

Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY

Τόμος 34 - Τεύχος **3**

Vol. 34 - Issue **3**

ΑΡΘΡΑ / ARTICLES

- ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΑΣΘΕΝΙΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ / ESTABLISHED AND EMERGING IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTIC APPROACHES FOR MYASTHENIA GRAVIS AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER
- Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ / THE IMPACT OF DEPRESSION ON NEURODEGENERATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW
- ΛΙΠΩΔΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΤΑΓΜΑ ΙΣΧΙΟΥ ΧΩΡΙΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΕΞΙΑΣ-ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΔΙΑΦΥΓΗΣ / MASSIVE CEREBRAL FAT EMBOLISM AFTER A HIP FRACTURE WITHOUT EVIDENCE FOR RIGHT-TO-LEFT SHUNT

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. Ρούντολφ
Αντιπρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Γ. Γραμματέας: Γ. Τσιβγούλης
Ταμίας: Ν. Γρηγοριάδης
Μέλη: Μ. Βικελής
Κ. Βουμβουράκης
Σ. Γιαννόπουλος
Ε. Δαρδιάτης
Ι. Ελλίου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος, Γ. Παρασκευάς, Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιάτης
Γ. Δερετζή
Λ. Παλαιολόγος
Γ. Ρούντολφ
Αικ. Τερζοῦδν

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τηγκαράκη - Μ. Συντροφίου

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Βίκη Δεναζά
Convin S.A.
http://www.convin.gr

Μυρτώ Συντροφίου
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 34, Τεύχος 3, Μάιος - Ιούνιος 2025

Περιεχόμενα

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΕΥΧΟΥΣ 5

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (EDITORIAL BOARD) 6

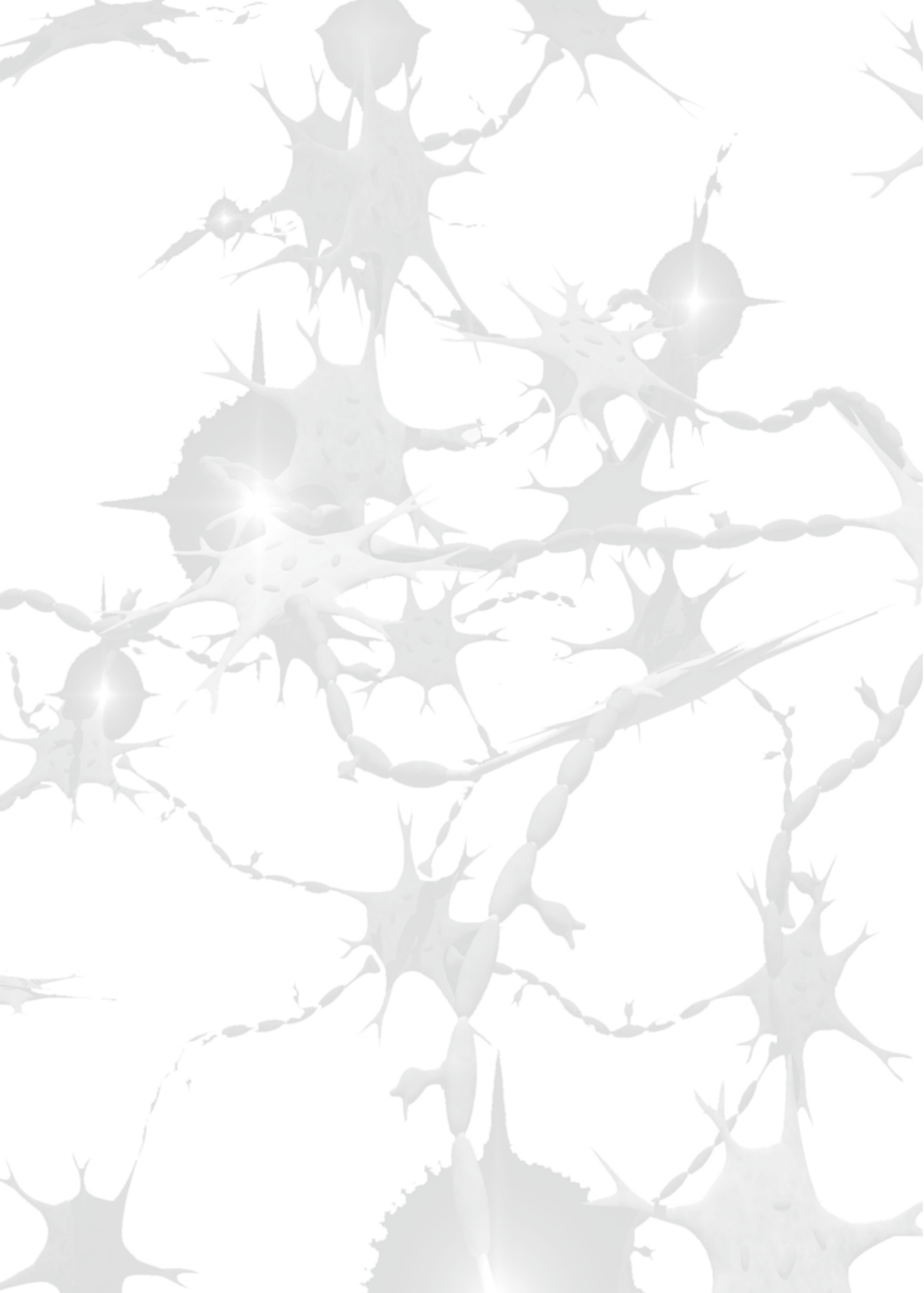
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- ▲ ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ
Ελένη Καραχάλιου, Μαρία Πεχλιβανίδου, Σοφία-Νάτσουκο Γκοτζαμάνη, Δημήτριος Τζανετάκος, Σωκράτης Τζάρτος, Ιωάννης Τζάρτος 18
- ▲ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
Θωμάη-Ειρήνη Κατοστάρα, Δέσποινα Μωραΐτου, Μαγδαληνή Τσολλάκη, Ευφροσύνη Κουτσουράκη 38

