και σε άνω των 85 σχεδόν το 33%. Στη χώρα μας, εκτιμάται ότι υπάρχουν πάνω από 150.000 άτομα που παρουσιάζουν κάποια μορφή άνοιας και η AD αποτελεί τουλάχιστον το 60% αυτών.

Οι ελεύθερες ρίζες και το οξειδωτικό στρες εμπλέκονται σε μεγάλο βαθμό στη διαδικασία γήρανσης, καθώς και σε ασθένειες που σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία, όπως η νόσος Αλτσχάιμερ.^[1-3] Καθώς ο πληθυσμός συνεχίζει να γηράσκει, οι ασθενείς με AD θα αυξάνονται, καθιστώντας κρίσιμη την ανακάλυψη αποτελεσματικών θεραπειών για το οξειδωτικό στρες. Οι ελεύθερες ρίζες επηρεάζουν περισσότερο το κεντρικό νευρικό σύστημα, το οποίο καταναλώνει το 20% του οξυγόνου του σώματος και του οποίου οι νευρώνες είναι μη διαιρούμενα κύτταρα, εύηλα στο

οξειδωτικά στρες.^[4] Επιπλέον, τα μιτοχόνδρια στους προσυναπτικούς νευρώνες εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα ασβεστίου, επιταχύνοντας τη συναπτική οξειδωτική βλάβη.^[3] Η ευαισθησία του εγκεφάλου στο οξειδωτικό στρες οδηγεί σε αύξηση των οξειδωτικών βιοδεικτών με την ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των τοξικών επιπέδων των μετάλλων, της βλάβης του DNA και των ελλειμμάτων στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών.^[5] Ο εγκέφαλος AD χαρακτηρίζεται από περίσσεια αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και βιοδραστικών μετάλλων όπως ο χαλκός, ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος και το μαγνήσιο, τα οποία μπορούν να προωθήσουν τη συσσώρευση του β-αμυλοειδούς σε πλάκες και της πρωτεΐνης ταυ στα νευροϊνιδιακά τοιχώρια.^[6-8]

ΣΚΟΠΟΣ

Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζουμε πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα σε πειραματικά μοντέλα και ανθρώπους σχετικά με το ρόλο του οξειδωτικού στρες στην εξέλιξη της γήρανσης και της AD, ξεκινώντας με την παραγωγή ROS ως υποπροϊόντα της μιτοχονδριακής αναπνοής. Στη συνέχεια παρουσιάζουμε τις επιδράσεις των οξειδωτικών στρεσογόνων παραγόντων στο DNA μέσω τόσο άμεσων όσο και επιγενετικών μηχανισμών. Τέλος, εξετάζουμε τις τρέχουσες θεραπευτικές αγωγές για το οξειδωτικό στρες (αντιοξειδωτικά, μιμητικά θερμιδικού περιορισμού και σωματική δραστηριότητα) και την ικανότητά τους να μειώνουν το οξειδωτικό στρες τόσο στον ηλικιωμένο εγκέφαλο όσο και στον εγκέφαλο που παρουσιάζει νευροεκφύλιση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ***Το οξειδωτικό στρες ως υποπροϊόν της μιτοχονδριακής αναπνοής***

Τα μιτοχόνδρια είναι η κύρια πηγή του νευρωνικού οξειδωτικού στρες, καθώς οι περισσότερες ελεύθερες ρίζες παράγονται ως υποπροϊόντα της οξειδωτικής φωσφορύλιωσης. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου είναι ένα υποπροϊόν της μιτοχονδριακής αναπνοής που παράγεται από οξυγόνο όταν υπάρχει περίσσεια τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) και όταν η μεταφορά ηλεκτρονίων μειώνεται.^[9] Η δισμουτάση του υπεροξειδίου μπορεί στη συνέχεια να μετατρέψει το οξυγόνο σε υπεροξείδιο του υδρογόνου, το οποίο διασπάται περαιτέρω σε ρίζες υδροξυλίου και ανιόντα από την αντίδραση Fenton.^[10] Οι μιτοχονδριακές ROS μπορούν να οδηγήσουν σε οξειδοαναγωγική ανισορροπία, νευροτοξικότητα, γονιδιωματική αστάθεια, προφλεγμονώδη μεταγραφή γονιδίων και απελευθέρωση κυτοκινών, όπως IL-1, IL-6 και TNFα. Σε έναν θετικό κύκλο ανάδρασης, τα είδη ROS μπορούν να βλάψουν και να αδρανοποιήσουν τμήματα της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, οδηγώντας στην περαιτέρω μείωση των ηλεκτρονίων του οξυγόνου στο υπεροξείδιο.^[11] Οι

μιτοχονδριακές ROS είναι ιδιαίτερα επιβλαβείς για το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA), το οποίο δεν προστατεύεται από ιστόνες και μεταλλάσσεται σε υψηλότερο ρυθμό. Η συχνή βλάβη στο mtDNA βλάπτει σοβαρά τη λειτουργία των νευρώνων, καθιστώντας κρίσιμη την αφαίρεση των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων μέσω μιτοφαγίας.^[12] Η μιτοφαγία είναι η καταστροφή των μιτοχονδρίων λόγω σημάτων όπως η πείνα ή το οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει μιτοφαγία μειώνοντας το δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης, αλλά μπορεί επίσης να ελαττώσει τη μιτοφαγία αλληλεπιδρώντας με τους ρυθμιστές της. Η παρκίνη (PARK), ένας βασικός ρυθμιστής μιτοφαγίας που εμπλέκεται στη νόσο του Parkinson, μπορεί να είναι S νιτροζυλιωμένη από ROS, αναστέλλοντάς την και εμποδίζοντας την απομάκρυνση των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων. Ο κεντρικός ρόλος των μιτοχονδρίων στην παραγωγή ROS έχει οδηγήσει σε μια θεωρία της γήρανσης που συνδυάζει τις ROS, τη βλάβη του DNA και τις μιτοχονδριακές βλάβες.^[13] Η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι η βλάβη του DNA ενεργοποιεί τις κινάσες και την PARK, οι οποίες καταστρέφουν τα επίπεδα δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης (NAD+), το οποίο αποτελεί συμπράγοντα για πολλούς μεταβολικές οδούς και δότη στην παραγωγή ATP. Η μείωση του NAD+ αυξάνει την ανάγκη για κατανάλωση οξυγόνου και παραγωγή ATP, προκαλώντας σύζευξη των μιτοχονδρίων σε μια προσπάθεια κάλυψης υψηλών ενεργειακών απαιτήσεων. Η μιτοχονδριακή σύζευξη αυξάνει το δυναμικό της μεμβράνης, μειώνει τη μιτοφαγία και αυξάνει τις ελεύθερες ρίζες, προκαλώντας περαιτέρω βλάβη στο DNA.^[13] Η στενή σχέση μεταξύ επιβλαβών ROS και μιτοχονδρίων οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα μιτοχόνδρια διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη γήρανση και τις σχετιζόμενες με την ηλικία νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

Μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες και αύξηση δυσλειτουργίας στον ηλικιωμένο εγκέφαλο

Στην υγιή γήρανση, υπάρχουν σημαντικά ελλείμματα στον μιτοχονδριακό μεταβολισμό, συγκεκριμένα μειώνεται η παραγωγή της υπομονάδας α της μιτοχονδριακής συνθετάσης F1 ATP, η οποία συνδέει την οξειδωτική φωσφορυλίωση με τη σύνθεση ATP. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή ATP, αυξημένη παραγωγή ROS και αυξημένη οξείδωση DNA, πρωτεϊνών και λιπιδίων.^[14] Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία οδηγεί όχι μόνο σε βλάβη του mtDNA αλλά και σε βλάβη του πυρηνικού DNA, ιδιαίτερα στην περιοχή του προαγωγέα (promoter) των γονιδίων που ρυθμίζονται από την ηλικία και εμπλέκονται στην συναπτική μεταφορά, τη συναπτική πλαστικότητα και τη λειτουργία των μιτοχονδρίων. Η αντιοξειδωτική υπερέκφραση έχει δοκιμαστεί ως πιθανό μέσο μετριασμού των επιβλαβών επιπτώσεων της ηλικίας, αλλά έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική στην παράταση της διάρκειας ζωής. Ωστόσο η υπεροξειδική δισμουτάση

(SOD) στις μύγες, η οποία εγγενώς υπερέκφραζεται, έχει τη δυνατότητα παράτασης της διάρκειας της ζωής.^[15] Στο ποντίκι, η υπερέκφραση της μιτοχονδριακής καταλάσης (mCAT) επεκτείνει σημαντικά τη διάρκεια ζωής του και παρέχει πρόσθετα οφέλη, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής μείωσης της οξείδωσης, της διατήρησης της σηματοδότησης της ινσουλίνης και της καθυστέρησης στην εμφάνιση παθολογίας στην καρδιά και καταρράκτη στον οφθαλμό.^[16] Η βλάβη του DNA μειώθηκε ομοίως σε ποντίκια mCAT, τόσο στους γηράσκοντες σκελετικούς μύες όσο και στο mtDNA από πνεύμονες εκτεθειμένους στον αμianto.^[17] Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα ποντίκια mCAT μπορεί να αποτρέψουν τη βλάβη του DNA σε διάφορους τύπους ιστών και στο πυρηνικό καθώς και στο μιτοχονδριακό DNA. Στοχευμένη αύξηση της μιτοχονδριακής καταλάσης μετριάζει αποτελεσματικά το οξειδωτικό στρες, υποδεικνύοντας τον κρίσιμο ρόλο των μιτοχονδρίων στη ρύθμιση των ROS με την πρόοδο της ηλικίας.

Το μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες ως κεντρική αιτία της νόσου Alzheimer (AD)

Τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια εμπλέκονται στην παθογένεια της AD, καθώς ένας από τους πρώτους δείκτες της AD είναι η αυξημένη οξείδωση του mtDNA. Στην πραγματικότητα, η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων μπορεί να είναι ένα από τα πρώτα γεγονότα στην παθογένεια της σποραδικής, όψιμης έναρξης AD. Η υπόθεση του μιτοχονδριακού καταρράκτη δηλώνει ότι η απώλεια της μιτοχονδριακής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία επηρεάζει την έκφραση και την επεξεργασία της προ-αμυλοειδικής πρωτεΐνης (APP), παράγοντας ολιγομερή β-αμυλοειδούς που συσσωρεύονται σε πλάκες στη νόσο του Alzheimer.^[18,19] Η υδρόφοβη περιοχή 25-35 του β-αμυλοειδούς οδηγεί σε νευρωνική τοξικότητα και παράγει αντιδραστικά είδη οξυγόνου.^[20] Αργότερα διαπιστώθηκε ότι η επώαση νευρώνων με 1-42 ολιγομερή β-αμυλοειδούς οδηγεί σε υπεροξείδωση των λιπιδίων με την δέσμευση της πρωτεΐνης με την 4-υδροξυ-2-trans-εννενάλη (HNE). Η υδρόφοβη φύση του β-αμυλοειδούς του επιτρέπει να βρίσκεται στη λιπιδική διπλοστιβάδα και ο ομοιοπολικός δεσμός του HNE με νευρωνικές πρωτεΐνες οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο.^[21,22] Το επαγόμενο από β-αμυλοειδές HNE μειώνει περαιτέρω τους μεταφορείς γλυκόζης και γλουταμινικού, το μιτοχονδριακό διαμεμβρανικό δυναμικό και τη δραστηριότητα της ATPάσης νατρίου-καλίου.^[23] Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από το β-αμυλοειδές είναι πιθανό να οφείλεται στα σύμπλοκα που σχηματίζει με οξειδοαναγωγικά ενεργά μέταλλα. Ο χαλκός, ο ψευδάργυρος και ο σίδηρος συνδέονται με το β-αμυλοειδές, προωθώντας τη συσσώρευση του σε πλάκες. Από αυτά τα μέταλλα, ο χαλκός σχηματίζει τον πιο σταθερό δεσμό και αυτό το σύμπλοκο έχει αποδειχθεί ότι παράγει υπεροξειδίου του υδρογόνου.^[24] Το οξειδωτικό στρες που προκαλεί-

ται από σύμπλοκα μετάλλου-αμυλοειδούς οδηγεί σε τοξικότητα, προάγει την αποπόλωση της μεμβράνης και μειώνει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων.

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στον εγκέφαλο AD επιδεινώνεται περαιτέρω από τον μειωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, την παραγωγή ινσουλίνης και τη μιτοφαγία. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στον εγκέφαλο μειώνεται πριν από την εμφάνιση της AD σε ασθενείς με ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI), που συχνά αποτελεί προκλινικό στάδιο της νόσου.^[8] Ο εγκέφαλος AD επιπλέον χαρακτηρίζεται από μια θετική ρύθμιση του μεταγραφικού καταστολέα AEBP1 (πρωτεΐνη δέσμευσης ενισχυτή λιποκυττάρων 1), η οποία μειώνει τα ένζυμα παραγωγής ινσουλίνης PCSK1 και PCSK2 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin - προπρωτεϊνική μετατρέπαση 1 και 2). Η μείωση της ρύθμισης του υποδοχέα ινσουλίνης MET προκαλεί περαιτέρω αντίσταση στην ινσουλίνη, οδηγώντας σε μιτοχονδριακή και συναπτική δυσλειτουργία, καθώς και γνωστικές διαταραχές.^[25] Η δυναμική της μιτοφαγίας είναι επίσης μειωμένη στην AD, καθώς η μιτοχονδριακή πρωτεΐνη σχάσης DRP1 (σχετιζόμενη με τη δυναμίνη πρωτεΐνη 1) είναι S-νιτροζυλιωμένη και υπερενεργοποιείται από τα υψηλά επίπεδα β-αμυλοειδούς, οδηγώντας σε υπερβολική μιτοχονδριακή διάσπαση και συναπτική βλάβη.^[26] Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι βλαβερές συνέπειες της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας μπορούν να μετριαστούν, οδηγώντας σε επιβράδυνση της πορείας της AD. Η υπερέκφραση του ρυθμιστή μιτοφαγίας parkin σε ποντίκια 3xTg μείωσε τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς και κατέστρεψε τα μιτοχόνδρια ενώ αποκατέστησε τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών.^[27] Σε ινοβλάστες τυχαίων ασθενών με AD, η υπερέκφραση του PARK2 ήταν σε θέση να αντιστρέψει τις βλάβες της μιτοφαγίας αυξάνοντας τα αυτοφαγικά κενότοπια, τη μιτοχονδριακή στόχευση και τη μιτοχονδριακή ανακύκλωση.^[28] Έτσι, η στόχευση των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων μπορεί να είναι μια αποτελεσματική μέθοδος μείωσης του οξειδωτικού στρες σε μοντέλα AD.

Τύποι βλάβης του DNA

Ένας βασικός δείκτης οξειδωτικού στρες είναι η βλάβη του DNA, η οποία οδηγεί σε απουρινικές και απυριμιδικές θέσεις DNA, οξειδωμένες πουρίνες και πυριμιδίνες και θραύσματα DNA. Αυτά τα θραύσματα DNA είναι είτε θραύσματα μονού κλώνου (SSB) είτε θραύσματα διπλού κλώνου (DSB), με τα DSB να είναι τα πιο τοξικά από τα δύο. Τα SSB προκαλούνται από τη διάσπαση του σκελετού των φωσφορικών σακχάρων του DNA μετά από οξείδωση ROS, ενώ τα DSB είναι μεγαλύτερης διάρκειας και μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στη μεταγραφή των γονιδιακών υποκινητών κοντά σε θέσεις θραύσης.^[11] Η ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA καθορίζεται από τα επίπεδα του NAD⁺. Ενώ τα υψηλότερα επίπεδα NAD⁺ σχετίζονται με αυξημένη επιδιόρθωση του DNA, τα χα-

μηλότερα επίπεδα είναι ενδεικτικά της συσσώρευσης ROS. Το NAD⁺ ενεργοποιεί τη σιρτουΐνη 1 (SIRT1), που μειώνει το οξειδωτικό στρες και την επακόλουθη βλάβη του DNA καθώς επάγει την αυτοφαγία, τη μιτοφαγία και την προστατευτική μεθυλίωση ιστόνης.^[29] Τα ενδιάμεσα NAD⁺ όπως το μονονουκλεοτίδιο του νικοτιναμιδίου (NMN), βρέθηκαν επίσης να αυξάνουν τη δραστηριότητα του SIRT1, αυξάνοντας με τη σειρά τους τα επίπεδα NAD⁺ και δισμουτάση του υπεροξειδίου συνδεδεμένη με μαγγάνιο (MnSOD).^[30] Το πυρηνικό DNA των νευρώνων είναι γενικά πιο ευάλωτο σε βλάβες από το DNA άλλων τύπων κυττάρων αλλά το μιτοχονδριακό DNA είναι ακόμη πιο ευάλωτο λόγω της άμεσης σχέσης του με την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων και της έλλειψης προστατευτικών ιστόνων.^[5]

Οι επιδράσεις των δίκλωνων θραυσμάτων DNA

Τα θραύσματα διπλού κλώνου είναι η πιο συχνά μετρούμενη μορφή βλάβης του DNA λόγω της τοξικότητάς τους και των μεταγραφικών αλλαγών που προκαλούν στους υποκινητές γονιδίων.^[11] Η φωσφορυλίωση του H2AX (γH2AX) είναι το πρώτο βήμα στη διαδικασία επισκευής DSB και ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης DSB. Το H3K9me3 οδηγεί σε γνωστική εξασθένηση που σχετίζεται με την ηλικία, καταστέλλει τον νευροτρόφο παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF), συναρμολογεί το σύμπλεγμα επιδιόρθωσης DSB και μειώνει τη βλάβη του DNA.^[31] Οι φαινομενικά αντιφατικοί ρόλοι του H3K9me3 οδήγησαν τους ερευνητές να υποθέσουν ότι η παραγωγή του H3K9me3 και η επακόλουθη γνωστική εξασθένηση μπορεί να είναι ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός της αυξημένης βλάβης του DNA που συμβαίνει με την ηλικία. Παρά την τοξικότητα των DSBs, αυτά είναι απαραίτητα για την έκφραση άμεσων πρώιμων γονιδίων, γονιδίων που παρουσιάζουν ταχεία και παροδική έκφραση απουσία πρωτεϊνικής σύνθεσης de novo. Η νευρωνική διέγερση μπορεί επίσης να οδηγήσει σε DSBs, ιδιαίτερα στις περιοχές του υποκινητή των άμεσων πρώιμων γονιδίων (IEGs).^[32] Ο σχηματισμός DSB σε περιοχές υποκινητών IEG επαρκεί για να προκαλέσει την έκφρασή τους ακόμη και σε απουσία εξωτερικού ερεθίσματος.^[33] Η σχετιζόμενη με την επιδιόρθωση του DNA πρωτεΐνη Gadd45y βρέθηκε ότι ρυθμίζει την έκφραση των IEGs Arc, cFOS, Npas4 και Cyr61 στον προμεταιχμιακό προμετωπιαίο φλοιό.^[34] Συμπερασματικά, ερευνητικά στοιχεία δείχνουν ότι ο εξαρτώμενος από τη δραστηριότητα σχηματισμός DSBs και η επισκευή τους εμπλέκεται στην έκφραση άμεσων πρώιμων γονιδίων των νευρώνων.