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

- ▲ ΜΑΖΙΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΤΑΓΜΑ ΙΣΧΙΟΥ ΧΩΡΙΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΕΞΙΑΣ-ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΔΙΑΦΥΓΗΣ
Οδυσσέας Καργιώτης, Κλέαρχος Ψυχογιός, Μαρία Μυλωνά, Παναγιώτης Σαλονικίδης, Ερμιόνη Παπαγεωργίου, Αθηνά Ανδρικοπούλου, Ανθή Τσόγκα, Απόστολος Σαφούρης 55

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ 66



Official Journal of the

Hellenic Neurological Society

10, Alkmanos str., Athens
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enec.gr info@jneurology.gr
e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President: J. Rudolf
Vice President: K. Vadikolias
Gen Secretary: G. Tsivgoulis
Treasurer: N. Grigoriadis
Members: M. Vikelis
K. Voumvourakis
S. Giannopoulos
E. Dardiotis
I. Elloul

EDITOR IN CHIEF

G. Tsivgoulis

EDITORS

S. Giannopoulos, G. Paraskevas, G. Tsivgoulis

ASSOCIATE EDITORS

E. Dardiotis
G. Deretzi
L. Palaiodimou
J. Rudolf
A. Terzoudi

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofou

PRODUCTION EDITORS

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

Myrto Syntrofou
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.lychnia.com

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

Volume 34, Issue 3, May - June 2025

Contents

ISSUE HIGHLIGHTS 5

EDITORIAL BOARD 6

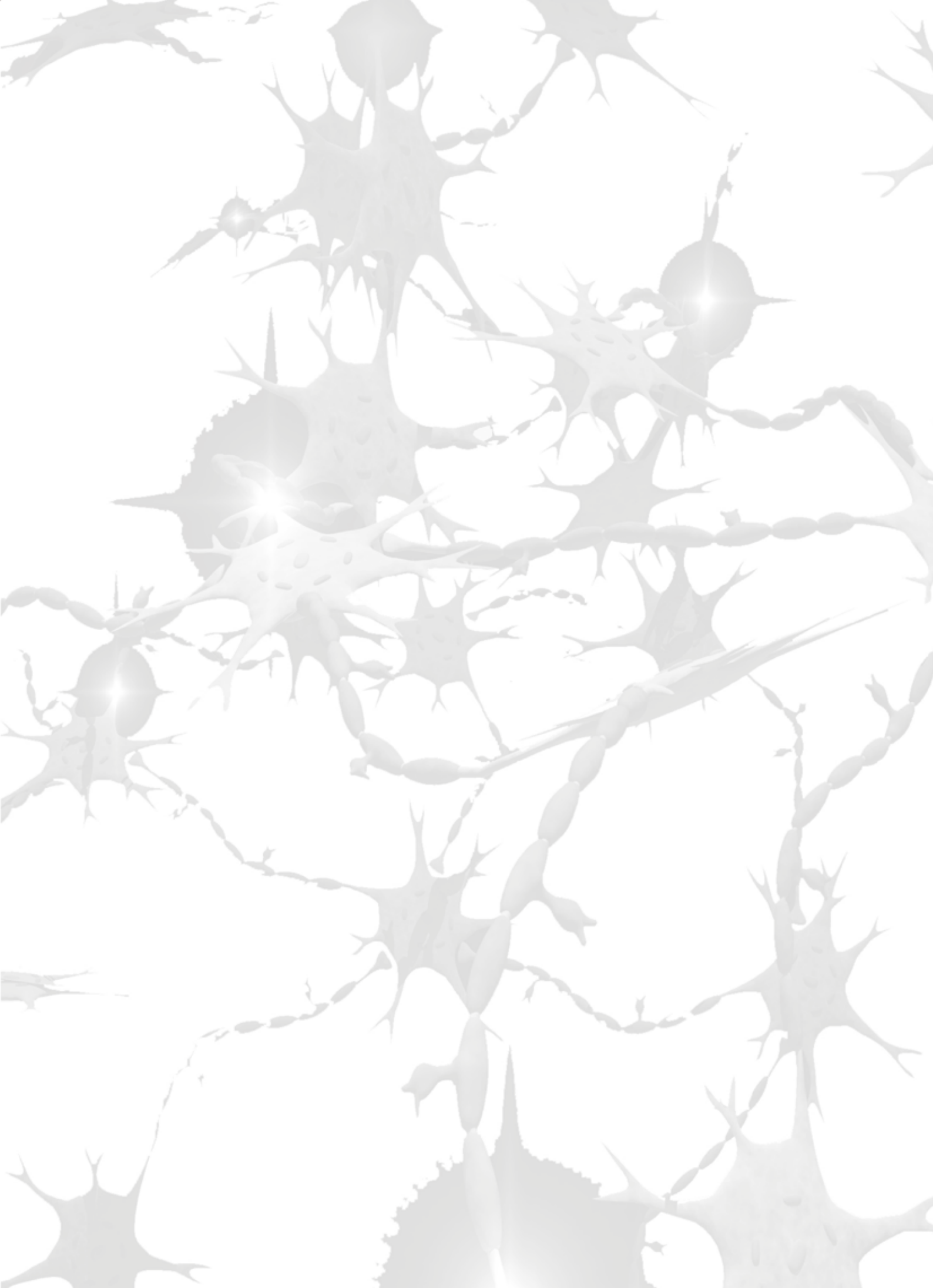
REVIEWS

- ▲ ESTABLISHED AND EMERGING IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTIC APPROACHES FOR MYASTHENIA GRAVIS AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER
Eleni Karachaliou, Maria Pechlivanidou, Sofia-Natsouko Gkotzamani, Dimitrios Tzanetakos, Socrates Tzartos, John Tzartos 18
- ▲ THE IMPACT OF DEPRESSION ON NEURODEGENERATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW
Thomai-Eirini Katostara, Despina Moraitou, Magdalini Tsolaki, Effrosyni Koutsouraki 38

CASE REPORT

- ▲ MASSIVE CEREBRAL FAT EMBOLISM AFTER A HIP FRACTURE WITHOUT EVIDENCE FOR RIGHT-TO-LEFT SHUNT
Odysseas Kargiotis, Klearchos Psychogios, Maria Mylona, Panagiotis Salonikidis MD, Ermioni Papageorgiou, Athina Andrikopoulou, Anthi Tsogka, Apostolos Safouris 55

NEWS 66



Dear colleagues,

It is a great pleasure for me to present the new issue of the "Archives of Clinical Neurology". It is the third issue in 2025, and contains three articles, a case report and two reviews.

In a narrative review, Karachaliou and co-workers analyze the spectrum of immunological diagnostic approaches for myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorders. Beyond established methodologies, they focus on emerging immunological diagnostic approaches regarding potential biomarkers of tissue damage and complement activation, enriching the conventional serological testing with expanded autoantibody panels and markers.

In a systematic review, Katostara et al. analyze the impact of depression on neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. They summarize the evidence that depression may accelerate neurodegeneration in multiple sclerosis through inflammatory and neurotoxic pathways and conclude that early diagnosis and treatment of depression could reduce disease progression and improve patient outcomes.

Kargiotis et al. present a case of fulminant cerebral fat embolism after total hip replacement, a diagnosis based on clinical criteria in the absence of an intracardial right-left shunt. This case draws our attention to the fact that systemic right-left shunts are not restricted to the heart and the pulmonary circulation but may be located in any solid organ.

The newly elected Board of Directors of the Hellenic Neurological Society, in close cooperation with the journal's Editorial Board, is dedicated to continuing and intensifying the society's efforts to broaden the journal's visibility. We will carry on in our quest to place the journal in PUBMED. Experience from our past attempt teaches that we urgently need to increase the number of original research articles, leading to a balanced mix of published papers. We are in close contact with the academic neurological community and colleagues working in the Greek National Health System, but also those working in the private health sector to submit their science for publication in the Archives of Clinical Neurology. This call goes out to all Greek Neurologists at home and abroad: Publishing in the Society's official journal is an act of active support to the society's goals, and a win-win situation for authors and editors.

Jobst Rudolf, MD, PhD

President of the Hellenic Neurological Society

Συντακτική Ομάδα (Editorial Board)

Διευθυντές Σύνταξης

Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

Γ. Παρασκευάς, (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

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

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης

Ε. Δαρδιάτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)

Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Λ. Παλαιοδήμου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Αικ. Τερζούδη (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

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. Σταμπουλή (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. Εηλιούλη (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. Μήτσας (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. Μπανάκης (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. Τσολάκη (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

Επιδημία

1. Μ. 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. Μήτσας (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. Κονιτσιώτης (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. M. 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. Κυλινθέρης (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. Κυήλινθρας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
10. Π. Μήτσας (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. Ζούβελη (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. Παρίσης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
11. Ε. Σταμπουλή (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. Ευδοκίμης (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. Βηλαϊκίδης (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)
 Tsigoulis 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)
 Palaiodimou L. (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
 Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
 Terzoudi A. (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, 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. Skarmas 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. Tsigoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
12. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
13. Varelas P (Albany Medical College, Albany, USA)
14. Voumvourakis K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
15. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Neuromuscular Disorders

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

Neurooncology

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

Neuro-ophthalmology

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

Neuropsychology - Neuropsychiatry

1. Bakirtzis C (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Bouras C (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
3. Delatolas G (Universite Paris Descartes, Paris, France)
4. Kapaki E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
5. Karavatos A (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
6. Rombakis N (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. Tsigoulis 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

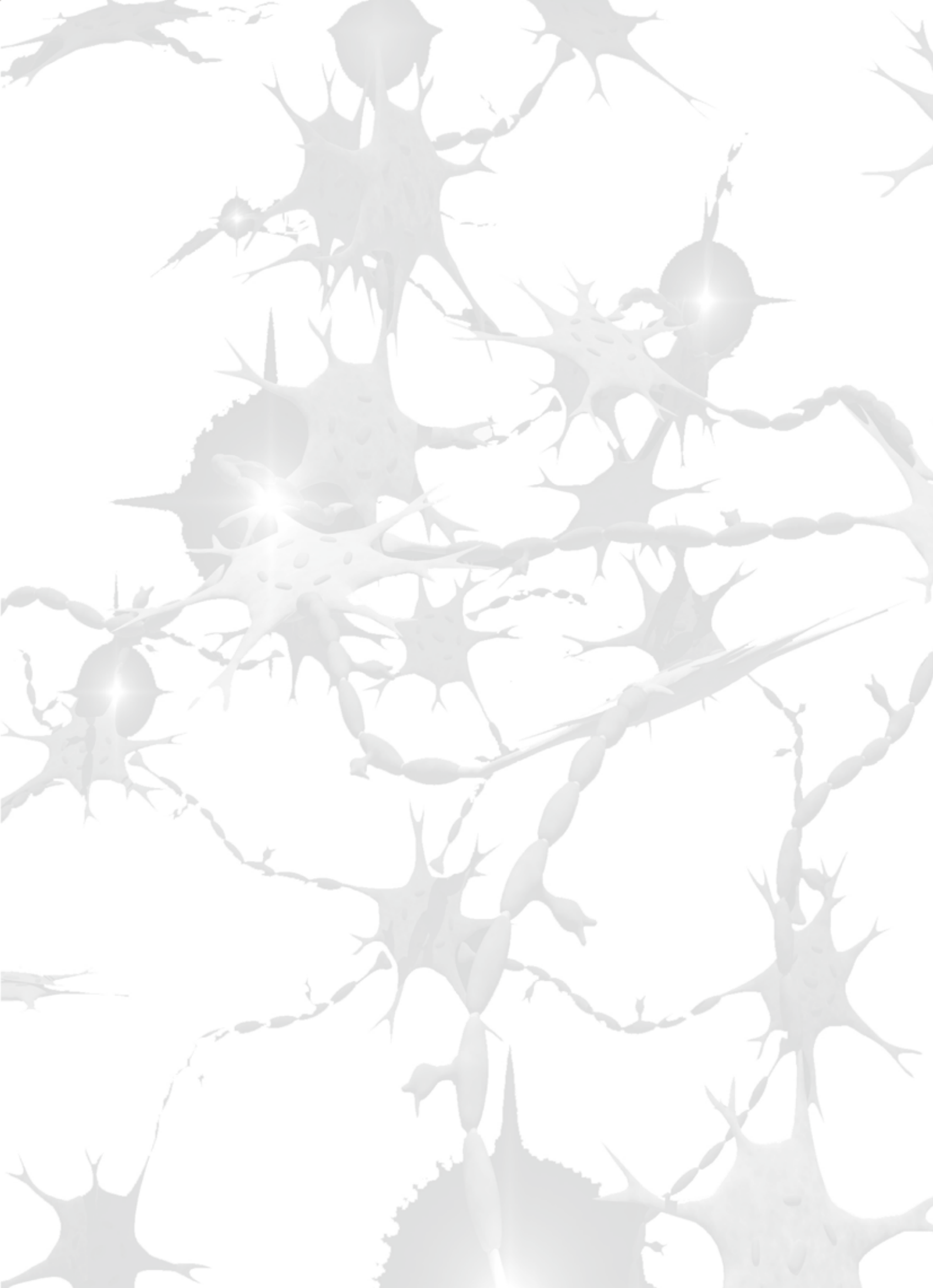
1. Paladini A (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