Η γνωστική δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα βλάβης του DNA στον ηλικιωμένο εγκέφαλο

Η βλάβη του DNA είναι αυξημένη τόσο σε υγιείς ηλικιωμένους όσο και σε εγκεφάλους με νόσο Alzheimer. Ορισμένοι θεωρούν ότι η μη επιδιορθωμένη

βλάβη του DNA είναι μια βασική αιτία της διαδικασίας γήρανσης.^[13] Σε μια σημαντική εργασία από τους Lu et al.^[14] διαπιστώθηκε ότι οι υποκινητές πολίων γονιδίων που σχετίζονται με τη λειτουργία του εγκεφαλικού φλοιού μειώνονται με την ηλικία, ξεκινώντας μετά την ηλικία των 40 ετών και φτάνοντας στα μέγιστα επίπεδα μετά την ηλικία των 70 ετών. Αυτά τα απορρυθμισμένα γονίδια εμπλέκονται κυρίως στη συναπτική πλαστικότητα, τη μεταφορά των κυστιδίων και τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, υποδεικνύοντας ότι η βλάβη του DNA βλάπτει άμεσα τη νευρωνική και συναπτική υγεία. Η γήρανση του εγκεφάλου οδηγεί επίσης σε αυξημένη έκφραση γονιδίων που μπορούν να αντισταθμίσουν τα ελλείμματα που σχετίζονται με την ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που εμπλέκονται στην αναδιπλοποίηση πρωτεϊνών (πρωτεΐνη θερμικού σοκ 70 και άληφα κρυσταλλίνη), στην αντιοξειδωτική άμυνα (υπεροξειδάση γλουταθειόνης μη σεληνίου, παραοξονάση και σεληνοπρωτεΐνη P) και στην ομοίωση ιόντων μετάλλων. Η αυξημένη έκφραση των ενζύμων επιδιόρθωσης τύπου εκτομής βάσης 8-οξογουανίνης DNA γλυκοζυλίωσης και ουρακίλης DNA γλυκοζυλίωσης είναι ενδεικτική τόσο νευροπροστατευτικών αλληλαγών στη γονιδιακή έκφραση όσο και αυξημένης βλάβης του DNA ενός κλώνου. Ο Lu εξέτασε περαιτέρω εάν οι υποκινητές των γονιδίων έχουν επηρεάσει την επιδιόρθωση του DNA. Τα πλάσμιδια αναφοράς υποκινητή υπέστησαν βλάβη *in vitro* με H₂O₂ και μεταγγίστηκαν σε κύτταρα SH-SY5Y. Μετά από βλάβη με το H₂O₂, τα κύτταρα με υποκινητές γονιδίων που είχαν κατασταλεί λόγω γήρανσης είχαν πολύ χαμηλότερα ποσοστά ενεργοποίησης από τα κύτταρα υποκινητών γονιδίων σταθερής ηλικίας. Αυτό δείχνει ότι τα γονίδια που καταστέλλονται από την ηλικία μειώνουν την επιδιόρθωση τύπου εκτομής βάσης, με αποτέλεσμα την αύξηση των θραυσμάτων DNA.^[14] Αυξημένα θραύσματα DNA έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ηλικιωμένα πυραμιδικά και κοκκιοειδή κύτταρα του ιππόκαμπου καθώς και σε παρεγκεφαλιδικά κοκκιώδη κύτταρα, αλλά όχι σε παρεγκεφαλιδικά κύτταρα Purkinje.^[35] Ενώ η βλάβη του DNA είναι αυξημένη με την ηλικία στο πυρηνικό DNA, είναι 10 φορές υψηλότερη στο μιτοχονδριακό DNA από άτομα ηλικίας 42 ετών και άνω και 15 φορές υψηλότερη σε άτομα άνω των 70 ετών.^[5] Η αύξηση των θραυσμάτων DNA λόγω ηλικίας βλάπτει την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στη συναπτική πλαστικότητα, τη μάθηση και τη μνήμη, αλλά κατά κύριο λόγο επηρεάζει το μιτοχονδριακό DNA που εμπλέκεται στο μεταβολισμό, την ενέργεια και την επιβίωση των νευρώνων.

Η επιδιόρθωση του DNA στη νόσο του Alzheimer

Η AD οδηγεί σε αύξηση των μονόκλωνων και δι-κλώνων θραυσμάτων DNA, γεγονός που υποδηλώνει ότι η δυσλειτουργική επιδιόρθωση του DNA μπορεί να είναι η βασική αιτία της AD. Όπως και με τη φυσιολογική γήρανση, στην AD υπάρχουν ελλείμματα στην

οδό επιδιόρθωσης τύπου εκτομής βάσης.^[33] Η οδός αποκατάστασης της βλάβης του DNA επηρεάζεται επιπλέον από τη μειωμένη πρόσληψη του 53BP1 από τα DSBs και τη μείωση των επιπέδων των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης PKcs (καταλυτικές υπομονάδες πρωτεϊνικής κινάσης) και των σύνθετων πρωτεϊνών MRN. Τα επίπεδα γH2AX είναι αυξημένα στους νευρώνες και τα αστροκύτταρα των ασθενών με ήπια γνωστική διαταραχή (MCI) και AD, σε σύγκριση με τους ηλικιακά αντίστοιχους μάρτυρες.^[11] Ομοίως, οι εγκέφαλοι των ποντικών hAPP εμφανίζουν περισσότερα DSBs από ό,τι τα φυσιολογικά ποντίκια που δεν έχουν εξερευνηθεί το περιβάλλον καθώς η διάρκεια της αύξησης στα DSBs είναι μεγαλύτερη μετά την εξερεύνηση. Σε αυτή τη μελέτη, τα DSBs παράγονται από τον φυσιολογικό εγκέφαλο, αλλά η παραγωγή τους αυξάνεται λόγω της συσσώρευσης β-αμυλοειδούς.^[32] Οι ερευνητές έχουν προηγουμένως διαπιστώσει ότι τα υψηλά επίπεδα νιτροτυροσίνης και βλάβης του DNA προηγούνται του σχηματισμού νευροϊνιδιακών τοιλιπίων στον φλοιό των εγκεφάλων AD, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βλάβη του DNA συμβαίνει νωρίς στην εξέλιξη της νόσου.^[36] Μαζί με τα υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες και βλάβης του DNA, η AD χαρακτηρίζεται επίσης από ελλείψεις στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό από ασθενείς με AD παρουσιάζει αύξηση του 8-OHdG στο DNA, ενός δείκτη οξειδωτικής βλάβης, καθώς και μείωση του ελεύθερου 8-OHdG, ενός προϊόντος επιδιόρθωσης του DNA. Ομοίως, τα ποντίκια 3xTg που διασταυρώθηκαν με ποντίκια που ήταν ανεπαρκή στην PolB (πολυμεράση επιδιόρθωσης εκτομής βάσης) είχαν περισσότερα γνωστικά ελλείμματα, απώλειες συνάψεων και νευρωνικό θάνατο.^[37] Συνολικά, αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA είναι μειωμένοι καθώς το οξειδωτικό στρες είναι αυξημένο στην AD. Η σοβαρότητα της βλάβης του DNA στον εγκέφαλο AD ξεπερνά κατά πολύ εκείνη του υγιούς ηλικιωμένου εγκεφάλου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βλάβη του DNA και η εξασθένηση των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου.

Επιγενετικές τροποποιήσεις λόγω οξειδωτικού στρες

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το οξειδωτικό στρες προκαλεί επιγενετικές τροποποιήσεις στην χρωματίνη. Αυτές οι τροποποιήσεις μπορεί να διευκολύνουν τη νευροεκφύλιση.^[38] Το οξειδωτικό στρες μπορεί να μειώσει άμεσα τη μεθυλίωση του DNA οξειδώνοντας το, αυξάνοντας την υδροξυμεθυλίωση με μεσολάβηση TET και παρεμβαίνοντας στη δέσμευση των μεθυλοτρανσφερασών του DNA που παράγουν τον δότη μεθυλίου S-αδενοσυλμεθειονίνη.^[39] Οι ROS μπορούν επίσης να προκαλέσουν αλλοιώσεις στο DNA μέσω υδροξυλίωσης των πυριμιδινών και της 5-μεθυλοκυτοσίνης (5mC) επηρεάζοντας τα επιγενε-

τικά σήματα της 5-υδροξυμεθυλοκυτοσίνης (5hmC).^[40] Το οξειδωτικό στρες μεταβάλλει τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, οι οποίες αλληλίζουν τη δομή της χρωματίνης, τη γονιδιακή έκφραση, τη γονιδιακή σταθερότητα και την αντιγραφή. Αυτές οι επιδράσεις είναι συχνά έμμεσες, καθώς οι ROS μειώνουν την αποτελεσματικότητα του μεταβολισμού, ελλοιώνοντας τα επίπεδα μεταβολιτών όπως το ακετυλο-CoA, το Fe, το NAD⁺ και το κετογλυουταρικό που είναι απαραίτητα για τα ένζυμα τα υπεύθυνα για τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις. Το H₂O₂, το πιο κοινό μέσο επαγωγής ROS in vitro, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα H3K9me₃, H3K4me₃ και H3K27me₃ ενώ μειώνει τα H3K9ac και H4K8ac στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα. Η επώαση του με ασκορβικό εμπόδιζε αυτή την αύξηση, αποδεικνύοντας ότι τα αντιοξειδωτικά μπορούν να αποτρέψουν τις επιγενετικές αλλαγές που προκαλούνται από ROS. Οι επιδράσεις της οξειδωτικής ήταν παροδικές και δεν παρέμειναν μετά την έκπλυση του H₂O₂.^[41] Στα νευρωνικά κύτταρα SH-SY5Y, το H₂O₂ αύξησε τις ακετυλοτρανσφεράσες ιστόνης και μείωσε τις αποακετυλάσες ιστόνης, καθώς και την υπομεθυλίωση των APP και BACE1. Το H₂O₂ προκάλεσε ενεργοποίηση των υποκινητών των γονιδίων APP και BACE1, οδηγώντας σε υπερπαραγωγή του β-αμυλοειδούς.^[42] Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το οξειδωτικό στρες δημιουργεί παροδικές επιγενετικές τροποποιήσεις οι οποίες, μεταξύ των εκτεταμένων επιπτώσεών τους, μπορούν να επιταχύνουν την συσσώρευση του β-αμυλοειδούς.

Η ενεργοποιημένη μεθυλίωση του H3K9 εξαιτίας του οξειδωτικού στρες

Ερευνητές που μελέτησαν την επιγενετική της γήρανσης, βρήκαν ότι το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σημαντικότατο ρόλο. Έδειξαν ότι τουλάχιστον ένας συγκεκριμένος κατασταλτικός επιγενετικός δείκτης, το H3K9me₃, αυξάνεται με την ηλικία στον ιππόκαμπο. Μείωσε το H3K9me₃ αναστέλλοντας το κύριο καταλυτικό ένζυμό του, το SUV39H1, με έναν ειδικό αναστολέα (ETP69) και διαπιστώσανε ότι αυτό βελτίωσε τη μνήμη εντοπισμού αντικειμένων, αύξησε τη συναπτική πυκνότητα και τα επίπεδα BDNF σε ηλικιωμένα ποντίκια. Η ερευνητική ομάδα του Vaquero έδειξε ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να είναι μια αιτία έμμεσης αύξησης του H3K9me₃, ενεργοποιώντας το SIRT1 το οποίο κανονικά προστατεύει από το οξειδωτικό στρες αυξάνοντας τη μιτοφαγία και την αυτοφαγία.^[43] Το SIRT1 σταθεροποιεί το SUV39H1 και η ρύθμιση του SIRT1 οδηγεί με τη σειρά της σε ρύθμιση του SUV39H1 και του προϊόντος του, H3K9me₃. Αυτό υποδηλώνει ότι η αύξηση του H3K9me₃ μπορεί στην πραγματικότητα να οφείλεται σε μια προστατευτική ρύθμιση του SIRT1 που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες. Μια πρόσφατη εργασία διαπίστωσε ότι η αναστολή της μεθυλοτρανσφεράσης ιστόνης G9a είναι εξίσου προστατευτική σε ποντίκια AD. Ο αναστολέας G9a

UNC0642 βελτίωσε τη μνήμη αντικειμένων και τοποθεσιών, μείωσε τις πλάκες του β-αμυλοειδούς και τα επίπεδα 5-mc και αύξησε τα επίπεδα αντιοξειδωτικών σε ποντίκια 5XFAD.^[44] Σε αντίθεση με το SUV39H1, το G9a δεν αποτελεί ειδικό καταλύτη της μεθυλιωμένης μορφής του H3K9, αλλά μπορεί να παράγει μονο-δι-ή τρι-μεθυλιωμένο H3K9. Άλλες μελέτες που χρησιμοποιούν τον αναστολέα UNC0642 έχουν οδηγήσει σε μείωση τόσο του δι- όσο και του τρι-μεθυλιωμένου H3K9, άρα η πηγή των επιδράσεων του αναστολέα δεν μπορεί να αναλυθεί.^[45] Συνολητικά, υπάρχουν ερευνητικές ενδείξεις ότι η μεθυλίωση του H3K9 μπορεί να ενεργοποιηθεί από το οξειδωτικό στρες και ότι η αναστολή αυτής της μεθυλίωσης μπορεί να αποτρέψει τη γνωστική γήρανση και να μειώσει την παθολογία της νόσου Alzheimer. Ωστόσο, παραμένουν πολλή ερωτήματα σχετικά με τους διαφορετικούς ρόλους των μεθυλιωμένων ιστόνων και πώς το οξειδωτικό στρες ρυθμίζει την έκφρασή τους.

Θεραπείες οξειδωτικού στρες για τη γήρανση και τη νόσο Alzheimer

Αντιοξειδωτική αγωγή

Ίσως η πιο πειστική απόδειξη ότι το οξειδωτικό στρες είναι το κλειδί για τη γήρανση του εγκεφάλου και την AD είναι η πληθώρα θεραπειών που στοχεύουν στο οξειδωτικό στρες των νευρώνων (Πίνακας 1). Το πιο συνηθισμένο μέσο μείωσης του οξειδωτικού στρες είναι η αντιοξειδωτική θεραπεία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν αποτελεσματική στη μείωση των νευρωνικών βλαβών που σχετίζονται με την ηλικία και τη νευροεκφύλιση. Ο συνδυασμός βιταμινών C και E (ασκορβικό οξύ και -τοκοφερόλη) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων στα νευρωνικά κύτταρα.^[46] Όταν αρουραίοι Wistar ηλικίας 24 μηνών τρέφονταν με N ακετυλο-Ι-κυστεΐνη (NAC), η οποία αυξάνει τα επίπεδα γλυουταθειόνης στον εγκέφαλο, υπήρξε μείωση των ROS και των δεικτών φλεγμονής όπως ο TNFα, η IL-1β και η IL-6, καθώς και μια προστατευτική ρύθμιση προς τα πάνω στο SIRT1.^[47] Ένας μήνας καθημερινών ενέσεων NAC και άλφα-λιποϊκού οξέος βελτίωσε επίσης την απόδοση των ποντικών SAMP8 (επιτάχυνση γήρανσης 8) σε εργασίες μάθησης και μνήμης. Ερευνητές έχουν αποδείξει ότι τα αντιοξειδωτικά είναι αποτελεσματικά στη βελτίωση των γνωστικών διεργασιών. Διαπιστώσανε ότι η συμπλήρωση της διατροφής με αντιοξειδωτικά και μιτοχονδριακούς συμπράγοντες (βιταμίνες E και C, L-καρνιτίνη, άλφα λιποϊκό οξύ και 1% κόκκοι φρούτων και λαχανικών) βελτίωσε την απόδοση των ηλικιωμένων μπιγκλι σε ένα έργο διάκρισης μεγέθους και ασπρόμαυρου χρώματος.^[48] Στους ανθρώπους, η κατανάλωση βιταμίνης E από τρόφιμα και συμπληρώματα διατροφής συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό γνωστικής εξασθένησης σε μια μεγάλης κλίμακας διαχρονική μελέτη, αν και η

κατανάλωση βιταμίνης C και καρνιτίνης δεν αποδείχθηκε ότι βοηθάει.^[49] Αν και η αποτελεσματικότητα των διαφόρων αντιοξειδωτικών ποικίλλει μεταξύ των μοντέλων, παραμένουν ένα ισχυρό εργαλείο για τη μείωση του οξειδωτικού στρες και τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας στον ηλικιωμένο εγκέφαλο.

Η επιτυχία των αντιοξειδωτικών στη μείωση της γνωστικής γήρανσης έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον για τις δυνατότητές τους ως θεραπείες στην AD, αν και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είναι αντικρουόμενα. Η βιταμίνη E και τα μιτοχονδριακά στοχευμένα αντιοξειδωτικά όπως το mitoQ και το ss31 μείωσαν το οξειδωτικό στρες σε καλλιηγημένους νευρώνες και εμπόδισαν την τοξικότητα του β-αμυλοειδούς.

^[50] Η συσχέτιση μεταξύ αντιοξειδωτικών και AD σε κλινικές μελέτες είναι λιγότερο σαφής. Ενώ τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης E στο πλάσμα του αίματος συσχετίζονται γενικά με χαμηλότερο κίνδυνο AD, η μελέτη Conselice διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός της άνοιας ήταν υψηλότερος σε εκείνους με υψηλότερες συγκεντρώσεις τοκοφερόλης.^[51] Σε μια άλλη μελέτη, η συμπλήρωση της διατροφής με βιταμίνη E, βιταμίνη C και άλφα-λιποϊκό οξύ συσχετίστηκε με μείωση των βαθμολογιών στην εξέταση Mini-Mental State και δεν είχε επιδράσεις στα επίπεδα του β-αμυλοειδούς ή της tau στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.^[51] Η μελέτη PREADVICE διαπίστωσε ότι ούτε η βιταμίνη E ούτε το σελήνιο εμπόδισαν τη συχνότητα εμφάνισης AD όταν λαμβάνονται καθημερινά για 7-12 χρόνια ενώ η μελέτη TEAM AD διαπίστωσε ότι η καθημερινή άλφα τοκοφερόλη επιβράδυνε τη λειτουργική έκπτωση σε ασθενείς με AD.^[52] Μια άλλη κλινική δοκιμή με 100 ασθενείς με AD διαπίστωσε ότι 8 μήνες κατανάλωσης ενός ποτού πολυφαινόλης μείωσαν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, αλλά δεν είχαν άλλα αποτελέσματα.^[53] Τα μικτά αποτελέσματα των κλινικών μελετών με βάση τα αντιοξειδωτικά μπορεί να οφείλονται σε διακυμάνσεις στη δόση, το χρονοδιάγραμμα, τους συνδυασμούς αντιοξειδωτικών, τους στόχους και τη διατροφή. Οι περισσότερες μελέτες με βιταμίνη E, για παράδειγμα, χρησιμοποιούν πολύ περισσότερο από 400 IU / ημέρα, το οποίο μπορεί να είναι τοξικό. Η θεραπεία με αντιοξειδωτικά θα πρέπει να ξεκινήσει πολύ πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων AD για να είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να καταναλώνεται σε συνδυασμό με βιταμίνη C ή υδατοδιαλυτούς δέκτες ηλεκτρονίων για την αποτελεσματική απομάκρυνση των ROS.^[54] Οι περισσότερες αντιοξειδωτικές θεραπείες είναι συστηματικές και έχουν κακή ειδικότητα στόχου για νευρικούς οξειδωτικούς στρεσογόνους παράγοντες. Επίσης, όταν η διατροφή δεν παρακολουθείται, η αντιοξειδωτική θεραπεία δεν επαρκεί για να εξουδετερώσει τις επιδράσεις των φλεγμονωδών και πλούσιων σε οξειδωτικά τροφών. Η κατανάλωση αντιοξειδωτικών μέσω της τροφής αυξάνει την απορρόφησή τους και τη φυσιολογική αποτελεσματικότητά τους, υποδεικνύοντας ότι μια πλούσια σε αντιοξει-

δωτικά διατροφή μπορεί να διαχειριστεί καλύτερα το οξειδωτικό στρες από ότι τα συμπληρώματα.^[55] Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η πρόσληψη φλαβονολών με τη μορφή χόρτων, φρούτων, φασολιών και τσαγιού μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου του Alzheimer, υποστηρίζοντας το αυξημένο θεραπευτικό δυναμικό της διατροφής έναντι των συμπληρωμάτων.^[56] Προς το παρόν, τα αντιοξειδωτικά από μόνα τους δεν αποτελούν χρήσιμη θεραπεία για την AD, αλλά μια πλούσια σε αντιοξειδωτικά διατροφή μπορεί να μετριάσει αποτελεσματικότερα τις βλάβες που προκαλούνται από τις ROS.