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 συνεδρίου βιβλία

Άρθρα...



ημερίδες
νευρολογικά
ενημέρωση

«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»

ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ

Ελένη Καραχάλιου^{1,2}, Μαρία Πεχλιβανίδου¹, Σοφία-Νάτσουκο Γκοτζαμάνη^{1,2}, Δημήτριος Τζανετάκος², Σωκράτης Τζάρτος¹, Ιωάννης Τζάρτος^{1,2}

¹ Τζάρτος Νευροδιαγνωστική, Αθήνα

² Β' Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Περίληψη

Η μυασθένεια Gravis (MG), ή μυασθένεια, και οι διαταραχές του φάσματος της Οπτικής Νευρομυελίτιδας (NMOSD) είναι αυτοάνοσα νευρολογικά νοσήματα που μεσολαμβάνονται από αυτοαντισώματα, των οποίων η διάγνωση βασίζεται στον συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων, με έμφαση στην ανίχνευση συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων. Οι περισσότεροι ασθενείς με μυασθένεια φέρουν αντισώματα κατά του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (AChR) και λιγότεροι κατά της ειδικής μυϊκής κινάσης (MuSK) και της σχετιζόμενης με τον υποδοχέα λιποπρωτεΐνης πρωτεΐνη-4 (LRP4). Αντίστοιχα, από τους ασθενείς με φαινότυπο NMOSD οι περισσότεροι ασθενείς φέρουν αντισώματα κατά της ακουαπορίνης-4 (AQP4) ενώ λιγότεροι φέρουν αντισώματα κατά της γλυκοπρωτεΐνης της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (MOG). Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένοι «οροαρνητικοί» ασθενείς, οι οποίοι δημιουργούν σημαντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις, αναδεικνύοντας τη σημασία της ταυτοποίησης νέων βιοδεικτών και την καθιέρωση προηγμένων διαγνωστικών δοκιμασιών. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στην παρουσίαση των κλασικών μεθόδων ανίχνευσης των σχετικών αυτοαντισωμάτων κάθε ασθένειας (όπως ανοσοκαθίζηση και ELISA) καθώς και στον σημαντικό ρόλο και τις αρχές νεότερων τεχνικών (όπως ο κυτταρικός ανοσοφθορισμός) για την επίτευξη της βέλτιστης διάγνωσης των ασθενών. Επιπλέον, περιγράφονται τα τρέχοντα δεδομένα για τις αναδυόμενες ανοσολογικές διαγνωστικές προσεγγίσεις σχετικά με πιθανούς βιοδείκτες ιστικής βλάβης και ενεργοποίησης του συμπληρώματος, εμπλουτίζοντας τον συμβατικό ορολογικό έλεγχο με διευρυμένα πάνελ αυτοαντισωμάτων και βιοδείκτες. Αυτές οι εξελίξεις θα επιτρέψουν στους κλινικούς ιατρούς να επιτυγχάνουν αξιόπιστη διάγνωση σε προηγούμενως χαρακτηρισμένους «οροαρνητικούς» ασθενείς και καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών για την επίτευξη εξατομικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Λέξεις-κλειδιά: Μυασθένεια, αυτοαντισώματα, NMOSD, ανοσολογικές διαγνωστικές δοκιμασίες, βιοδείκτες

ESTABLISHED AND EMERGING IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTIC APPROACHES FOR MYASTHENIA GRAVIS AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER

Eleni Karachaliou^{1,2}, Maria Pechlivanidou¹, Sofia-Natsouko Gkotsamani^{1,2}, Dimitrios Tzanetakos², Socrates Tzartos¹, John Tzartos^{1,2}

¹ Tzartos Neurodiagnostics, Athens, Greece

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

Abstract

Myasthenia Gravis (MG) and Neuromyelitis Optica spectrum disorder (NMOSD) are both antibody-mediated autoimmune neurological disorders whose diagnosis is based on clinical, imaging, and laboratory findings, and particularly on the detection of specific antibodies. Regarding their serological antibody status, most MG patients express antibodies against acetylcholine receptor (AChR) and fewer express antibodies against muscle specific kinase (MuSK) and the lipoprotein receptor-related protein-4 (LRP4). Similarly, most patients with NMOSD phenotype express antibodies against aquaporin-4 (AQP4), while fewer have antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG). However, some “seronegative” patients pose diagnostic and therapeutic challenges, highlighting the importance of novel biomarkers and the parallel establishment

of advanced diagnostic assays. In this review, we focus on presenting the established methodologies used to detect the related autoantibodies in each disease (such as immunoprecipitation and ELISA), as well as the role and principles of some of the latest techniques (such as cell-based immunofluorescence assays) in achieving an optimal patient diagnosis. Furthermore, we describe the current data on emerging immunological diagnostic approaches regarding potential biomarkers of tissue damage and complement activation, enriching the conventional serological testing with expanded autoantibody panels and markers. These advancements will enable clinicians to achieve a reliable diagnosis in previously “seronegative” patients and to effectively monitor patients to implement truly personalised therapeutic strategies.

Keywords: Myasthenia Gravis, autoantibodies, NMOSD, immunological diagnostic assays, biomarkers

INTRODUCTION

Myasthenia Gravis (MG) disease pathophysiology

MG is an autoimmune disorder caused by antibodies (Abs) targeting neuromuscular junction (NMJ) proteins, impairing synaptic transmission and muscle contraction.^[1-3] With a prevalence of 150-200 cases per million and an annual incidence of 4-30 per million, MG shows bimodal age distribution: women are more frequently affected in their 20s-40s, while male incidence rises after the age of 50.^[4] Diagnosis relies on point-of-care tests,^[5] electrophysiological (e.g., repetitive nerve stimulation, single-fibre electromyography),^[6,7] and serological testing. Accurate diagnosis has enabled effective immunotherapies to improve quality of life and reduce disease mortality.^[3,8-10]

The NMJ ensures precise conversion of action potentials into muscle contraction. More specifically, presynaptically released acetylcholine binds to clustered Acetylcholine receptors (AChRs), a ligand-gated ion channel, triggering depolarisation of postsynaptic membrane. This highly specialised synapse depends on molecular regulation: nerve-derived agrin binds to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4), activating muscle specific kinase (MuSK) autophosphorylation and downstream signalling, that drives rapsyn-mediated AChR clustering. Higher AChR cluster density directly enhances synaptic transmission efficiency.^[11,12]

Approximately 85% of patients harbour anti-AChR antibodies, of whom about 10% have thymoma.^[13] Another 5-8% exhibit anti-MuSK antibodies, whereas anti-LRP4 antibodies are rarer (~2%).^[14-17] Recent evidence suggests that anti-agrin antibodies may also be pathogenic, often co-occurring with anti-LRP4, anti-AChR, or anti-MuSK Abs.^[18-21] Some patients lack detectable autoantibodies and are designated as seronegative (SNMG). In several cases, antibodies to intracellular antigens are also found, such as titin,^[22] ryanodine receptor (RyR),^[23] voltage-gated K⁺ channel (Kv1.4),^[24] rapsyn,^[25] cortactin,^[26] and collagen Q (ColQ) and XIII,^[27,28] which may serve as biomarkers, although their pathogenic role remains uncertain.^[16]

The pathophysiological role of MG Abs in disease mechanism and diagnosis

In AChR MG, autoantibodies of the IgG1 and IgG3 subtype bind mainly to the extracellular domain of the AChR α -subunit, where they either promote receptor endocytosis or activate the complement system, ultimately leading to receptor degradation or block the receptor activation site.^[29] AChR MG patients usually present with ocular muscle weakness, in most cases followed by bulbar or/and limb muscle weakness. Respiratory muscle involvement is rare but, when present, can be clinically severe and associated with high mortality.^[3]

Differing from AChR antibodies, MuSK antibodies are predominantly of the IgG4 subclass, a subclass with unique characteristics, including the inability for complement or immune effector cell response or promotion of receptor endocytosis and the capacity to mediate Fab-arm exchange (FAE).^[30] These antibodies typically target MuSK's extracellular domain, disrupting the agrin/LRP4/MuSK interaction, ultimately leading to the inhibition of AChR cluster formation and impairment of the synaptic transmission.^[31] Clinically, MuSK antibody titres correlate with disease severity in both individual patients and population-wide analyses,^[32] and patients typically manifest a more severe clinical phenotype than those with AChR-MG, presenting prominent bulbar weakness and, sometimes, respiratory failure.^[1]

LRP4 antibodies are mainly of the IgG1 and IgG2 subclasses, which disrupt the interaction between agrin and LRP4.^[17,33-35] Unlike anti-AChR, anti-LRP4 antibodies appear less dependent on complement activation. Recent studies demonstrate that their primary pathogenic effects are mediated through antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) mechanisms.^[36] Clinically, the symptoms tend to be milder compared to other MG subgroups.^[1]

Stratinal antibodies target skeletal and cardiac muscle proteins, with anti-titin and anti-RyR antibodies serving as biomarkers for MG-associated thymoma. Titin maintains muscle elasticity and in-

tegrity,^[37] while RyR regulates calcium release for excitation-contraction coupling.^[38] These antibodies are associated with AChR-seropositive early-onset MG (EOMG) with thymoma, but also with late-onset MG (LOMG) independently of the presence of thymoma. They serve as biomarkers for MG thymoma and for disease severity.^[16,22,23,39] Interestingly, RyR antibodies are predominantly detected in thymoma-associated MG patients and correlate with more severe disease manifestations, including potential cardiac complications due to RyR expression in cardiac muscle, highlighting their clinical utility as markers for identifying high-risk patients who may benefit from intensified monitoring or therapy.^[39,40] Although anti-titin antibodies are known to be present mainly in AChR-seropositive patients (routinely detected by a commercial ELISA), in a multicentre European study, anti-titin antibodies, detected by a sensitive radioimmunoassay, were also detected in 13% of triple-SNMG patients (AChR/MuSK/LRP4-negative; tSNMG), while demonstrating 100% specificity as no antibodies were detected in healthy or neurological disease controls,^[41] offering an additional diagnostic tool for MG. However, their intracellular localisation likely precludes direct pathogenicity.^[16]