Θερμιδικός περιορισμός και μιμητές

Ο θερμιδικός περιορισμός είναι ένα άλλο μέσο μείωσης του οξειδωτικού στρες που έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει την υγεία των νευρώνων και μπορεί να προστατεύσει από τη νευροεκφύλιση. Ο θερμιδικός περιορισμός είναι ένα αξιόπιστο μέσο αύξησης της διάρκειας ζωής, μείωσης των επιπέδων ROS και διέγερσης της όρμησης (hormesis), δηλαδή των υπο-τοξικών επιπέδων των οξειδωτικών στρεσογόνων παραγόντων που προστατεύουν από πιο σοβαρούς στρεσογόνους παράγοντες.^[57] Οι καταστάσεις όρμησης είναι συνήθως παρούσες στον υγιή εγκέφαλο και οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή αντιοξειδωτικών, ενζύμων επιδιόρθωσης DNA και αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών.^[58] Η υποθανατηφόρα δόση του υπεροξειδίου έχει ακόμη αποδειχθεί ότι ενισχύει τη νευρωνική πλαστικότητα αυξάνοντας τη μακροπρόθεσμη ενίσχυση στην περιοχή CA1 του ιπποκάμπου και διεγείροντας την ανάπτυξη των νευρώνων. Τα χαμηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες που προκαλούνται από θερμιδικό περιορισμό ενεργοποιούν επίσης τον παράγοντα μεταγραφής nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), ο οποίος ενεργοποιεί τα προστατευτικά ένζυμα όπως η οξυγενάση αίματος και η NAD(P)H-κινόνη οξειδοαναγωγή 1 (NQO1).^[59] Αυτά τα ένζυμα επιτρέπουν στους νευρώνες να εξουδετερώνουν πιο σοβαρούς οξειδωτικούς στρεσογόνους παράγοντες μειώνοντας τις ελεύθερες ρίζες (NQO1) και σχηματίζοντας κυτταροπροστατευτική χοληρυθρίνη (οξυγενάση αίματος 1).^[60] Ο θερμιδικός περιορισμός αυξάνει περαιτέρω τα επίπεδα BDNF, τα οποία έχουν συσχετιστεί στο παρελθόν με τη μείωση των ROS σε πειραματικά μοντέλα.^[61-63] Ωστόσο, ο μακροχρόνιος θερμιδικός περιορισμός είναι δύσκολο να εφαρμοστεί στον άνθρωπο και οι λίγες διαθέσιμες κλινικές μελέτες είναι αναγκαστικά περιορισμένες σε διάρκεια και έκταση περιορισμού της τροφής.^[64] Οι μιμητές θερμιδικού περιορισμού (CRMs), όπως η ρεσβερατρόλη, προσφέρουν παρόμοια οφέλη χωρίς να μειώνουν την πρόσληψη τροφής. Τα CRM ορίζονται ως συνθετικές ή φυσικές ενώσεις που μιμούνται τις μεταβολικές, ορμονικές και φυσιολογικές επιδράσεις του θερμιδικού περιορισμού. Για παράδειγμα, η φυσική CRM, ένα φλαβονοειδές που ενεργοποιεί το SIRT1, μείωσε τα οξειδωτικά, αύξησε τα αντιοξειδωτικά, μεί-

ωσε την εκπόλωση της μιτοχονδριακής μεμβράνης και μείωσε τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο στον γηράσκοντα εγκέφαλο αρουραίων.^[65] Η ρεσβερατρόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει το οξειδωτικό στρες τόσο σε καλλιέργειες νευρώνων όσο και στον ιππόκαμπο ποντικού. Ένας περιορισμός της ρεσβερατρόλης είναι ότι δεν είναι άμεσα βιοδιαθέσιμη. Το ανάλογο ρεσβερατρόλης rinostillbene μεθυλιώνεται για να γίνει πιο διαλυτό και ομοίως μειώνει τις ROS σε νευρωνικά μοντέλα.^[66] Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι ο θερμιδικός περιορισμός και τα CRM μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά το νευρωνικό οξειδωτικό στρες.

Αν και οι επιδράσεις του θερμιδικού περιορισμού στη γνωστική εξασθένηση που σχετίζεται με την ηλικία δεν έχουν διερευνηθεί διεξοδικά, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ο θερμιδικός περιορισμός μπορεί να μειώσει τη νευροεκφύλιση στην AD. In vitro, 20μM ρεσβερατρόλης σε κύτταρα SH-SY5Y μείωσαν την παραγωγή ROS, PS1, SIRT1, p53 και caspase 3, καθώς και τα επίπεδα του β-αμυλοειδούς που παράγει APP και BACE.^[67] Ο διατροφικός περιορισμός μείωσε επίσης την εναπόθεση β-αμυλοειδούς σε διαγονιδιακά ποντίκια APP. Ο θερμιδικός περιορισμός έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της AD σε αρκετές κλινικές δοκιμές. Σε μια πιο πρόσφατη δοκιμή, η σκόπιμη απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ηλικιωμένους ασθενείς με MCI συσχετίστηκε με γνωστική βελτίωση. Αυτή η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη στους νεότερους ηλικιωμένους και στους φορείς APOE4.^[68] Σε μια μελέτη του CRM ρεσβερατρόλη, 500-1000mg ημερησίως για 52 εβδομάδες χορηγήθηκε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια AD. Η θεραπεία μείωσε τη γνωστική εξασθένηση σύμφωνα με την κλίμακα Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale (ADCS-ADL), αλλά οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση του όγκου του εγκεφάλου, ιδιαίτερα στους φορείς APOE4. Η θεραπεία μείωσε περαιτέρω τη νευροφλεγμονή μειώνοντας το MMP-9, το οποίο ρυθμίζει τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, αλλά αύξησε άλλους φλεγμονώδεις δείκτες όπως τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα μακροφάγα. Ενώ τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά, η αυξημένη φλεγμονή μπορεί να είναι μια ευεργετική προσαρμοστική ανοσοαπόκριση και η μείωση του όγκου του εγκεφάλου δεν σχετίζεται με τη γνωστική λειτουργία.^[69] Και στις δύο μελέτες, οι αλληλαγές στους οξειδωτικούς στρεσογόνους παράγοντες και τους μεταγενέστερους παράγοντες τους δεν ποσοτικοποιούνται, καθιστώντας ασαφή τον ρόλο της οξειδωτικής οδού στις παρατηρούμενες γνωστικές βελτιώσεις.^[58] Περαιτέρω κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν θερμιδικό περιορισμό θα πρέπει να μετρήσουν τον τρόπο με τον οποίο οι δείκτες οξειδωτικού στρες αλληλάζουν σε ασθενείς με AD για να εξηγήσουν δυναμικά αντικρουόμενες αλληλαγές στη φλεγμονή, τη νευροεκφύλιση και τη γνωστική λειτουργία (Πίνακας 1).

Σωματική δραστηριότητα

Η σωματική δραστηριότητα είναι ένα αποδεδειγμένο μέσο βελτίωσης της μάθησης και της μνήμης αυξάνοντας τα επίπεδα BDNF.^[61,62] Παρόμοια με τον θερμιδικό περιορισμό, η άσκηση προάγει την όρμηση και την επαγωγή Nrf2, καθώς προστατεύει από οξειδωτική βλάβη μέσω μιας οδού με μεσολάβση BDNF ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τις ελεύθερες ρίζες.^[59] Το BDNF που προκαλείται από άσκηση ενεργοποιεί το CREB, το οποίο ενεργοποιεί στη συνέχεια το APE1, που εμπλέκεται στην οδό επιδιόρθωσης τύπου εκτομής βάσης. Μέσω του αυξημένου BDNF, η σωματική δραστηριότητα προστατεύει τους νευρώνες από οξειδωτική βλάβη του DNA ενισχύοντας την επιδιόρθωση του DNA.^[64] Ταυτόχρονα, οι σκελετικοί μύες παράγουν ελεύθερες ρίζες για την προώθηση της απόκρισης στην άσκηση, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης του PGC1α, που εμπλέκεται στην αύξηση του BDNF. Η άσκηση αντοχής αυξάνει επίσης την ποσότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων στους καρδιακούς και σκελετικούς μύες.^[70] Η σωματική δραστηριότητα βοηθάει έτσι τον εγκέφαλο να αντισταθμίσει τις ROS που προκαλούνται από την άσκηση παράγοντας πρόσθετους νευροπροστατευτικούς παράγοντες.

Η διάρκεια ενός προγράμματος άσκησης είναι ο καθοριστικός παράγοντας για την αποτελεσματικότητά του ως θεραπεία του οξειδωτικού στρες. Ενώ η βραχυπρόθεσμη άσκηση τείνει να αυξάνει τις ROS, η μακροχρόνια άσκηση αυξάνει τα αντιοξειδωτικά ένζυμα, μειώνοντας το συνολικό οξειδωτικό στρες. Όταν θηλυκοί αρουραίοι Wistar ηλικίας 12 μηνών ασκήθηκαν για 15 εβδομάδες σε διάδρομο μέτριας έντασης, τα επίπεδα ROS στον ιππόκαμπο μειώθηκαν, ενώ τα επίπεδα PGC1α, μονοφωσφορικής φωσφοαδενοσίνης πρωτεϊνικής κινάσης (p-AMPK), SOD1, SOD2 και υπεροξειδάσης γλυουταθειόνης (GPX) αυξήθηκαν.^[71] Σε μια κλινική μελέτη, η μακροχρόνια άσκηση μείωσε τα πρωτεϊνικά προϊόντα προχωρημένης οξειδωσίας (AOPP) στο αίμα ηλικιωμένων ενηλίκων που συμμετείχαν σε αερόβια άσκηση 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες.^[72] Η άσκηση έχει αποδειχθεί ακόμη ότι επιταχύνει την επιδιόρθωση του DNA. Μια πρόσφατη μελέτη ασκούμενων και μη ασκούμενων ανδρών διαπίστωσε ότι ενώ όλοι οι συμμετέχοντες είχαν βλάβη στο DNA που προκλήθηκε από την ακτινοβολία, τα ασκούμενα άτομα είχαν ταχύτερη επιδιόρθωση των θραυσμάτων DNA που προκαλείται από την ακτινοβολία.^[73]

Η μακροχρόνια άσκηση αποδείχθηκε επίσης ότι μειώνει το οξειδωτικό στρες σε μοντέλα AD. Όταν θηλυκά ποντίκια ηλικίας 12 μηνών 3xTgAD είχαν πρόσβαση σε τροχό κίνησης για 3 μήνες, τα επίπεδα λιποϋπεροξειδίου, διουλιφιδίου γλυουταθειόνης (GSSG), GPX και αναγωγάσης γλυουταθειόνης (GR) μειώθηκαν σε επίπεδα ελέγχου, ενώ το αντιοξειδωτικό CuZn-SOD αυξήθηκε. Μια ανάλυση έδειξε ότι αυτή η μείωση του οξειδωτικού στρες ήταν κεντρικής σημασίας για άλλες συμπεριφορικές και παθολογικές αλληλαγές,

όπως η βελτιωμένη χωρική μνήμη, η μείωση του β-αμυλοειδούς και της p-tau και η μείωση του άγχους.^[74] Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε ένα μοντέλο αρουραίων AD που ασκήθηκαν σε διάδρομο για 4 εβδομάδες. Οι αρουραίοι εμφάνισαν μείωση του οξειδωτικού στρες, της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, του β-αμυλοειδούς και της p-tau. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η μείωση της νευροεκφύλισης που παρατηρείται με την άσκηση οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, στη μείωση του οξειδωτικού στρες. Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η μακροχρόνια άσκηση δεν μειώνει εγγενώς το οξειδωτικό στρες, αλλά μάλλον κάνει τον εγκέφαλο πιο ανθεκτικό σε άλλους στρεσογόνους παράγοντες. Αρουραίοι Lewis ηλικίας 8 έως 9 μηνών υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ροτενόνη, ένα φυτικό φάρμακο που αναστέλλει το σύμπλεγμα

1 της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας για να μιμηθεί τη σποραδική νευροεκφύλιση. Οι 6 εβδομάδες άσκησης αύξησαν το υπεροξειδίο του υδρογόνου στον κινητικό φλοιό αυτών των αρουραίων. Ωστόσο, παρουσία ροτενόνης, η άσκηση μείωσε το υπεροξειδίο του υδρογόνου και αύξησε τη δραστηριότητα του αντιοξειδωτικού GPX. Επιπλέον, η προηγούμενη άσκηση μείωσε τα επίπεδα υπεροξειδίου του υδρογόνου στο νωτιαίο μυελό τόσο των αρουραίων που είχαν εκτεθεί σε διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) όσο και σε ροτενόνη.^[75] Σε νευροεκφυλισμένο, ηλικιωμένο και εκτεθειμένο σε τοξίνες εγκέφαλο, η μακροχρόνια άσκηση μειώνει το οξειδωτικό στρες και βοηθά στην αποκατάσταση ομοιοστατικών καταστάσεων (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Αντι-οξειδωτικές θεραπείες και οι επιδράσεις τους στη γήρανση του εγκέφαλου και τη νόσο Alzheimer

Αντιοξειδωτικά	Επιδράσεις στην γήρανση και στην AD
Βιταμίνες C και E	-Το ασκορβικό βοηθά τα κύτταρα να διατηρήσουν τη βιταμίνη E και μειώνει την υπεροξείδωση στο νευροβλάστωμα SH SY5Y -Η βιταμίνη E αποτρέπει την τοξικότητα Αβ, την οξείδωση πρωτεϊνών και το σχηματισμό ROS σε πρωτοπαθείς νευρώνες ιπποκάμπου αρουραίων -Η βιταμίνη E συσχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης άνοιας -400 IU/ημέρα βιταμίνης E για 7-12 χρόνια δεν είχαν καμία επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης άνοιας -2000 IU/ημέρα βιταμίνης E για 5 χρόνια οδήγησε σε βραδύτερη λειτουργική έκπτωση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια AD -Αυξημένη βιταμίνη E στη διατροφή σχετίζεται με μειωμένη γνωστική έκπτωση σε ηλικιωμένα άτομα, αν και η βιταμίνη C και η καρνιτίνη δεν συσχετίστηκαν
NAC (N ακετυλο-L-κυστεΐνη)	-100mg/kg για 2 εβδομάδες αύξησαν TNF άλφα, IL-1β, IL-6 και SIRT1 σε αρουραίους Wistar ηλικίας 24 μηνών -100 mg/kg για 4 εβδομάδες + 100mg/kg α-λιποϊκό οξύ βελτίωσε τη μάθηση και τη μνήμη σε ποντίκια SAMP8
Αντιοξειδωτικό medley και μιτοχονδριακοί συμπαραγόντες	-Αυξημένη οξική άλφα-τοκοφερόλη, L-καρνιτίνη, α-λιποϊκό οξύ και ασκορβικό οξύ βελτίωσαν την ικανότητα διάκρισης στα ηλικιωμένα πειραματόζωα -800 IU/ημέρα βιταμίνης E, 500 mg/ημέρα βιταμίνης C και 900 mg/ημέρα α-λιποϊκού οξέος μείωσαν τις βαθμολογίες MMSE σε κλινική δοκιμή με ηλικιωμένα άτομα
Αντιοξειδωτικά που στοχεύουν τα μιτοχόνδρια (MitoQ και SS31)	25 nM εμπόδισαν την τοξικότητα Αβ στους πρωτογενείς νευρώνες στα Tg2576 ποντίκια και οι νευρώνες N2a που επώαστηκαν με Αβ εμφάνισαν μειωμένη παραγωγή H2O2
Σελήνιο	200mg / d για 7-12 χρόνια δεν είχε καμία επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης άνοιας
Πολυφαινόλες	8 μήνες μειωμένα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε ασθενείς με AD
Φλαβονόλες	Οι διαιτητικές φλαβονόλες μείωσαν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης AD
Φισετίνη	15 mg/kg για 6 εβδομάδες ενεργοποιεί τη SIRT1 και τα αντιοξειδωτικά ενώ μειώνει τα οξειδωτικά, την εκπόλωση μιτοχονδριακής μεμβράνης και τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο στον γηράσκοντα εγκέφαλο αρουραίων

Ρεσβερατρόλη	-Μειώνει το οξειδωτικό στρες σε καλλιέργειες νευρώνων και σε ιπποκάμπους ποντικών -20μM σε κύτταρα SH-SY5Y οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή ROS, PS1, SIRT1, p53 και κασπάση 3, καθώς και του β-αμυλοειδούς που παράγει APP και BACE -500-1000mg/d για 1 έτος οδηγεί σε μειωμένη γνωστική εξασθένηση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια AD, μειωμένη MMP-9; Ωστόσο, η θεραπεία προκαλεί ελάττωση του όγκου του εγκεφάλου, ιδιαίτερα σε φορείς APOE4, και αυξημένο αριθμό μικρογλοιακών κυττάρων και μακροφάγων
Pinostilbene, μια πιο βιοδιαθέσιμη ρεσβερατρόλη	0.1-10uM μειώνει το οξειδωτικό στρες στα κύτταρα νευροβλαστώματος SH-SY5Y
Θερμιδικός περιορισμός	-40% CR για 2 εβδομάδες οδηγούν σε μειωμένο Αβ σε ποντίκια APP -Η σκόπιμη απώλεια βάρους συσχετίστηκε με γνωστικές βελτιώσεις σε παχύσαρκους ασθενείς με MCI
Σωματική δραστηριότητα	-15 εβδομάδες μέτριας έντασης τρέξιμο σε διάδρομο οδηγεί σε μείωση ROS και αυξημένα PGC1 άλφα, p-AMPK, SOD1, SOD2 και GPx σε 12 θηλυκούς αρουραίους Wistar ηλικίας μηνών -6 μήνες αερόβιας άσκησης οδηγεί σε μειωμένη οξείδωση των πρωτεϊνικών προϊόντων στο αίμα ηλικιωμένων ατόμων -Ταχύτερη επιδιόρθωση θραυσμάτων DNA που προκαλείται από ακτινοβολία -3 μήνες πρόσβαση στους τροχούς κίνησης οδηγεί σε μειωμένο λιποϋπεροξειδίο, GSSG, GPX και GW ενώ αυξάνεται το CuZn-SOD σε ποντίκια 3xTgAD ηλικίας 12 μηνών. Τα ασκούμενα ποντίκια είχαν βελτιωμένη χωρική μνήμη, μειωμένο άγχος, Αβ και p-tau -4 εβδομάδες τρεξίματος σε διάδρομο οδηγεί σε μείωση του οξειδωτικού στρες, της μιτοχondριακής δυσλειτουργίας, του Αβ και της p-tau σε μοντέλο αρουραίου STZ της AD -6 εβδομάδες συνεχούς άσκησης στο διάδρομο αύξησε το H2O2 στον κινητικό φλοιό, αλλά μείωσε το H2O2 και αύξησε το GPx παρουσία ροτενόνης. Τόσο στη ροτενόνη όσο και στους αρουραίους-μάρτυρες, η άσκηση μείωσε το H2O2 στο νωτιαίο μυελό

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το οξειδωτικό στρες παίζει βασικό ρόλο στην εξέλιξη της γήρανσης του εγκεφάλου και της νόσου του Alzheimer. Τα μιτοχόνδρια παράγουν ελεύθερες ρίζες ως υποπροϊόν της αναπνοής και είναι δυσλειτουργικά τόσο στη γήρανση όσο και στην AD. Οι ελεύθερες ρίζες οδηγούν επίσης σε βλάβη του DNA, η ηλιοοψηφία των οποίων συμβαίνει στο απροστάτευτο, χωρίς ιστόνη μιτοχondριακό DNA.^[76] Η σοβαρή αύξηση στα θραύσματα δίκλωνου DNA στον εγκέφαλο AD υπερβαίνει κατά πολύ τη βλάβη στον ηλικιωμένο εγκέφαλο και η δυσλειτουργική επιδιόρθωση του DNA συμβάλλει περαιτέρω στην εξέλιξη της νόσου. Το οξειδωτικό στρες μπορεί ακόμη και να προκαλέσει επιγενετικές τροποποιήσεις και να έχει ευρείες επιπτώσεις που κυμαίνονται από την καταστολή των γονιδίων που σχετίζονται με τις γνωστικές λειτουργίες έως την υπομεθυλίωση και την ενεργοποίηση του υποκινητή της προ-αμυλοειδικής πρωτεΐνης (APP).