MG patients may develop antibodies against additional NMJ components, with distinct clinical profiles, although more studies are needed in most cases to verify/confirm the extent of their frequency and role. Anti-agrin antibodies (0.6-15% prevalence) are enriched in SNMG, but may co-exist with AChR, MuSK, or LRP4 antibodies,^[19,21,42-44] showing diagnostic value due to their MG-specificity and variable clinical severity correlation.^[16,43] Anti-Kv1.4 antibodies found in 17-18% of MG patients were associated with severe symptoms (bulbar involvement, myocarditis, QT prolongation) in the Japanese population and with milder ocular forms in Caucasians.^[24,45,46] Anti-rapsyn antibodies (~15%) may be associated with thymoma²⁵ but lack disease severity correlation or MG-specificity.^[47,48] In contrast, anti-cortactin antibodies were detected in 20-24% of double-SNMG (dSNMG; lacking both AChR/MuSK antibodies) and 9.5% of AChR-MG, and were linked to milder phenotypes without bulbar involvement, albeit with limited specificity.^[26,49,50] Anti-AChE antibodies may occur in some ocular MG patients but show cross-reactivity with other disorders and no correlation with demographics or thymoma.^[51-53] Rare antibodies against ColQ (3%) may co-occur with AChR/MuSK antibodies, while anti-collagen XIII antibodies showed higher prevalence in AChR-negative versus AChR-positive MG (16% vs 7%); both with unclear clinical significance.^[27,28,54-56]

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) pathophysiology

NMOSD is an inflammatory demyelinating central nervous system (CNS) spectrum of disorders with relapsing course that was once considered a variant of multiple sclerosis (MS). NMOSD is characterised by severe demyelination and axonal damage that is targeted mainly to the optic nerves and the spinal cord but can also affect the area postrema, the brainstem, diencephalon, or cerebrum as described in the 2015 NMOSD criteria.^[57] A recent systematic review concluded that the pooled prevalence of NMOSD is 2.16 per 100,000 people,^[58] although it may vary depending on the genetic background and a few environmental factors across the populations analysed. It is known that it predominantly affects females,^[59,60] its prevalence peaks in middle-aged adults,^[61-63] and is more common in Asian and African-American populations.^[64,65]

The diagnosis of NMOSD requires a comprehensive approach, integrating clinical manifestations with neuroimaging techniques and specific laboratory findings.^[57,66] NMOSD encompasses a range of diseases that include AQP4-IgG positive NMOSD and some closely related diseases without aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG) Abs. AQP4-IgG serves as a critical biomarker for differentiating NMOSD from other inflammatory CNS disorders^[67] such as MS, which is pivotal to the patients' course, as most treatments destined for MS can be detrimental in NMOSD.^[68] Moreover, recent treatments for NMOSD have shown effectiveness in patients seropositive for AQP4 antibodies.^[69,70]

MOG antibodies may be detected in patients with NMOSD phenotype, seronegative for AQP4-IgG. Patients with MOG-Abs may either belong in the NMOSD group or, more frequently, to the MOG antibody-associated disease (MOGAD). MOGAD is typically associated with acute disseminated encephalomyelitis, optic neuritis, or transverse myelitis, and is less commonly associated with cerebral cortical encephalitis, brainstem presentations, or cerebellar presentations.^[71]

The pathophysiological role of Abs in NMOSD disease mechanism and diagnosis

NMOSD's pathophysiology is mediated by the humoral immune system. AQP4 autoantibodies are disease-specific, and more than 80% of patients with NMOSD express antibodies against AQP4,^[72] a water channel protein that transports water across cell membranes. It is the most widely expressed water channel in the brain, spinal cord, and optic nerves; mainly expressed at the terminals of astrocytes and the glia limitans.^[73] AQP4 is a tetrameric channel com-

posed of monomers of 2 different mRNA isoforms, M1 and M23.^[74] Its main role is the transport of water from the blood into the brain and between the brain parenchyma and the cerebrospinal fluid (CSF),^[73,75] thus ensuring CNS homeostasis,^[76-78] while also contributing to the elimination of toxic byproducts of cellular metabolism, cell migration, the management of cerebral oedema, and cellular homeostasis.^[77]

AQP4-Abs are predominantly of the IgG1 isotype. The antibodies bind to AQP4 channels on astrocytes, leading to complement-dependent cytotoxicity and chemotaxis of T and B lymphocytes, macrophages, neutrophils, and eosinophils.^[79-81] Ultimately, the induced inflammation causes significant injury of the astrocytes, with loss of aquaporin-4 channels and glutamate transporters that disrupt cellular water and glutamate homeostasis,^[82] leading to oligodendrocyte damage and severe demyelination.^[81,83]

Antibodies against AQP4 play an important role in the pathogenesis of the disease and are a specific biomarker for NMOSD.^[84] As a result, new effective therapies targeting specific molecular pathways of AQP4-NMOSD, such as complement (C5) and interleukin-6, have been approved.^[85] Although anti-CD20 therapies can be used in these diseases, there are now more specific therapeutic approaches depending on the underlying pathophysiological mechanisms of each disease.^[85] i.e., inebilizumab for AQP4-positive NMOSD patients targeting anti-CD19 positive B-cells.^[69,70]

MAIN IMMUNOLOGICAL ASSAYS FOR THE DIAGNOSIS AND DISEASE MONITORING OF MG AND NMOSD

Overview of laboratory methods for antibody detection

As previously mentioned, antibody detection is crucial for MG and NMOSD diagnosis, as identifying the disease subtype helps determine the most appropriate therapeutic approach.^[86] Ensuring accurate antibody detection requires method selection tailored to each antibody's traits. The following section outlines the general principles of the main methods.