Οι μελλθητικές θεραπείες που στοχεύουν στο οξειδωτικό στρες ποικίλλουν ως προς την ικανότητά τους να βελτιώνουν τη γνωστική λειτουργία και να μειώνουν τα επίπεδα ROS. Οι αντιοξειδωτικές θεραπείες έχουν

μικτές επιδράσεις στη γνωστική λειτουργία τόσο σε ηλικιωμένους όσο και σε ασθενείς με AD και η δυσσολογία, ο χρόνος, οι συνδυασμοί αντιοξειδωτικών και η διατροφή πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά για να παράγουν σταθερά οφέλη. Τα μιμητικά θερμιδικού περιορισμού όπως η ρεσβερατρόλη έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν το νευρωνικό οξειδωτικό στρες σε τρωκτικά και νευρωνικά μοντέλα και μειώνουν ακόμη τη γνωστική εξασθένηση σε μελέτες ασθενών με MCI και AD. Ωστόσο, οι κλινικές επιδράσεις των μιμητών στη γήρανση του εγκεφάλου δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς. Ο μακροπρόθεσμος θερμιδικός περιορισμός είναι δύσκολος για τους περισσότερους ανθρώπους και οι επιπτώσεις του στη γνωστική γήρανση δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς. Οι κλινικές δοκιμές είναι αναγκαστικά περιορισμένες σε διάρκεια και έκταση και οι μελέτες που χρησιμοποιούν μίμηση θερμιδικού περιορισμού (CRM) έχουν μικτά αποτελέσματα.

Σε σύγκριση με τον θερμιδικό περιορισμό, η μακροχρόνια άσκηση είναι ένα πιο πρακτικό μέσο ενεργοποίησης του BDNF και των ορμόσεων. Είναι ελπιδοφόρο το γεγονός ότι οι κλινικές μελέτες σχετικά με τη μακροχρόνια άσκηση γίνονται όλο και πιο διαδεδο-

μένες. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για αυστηρές, μεγάλης κλίμακας δοκιμές άσκησης, που θα μετρούν επίσης τους δείκτες γνωστικής λειτουργίας.

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism, and Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2019 Mar;20(3):148-60.
- [2] Guillaumet-Adkins A, Ya ez Y, Peris-Diaz MD, et al. Epigenetics and oxidative stress in aging. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9175806.
- [3] Grimm A, Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *J Neurochem*. 2017;143(4):418-31.
- [4] Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front Aging Neurosci*. 2010;2:12.
- [5] Mecocci P, Boccardi V, Cecchetti R, et al. A long journey into aging, brain aging, and Alzheimer's disease following the oxidative stress tracks. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1319-35.
- [6] Kim AC, Lim S, Kim YK. Metal ion effects on A β and tau aggregation. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 2;19(1):128.
- [7] Wang P, Wang ZY. Metal ions influx is a double-edged sword for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2017;35:265-90.
- [8] Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1105-21.
- [9] Sinha K, Das J, Pal PB, et al. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. *Arch Toxicol*. 2013;87(7):1157-80.
- [10] Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019 Apr 22;24(8):1583.
- [11] Shanbhag NM, Evans MD, Mao W, et al. Early neuronal accumulation of DNA double-strand breaks in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 May 17;7(1):77. Sies, H., Berndt, C., Jones, D.P., 2017. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem* 86,715-748.
- [12] Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria, and oxidative stress: cross-talk and redox signaling. *Biochem J*. 2012;441(2):523-40.
- [13] Maynard S, Fang EF, Scheibye-Knudsen M, et al. DNA damage. DNA Repair, Aging, Neurodegeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Sep 18;5(10):a025130.
- [14] Lu T, Pan Y, Kao SY, et al. Gene regulation and DNA damage in the aging human brain. *Nature*. 2004 Jun 24;429(6994):883-91.
- [15] Pérez VI, Van Remmen H, Bokov A, et al. The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell*. 2009 Feb;8(1):73-5.
- [16] Paglialunga S, Ludzki A, Root-McCaig J, et al. In adipose tissue, increased mitochondrial emission of reactive oxygen species is important for short-term high-fat diet-induced insulin resistance in mice. *Diabetologia*. 2015;58(5):1071-80.
- [17] Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, et al. From discoveries in aging research to therapeutics for healthy aging. *Nature*. 2019;571(7764):183-92.
- [18] Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(8):1219-31.
- [19] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol*. 2018;14:450-64.
- [20] Hensley K, Carney JM, Mattson MP, et al. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1194;1(8):3270-4.
- [21] Butterfield DA. Brain lipid peroxidation and Alzheimer disease: Synergy between the Butterfield and Mattson laboratories. *Ageing Res Rev*. 2020;64:101049.
- [22] Pike CJ, Burdick D, Walencewicz AJ, et al. Neurodegeneration induced by beta-amyloid peptides in vitro: the role of peptide assembly state. *J Neurosci*. 1193;13(4):1676-87.
- [23] Keller JN, Mark RJ, Bruce AJ, et al. 4-Hydroxynonenal, an aldehydic product of membrane lipid peroxidation, impairs glutamate transport and mitochondrial function in synaptosomes. *Neuroscience*. 1997;80(3):685-96.
- [24] Reybier K, Ayala S, Alies B, et al. Free Superoxide is an Intermediate in the Production of H₂O₂ by Copper(I)-A β Peptide and O₂. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016;55(3):1085-9.
- [25] Abolhassani N, Leon J, Sheng Z, et al. Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction, and oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain. *Mech Ageing Dev*. 2017;161:95-104 Pt A.
- [26] Nakamura T, Cieplak P, Cho DH, et al. S-nitrosylation of Drp1 links excessive mitochondrial fission to neuronal injury in neurodegeneration. *Mitochondrion*. 2010;10(5):573-8.
- [27] Khandelwal PJ, Herman AM, Hoe HS, et al. Parkin mediates beclin-dependent autophagic

- clearance of defective mitochondria and ubiquitinated A β in AD models. *Hum Mol Genet.* 2011;20(11):2091–102.
- [28] Mart n-Maestro P, Gargini R, Perry G, et al. PARK2 enhancement can compensate for mitophagy alterations found in sporadic Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2016;25(4):792–806.
- [29] Fang EF, Lautrup S, Hou Y, et al. NAD⁺ in aging: molecular mechanisms and translational implications. *Trends Mol Med.* 2017;23(10):899–916.
- [30] de Picciotto NE, Gano LB, Johnson LC, et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice. *Aging Cell.* 2016;15(3):522–30.
- [31] Ji H, Zhou Y, Zhuang X, et al. HDAC3 deficiency promotes liver cancer through a defect in H3K9ac/H3K9me3 transition. *Cancer Res.* 2019;79(14):12.
- [32] Suberbielle E, Sanchez PE, Kravitz AV, et al. Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β . *Nat Neurosci.* 2013;16(5):613–21.
- [33] Madabhushi R, Gao F, Pfenning AR, et al. Activity-induced DNA breaks govern the expression of neuronal early-response genes. *Cell.* 2015;161(7):1592–605.
- [34] Li X, Marshall PR, Leighton LJ, et al. The DNA repair-associated protein Gadd45y regulates the temporal coding of immediate early gene expression within the prelimbic prefrontal cortex and is required for the consolidation of associative fear memory. *J Neurosci.* 2019;39(6):970–83.
- [35] Rutten BP, Schmitz C, Gerlach OH, et al. The aging brain: accumulation of DNA damage or neuron loss? *Neurobiol Aging.* 2007;28(1):91–8.
- [36] Su JH, Deng G, Cotman CW. Neuronal DNA damage precedes tangle formation and is associated with the up-regulation of nitrotyrosine in Alzheimer's disease brain. *Brain Res.* 1997;774(1-2):193–9.
- [37] Sykora P, Misiak M, Wang Y, et al. DNA polymerase β deficiency leads to neurodegeneration and exacerbates Alzheimer's disease phenotypes. *Nucleic Acids Res* 2015;43(2):943–59.
- [38] Kreuz S, Fischle W. Oxidative stress signaling to chromatin in health and disease. *Epigenomics.* 2016;8(6):843–62.
- [39] Chia N, Wang L, Lu X, et al. Hypothesis: environmental regulation of 5-hydroxymethylcytosine by oxidative stress. *Epigenetics.* 2011;6(7):853–6.
- [40] Lewandowska J, Bartoszek A. DNA methylation in cancer development, diagnosis, and therapy—multiple opportunities for genotoxic agents to act as methylome disruptors or remediators. *Mutagenesis.* 2011;26(4):475–87.
- [41] Niu Y, DesMarais TL, Tong Z, et al. Oxidative stress alters global histone modification and DNA methylation. *Free Radic Biol Med* 2015;82:22–8.
- [42] Gu X, Sun J, Li S, et al. Oxidative stress induces DNA demethylation and histone acetylation in SH-SY5Y cells: potential epigenetic mechanisms in gene transcription in A β production. *Neurobiol Aging* 2013;34(4):1069–79.
- [43] Vaquero A, Scher M, Erdjument-Bromage H, et al. SIRT1 regulates the histone methyltransferase SUV39H1 during heterochromatin formation. *Nature.* 2007;450(7168): 440–4.
- [44] Gri n-Ferré C, Marsal-Garc a L, Bellver-Sanchis A, et al. Pharmacological inhibition of G9a/GLP restores cognition and reduces oxidative stress, neuroinflammation, and β -Amyloid plaques in an early-onset Alzheimer's disease mouse model. *Aging (Albany NY).* 2019;11(23):11591–608.
- [45] Kim Y, Lee HM, Xiong Y, et al. Targeting the histone methyltransferase G9a activates imprinted genes and improves the survival of a mouse model of Prader-Willis syndrome. *Nat Med.* 2017;23(2):213–22.
- [46] Li X, Huang J, May JM. Ascorbic acid spares alpha-tocopherol and decreases lipid peroxidation in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;305(3):656–61.
- [47] Garg G, Singh S, Singh AK, et al. N-acetyl-l-cysteine attenuates oxidative damage and neurodegeneration in rat brains during aging. *Can J Physiol Pharmacol* 2018;96(12):1189–96.
- [48] Milgram NW, Head E, Zicker SC, et al. Learning ability in aged beagle dogs is preserved by behavioral enrichment and dietary fortification: a two-year longitudinal study. *Neurobiol Aging.* 2005;26(1):77–90.
- [49] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol.* 2002;59(7):1125–32.
- [50] Manczak M, Mao P, Calkins MJ, et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease neurons. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(2):S609–S631 Suppl.
- [51] Galasko DR, Peskind E, Clark CM, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol.* 2012;69(7):836–41.
- [52] Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA.* 2014;311(1):33–44.
- [53] Morillas-Ruiz JM, Rubio-Perez JM, Albaladejo MD, et al. Effect of an antioxidant drink on

- homocysteine levels in Alzheimer's patients. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):175–8.
- [54] Brewer GJ. Why vitamin E therapy fails for treatment of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(1):27–30.
- [55] Morris MC. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1367(1):31–7.
- [56] Holland TM, Agarwal P, Wang Y, et al. Dietary flavonols and risk of Alzheimer's dementia. *Neurology.* 2020;94(16):e1749–e1756.
- [57] Coskun PE, Busciglio J. oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down's syndrome: relevance to aging and dementia. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2012;383170.
- [58] Van Cauwenberghe C, Vandendriessche C, Libert C, et al. Caloric restriction: beneficial effects on brain aging and Alzheimer's disease. *Mamm Genome* 2016;27(7-8):300–19.
- [59] Pall ML, Levine S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also an antioxidant, anti-inflammatory, and other cytoprotective mechanisms, is raised by health-promoting factors. *Sheng Li Xue Bao.* 2015;67(1):1–18.
- [60] Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT, et al. Cellular stress responses, the hormesis paradigm, and vitagenes: novel targets for therapeutic intervention in neurodegenerative disorders. *Antioxid Redox Signal* 2010;13(11):1763–811.
- [61] Berchtold NC, Kesslak JP, Cotman CW. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene regulation by exercise and the medial septum. *J Neurosci Res.* 2002;68(5):511–21.
- [62] Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002;25(6):295–301.
- [63] Yang JL, Lin YT, Chuang PC, et al. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1. *Neuromolecular Med.* 2014;16(1):161–74.
- [64] Caristia S, Vito M, Sarro A, et al. Is Caloric Restriction Associated with Better Healthy Aging Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020 Jul 30;12(8):2290.
- [65] Singh S, Singh AK, Garg G, et al. Fisetin as a caloric restriction mimetic protects rat brains against aging-induced oxidative stress, apoptosis, and neurodegeneration. *Life Sci.* 2018;193:171–9.
- [66] Chao J, Li H, Cheng KW, et al. Protective effects of pinostilbene, a resveratrol methylated derivative, against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells. *J Nutr Biochem.* 2010;21(6):482–9.
- [67] Ko SY, Ko HA, Chu KH, et al. The possible mechanism of advanced glycation end products (AGEs) for Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143345.
- [68] Horie NC, Serrao VT, Simon SS, et al. Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1104–12.
- [69] Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1403(1):142–9.
- [70] Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol.* 2016;594(18):5081–92.
- [71] Marosi K, Bori Z, Hart N, et al. Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats. *Neuroscience.* 2012;226:21–8.
- [72] Rytz CL, Pialoux V, Mura M, et al. Impact of aerobic exercise, sex, and metabolic syndrome on markers of oxidative stress: results from the. *J Appl Physiol* (1985). 2020 Apr 1;128(4):748-56.
- [73] Moreno-Villanueva M, Kramer A, Hammes T, et al. Influence of acute exercise on DNA repair and PARP activity before and after irradiation in lymphocytes from trained and untrained individuals. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 19;20(12):2999.
- [74] Garc a-Mesa Y, Colie S, Corpas R, et al. Oxidative stress is a central target for physical exercise neuroprotection against pathological brain aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(1):40–9.
- [75] Melo KP, Silva CM, Almeida MF, et al. Mild exercise differently affects proteostasis and oxidative stress on motor areas during neurodegeneration: a comparative study of three treadmill running protocols. *Neurotox Res.* 2019;35(2):410–20.
- [76] Sochocka M, Koutsouraki ES, Gsiorowski K, et al. Vascular Oxidative Stress and Mitochondrial Failure in the Pathobiology of Alzheimer's Disease: A New Approach to Therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013 Sep;12(6):870-81.

ΑΙΣΘΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Νικόλαος Καλλιός¹, Χρήστος Μόσχοβος¹, Ελένη Μπακόλα¹, Σταυρούλα Σαλάκου¹, Στέλλα Φανουράκη¹, Πηνελόπη Βλοτινού², Γεώργιος Τσιβγούλης¹, Μαριάννα Παπαδοπούλου^{1,3}

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

² Τμήμα Εργοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα, Ελλάδα

³ Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση (ΠΜΣ) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος και θεωρείτο ως «αμιγώς» κινητική νόσος, επηρεάζοντας τον ανώτερο και κατώτερο κινητικό νευρώνα. Κατά τη διάρκεια της νόσου όμως, ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν συνοδά μη κινητικά συμπτώματα, και έτσι η ΠΜΣ θεωρείται πλέον πολυσυστηματική διαταραχή. Οι γνωστικές διαταραχές και η εξωπυραμιδική σημειολογία είναι συχνά ευρήματα. Η διαταραχή αισθητικότητας στην ΠΜΣ έχει συζητηθεί αρκετά και αμφισβητηθεί. Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τη νευροφυσιολογική αξιολόγηση (Σωματοαισθητικά Προκλήττα Δυναμικά, Αισθητικές Ταχύτητες Αγωγής και Συμπαθητικό Δερματικό Αντανακλαστικό) της αισθητικότητας στην ΠΜΣ και να συζητήσει τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς που μπορεί να την επηρεάζουν.

Λέξεις κλειδιά Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση, Αισθητικές διαταραχές, Σωματοαισθητικά Προκλήττα Δυναμικά, Αισθητικές Ταχύτητες Αγωγής, Συμπαθητικό Δερματικό Αντανακλαστικό

SENSORY INVOLVEMENT IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: NEUROPHYSIOLOGICAL EVALUATION

Nikolaos Kallias¹, Christos Moschovos¹, Eleni Bakola¹, Stavroula Salakou¹, Stella Fanouraki¹, Pinelopi Vlotinou², Georgios Tsvigoulis¹, Marianna Papadopoulou^{1,3}

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

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

³ Physiotherapy Department, University of West Attica, Athens, Greece

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disorder considered as a “pure” motor disease affecting upper and lower motor neurons. In the course of the disease, some patients exhibit concomitant nonmotor signs, and thus ALS is now considered a multisystem disorder. Cognitive or behavioral impairment and extrapyramidal symptoms are common findings. Sensory impairment in ALS has long been debated and disputed. The aim of this review is to present the neurophysiological assessment (Somatosensory Evoked Potentials, Sensory Conduction Studies and Sympathetic Skin Response) of sensory involvement in ALS and to discuss potential pathogenic mechanisms underlying it.

Key words Amyotrophic Lateral Sclerosis, Sensory Impairment, Somatosensory Evoked Potentials, Sensory Conduction Studies, Sympathetic Skin Response

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease affecting upper and lower motor neurons, leading to weakness and eventually death from neuromuscular respiratory failure. Until recently, ALS was considered a pure motor disease, but involvement of non-motor areas of the brain is recognized and ALS is now considered a multisystem disorder.^[1] Many of these non-motor symptoms are under-diagnosed and left unreported during illness, probably overwhelmed by the fulminant course of the disease. Most of these non-motor symptoms are poorly understood and underlying mechanisms remain undefined.

The most common non-motor symptoms reported across systematic reviews and cohort studies are cognitive-behavioral impairment, neuropsychiatric disorders, such as depression and anxiety, fatigue, sleep disorders and parkinsonism. Besides those relatively commonly occurring non-motor symptoms there is a list of others, occurring with variable prevalence.^[1-6] Most of these are investigated through questionnaires, and subsequently, their report lack objectivity. Moreover, in most cases these are not ALS-specific questionnaires for investigating various symptoms, and thus, the ones used are non-disease specific. As a consequence, symptoms might be missed or overestimated.

Among non-motor symptoms, a special interest involves sensory impairment, since until lately, sensory symptoms were considered among exclusion criteria for the diagnosis of ALS,^[7] and only in the revised El Escorial criteria,^[8] deficits in sensory system are considered a feature in ALS.

Evidence for the involvement of sensory system has been derived from patients' subjective descriptions, quantitative sensory studies, neurophysiologic and imaging studies, as well as from pathologic studies.

Evidence of large myelinated fiber involvement has been proposed for ALS patients who showed raised vibration thresholds but normal thresholds for touch-pressure or for thermal cooling.^[9] In a recent study by Chowdhury et al.,^[2] 30% of ALS patients complained of unexplained sensory symptoms either tingling or paresthesia, that did not follow any definite distribution. In this paper, sensory conduction studies (SCS) were normal. In a large cohort study by Hammad et al,^[10] including 103 ALS patients, numbness, tingling, and pain were reported in 23 of 103 (22%) patients. Abnormalities on sensory examination were found in significant proportion, in 21 of 103 (20%) patients, while diminished vibration sense was the most frequent finding (12/103), followed by diminished pinprick sensation (10/103), impaired thermal sensation (9/103), and reduced joint position sense (1/103). Sensory symptoms, signs, or both were present in 33 subjects (32%), either in stocking

and glove pattern or as focal symptoms in a single limb. In this cohort study, SCS showed abnormalities, mostly low sensory nerve action potentials (SNAP) amplitudes in a similar proportion (36%). Similarly, in Martinez et al retrospective study,^[6] paraesthesias occurred in 13% of patients.

In an older study by Cho et al.,^[11] a similar percentage of ALS patients reported sensory symptoms (25/77, 32.5%) but only 4 (5.2%) had objective sensory change such as hypesthesia and decreased vibration sense and only 1 had neurophysiological evidence of polyneuropathy. On the other hand, very old studies questioned sensory involvement in ALS patients.^[12-14] Finally, there are systematic reviews^[1,3,5,15] of non-motor symptoms in ALS, where there is no special reference to sensory involvement, while an extensive list of other symptoms appears.

The aim of this study is to review the neurophysiological assessment of sensory involvement in ALS and to discuss potential pathogenic mechanisms underlying it.

Somatosensory Evoked Potentials (SEP)

Measurement of somatosensory evoked potentials (SEPs) from the electric stimulation of peripheral nerves, mainly the median or tibial nerve, has been part of the clinical workup of patients with ALS to investigate for concomitant sensory pathology.^[16] The earliest was published in 1984,^[17] but new reports are published, showing continued interest in this topic.

The results show great heterogeneity, mainly due to the heterogeneity of the examined population, e.g. diseases stage (early stage vs locked-in stage), type of clinical subgroup (primary lateral sclerosis vs progressive muscular atrophy), or the presence of concomitant cognitive impairment, that might affect late cortical responses.

The main findings and their interpretations from the relevant publications are presented in Table 1. Most studies show prolonged Central Conduction Time (CCT).^[11,17-26] others demonstrate increased amplitudes of cortical responses,^[21,27-31] while other studies found reduced amplitudes.^[17,23,32,34] In some studies, amplitudes were found larger in early stages, that progressively decreased or lost.^[21,29] In other studies, SEPs were absent, either at onset or during disease progression.^[29,35] Several other abnormalities are reported, especially when paired stimuli are used, such as increased S2/S1 ratio (paired pulse stimulation/single pulse stimulation)^[36] and lesser suppression at short Interstimulus Intervals (ISI),^[37] as described in Table 1.^[36-49] There is only one study that reports no SEP abnormalities in ALS patients.^[50] Regarding the interpretation of the findings, they mainly focus on two axes; either in the primary involvement of the somatosensory cortex in terms of

hyperexcitability, analogous to that of pyramidal neurons,^[18,27,28,30,36] or in the secondary involvement, due to disturbed cortical inhibition by inhibitory interneurons.^[37,38]

TABLE 1. Somatosensory Evoked Potentials in ALS patients.

STUDY	ALS/CNTR	SEP	RESULT	CONCLUSION
Shimizu et al., 2023 ¹⁸	17 CLIS	Median	N20, N13 abolished, prolonged latencies CCT (N13-N20) prolonged	Central somatosensory pathway is severely involved
Shimizu et al., 2023 ²⁷	14/13	Median	High amplitudes N20, P25, N30	Excitability of the primary sensory cortex and secondary motor cortex is enhanced in ALS
Cengiz et al., 2023 ³⁶		paired pulse SEP	increased S2/S1 ratio	increased somatosensory cortical excitability
Norioka et al., 2021 ²⁸	145/57	Median	Large N20 and P25	Hyperexcitability of the sensory cortex pyramidal neurons.
Harada et al., 2021 ³²	23/14	Pain SEPs intra-epidermal needle electrode	Lower amplitudes	Correlated with cognitive dysfunction
Khalili-Ardali et al., 2021 ³⁵	4 CLIS	Median	Absent SEPs	Heterogeneity of the results
Nardone et al., 2020 ³³		High-frequency SEP	Amplitude reduction of post-synaptic HF-SEP burst	Reflects the activity of cortical inhibitory interneurons, disinhibition, involves the somatosensory cortex.
Shimizu et al., 2020 ²⁹	1	Median	Enlarged N20 initially, progressive deterioration, finally loss	Multisystem neurodegeneration involving the central sensory pathway
Höffken et al., 2019 ³⁸	15/15	Paired SEPs median	Reduced inhibition	Disinhibition of the somatosensory cortex in ALS. Primary characteristic or compensatory up-regulation due to functional motoric impairment
Shimizu et al., 2018 ³⁰	145/ 73	Median	Larger amplitude of N20p-P25p	Sensory cortex hyperexcitability predicts short survival in patients with ALS
Sangari et al., 2017 ³⁴	21/21	Median Ulnar	Late SEP (N60, P100) depression	Abnormal cortical excitability in areas involved in cognitive-motor functions
Isak et al., 2016 ¹⁹	18/31	Median Tibial LEPs	Longer latencies	Beta or a-delta sensory fibres, or both impaired
Iglesias et al., 2015 ²⁰	21/21	Median Ulnar	Slow CCT	Identify 85% of patients with sub-clinical sensory defect
Hamada et al., 2007 ²¹	26/15	Median	Early cortical response enlarged, attenuated in the severe form, CCT prolonged	Compensatory function of the sensory cortex for motor disturbances
Sonoo et al., 2004 ³¹	5/-	Median	N10 far-field potential larger	Lack of cancellation by slower motor axons.
Restuccia et al., 2003 ³⁹	6/14	Upper limb	Decrease of the N13 cervical	
Machii et al., 2003 ³⁷	10/7	Median paired pulse stimuli	Less suppression at short ISI	Sensory cortex is disinhibited or hyperexcitable
Ogata et al., 2001 ⁴⁰	12/-	Median Tibial	Abnormal	Clinical subtype of ALS

Ahlskog et al., 1999 ⁴⁸	16 / (Guam)	Tibial	Mildly abnormal	
Theys et al., 1999 ²²	50/		Slowing in the peripheral and central sensory pathways	Subclinical abnormalities of the sensory system in ALS
Matsumoto et al., 1999 ⁴¹	14/	Simultaneous stimulation of bilateral posterior tibial nerves C2, T12	Abnormalities	Spinal cord conduction velocities of ascending fibers are disturbed
Georgesco et al., 1997 ⁵¹	24/17	Tibial, sural, plantar, saphenous	Marked alterations	Impairment of pyramidal control of the sensory system and Clark's column
Zanette et al., 1996 ⁴²	39/	Tibial	Altered early (P40) Spared late (N60)	Neuronal loss in the somatosensory cortex
Cho et al., 1996 ¹¹	77		Abnormal CCT 4/37	Degeneration on central sensory pathways
De Carvalho et al., 1995 ⁴³	33/		Abnormal in 3 ALS 7/8 SCC	Useful in the differential diagnosis between ALS and SCC
Kang and Fan, 1995 ⁵⁰	12/		Normal	Differential aids between ALS and CSM
Gregory et al., 1995 ⁴⁹	19/12	Median	N19 increased latency	Neuronal degeneration in ALS is not restricted to motor neurons.
Georgesco et al., 1994 ²⁶	28/		Lack or delay of some components	Widespread sensory disturbance
Constantinovi, 1993 ⁴⁴	10/	Median Tibial	Abnormal	Reflect physiological dysfunction in the sensory system
Palma et al., 1993 ²³		Median	Reduction of N13 amplitude, prolonged P22	Do not implicate the involvement of somatosensory pathway
Constantinovi, 1989 ⁴⁵	10	LL	Abnormal	
Ghezzi et al., 1989 ²⁴	27		Abnormally delayed	
Facco et al., 1989 ²⁵	19	Median	N9-N13 was significantly delayed, but the N13-N20 was normal	
Radtke et al., 1986 ⁴⁶	17	UL LL	Abnormal	Sensory system involvement in ALS
Dasheiff et al., 1985 ⁴⁷	1		Abnormal	Abnormal SEPs need not exclude a diagnosis of ALS
Cosi et al., 1984 ¹⁷	45	Median Tibial	Increased latency N13 and cortical potentials. Decreased amplitude	Pathological slowing of conduction along the central sensory pathways

ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis, CCT: Central Conduction Time, CLIS: Completely Locked-In State, CNTR: Controls, CSM: Cervical Spondylotic Myelopathy, HF: High Frequency, ISI: Interstimulus Interval, LEP: Laser Evoked Potentials, LL: Lower Limb, S2/S1 (paired pulse stimulation / single pulse stimulation), SCC: Spinal Cord Compression, SEP: Somatosensory Evoked Potentials, UL: Upper Limb.

The hypothesis of somatosensory cortical hyperexcitability is based on the findings of large amplitude of N20-P25 cortical potentials. One possible pathogenetic mechanism leading to increased amplitudes, is a compensatory change of somatosensory cortex to the excitability and/or degeneration of motor cortex, as if the hyperexcitable motor cortex has induced the sensory cortex hyperexcitability.^[30] Another view is that somatosensory cortex is primary hyperexcitable, due to ALS-pathology spreading from motor cortex to neighbor cortices through corticofugal transsynaptic connections.^[52]

The hypothesis of disinhibition is supported by the two studies using paired stimuli.^[37,38] The phenomenon of paired-stimulation suppression is assumed to be the result of strong c-aminobutyric acid (GABA)-dependent inhibitory and weaker NMDA-dependent excitatory interneuronal circuits. Therefore, reduced paired-pulse inhibition might reflect diminished GABAergic effects or in the contrary, upregulated glutaminergic effects that suppress inhibition.

Another proposed interpretation involves cognitive dysfunction,^[32-34] especially when late responses are altered. As late SEPs are considered N60, generated by somatosensory area 2 (S2) and P100, generated in temporal cortex. The finding of larger depression of late, compared to early, cortical potentials in ALS cannot be attributed solely to the impaired sensory afferent inputs. Late SEPs are involved in higher-order sensorimotor and cognitive functions through insula, and in limbic function through amygdala and hippocampus. It is now generally accepted that cognitive impairment occurs in up to 50% of ALS patients,^[1,3,4,15] thus S2 area involvement is expected and account for late SEPs abnormalities.

In addition to sensory cortex involvement, abnormal SEPs have been attributed to A-Beta or A-delta sensory fiber damage,^[19] spinal cord involvement,^[26,41] or reflect a nonspecific broad involvement of the sensory system.

In conclusion, SEPs are used relatively often in ALS, considering the fact that ALS is a motor neuron disease. Although results vary between studies, the vast majority show abnormalities. No finding can be considered pathognomonic in ALS nor can be used to distinguish it from other diseases on those grounds.

Sensory Conduction Studies (SCS)

SCSs, unlike SEPs, are routinely performed in all neurophysiological laboratories. Surprisingly, studies systematically reporting SCS in ALS patients are not as numerous as those using SEP and are presented in Table 2. The oldest one found, dates back to 1967^[12] and makes references to even older studies.^[13,14] These pioneering studies failed to demonstrate any abnormality in the SCS, and concluded that sensory involvement in ALS, either clinical or neurophysiological, is extremely rare. Most of the following studies, with only rare exceptions^[53-55] resulted in abnormal SCS. Most common finding was the low amplitude of SNAP and, less often, slow conduction velocity. When the distal nerves, dorsal and plantar, were examined, the pathological results were even more revealing.^[56] In some cases a diagnosis of polyneuropathy was established^[57,58] or entrapment neuropathy was suggested.^[59] In some studies, neurophysiological findings did not correlate with disease progression^[22,59] while other reports correlation with disease stages.^[60]

TABLE 2. Sensory Conduction Nerve Studies in ALS patients

STUDY	ALS/CNTR	SENSORY SYMPTOMS	NCS RESULTS	COMMENTS
Nolano et al, 2023 ⁶⁰	149/41	32.2%	24% low AMPL reduction (ulnar)	NCV abnormalities increased across clinical stages significant loss of IENF
Sista et al, 2022 ⁶¹	99 C9ALS / 99 non-C9ALS		C9ALS higher AMPL (median)	NCV was not sufficient to discriminate between groups
Van Nguyen et al, 2022 ⁵³	48/		SCV normal	
Imai et al, 2020 ⁶²	190/		Low AMPL (median) has a relatively good prognosis	Decreased sensory input is likely protective for motor neurons in ALS
Sang et al, 2019 ⁶³	4 FAS		Low AMPL (median) 2/4	
Liu et al, 2019 ⁶⁴	150		22/150 14.7% abnormal (median, ulnar, sural)	
Pegat et al, 2019 ⁵⁸	31 C9-ALS / 22 nonC9-ALS		C9-ALS 31% nonC9-ALS 21% sensory neuropathy	No significant difference between groups
Isak et al, 2016 ⁵⁶	18/31		Conventional NCS 44.4% Distal sensory NCS 66.7%*	Distal sensory NCS were more often abnormal than conventional sensory NCS
Ren et al, 2016 ⁶⁵	154		Sural: 2.73% Median: 1.82% Ulnar: 1.22%	Abnormal sensory nerve conduction is only found in a few of ALS patients
Dalla Bella et al, 2016 ⁶⁶	57		Sural normal 55/57 (96%)	IENF density reduced in 75.4% ALS, 50% of FOSMN
Truini et al, 2015 ⁶⁷	24		SCV 23/24 (95%) normal	IENF density was reduced in spinal-onset ALS, not in bulbar-onset
Pugdahl et al, 2008 ⁶⁸	35/35		Reduced AMPL-CV 6/35 (17%) Sural	Minor abnormalities are not uncommon
Hammad et al, 2007 ¹⁰	103	32%	Low AMPL 27% sural	Pathologic abnormalities 91% large fiber 73%, small fiber 23% Axonal degeneration and regeneration
Pugdahl et al, 2007 ⁶⁹	88		20/88 (22.7%) abnormalities	Degeneration of motor neurons and dorsal root ganglion cells
Koszewicz et al, 2005 ⁵⁵	19/20		ulnar, sural nerve did not differ	
de Carvalho et al, 2000 ⁵⁴	70/35		SCV normal (ulnar)	Low SSR AMPL Longer SSR latencies
Theys et al, 1999 ²²	50		Low AMPL (sural)	Subclinical abnormalities of the sensory system, but nonprogressive
Schulte-Mattler et al, 1999 ⁵⁹	23/23		Low AMPL (median)	Sensory nerve conduction data did not correlate with clinical findings MCV data did not correlate with SCV data Nerve entrapment may contribute
Emeryk-Szajewska et al, 1998 ⁷⁰	105		Slow CV, low AMPL Median 25%, Sural 11%	
Kothari et al, 1996 ⁵⁷	126	7/54 clinical symptoms	54/126 Neuropathy Polyneuropathy 9/54 (7%)	

Matsumoto et al, 1995 ⁷¹	16		median CNAP by MNG Low AMPL, slow CV	
Gregory et al, 1993 ⁴⁹	19/12	2/19 symptoms	Low AMPL (median, radial, sural)	
Mondelli et al, 1993 ⁷²	64		Low AMPL (median 17%, ulnar 11%, sural 22%)	Progressive neuropathy of peripheral sensory fibers
Shefner et al, 1991 ⁷³	18		near nerve electrodes 9/18 slow CV 3/18 low AMPL	
Ertekin, 1967 ¹²	15		Normal	In agreement with the clinical experience that sensory involvement is rare

AMPL: Amplitude, CNAP: Compound Nerve Action Potentials, CV: Conduction Velocity, FAS: Flail Arm Syndrome, FOSMN: Facial Onset Sensory and Motor Neuropathy, IENF: Intraepidermal Nerve Fibre Density, MCV: Motor Conduction Velocity, MNG: Intraneural Microneurography, NCV: Nerve Conduction Velocity, SCV: Sensory Conduction Velocity

* Distal sensory NCS: antidromic dorsal sural and orthodromic medial plantar
Conventional sensory NCS: unilateral median sensory and bilateral sural nerves

Clinical neurophysiologic techniques are able to study only the large myelinated fibers, A-alpha, A-Beta (diameter >7µm). Therefore, any neurophysiological abnormality observed, refers only to motor fibers and sensory fibers mediating touch, vibration, and position senses. Those that mediate cold temperature and pain sensations are small myelinated (A-delta), and those that mediate warm, itch, and pain sensations are unmyelinated C fibers, not detectable by common electrodiagnostic technics. Moreover, efferent postganglionic sympathetic autonomic fibers are also unmyelinated C fibers. For the SNAP, the peak-to-peak amplitude and the area under the waveform of the compound potential reflects the number of nerve fibers activated, whereas conduction velocity depends mainly on the diameter of the fiber and the thickness of the myelin sheath.

Bearing this in mind, the results of SCS in ALS point to a loss of cells in the dorsal root ganglion (DRG) and/or axons of large myelinated fibers. By means of NCV, sensory axonal neuropathy cannot be distinguished from ganglionopathy.^[69] Kawamura et al^[74] in 1981, provided autopsy evidence of a reduction of large L5 spinal ganglion neurons in ALS. This finding lead to the assumption that the primary pathology rests in DRG, which in turns leads to secondary axonal loss in peripheral nerves, followed by demyelination. New insights into sensory nerve pathology were provided by studies of sural nerve biopsies. In 1991, Heads et al,^[75] reported early axonal atrophy, increased remyelination and a shift in the diameter distributions curve towards smaller fiber diameters. Furthermore, the severity of sensory nerve pathology correlated with disease duration. They hypothesized that DRG neuronopathy is the primary pathology, affecting preferentially large fibers and resulting in

axonal degeneration with secondary demyelination. Later studies reported sural pathology in ALS. Hammad et al^[10] reported that sural nerve biopsies were abnormal in 20 of 22 (91%) patients, large fibers were predominantly affected and the involvement was that of axonal degeneration and regeneration. Inflammatory infiltrates were not seen in any of the patients with ALS or controls. Luigetti et al, in 2012,^[76] reviewed 17 sural nerve biopsies of ALS patients, and confirmed the involvement of sensory fibers in 70% of cases. All the above pathological studies, confirm the notion that ALS is not confined to motor neurons, but also affect sensory neurons in DRGs and their axonal projections.

Besides loss of cells in DRG, Rubio et al^[77] offered another plausible interpretation. They performed immunohistochemical analysis of fibers in epidermis, as well as sympathetic sudomotor fibers in the footpads of SOD1^{G93A} mice and wild type littermates. The number of DRG neurons from different sensory populations remained unchanged during all stages, while cutaneous sensory axons are affected in the SOD1^{G93A} mouse. Thereby they concluded that loss or lack of growth of the distal portion of sensory axons with preservation of the corresponding neuronal bodies suggest a distal axonopathy rather than a dying forward pathology. This is in line with the general concept that besides the established hypothesis that ALS is restricted to corticofugal projecting neurons ("dying forward"), an alternative hypothesis might include the dying back independent degeneration for motor fibers, and respectively of sensory terminals.^[78] This hypothesis is further supported by the finding that more abnormalities in distal NCS than conventional NCS could be a consequence of size dependent "under-nourishment" of the most distal

axonal region, that is, distal axonopathy due to dying back.^[56]

Sympathetic Skin Response (SSR)

As expected, SSR has been used in ALS cohort studies even less frequently than the previously described methods. The SSR is a somato-sympathetic reflex with a spinal, a bulbar, and a suprabulbar component, the precise pathways in humans being not yet precisely defined. SSR is easy to apply, non-invasive and readily obtainable on most electrophysiological equipment. The efferent arc of the reflex is subserved by unmyelinated postganglionic sympathetic class C fibers that arise from the sympathetic ganglia and join the major peripheral nerves to reach the sweat glands, providing them with cholinergic innervation.^[79] SSR is commonly used to assess sympathetic nervous system function, but equally is useful to assess

C fibers, that are inaccessible by standard NCS. As such, SSR has been a tool in assessing small fiber neuropathy in cases where small fibers are predominantly or concomitantly affected, as in cases of Diabetes Mellitus^[80,81] and Amyloidosis.^[82,83] Because of the long path of the reflex, an abnormal SSR result alone cannot distinguish between different sites of lesions, even more so since its exact path remains unclear.

We have identified 11 studies of SSR in ALS patients and the results are presented in Table 3. All studies yielded abnormal results, ranging from prolonged latencies and low amplitudes to complete absence of the response. Most commonly, abnormal results were found in lower limbs. When it was described, SSR results, did not correlate with disease duration, with one exception,^[84] and thus the process of degeneration is supposed to be rather slow, compared with that of motor neurons.