Radioimmunoprecipitation assay (RIPA) remains particularly valuable for quantifying antibodies, including very low-titre antibodies.^[29,87] This method uses radiolabeled ligands to tag target antigens, or directly radiolabeled antigens, which are then immunoprecipitated by patients' sera and quantified by a γ -counter.^[88] While highly specific, RIPA requires radioactive facilities, poses safety risks, is costly, and may alter epitopes during antigen solubilisation.^[89,90] It is mostly used for the detection and quantitation

of anti-AChR and anti-MuSK antibodies in MG.

Cell-based assays (CBA) have revolutionised neuroimmunological diagnostics because they allow the utility of properly folded, membrane-anchored antigens in transfected cells, i.e., allowing binding of only the potential pathogenic antibodies.^[91] Live CBAs preserve the native antigenic structure, enabling the highly sensitive detection of conformation-specific and even low-affinity antibodies via fluorescent labelling,^[92-95] albeit requiring cell culture expertise and immediate analysis.^[96] In contrast, fixed-cell CBAs utilise chemical permeabilisation to stabilise the antigens, mostly for easier commercialisation, although it often reduces both sensitivity and specificity for most targets.^[97-100] While live CBAs remain optimal for detecting antibodies against structurally sensitive membrane proteins, fixed CBAs are more easily available to routine diagnosis laboratories.^[97,98]

Cell-based-flow cytometry enables high-sensitivity antibody detection by quantifying the binding to antigen-expressing cells, combining high throughput, rapid analysis, and small sample volumes, while preserving native antigen conformation.^[101] It supports multiplex autoantibody detection and is particularly effective for low-affinity antibodies, though it requires specialised instrumentation, expertise, and is costly.^[101,102] While not a universal replacement for conventional methods, its flexibility is valuable for complex antibody profiling.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is a widely used standardised method for high-throughput antibody detection.^[103] While reliable for linear epitopes,^[104] its sensitivity and specificity decrease for conformational targets.^[105] Although convenient and suitable for routine use, ELISA has limited sensitivity and specificity compared to RIPA or CBA.^[106]

The most important strengths and weaknesses of the methods analysed here are presented in summary in **Table 1**.

MG autoantibodies

AChR Abs

Detection of AChR antibodies, the most prevalent in MG, is the primary diagnostic approach, with RIPA (using AChR-125I- α -bungarotoxin) serving as the gold standard for nearly 50 years (~99% specificity, ~82% sensitivity).^[88,90,107-109] By using larger serum volumes and reducing background radioactivity, the detection threshold can be improved fivefold (from 0.5nM to 0.1nM), significantly enhancing the sensitivity.^[110] However, RIPA's cost and safety concerns have driven the adoption of non-isotopic alternatives.^[16,90] While ELISA offers simplicity, its lower specific-

ity (~96%) and sensitivity (~70%) than RIPA limit its diagnostic utility.^[16,104,109,111,112] Similarly, FIPA may have comparable sensitivity and specificity to RIPA but requires specialised equipment and expertise^[113] (**Table 1**). Luciferase IP system (LIPS) with luciferase-labelled recombinant AChR $\alpha 1$ -subunits shows limited sensitivity due to its restricted epitope targeting, reducing diagnostic reliability.^[114] CBAs are capable of detecting antibodies in some AChR-RIPA negative sera, likely because they can detect low-affinity antibodies and also antibodies to epitopes that have been damaged during AChR detergent-solubilisation necessary for the RIPA.^[86,91,109,115] Overall, CBAs are thought to detect AChR antibodies in about 20% of RIPA-negative MG cases.^[91,92,110,116-120] However, fixed CBA is not very efficient in detecting AChR antibodies in sera with low RIPA titres (46% sensitivity for 1.0-3.0 nM RIPA-titre sera.^[16,100] For CBA sensitivity enhancement, the use of both adult and foetal AChR isoforms is recommended.^[121]

MuSK Abs

MuSK antibody detection is typically considered when patients with MG symptoms test negative for AChR antibodies. Although ELISA was the first assay for MuSK antibody detection¹⁴ and commercial kits are available, its lower sensitivity makes it less frequently used.^[30,122] RIPA is considered the gold standard for the detection of MuSK Abs. Lately, CBAs for MuSK antibodies have also emerged, successfully identifying MuSK antibodies in previously SNMG patients from different nationalities^[91,113,123,124] (**Table 1**). Despite their high sensitivity and specificity, IgG-Fc γ -specific secondary antibodies should be used instead of anti-IgG (H+L)¹²⁵, and live rather than fixed CBAs should be used, whenever available, to further improve the sensitivity of anti-MuSK antibodies.^[98]

LRP4 Abs

While LRP4 antibody assays remain less standardised, several studies have investigated assays for reliable antibody detection. ELISA is a more accessible method that can detect LRP4 antibodies in 9 to 15% of dSNMG patients; however, no validated commercial kit is available.^[19,33,107] LIPS was employed in a study and LRP4 antibodies were detected in 3% of dSNMG and 1% of MuSK-MG patients.^[17] CBA is the most used assay for LRP4 autoantibody detection, though studies report varying prevalence rates (2-50%) in dSNMG.^[126-129] This variation likely results from differences in methods, antigen sources (e.g., rat^[33] and solubilised mouse LRP4^[17]), as well as patients' demographics, ethnic diversity, and variability in diagnostic criteria. Such inconsistencies highlight the need for standardisation in LRP4 antibody testing.