Table 3. Sympathetic Skin Response results in ALS patients

STUDY	ALS/CNTR	RESULT	COMMENT
Chen et al, 2024 ^[85]	1 (FUS)	Prolonged LAT LL	
Pazian Martins et al., 2023 ^[86]	11 sALS, 14 fALS/26	Absence LL	
Ozturk et al, 2022 ^[87]	29/29	Low AMPL UL-LL	Remained stable after 1 year Slow degeneration process
Papadopoulou et al., 2022 ^[88]	21/28	Low AMPL Prolonged LAT 3/21 Absent	No correlation to disease duration
Hu et al., 2016 ^[89]	120/130	Low AMPL Prolonged LAT	No correlation to disease duration Damage to the unmyelinated postganglionic fibers
Koszewicz et al., 2005 ^[55]	19/20	Low AMPL Prolonged LAT	Sudomotor fibers lesion
Oey et al., 2002 ^[90]	16/12	Prolonged LAT UL, LL 3/16 Absent	
Miscio and Pisano, 1998 ^[84]	31/48	UL Normal LL 7/31 Absent	Correlation to functional disability and duration of the disease.
Masur et al., 1995 ^[91]	15/20	Low AMPL Prolonged LAT	No correlation to the stage or the duration of disease
Dettmers et al., 1993 ^[92]	25/22	Prolonged LAT LL 10/25 Absent	
Barron et al., 1987 ^[93]	1	Abnormal	

ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis, S: Sporadic, F: Familial, AMPL: Amplitude, CNTR: Controls, FUS: fused in sarcoma gene mutation, LAT: Latency, LL: Lower Limb, UL: Upper Limb

In the majority of cases, SSR was performed to evaluate autonomic dysfunction in ALS. Dysautonomia has been widely investigated in ALS patients, primarily through the measurement of heart rate variability (HRV). All studies reported similar findings, that is, decreased HRV, indicative of sympathovagal imbalance, that could explain cases of circulatory collapse or sudden death among ALS patients.^[94–98]

As described, due to the long path of the reflex arc, including CNS parts, it is difficult to localize the origin of degeneration. There has been a lot of speculation. SSR abnormalities have been attributed to loss of neurons in the intermediolateral nucleus between the dorsal and ventral horns of the spinal cord, and this notion is further supported by histological findings.^[88,90] Other researches have proposed that abnormal

results are caused by damage to the unmyelinated postganglionic fibers.^[55,89] In the second case, this damage to unmyelinated small fibers, could account for impairment in pain and thermal sensation in ALS patients.

ALS patients experience pain in a significant proportion. In several studies, the prevalence of pain ranges from 46% to 85%.^[99–103] Pain in most studies is characterized as non-neuropathic, not involving the pain pathways, and is attributed mainly to musculoskeletal problems. Prolonged immobility and postural changes are the main causes of pain in ALS. However, pain may be reported by ALS patients early in the course of the disease, even before severe immobility is noted. Inflammatory injury may cause sensitization not only to nociceptive pathways but to neuropathic ones as well, through damage to peripheral nerves or to the central nervous system. As mentioned in the previous section, histopathological evidence from sural biopsies, shows a predominant involvement of large myelinated fibers, which do not conduct pain. Thus, if neuropathic pain is to be considered, the pathogenesis should be sought in small unmyelinated fibers.

Besides SSR, other methods have also confirmed small fiber involvement in ALS. A significant loss of Intraepidermal Nerve Fibre Density (IENF) has been constantly reported,^[60,66,67] but also, other studies report normal IENF.^[104] Corneal confocal microscopy (CCM) is a non-invasively method to quantify the corneal small fiber neuropathy. In several studies CCM quantified significant corneal neuropathy in ALS^[104–106] while other failed to do so, since no significant differences were found between ALS and control groups for all corneal parameters.^[107] Thus, based on the above, the involvement of small fibers in ALS is still debatable and needs further evidence to support it.

Conclusions

It is widely accepted that ALS is not a pure motor neuron disorder, but also affects non-motor areas, causing a variety of non-motor symptoms. Sensory impairments are recorded when sought after. They are often mild and there is no significant progression nor correlation with disease stage. Neurophysiology has contributed substantially to the thorough investigation of the presence of sensory involvement and its pathogenic mechanisms. Although the results can be confusing and sometimes contradictory, they shed light in our understanding of this polymorphous disease, whose nature is still enigmatic.

References

- [1] Fang T, Jozsa F, Al-Chalabi A. Nonmotor

Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:1409-41.

- [2] Chowdhury A, Mukherjee A, Sinharoy U, et al. Non-Motor Features of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Clinic-based Study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24(5):745-3.
- [3] Beswick E, Forbes D, Hassan Z, et al. A systematic review of non-motor symptom evaluation in clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2022;269(1):411-26.
- [4] Beswick E, Park E, Wong C, et al. A systematic review of neuropsychiatric and cognitive assessments used in clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2021;268(12):4510-21.
- [5] Gunther R, Richter N, Sauerbier A, et al. Non-Motor Symptoms in Patients Suffering from Motor Neuron Diseases. *Front Neurol*. 2016 Jul 25;7:117.
- [6] Martinez HR, Escamilla-Ocanas CE, Hernandez-Torre M. Non-motor neurological symptoms in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018;33(7):474-6.
- [7] de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(3):497-503.
- [8] Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(5-6):291-2.
- [9] Mulder DW, Bushek W, Spring E, et al. Motor neuron disease (ALS): evaluation of detection thresholds of cutaneous sensation. *Neurology*. 1983;33(12):1625-7.
- [10] Hammad M, Silva A, Glass J, et al. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology*. 2007;69(24):2236-42.
- [11] Cho JH, Nam HW, Yon BW et al. Sensory Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Korean Neurol Assoc*. 1996;14(3):789-95.
- [12] Ertekin C. Sensory and motor conduction in motor neurone disease. *Acta Neurol Scand*. 1967;43(4):499-512.
- [13] Fincham RW, Vanallen MW. Sensory nerve conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1964;14:31-3.
- [14] Lambert EH. Diagnostic value of electrical stimulation of motor nerves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1962;22(suppl):9-16.
- [15] Urso D, Zoccollella S, Gnani V, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis-The Complex Phenotype-From an Epidemiological Perspective: A Focus on Extrapyramidal and Non-Motor Features. *Biomedicines*. 2022;10(10):2537.
- [16] Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron

- disorders. *Muscle Nerve*. 2000;23(10):1488-502.
- [17] Cosi V, Poloni M, Mazzini L, et al. Somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(8):857-61.
- [18] Shimizu T, Nakayama Y, Hayashi K, et al. Somatosensory pathway dysfunction in patients with amyotrophic lateral sclerosis in a completely locked-in state. *Clin Neurophysiol*. 2023;156:253-61.
- [19] Isak B, Tankisi H, Johnsen B, Pugdahl K, et al. Laser and somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(10):3322-8.
- [20] Iglesias C, Sangari S, El Mendili MM, et al. Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open*. 2015;5(2):e007659.
- [21] Hamada M, Hanajima R, Terao Y, et al. Median nerve somatosensory evoked potentials and their high-frequency oscillations in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(4):877-86.
- [22] Theys PA, Peeters E, Robberecht W. Evolution of motor and sensory deficits in amyotrophic lateral sclerosis estimated by neurophysiological techniques. *J Neurol*. 1999;246(6):438-42.
- [23] Palma V, Guadagnino M, Brescia Morra V, et al. Multimodality evoked potentials in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a statistical approach. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1993;33(3):167-71.
- [24] Ghezzi A, Mazzalovo E, Locatelli C, et al. Multimodality evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1989;79(5):353-6.
- [25] Facco E, Micaglio G, Liviero MC, et al. Sensory-motor conduction time in amyotrophic lateral sclerosis. *Riv Neurol*. 1989;59(3):108-12.
- [26] Georgesco M, Salerno A, Carlander B, et al. [Somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis and primary lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 1994;150(4):292-8.
- [27] Shimizu T, Nakayama Y, Bokuda K, et al. Sensory Gating during Voluntary Finger Movement in Amyotrophic Lateral Sclerosis with Sensory Cortex Hyperexcitability. *Brain Sci*. 2023;13(9):1325.
- [28] Norioka R, Shimizu T, Bokuda K, et al. Enlarged high frequency oscillations of the median nerve somatosensory evoked potential and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(9):2003-11.
- [29] Shimizu T, Nakayama Y, Funai A, et al. Progressive deterioration of sensory cortex excitability in advanced amyotrophic lateral sclerosis with invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020;21(1-2):147-9.
- [30] Shimizu T, Bokuda K, Kimura H, et al. Sensory cortex hyperexcitability predicts short survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2018;90(18):e1578-e1587.
- [31] Sonoo M, Hatanaka Y, Tsukamoto H, et al. N10 component in median nerve somatosensory evoked potentials (SEPs) is not an antidromic motor potential. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(11):2645-9.
- [32] Harada Y, Nakamura T, Suzuki M, et al. Impaired pain processing and its association with attention disturbance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci*. 2021;42(8):3327-35.
- [33] Nardone R, Golaszewski S, Thomschewski A, et al. Disinhibition of sensory cortex in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*. 2020;722:134860.
- [34] Sangari S, Giron A, Marrelec G, et al. Abnormal cortical brain integration of somatosensory afferents in ALS. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(4):874-84.
- [35] Khalili-Ardali M, Wu S, Tonin A, et al. Neurophysiological aspects of the completely locked-in syndrome in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(5):1064-76.
- [36] Cengiz B, Kocak OK, Erdo an T, et al. Excitability of somatosensory cortex is increased in ALS: A SEP recovery function study. *Clin Neurophysiol*. 2023;155:58-64.
- [37] Machii K, Ugawa Y, Kokubo Y, et al. Somatosensory evoked potential recovery in kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex (kii AIS/PDC). *Clin Neurophysiol*. 2003;114(3):564-8.
- [38] Hoffken O, Schmelz A, Lenz M, et al. Excitability in somatosensory cortex correlates with motoric impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019;20(3-4):192-8.
- [39] Restuccia D, Rubino M, Valeriani M, et al. Cervical cord dysfunction during neck flexion in Hirayama's disease. *Neurology*. 2003;60(12):1980-3.
- [40] Ogata K, Tobimatsu S, Furuya H, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis showing abnormal somatosensory evoked potentials: a report of three cases. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2001;92(6):242-50.
- [41] Matsumoto A, Kawashima A, Doi S, et al. [The spinal somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis in relation to the spinal cord conduction velocities]. *No To Shinkei*. 1999;51(1):41-7.

- [42] Zanette G, Tinazzi M, Polo A, et al. Motor neuron disease with pyramidal tract dysfunction involves the cortical generators of the early somatosensory evoked potential to tibial nerve stimulation. *Neurology*. 1996;47(4):932-8.
- [43] de Carvalho M, Conceicao I, Alves M, et al. Somatosensory evoked potentials in the differential diagnosis between spinal cord compression and amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1995;92(1):72-6.
- [44] Constantinovici A. Abnormal somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Rom J Neurol Psychiatry*. 1993;31(3-4):273-8.
- [45] Constantinovici A. Somatosensory evoked potentials in spinal cord diseases. *Neurol Psychiatr (Bucur)*. 1989;27(3):209-22.
- [46] Radtke RA, Erwin A, Erwin CW. Abnormal sensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1986;36(6):796-801.
- [47] Dasheiff RM, Drake ME, Brendle A, et al. Abnormal somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;60(4):306-11.
- [48] Ahlskog JE, Litchy WJ, Peterson RC, et al. Guamanian neurodegenerative disease: electrophysiological findings. *J Neurol Sci*. 1999;166(1):28-35.
- [49] Gregory R, Mills K, Donaghy M. Progressive sensory nerve dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective clinical and neurophysiological study. *J Neurol*. 1993;240(5):309-14.
- [50] Kang DX, Fan DS. The electrophysiological study of differential diagnosis between amyotrophic lateral sclerosis and cervical spondylotic myelopathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1995;35(4):231-8.
- [51] Georgesco M, Salerno A, Camu W. Somatosensory evoked potentials elicited by stimulation of lower-limb nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;104(4):333-42.
- [52] Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(12):708-14.
- [53] Van Nguyen T, Tran TA, Vu HT. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis in Hanoi, Vietnam. *Neurol Sci*. 2022;43(1):393-8.
- [54] de Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2000;23(3):344-52.
- [55] Koszewicz M, Bili ska M, Podemski R. [Electrophysiological estimation of the peripheral nerves conduction parameters and the autonomic nervous system function in the course of amyotrophic lateral sclerosis]. *Neurol Neurochir Pol*. 2005;39(5):351-7.
- [56] Isak B, Tankisi H, Johnsen B, et al. Involvement of distal sensory nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1086-92.
- [57] Kothari MJ, Rutkove SB, Logigian EL, et al. Co-existent entrapment neuropathies in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77(11):1186-8.
- [58] Pegat A, Bouhour F, Mouzat K, et al. Electrophysiological Characterization of C9ORF72-Associated Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Retrospective Study. *Eur Neurol*. 2019;82(4-6):106-12.
- [59] Schulte-Mattler WJ, Jakob M, Zierz S. Focal sensory nerve abnormalities in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1999;162(2):189-93.
- [60] Nolano M, Provitera V, Caporaso G, et al. Skin innervation across amyotrophic lateral sclerosis clinical stages: new prognostic biomarkers. *Brain*. Published online December 20, 2023:awad426.
- [61] Sista SRS, Shelly S, Oskarsson B, et al. Clinical and electrophysiological findings in C9ORF72 ALS. *Muscle Nerve*. 2022;66(3):270-5.
- [62] Imai E, Nakamura T, Atsuta N, et al. A nerve conduction study predicts the prognosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2020;267(9):2524-32.
- [63] Sang Q, Wang S, Shi Y, et al. Flail arm syndrome patients exhibit profound abnormalities in nerve conduction: an electromyography study. *Somatosens Mot Res*. 2019;36(4):283-91.
- [64] Liu J, Zhang X, Ding X, et al. Analysis of clinical and electrophysiological characteristics of 150 patients with amyotrophic lateral sclerosis in China. *Neurol Sci*. 2019;40(2):363-9.
- [65] Ren YT, Cui F, Yang F, et al. [An analysis of characteristics of nerve conduction in 154 cases of amyotrophic lateral sclerosis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55(10):755-8.
- [66] Dalla Bella E, Lombardi R, Porretta-Serapiglia C, et al. Amyotrophic lateral sclerosis causes small fiber pathology. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):416-20.
- [67] Truini A, Biasiotta A, Onesti E, et al. Small-fibre neuropathy related to bulbar and spinal-onset in patients with ALS. *J Neurol*. 2015;262(4):1014-8.
- [68] Pughahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Johnsen B, et al. A prospective multicentre study on sural nerve action potentials in ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(5):1106-10.
- [69] Pughahl K, Fuglsang-Frederiksen A, de Carvalho M, et al. Generalised sensory system abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: a European multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- try. 2007;78(7):746-9.
- [70] Emeryk-Szajewska B, Kostera-Pruszczyk A, Rowi ska-Marci ska K, et al. [Median nerve electrophysiological assessment in amyotrophic lateral sclerosis]. *Neurol Neurochir Pol*. 1998;32(1):39-49.
- [71] Matsumoto M, Hasegawa O, Kurita R, et al. [Detection of subclinical sensory nerve dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis--a microneurographic study]. *No To Shinkei*. 1995;47(4):345-8.
- [72] Mondelli M, Rossi A, Passero S, et al. Involvement of peripheral sensory fibers in amyotrophic lateral sclerosis: electrophysiological study of 64 cases. *Muscle Nerve*. 1993;16(2):166-72.
- [73] Shefner JM, Tyler HR, Krarup C. Abnormalities in the sensory action potential in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1991;14(12):1242-6.
- [74] Kawamura Y, Dyck PJ, Shimono M, et al. Morphometric comparison of the vulnerability of peripheral motor and sensory neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1981;40(6):667-75.
- [75] Heads T, Pollock M, Robertson A, et al. Sensory nerve pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):316-20.
- [76] Luigetti M, Conte A, Del Grande A, et al. Sural nerve pathology in ALS patients: a single-centre experience. *Neurol Sci*. 2012;33(5):1095-9.
- [77] Rubio MA, Herrando-Grabulosa M, Gaja-Capdevila N, et al. Characterization of somatosensory neuron involvement in the SOD1G93A mouse model. *Sci Rep*. 2022;12(1):7600.
- [78] Eisen A. The Dying Forward Hypothesis of ALS: Tracing Its History. *Brain Sci*. 2021;11(3):300.
- [79] Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, et al. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res*. 2003;13(4):256-270.
- [80] Liu H, Tan S, Ma Z, et al. Sympathetic skin response for early detection of type 2 diabetic peripheral neuropathy and nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2024;15(1):106-12.
- [81] Jin M, Liu J, Liu K, et al. Evaluation of sympathetic skin response for early diagnosis and follow-up of diabetic peripheral neuropathy in children. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):483.
- [82] Escolano-Lozano F, Barreiros AP, Birklein F, et al. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): Parameters for early diagnosis. *Brain Behav*. 2018;8(1):e00889.
- [83] Papagianni A, Ihne S, Zeller D, et al. Clinical and apparative investigation of large and small nerve fiber impairment in mixed cohort of ATTR-amyloidosis: impact on patient management and new insights in wild-type. *Amyloid*. 2022;29(1):14-22.
- [84] Miscio G, Pisano F. Sympathetic skin response in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1998;98(4):276-79.
- [85] Chen X, Luo J, Zheng W, et al. Hyperhidrosis as the initial symptom in FUS mutation-associated amyotrophic lateral sclerosis: a case report and comprehensive literature review. *Neurol Sci*. 2024;45(4):1523-7.
- [86] Pazian Martins M, Gonzalez-Salazar C, de Lima FD, et al. Autonomic function in sporadic and familial ALS type 8. *Clin Neurophysiol*. 2023;155:68-74.
- [87] Ozturk R, Karlsson P, Hu X, et al. Stereological and electrophysiological evaluation of autonomic involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurophysiol Clin*. 2022;52(6):446-58.
- [88] Papadopoulou M, Bakola E, Papapostolou A, et al. Autonomic dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: A neurophysiological and neurosonology study. *J Neuroimaging*. 2022;32(4):710-9.
- [89] Hu F, Jin J, Qu Q, et al. Sympathetic Skin Response in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(1):60-5.
- [90] Oey PL, Vos PE, Wieneke GH, et al. Subtle involvement of the sympathetic nervous system in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2002;25(3):402-8.
- [91] Masur H, Schulte-Oversohl U, Papke K, et al. Sympathetic skin response in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Funct Neurol*. 1995;10(3):131-5.
- [92] Dettmers C, Fatepour D, Faust H, et al. Sympathetic skin response abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1993;16(9):930-4.
- [93] Barron SA, Mazliah J, Bental E. Sympathetic cholinergic dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1987;75(1):62-3.
- [94] Pinto S, Pinto A, De Carvalho M. Decreased heart rate variability predicts death in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):341-5.
- [95] Pisano F, Miscio G, Mazzuero G et al. Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1995;18(11):1225-31.
- [96] Pimentel RMM, Macedo H, Valenti VE, et al. Decreased Heart Rate Variability in Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Respir Care*. 2019;64(9):1088-95.
- [97] Baltadzhieva R, Gurevich T, Korczyn AD. Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(5):487-493.
- [98] Shimizu T, Hayashi H, Kato S, et al. Circulatory collapse and sudden death in respirator-dependent amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*.

- 1994;124(1):45-55.
- [99] Chi A, Canosa A, Gallo S, et al. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol*. 2012;19(4):551-5.
- [100] Lopes LCG, Galhardoni R, Silva V, et al. Beyond weakness: Characterization of pain, sensory profile and conditioned pain modulation in patients with motor neuron disease: A controlled study. *Eur J Pain*. 2018;22(1):72-83.
- [101] Hanisch F, Skudlarek A, Berndt J, et al. Characteristics of pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(3):e00296.
- [102] Rivera I, Ajroud-Driss S, Casey P, et al. Prevalence and characteristics of pain in early and late stages of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14(5-6):369-72.
- [103] Wallace VCJ, Ellis CM, Burman R, et al. The evaluation of pain in amyotrophic lateral sclerosis: a case controlled observational study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(7-8):520-7.
- [104] Turhan SA, Karlsson P, Ozun Y, et al. Identification of corneal and intra-epidermal axonal swellings in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2024;69(1):78-86.
- [105] Fu J, He J, Zhang Y, et al. Small fiber neuropathy for assessment of disease severity in amyotrophic lateral sclerosis: corneal confocal microscopy findings. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):7.
- [106] Wang HL, Fan DS, Zhang S, et al. [Corneal confocal microscopy detects small-fiber neuropathy in patients with amyotrophic lateral sclerosis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2022;61(1):77-81.
- [107] Khanna RK, Catanese S, Blasco, H et al. Corneal nerves and amyotrophic lateral sclerosis: an in vivo corneal confocal imaging study. *J Neurol*. Published online March 18, 2024. Published online March 18, 2024.

PERSONALISED INTERVENTION FOR PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS: THE EXPERIENCE OF SUPPORTIVE PSYCHOTHERAPY

Ioanna Provata¹, Effrosyni Koutsouraki¹

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

ABSTRACT

Background: Modern day literature has highlighted and noted the importance of psychosocial interventions for people with Multiple Sclerosis. The aim of this paper is to outline a personalised intervention program of supportive psychotherapy for people with Multiple Sclerosis. It aims to explore the in-depth experience of participants in supportive psychotherapy sessions. Furthermore, it's goal is to examine the impact of individual psychotherapy regarding the management of a chronic disease. **Methods:** Four semi-structured interviews were conducted with individuals participating in the program. The data sourced from the interviews were then analysed using the Interpretive Phenomenological Analysis method. **Results:** After completing the analysis, three subordinate themes were identified: a) the therapeutic framework, b) the journey of psychotherapy, and c) shielding Multiple Sclerosis. Initially the results highlighted the most important factors in the therapeutic framework that need to be considered when developing these programs. Next, the stages of the therapeutic process and the correlation between the therapeutic relationship and the therapeutic outcome were presented. **Conclusion:** The findings suggest that psychotherapy can act as a protective factor against Multiple Sclerosis, as it can contribute significantly to managing the challenges of chronic illness and improving the quality of life. The psychosocial intervention programs are crucial to be an essential part of the holistic treatment of this disease. These findings are significant for both theoretical and clinical purposes.

Keywords: multiple sclerosis, psychotherapy, therapeutic relationship, psychosocial intervention.

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗΣ ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ιωάννα Προβατά¹, Ευφροσύνη Κουτσοουράκη¹

¹Α' Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η σύγχρονη βιβλιογραφία έχει επισημάνει τη σημασία των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων για άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως αντικείμενο την περιγραφή ενός εξατομικευμένου προγράμματος παρέμβασης υποστηρικτικής ψυχοθεραπείας σε άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Αποσκοπεί στην εις βάθος διερεύνηση της εμπειρίας των ατόμων στις συνεδρίες υποστηρικτικής ψυχοθεραπείας. Ακόμη, στοχεύει να εξετάσει την επίδραση της ατομικής ψυχοθεραπείας στη διαχείριση της χρόνιας νόσου. Μεθοδολογία: Διενεργήθηκαν τέσσερις ημιδομημένες συνεντεύξεις με θεραπευόμενους/ες που συμμετέχουν στο πρόγραμμα. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη μέθοδο της Ερμηνευτικής Φαινομενολογικής Ανάλυσης. Αποτελέσματα: Από την ανάλυση των δεδομένων της έρευνας προέκυψαν τρεις κατηγορίες κύριων θεμάτων: α) το θεραπευτικό πλαίσιο, β) το ταξίδι της ψυχοθεραπείας και γ) θωρακίζοντας την Πολλαπλή Σκλήρυνση. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν αρχικά σημαντικούς παράγοντες του θεραπευτικού πλαισίου, οι οποίοι χρειάζεται να λαμβάνονται υπόψη κατά την ανάπτυξη των προγραμμάτων. Ύστερα, παρουσιάστηκαν τα στάδια της θεραπευτικής διαδικασίας και η συσχέτιση της θεραπευτικής σχέσης με το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Συμπεράσματα: Τέλος, από τα αποτελέσματα διαφαίνεται ότι η ψυχοθεραπεία μπορεί να λειτουργήσει ως προστατευτικός παράγοντας της ΠΣ, καθώς μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στην διαχείριση των προκλήσεων που ενέχει μια χρόνια ασθένεια και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Τα προγράμματα ψυχοκοινωνικής παρέμβασης είναι καίριο να αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της ολιστικής αντιμετώπισης της ασθένειας. Τα παραπάνω ευρήματα είναι σημαντικά τόσο για θεωρητικούς όσο και για κλινικούς σκοπούς.

Λέξεις-κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, ψυχοθεραπεία, θεραπευτική σχέση, ψυχοκοινωνική παρέμβαση.

INTRODUCTION

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, progressive disease that falls within the category of autoimmune, inflammatory, and neurodegenerative diseases of the central nervous system (CNS).^[1] It is one of the primary etiological factors of chronic disability in young adults.^[2] It presents a wide range of symptoms that are related to the areas of the CNS in which demyelination and axonopathy manifest.^[2] The course of the disease and the progression of symptoms are unpredictable, and this often requires profound adjustments to the lifestyle of the affected individual.

In addition to the evident alterations at the neurological and physiological levels, the disease has a profound impact on numerous aspects of the patient's life. In particular, the individual must adapt to the presence of the disease in four distinct domains: (a) the biological domain (symptom management, receiving medical treatment), (b) the emotional domain (emotional reaction to the disease, adjustment to daily life, self-image issues and strategies for accepting the disease), (c) the social domain (relationships with significant others, relationships with medical and nursing staff, social relationships), and (d) the behavioural domain (compliance with treatment, appropriate symptom management).^[3] These domains are inextricably linked, such that changes occurring in one domain affect changes in the others.^[4]

In greater detail, the emotional difficulties of individuals with MS can be understood through the disease's negative impact on daily life, affecting social interactions, vitality, physical functionality, and pain perception.^[5] Notably, MS often disrupts self-image, as personal beliefs about the illness can cause distress even when physical changes are not visibly apparent.^[2,6] Furthermore, chronic pain, which is strongly linked to depression, represents a profoundly distressing experience that often exacerbating its perceived intensity.^[7,2] Similarly, fatigue and mobility challenges hinder task completion, leading to a persistent sense of inadequacy.^[8-10]

In addition, the severity of disability is strongly correlated with reduced quality of life. For example, dependence on others for basic activities often triggers feelings of helplessness and a loss of autonomy.^[2,5,8] Moreover, the inability to maintain personal independence can profoundly affect emotional well-being. Similarly, productivity and professional identity are often compromised, as many individuals are forced to quit work prematurely. This is particularly distressing for those who view their profession as central to their sense of self, especially during early adulthood.^[2,11]

Cognitive difficulties present another significant challenge. Problems with memory, concentration, and learning are frequently reported, often resulting from physical symptoms, mobility restrictions, or depres-

sion. In these cases, negative emotions may further distract individuals and inhibit focus.^[10] Consequently, social withdrawal is also common, either due to the intensity of symptoms or personal choices aimed at preserving self-image.^[2]

Finally, the burden of medication adherence adds another layer of complexity. Treatment regimens for chronic conditions like MS are often invasive and difficult to sustain, leading to frustration and anxiety over potential side effects. Emotional distress can further hinder engagement in care, making adherence a significant challenge.^[2,10] Also, prolonged hospitalisations isolate patients from meaningful experiences and family connections, compounding their emotional struggles.^[8]

The review of the literature demonstrates that the integration of pharmaceutical and non-pharmacological interventions, such as psychotherapy, is regarded as a more efficacious approach than solely relying on medication, as it enables the management of both the physical manifestations of the illness and its consequences at the psychosocial level.^[12-14]

Recent studies have indicated the efficacy of cognitive-behavioural therapy (CBT) in addressing both the psychosocial and physical symptoms of MS, particularly in reducing depression, improving disease management, and alleviating fatigue.^[15-17] Qualitative studies on psychotherapy for MS are limited, but they have highlighted the positive impact of individual and group interventions in managing emotions and enhancing treatment adherence.^[18-19]

Furthermore, remote psychotherapeutic interventions have emerged as a crucial alternative for individuals with MS, addressing mobility challenges, chronic pain, and temperature sensitivity that often impede access to in-person therapy. Phone-based psychotherapy offers a practical and accessible solution, demonstrating effectiveness in reducing psychological distress, improving adherence to pharmacotherapy, and sustaining therapeutic outcomes.^[20-22] Online psychotherapy, including individual and group interventions, has proven effective in reducing depression, anxiety, and fatigue, while also improving physical symptoms, quality of life, and cognitive functions.^[23] Notably, online group mindfulness and Compassion-Focused Therapy have shown comparable efficacy to in-person therapy, offering greater accessibility and flexibility for patients with mobility challenges.^[24-25] The increasing interest in remote psychotherapy highlights its significance, particularly in view of the mobility challenges and environmental factors that MS patients encounter. It represents a promising avenue of inquiry in this field, although further research is necessary to fully ascertain its potential.

Study Objectives

This qualitative study examines the implementation of a personalised intervention program of supportive psychotherapy for people with MS, which has been conducted since March 2019 at the First Neurology Clinic of the University General Hospital of Thessaloniki AHEPA. The objective of this study is to examine the experience of individuals with MS engaged in supportive psychotherapy sessions. This research focuses on the participants' experiences, including their cognitive processes, emotions, and overall perceptions of the intervention process. Moreover, the study aims to investigate the influence of individual psychotherapy on the management of chronic disease.

The central research question that arises from both the review of the relevant literature and the need for this research is:

- How do people with MS experience individual supportive psychotherapy?

The specific research questions that the research seeks to answer are as follows:

- How do people with MS perceive themselves, their relationships, and their future through the therapeutic process?
- How does individual psychotherapy contribute to the management of chronic illness?
- What factors in the therapeutic process can help individuals?

The specific aim of this research is to address the existing gap in the current literature on the experience of individual supportive psychotherapy in MS. The intervention in which the patients participated was long-term, in contrast to most studies, which report on shorter interventions. It is also noteworthy that the sessions with the patients were conducted online. The online intervention was initially implemented as a precautionary measure in response to the pandemic, but it was subsequently retained due to the patients' preference for this modality of treatment outside the hospital setting and its integration into their daily routines and mobility challenges. This research offers a valuable opportunity to examine the potential benefits and limitations of online psychotherapy for individuals with MS.

Outline of the Intervention Program

Considering the diverse and intricate psychosocial requirements of patients with MS, our objective is to develop a comprehensive and personalised care plan that is tailored to the specific needs of each individual with MS. The program includes face-to-face or online individual sessions, each lasting 50-60 minutes and occurring once a week.

The core pillars of the program focus on:

- 1. Psychoeducation:** Providing individuals with MS information about the disease and the importance

of medication adherence. During the initial exploratory session, a brief guide titled "Brain Health: A Guide for Individuals with Multiple Sclerosis" was provided.^[26] Additionally, the therapeutic process, therapeutic contract, and the individual's requests and therapeutic goals were explained.

- 2. Personalisation:** This fundamental principle of psychotherapy refers to adapting therapeutic practices to the individual needs and characteristics of each person. The goal is to create an environment that respects and supports the needs and requests of each individual.

- 3. Person-Centred Approach:** Aimed at helping individuals with MS develop their vast potential, with the goal of self-actualisation. Carl Rogers articulated three "necessary and sufficient" conditions that he considered characteristic of a meaningful therapeutic relationship: authenticity, unconditional positive regard, and empathy.^[27] These conditions are integral to the therapist's genuine and consistent stance towards the individual, rather than temporary behaviours.^[28]

- 4. Supportive Framework:** Often, the support systems for individuals with MS are insufficient. Therefore, a primary concern is to provide a stable and safe emotional support framework. The objective is to help individuals resolve difficulties, engage, empower, mobilise, and adapt to the nature of chronic illness, integrating it into the continuum of their life experiences.

- 5. De-stigmatisation:** Through psychotherapy, individuals with MS recognise their biases and stereotypes, redefine their self-image, learn to communicate their experiences to others, and share the impact of living with a chronic illness. Reducing self-stigma positively affects their self-image and improves their quality of life.

- 6. Holistic Intervention:** Involves a multidisciplinary therapeutic approach to MS management, aiming for comprehensive disease management and enhancing the quality of therapeutic care provided.

- 7. Research:** The psychosocial intervention employs qualitative methodology principles, grounded in phenomenology. It seeks to explore the essence of the experiences of individuals with MS participating in the intervention.

METHODS

The objective of the present study is to examine the experience of individual psychotherapy among four patients with MS who are participating in an intervention program at the First Neurology Clinic of the University General Hospital of Thessaloniki AHEPA. A qualitative methodology was deemed the most appropriate for investigating the unique experiences of the participants.

The data were analysed using the interpretative phenomenological approach (IPA). The researcher is interested in analysing the lived experience of individual supportive psychotherapy for participants living with MS.

Moreover, criterion sampling was employed in this study. In this type of sampling, participants are selected based on specific criteria that are aligned with the research objectives.[29] The study population comprised individuals with MS who were participating in

the individual supportive psychotherapy program at the First Neurology Clinic of AHEPA General Hospital. The study sample consisted of four individuals with MS, three females, and one male, as per the specified inclusion criteria. Table 1 presents the demographic data of the participants. It is noteworthy that the names provided are not their real names, but pseudonyms, which were assigned by the researcher to ensure the protection of their personal data.

Table 1: Demographics

No.	Pseudonyms	Age	Gender Identity	Nationality	Education	Profession	Marital Status	Disease Duration
1.	Nefeli	43	Female	Greek	Higher Education	Freelancer	Married	17
2.	Haris	27	Male	Greek	Higher Education	Private Employee	Single	4
3.	Danai	49	Female	Greek	Secondary School	Homemaker	Married	4
4.	Elli	55	Female	Greek	Higher Education	Freelancer	Married	20

The data were collected via semi-structured interviews, a method commonly employed in qualitative research.^[30] An interview guide was created, comprising fourteen open-ended, non-directive questions designed to address the research objectives. These are presented in Table 2.

Table 2: Semi-Structured Interview Guide

Could you describe your life with Multiple Sclerosis (before you started psychotherapy sessions)? How has it affected you, your relationships, and your daily life?
How did you decide to start psychotherapy? a. When did you start? b. How long have you been in psychotherapy? c. Was it your first time?
How would you describe your experience in the psychotherapy sessions?
How is the online intervention for you compared to the in-person intervention?
How is it to share your experiences in the sessions? a. How do you feel after a session ends?
What issues have emerged in your sessions?
Which areas of your life have been affected by psychotherapy? a. Have you noticed any changes from the beginning until now? b. What are they? c. How and when did you realise them? d. Are there any other factors that played a significant role in these changes?
How has psychotherapy affected your experience living with Multiple Sclerosis?
Are there any significant milestones in this process for you? a. If you wish, can you recount a session that was particularly important to you?
What is the therapist’s contribution to the process?
How do you see yourself in the future? a. What are your needs/goals for the future about the sessions?
What would you advise someone with Multiple Sclerosis who is starting psychotherapy?
Is there something you consider important that you would like to share?
How did you find the interview process?

Interviews were conducted remotely and typically ranged in duration from 40 to 60 minutes. All interviews were carried out by the primary author, audio-recorded, and transcribed verbatim. Before data collection, each participant was required to read and sign a written consent form. This form ensured that each participant consented to the confidentiality, anonymity, and the right to withdraw from the study. In this study, the first author is the sole repository of participant information, which will not be shared with other individuals to ensure confidentiality.

RESULTS AND DISCUSSION

From the data of the four transcribed interviews in the present study, three superordinate themes emerged, each comprising several sub-themes. The results are summarised in the following table, which includes some representative extractions from the interviews.

Table 3: Summary of results

Superordinate Themes	Themes	Interview extracts
1. The therapeutic framework	a. The online intervention	Online therapy is much better. Because there are times when I struggle a lot, I think we wouldn't have been able to maintain therapy for so many years, and I might not have reached the point where I feel good now. I might have quit because it's hard for me to move around. Especially after work, having to get ready, leave the kids, and make the trip would have been extremely difficult for me, and I don't think we would have gotten to where we are today. I find it easier to be in my own space, and it's easier to say some things without seeing you face-to-face. I feel safer in my own space. (Nefeli, 1, 33-44)
	b. The long-term intervention	If we had set a time limit from the beginning and said that the sessions should end after one year, I wouldn't have achieved anything, and I wouldn't advise anyone to start psychotherapy. I don't think anyone can determine the time each person needs for psychotherapy. It becomes clear along the way. I don't think you can say that it will take these many months or a year. No one can know when it will end. (Nefeli, 1, 182-190)
	c. The cost-free intervention	Yes. I had never been to a psychologist before. That's why I was impressed the week we met, thinking that someone would help me for free, especially since I have such serious financial problems. How important this is. (Danae, 3, 21-24)
2. The journey of psychotherapy	a. The resistance	In the beginning, it was like I was holding back, slowly being able to trust you. I kept some things to myself, you know. Generally, I was naive and used to trust people with things, and it never worked out well for me. So, because of these experiences, I think I was holding myself back. (Haris, 2, 202-211)
	b. The relieving disclosure	After the end of a session, I feel light, if that's the right feeling to describe it. I feel that the time I spent talking has freed me from a burden because many times I share a concern with you, and after we discuss it, I feel calmer. (Elli, 4, 44-47)
	c. The therapeutic relationship	You have supported me and continue to support me [...] You listened to me for endless hours, I got angry, and you had the patience and were there. All these years, you've given me the freedom to send you a message whenever I need something. You are very important in my life. You have helped me a lot. We have built a relationship where I think you can understand me with just a few words or even just by seeing me. It's a strong relationship, a relationship of trust, a relationship of necessity [...] It cannot be compared to any other relationship—not with family, not with friends, not with a spouse, nothing. We've bonded. (Nefeli, 1, 135-146)

3. Shielding Multiple Sclerosis	a. Internal changes related to self	[...] It became clear through the sessions how wrong all this behaviour was and how it manifests as post-traumatic stress in my daily life now. I was given many explanations about what it all meant. I discovered through a drawing you asked me to make that the abuse had many, many threads. I couldn't speak, set boundaries, or have self-confidence. All these negative things I face daily brought me a lot of anger, a lot of frustration. I felt very wronged [...] but these wounds have begun to heal significantly. (Haris, 2, 143-151)
	b. External changes related to relationships	Since we started talking, I have gained a lot of confidence in saying 'no' and 'I don't want to.' I might also explain that I don't want to for this and that reason. For example, sometimes my husband would invite people over for dinner, [...] and I would turn to him and say: No, I will not host them. (Danae, 3, 57-65)
	c. Changes related to disease management	Through the sessions we did, you helped me understand that things aren't so tragic. They can be managed in a way that makes me feel good. This realisation came through conversation, and slowly, the discussion led me to this perspective. It's a different view than what people say, like 'Oh no, what happened to the woman with this condition?' Okay, I keep going and trying. [...] I remember I used to feel sad when people at work or outside saw me walking more slowly, and my gait looked more tired. Now it doesn't bother me. I'll walk slower or rest and then continue. It used to bother me, but now it doesn't because I've realised it's nothing to worry about. [...] Now, even when my family made negative comments about this condition, it doesn't bother me anymore. Yes, because I feel that maybe they don't know. I've understood now, so I'm okay. (Eli, 4, 101-120)

The present study aimed to investigate the experience of individual supportive psychotherapy in people with MS. The primary questions addressed were: (a) the experiential aspects of the therapeutic process, (b) the formation of self and relationships through the therapeutic process, (c) the impact of psychotherapy on MS management, and (d) the beneficial elements of the therapeutic process. This chapter aims to present the findings of the research, which have been classified into three main categories:

1. the beneficial elements of the therapeutic framework
2. the stages of psychotherapeutic intervention, and
3. the role of psychotherapy as a protective factor for MS.

Beneficial elements of the therapeutic framework

The therapeutic framework must be transparent, stable, and adaptable. At the same time, it is one of the primary responsibilities of the therapist, to provide the "safe space" within which therapeutic processes can take place.^[31] The data analysis identified three key factors of the therapeutic framework

for individuals with MS: the factor of "space", the factor of "time," and finally, the factor of "remuneration".

The intervention was conducted exclusively in person for approximately one year. Consequently, these participants have undergone both face-to-face and online sessions. The data analysis indicated that participants expressed a preference for the online setting, as it afforded them a greater degree of autonomy compared to face-to-face psychotherapeutic sessions.

Our findings indicated that online interventions provide individuals with MS the opportunity to achieve independence, flexibility, and greater control over their lives. Additionally, they enable the maintenance of consistency and commitment to the therapeutic process. Furthermore, the absence of face-to-face contact can help alleviate the anxiety and emotional pressure that may be experienced in such settings. Individuals may feel more secure in their personal space than in a hospital environment. It is acknowledged that the hospital setting can cause considerable distress, including fear and despair. Additionally, it can exacerbate anxiety about the individual's health condition, thereby becoming another stressor that they must manage.^[4] Moreover,

individuals who participate in inpatient individual psychotherapy are more likely to adopt the role and identity of a patient.^[32] Online intervention encourages individuals to integrate aspects of their identity beyond the nature of their illness, symptom management, and medication intake.

In comparison to many studies that present short-term psychosocial intervention programs, our research diverges in its approach to the factor of “time”. The findings demonstrated that the long-term intervention model is efficacious. In particular, the absence of a pre-established number of sessions from the outset proved beneficial for individuals with MS. This approach respects the pace and preferences of the patients. Additionally, it provides a secure and reliable environment that can be accessed when necessary, eliminating the apprehension and vulnerability associated with the potential loss of such a resource. Furthermore, it constitutes a significant factor in the formation of a strong therapeutic relationship, as it is essential for the development of the patient’s trust in the therapist, thereby facilitating the disclosure of issues that are challenging to accept and manage.^[33] It also enables the therapist to be present and to accompany the individual with MS in the process of making sense of their illness. Moreover, individuals with a chronic illness such as MS are frequently exposed to intense and stressful circumstances, necessitating a continuous, flexible, and dynamic adaptation process.^[4] Mental health professionals must take these factors into account and integrate psychotherapy into the long-term care plan for individuals with MS. Therefore, psychosocial intervention programs must offer flexibility in duration, are personalised and collaborative, and follow the pace of each person, thereby providing stability and security.

Regarding the aspect of “remuneration,” the provision of cost-free counselling and psychotherapy sessions by mental health professionals can circumvent financial constraints and enhance access to mental healthcare. Those suffering from chronic illnesses require psychological support from qualified specialists. The provision of these services on a free and voluntary basis can foster feelings of collective solidarity and social equality. Furthermore, the voluntary contribution from mental health professionals can assist in the reduction of social stigma.

Stages of psychotherapeutic intervention

Through data analysis, significant stages of the therapeutic process were identified, and the importance of the therapeutic relationship was confirmed. Specifically, as evidenced by the research results, different forms of resistance were described by all participants in the initial stage of the therapeutic process. A common feature of the resistance observed

was its onset at the beginning of the therapeutic process. This initial discomfort may be associated with the fear of change. By the stages of change theory, at the initial stage, the individual does not intend to alter their behaviour and resists change. This may occur due to a lack of awareness of the consequences of a particular behaviour, past experiences of disappointment, or a fear of failure.^[34] Additionally, individuals may be familiar with their “known” problems and perceive that eliminating them may result in an exacerbation of their distress.^[35]

The findings of research investigating the impact of group psychotherapy on individuals with MS demonstrated that both resistance and the willingness to change coexisted during the therapeutic process. The same study indicates that one of the most significant factors in reducing resistance is the long-term nature of the intervention.^[36] In addition to the long-term nature of the intervention, the therapist must be able to identify and effectively address the client’s resistance. When this occurs, resistance is no longer an impediment to therapy but rather a “vehicle for change”.^[37] It is crucial for mental health professionals to be aware of their feelings and difficulties when patients resist and to be able to use their experience to benefit the therapeutic process.^[35] The therapist must not be swayed by the resistance the patient presents. It is essential to continue providing the necessary conditions that make the individual feel safe, accepted, and protected.

In the following stage of the therapeutic process, participants exhibited a heightened state of relaxation and began to externalise their emotions and ascribe personal meanings to them. This acted as a relieving form of sharing. This change is indicative of progress in the therapeutic process.^[38] Individuals diagnosed with MS often experience considerable psychological and emotional distress. The relief of emotional pain is just as important as the relief of physical pain. In recent years, the concept of palliative care has expanded as a clinical practice, to address the symptoms—both physical and psychological—caused by any chronic illness.^[39] It is therefore vital that holistic intervention programs for MS integrate palliative aspects alongside their core principles.

Subsequently, our research findings revealed several key factors that contribute to the efficacy of the therapeutic relationship for individuals with MS. Initially, active listening was identified as a crucial factor. Active listening can be defined as the focused effort of the therapist to comprehend not only the verbal and non-verbal communication of the client but also their unexpressed thoughts and feelings.^[38] It is a form of communication characterised by sincerity and is fundamental to the successful realisation of empathy. According to Rogers, it constitutes one of the most powerful forces for change.^[38]

Furthermore, the findings of the study indicated that the therapist is perceived by the individuals as a “significant other” and a reliable “reference person”. The self is developed and changes as a result of each person’s experiences with their self and with significant others. When the individual is treated with unconditional positive regard, empathic understanding, and the presence of the therapist in a safe therapeutic environment, a conducive climate for growth can be created.

As indicated by the participants, the therapeutic relationship may be characterised by a sense of need, trust, help, and support. It is also perceived as an empathic, accepting, and genuine relationship. These conditions must be considered as a set and not as individual factors.^[40] In conclusion, the parameters of the therapeutic relationship that are significant for individuals with MS can be broadly classified into two categories: the role of the therapist and the characteristics of the therapeutic relationship itself. These characteristics include empathy, safety, stability, and trust.

Our findings corroborate those of other researchers in the field in emphasising the importance and critical role of the therapeutic relationship in the therapeutic process.^[6,19,41,42] Furthermore, our findings underscore the vital function of the therapeutic relationship in addressing resistance.

Role of psychotherapy as a protective factor for MS

This study illuminates the significant transformations and transitions in patient perspectives concerning themselves, their relationships, and the disease itself. As previously outlined in the introduction to this study, individuals diagnosed with MS must adapt to the presence of the disease in four distinct domains: a) the biological domain, b) the emotional domain, c) the social domain, and d) the behavioural domain.^[3] Psychotherapy can affect all these areas and act as a protective factor for MS. The findings demonstrated that the intervention was effective in managing anxiety, negative thoughts, and physical symptoms. The participants were able to discern the interrelationship between thoughts, emotions, and behaviour, as well as identify cognitive distortions. Additionally, they acquired skills in relaxation and mindfulness techniques. One participant reported an improvement in sleep quality as a result of this intervention. They also developed greater self-awareness, self-acceptance, and the capacity to process painful past events and difficult emotions, including sadness, anger, and frustration. Moreover, the participants received training in assertive behaviour and setting boundaries, which resulted in enhanced self-esteem and, consequently, more positive relationships with

significant others.

In conclusion, regarding disease management, the participants developed new coping strategies, including the reconstruction of cognitive distortions, an internal locus of evaluation, the prioritisation of tasks, a focus on identifying benefits, and an understanding of physical symptoms. These strategies resulted in more effective adaptation to chronic illness. The aforementioned areas are all interconnected; a change in one area affects the others, while aspects of one area influence the others.^[4] It should be noted that this does not imply that psychotherapy replaces other pharmacological or non-pharmacological interventions. Rather, it works complementarily, like a piece of the puzzle, and is an essential part of the holistic care of individuals with MS.

CONCLUSION

This study highlighted the structure, principles, characteristics, and benefits of a psychosocial support program for individuals with MS, which constitutes an integral part of the holistic approach to managing the disease. The objective of the present study is to provide new insights into the specific needs and challenges experienced by individuals with MS and to suggest ways of developing personalised psychosocial support programs that encourage a shift in perspective, moving away from the traditional view of the individual with MS as merely a patient and towards a more independent and autonomous approach.

In conclusion, this research aimed to address the research gap identified in the contemporary Greek research community regarding the experience of individual supportive psychotherapy for individuals with MS. The findings are significant for both theoretical and clinical purposes and contribute to the international research field by offering a unique insight into the experience of individual supportive psychotherapy as perceived from the perspective of the participants themselves.

LIMITATIONS

It is important to consider the limitations of this study when interpreting its findings. The primary limitation is the selection of a qualitative methodology, which restricts the generalisability of the findings. While both qualitative and quantitative methods are useful for exploring a research field, the findings of this study cannot be reliably extrapolated to other populations.^[29] Another limitation is the small number of participants, as IPA focuses on in-depth understanding rather than large sample sizes.^[29] The results cannot be generalised to the broader population due to the limited number of participants and the specific characteristics of the individuals involved in

the study. Despite these limitations, the study offers valuable insights into the experiences of individuals with MS in the supportive psychotherapy program at the First Neurological Clinic of AHEPA hospital. Including more participants could potentially enhance understanding.

A significant, though unavoidable, limitation is the potential for bias on the part of the researcher. Objectivity involves minimising personal involvement, emotional engagement, and subjective judgment.²⁹ In this study, the researcher assumed a central role, acting as both the therapist for the participants and the researcher exploring their experiences in the supportive psychotherapy intervention program. Although this dual role might initially appear to compromise objectivity, it proved to be beneficial in several ways.

Firstly, the dual role facilitated a deeper understanding of the participants' experiences, as the researcher was already intimately familiar with the nuances of their therapeutic journey. The interviews provided a reflective space for participants to assess their progress, identify personal obstacles, and set new goals. The established therapeutic relationship encouraged openness and trust, enabling participants to share their experiences with greater freedom and depth.

However, this dual role also presented challenges, such as maintaining clear boundaries between the two roles. The researcher made a conscious effort to minimise any ethical dilemmas and ensure that the therapeutic relationship did not unduly influence the research process. Additionally, significant time intervals between the data collection sessions allowed for greater emotional distance and reflection. This temporal gap helped ensure a more objective re-engagement with the data, minimising the potential influence of prior emotional involvement. Also, the researcher regularly engaged in self-reflection, including supervision and journaling, to maintain awareness of her own biases and frame of reference. This practice ensured that personal biases did not unduly influence the research process or conclusions. The researcher's training in counselling and psychotherapy provided the necessary skills to balance empathy with critical analysis, helping to mitigate potential biases and enhance the credibility of the findings.

As Willig asserts, in qualitative methodology, the researcher is regarded as a pivotal instrument of the study. The researcher's involvement is seen as beneficial rather than distorting, enhancing the data with insights that may not be accessible to an external observer.^[29] Overall, the dual role contributed to a more nuanced and comprehensive understanding of the participants' experiences. By being directly involved in the therapeutic process, the researcher was able to observe subtle nuances and emotional dynamics that might not have been apparent to an

external observer, thus demonstrating the value of an embedded research approach.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to disclose.

FUNDING/SUPPORT

None.

REFERENCES

- [1] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-80. doi:10.1056/NEJMra1401483
- [2] DiMatteo MR, Martin LR. *Health Psychology*. Pedio; 2011.
- [3] Stewart KE, Ross D, Hartley S. Patient adaptation to chronic illness. *American Psychological Association eBooks*. 2004; 405-421. doi:10.1037/11589-013
- [4] Karadimas E. *Psychologia tis ygeias. Theoria kai kliniki praxi [Health psychology. Theory and clinical practice]*. Typothito;2005.
- [5] Zafeiriou M. *Psychological Characteristics of People with Multiple Sclerosis*. [Master dissertation]. Patras, Greece: Hellenic Open University; 2022. <https://apothesis.eap.gr/handle/repo/54761>
- [6] Fragkiadaki E, Triliva S, Anagnostopoulos F. Application of Interpretative Phenomenological Analysis methodology in psychotherapy impact research: Experience of psychotherapy of a person with multiple sclerosis. *QMIP Bulletin*. 2021;1(31):26-34. doi:10.53841/bp-sqmip.2021.1.31.26
- [7] Koutsiri S. *Multiple Sclerosis (MS), Mental Disorders and Chronic Pain*. [Master dissertation]. Volos, Greece: University of Thessaly; 2015. <https://ir.lib.uth.gr/xmlui/handle/11615/53068>
- [8] Ahlström G. Experiences of loss and chronic sorrow in persons with severe chronic illness. *J Clin Nurs*. 2007;16(3A):76-83. doi:10.1111/j.1365-2702.2006.01580.x
- [9] Koutsouraki E, Baloyannis S. Living with multiple sclerosis: Effects on the family. *Encephalos*. 2006; (43)2. <http://www.encephalos.gr/43-2-05g.htm>
- [10] Belba E. *Multiple sclerosis in young people and the impact on quality of life*. [Master dissertation]. Korinthos, Greece: University of Peloponnese; 2016. <https://amitos.library.uop.gr/xmlui/handle/123456789/3088>
- [11] Chrysovitsanou C. *Perceptual stress correlation study, life-threatening life events and how to*

- manage stress in multiple sclerosis. [Doctoral dissertation]. Athens, Greece: National and Kapodistrian University of Athens; 2016. <http://dx.doi.org/10.12681/eadd/37575>
- [12] Mazaheri M, Fanian N, Zargham-Boroujeni A. Experiences of patients with multiple sclerosis from group counseling. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2011;16(2):181-190.
- [13] Koutsouraki E. Symvoules se osous molis diagnosthikan me pollapli sklirynsi [Advice to those who were just diagnosed with multiple sclerosis]. MS Center; 2021. <https://ms-center.gr/%CF%83%CF%85%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CF%85%CE%BB%CE%B5%CF%83-%CF%83%CE%B5-%CE%BF%CF%83%CE%BF%CF%85%CF%83-%CE%BC%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%83-%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%B3%CE%BD%CF%89%CF%83%CE%B8%CE%B7%CE%BA%CE%B1/>
- [14] Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, et al. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler.* 2019;25(5):627-36. doi:10.1177/1352458518807082
- [15] Graziano F, Calandri E, Borghi M, et al. The effects of a group-based cognitive behavioral therapy on people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation.* 2014;28(3):264-74. doi:10.1177/0269215513501525
- [16] Hind D, Cotter J, Thake A, et al. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2014 Jan 9;14:5. doi:10.1186/1471-244x-14-5
- [17] Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, et al. Comparative outcomes for individual cognitive - behavior therapy, supportive - expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69(6):942-9. doi:10.1037/0022-006x.69.6.942
- [18] Provata I, Tsolaki M, Michmizos D, et al. Individual Supportive Psychotherapy in Multiple sclerosis: A Single-Case Study. *J Psychiatry Psychiatr Disord.* 2020;04(04):256-69. <https://doi.org/10.26502/jppd.2572-519X0109>
- [19] McLeod J. Transactional analysis psychotherapy with a woman suffering from multiple sclerosis. *Trans Anal J.* 2013;43(3):212-223. doi:10.1177/0362153713509954
- [20] Bombardier CH, Cunniffe M, Wadhvani R, Gibbons LE, Blake KD, Kraft GH. The efficacy of telephone counseling for health promotion in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(10):1849-56. doi:10.1016/j.apmr.2008.03.021
- [21] Harrison V, Proudfoot J, Wee PP, et al. Mobile mental health: Review of the emerging field and proof of concept study. *J Mental Health.* 2011;20(6):509-24. doi:10.3109/09638237.2011.608746
- [22] Turner AP, Sloan AP, Kivlahan DR, et al. Telephone counseling and home telehealth monitoring to improve medication adherence: Results of a pilot trial among individuals with multiple sclerosis. *Rehabil Psychol.* 2014;59(2):136-146. doi:10.1037/a0036322
- [23] Monta és Masias B, Bort Roig J, Pascual JC, et al. Online psychological interventions to improve symptoms in multiple sclerosis: A systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2022;146(5):448-64. doi:10.1111/ane.13709
- [24] Bogosian A, Chadwick P, Windgassen S, et al. Distress improves after mindfulness training for progressive MS: A pilot randomised trial. *Mult Scler.* 2015;21(9):1184-1194. doi:10.1177/1352458515576261
- [25] Mohamadpour F, Mohamadi N. Effectiveness of Online Compassion-Focused group therapy on depression, anxiety and Chronic Fatigue severity of multiple sclerosis in female patients. *Int J Appl Behav Sci.* 2021;8(2):46-56. doi:10.22037/ijabs.v8i2.32606
- [26] MS Brain Health. Brain health: A guide for people with multiple sclerosis. 2016. doi:10.21305/MSBH.002
- [27] Merry T. Invitation to person-centred psychology. Kastanioti; 2002.
- [28] Bohart AC, Greenberg LS. Empathy reconsidered: New Directions in Psychotherapy. Washington, DC: American Psychological Association; 1997.
- [29] Issari P, Pourkos M. Poiotiki methodology erenas: Efarmoges sti psychologia kai tin ekpaidefsi [Qualitative research methodology: Applications in psychology and education]. Published March 28, 2015. <https://repository.kallipos.gr/handle/11419/5826>
- [30] Edwards R, Holland J. What is Qualitative Interviewing? A&C Black; 2013.
- [31] Georganda ET. The therapeutic relationship in the existential-humanistic approach. *Hell J Psychol.* 2021;26(2):53. doi:10.12681/psy_hps.26897
- [32] Zartaloudi A. New technologies and psychotherapy: Possibilities and Concerns. *Rostrum of Asclepius.* 2022;(21)4A:692-704.
- [33] Stalikas A. Therapeftikes paremvaseis [Therapeutic interventions]. Topos; 2011.
- [34] Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif.* 1992;28:183-218.
- [35] Leahy RL. Roadblocks in Cognitive - Behavioural Therapy: Transforming Challenges into Opportu-

- nities for Change. Guilford Press; 2003.
- [36] Borghi M, Bonino S, Graziano F, et al. Exploring change in a group-based psychological intervention for multiple sclerosis patients. *Disability and Rehabilitation*. 2017;40(14):1671-8. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1306588>
- [37] Safran JD, Muran JC. Resolving therapeutic alliance ruptures: diversity and integration. *J Clin Psychol*. 2000;56(2):233-43. doi:10.1002/(sici)1097-4679(200002)56:2<233::aid-jclp9>3.0.co;2-3
- [38] Brouzos A. Prosopokentriki symvouleftiki: Theoria, erevna kai efarmoges [Person-centered counseling: Theory, research, and applications]. Typothito – Dardanos; 2004.
- [39] Kontokostas K, Papageorgiou S. Palliative and supportive care of patients with dementia. *Arch Hell Med*. 2021;38(4):439-47.
- [40] Kirschenbaum H, Jourdan A. The current status of Carl Rogers and the Person-Centered Approach. *Psychotherapy*. 2005;42(1):37-51. doi:10.1037/0033-3204.42.1.37
- [41] Gottberg K, Chruzander C, Backenroth G, et al. Individual Face-to-Face Cognitive Behavioural Therapy in Multiple Sclerosis: A Qualitative study. *Journal of Clinical Psychology*. 2016;72(7):651-662. doi:10.1002/jclp.22288
- [42] Kiropoulos LA, Kilpatrick T, Holmes A, et al. A pilot randomized controlled trial of a tailored cognitive behavioral therapy-based intervention for depressive symptoms in those newly diagnosed with multiple sclerosis. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12888-016-1152-7

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2024

- ❖ 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*
- ❖ 21 Ιουνίου-24 Ιουνίου 2025: 11th EAN Congress, *Helsinki*
- ❖ 22-26 Σεπτεμβρίου 2025: ESO STROKE SUMMER SCHOOL 2025, *Αθήνα*
- ❖ 12-15 Οκτωβρίου 2025: 27th World Congress of Neurology, *Seoul, South Korea*

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

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

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

.....
.....

ΤΟΠΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.: FAX:

ΚΙΝΗΤΟ:

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

e-mail:



Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

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)