Serum LRP4 antibodies have also been detected in a significant fraction of patients with amyotrophic lateral sclerosis.^[130]

Titin Abs

Due to the rarity of anti-titin antibodies, research and the development of specific assays for their detection are limited. Nevertheless, ELISA and immunoblotting have been used for anti-titin,^[131,132] while commercial ELISA kits are also available. An advanced method that combines CBA with flow cytometry can enhance the sensitivity for anti-titin antibody detection^[24] (**Table 1**). Interestingly, since 2016, a highly sensitive RIPA for detecting anti-titin antibodies has been established.^[41] The authors developed the assay and screened 300 serum samples from tSN-MG patients across various European clinics, 114 samples from healthy individuals and 30 samples from "disease-controls" and showed that approximately 13% of the seronegative MG patients had detectable anti-titin antibodies, while none of the healthy or neuropathy control samples were positive.^[41] These data suggest that the RIPA assay could be considered as a valuable serological tool for diagnosing tSN-MG, as anti-titin Abs may serve as a useful prognostic marker of disease outcome^[128] or monitoring and indication of the severity of MG associated with thymoma.^[41,107,133]

MG Monitoring

Antibody titre monitoring in MG offers valuable insights into disease progression and treatment response. For AChR antibodies, titre fluctuations may reflect clinical improvement, though their correlation with disease severity remains inconsistent.^[134,135] Notably, AChR antibody titer increases up to two years before symptom onset^[136] and could predict the risk for neonatal MG,^[137] underscoring the importance of serial monitoring.^[16] In contrast, MuSK antibody titres, especially of the IgG4 subclass, strongly correlate with disease severity, guiding therapeutic strategies.^[32,122,138] RIPA remains the gold standard for titre quantification.^[16] Regarding the other MG-related autoantibodies, titre monitoring has not been widely adopted.

NMOSD autoantibodies

AQP4 Abs

Various methodologies have been developed to identify AQP4-IgG, each with its strengths and limitations, influencing the sensitivity and specificity of NMOSD diagnosis. The gold standard for the detection of anti-AQP4 Abs is the live CBA. Live CBAs are consistently proven to be superior to fixed CBAs for

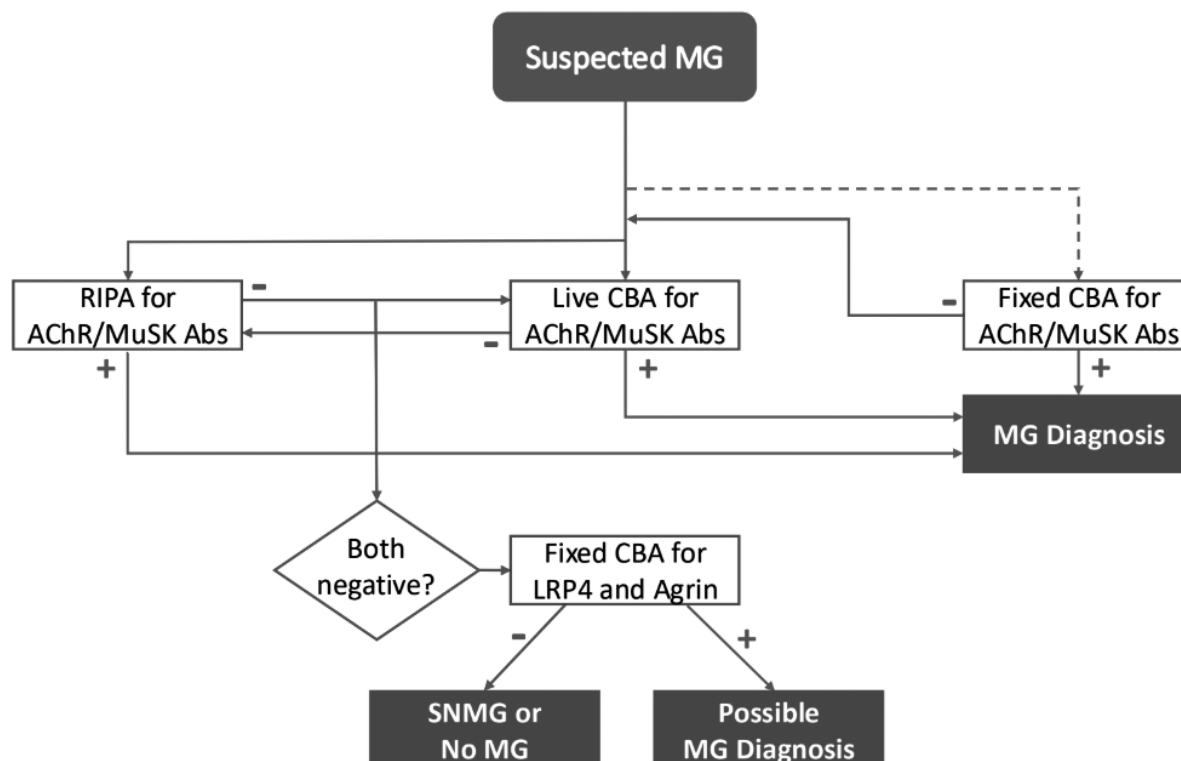


Figure 1. Diagnostic algorithm for MG.

Ideally, RIPA and live CBA should be available. Testing may start with either of them, but if negative, it should then be tested by the other assay. If neither RIPA nor live CBA is available, then fixed CBA, with lower sensitivity (or ELISA, not shown, with lower both sensitivity and specificity) may be used, but confirmation with at least one of the first two assays may be needed. It's important to note that binding to LRP4 or agrin is not exclusive to MG. **MG: Myasthenia Gravis**; RIPA: Radioimmunoprecipitation assay; AChR: acetylcholine receptor; MuSK: muscle specific kinase; CBA: Cell-based assay; LRP4: lipoprotein receptor-related protein-4, SNMG: seronegative Myasthenia Gravis

the detection of AQP4-Abs.^[139,140] The advantages of live CBAs for AQP4-Abs are their high specificity and sensitivity.^[95,140] However, in some cases, live CBAs may not be available due to technical issues,^[141] in which case fixed CBAs are used because they are more easily available. While the specificity of fixed CBAs remains high, the sensitivity decreases compared to live CBAs^[95,140] (**Table 1**).

Flow cytometry is considered equally reliable as CBAs in detecting AQP4-Abs.^[72] Protein-based assays such as ELISAs, FIPA, western blot, or RIPA that use radiolabelled AQP4 and detect antibodies via precipitation should be used with caution, as they are no longer considered for routine testing due to their lower sensitivity and possible false-positive results^[57,72,139,142,143] (**Table 1**). Tzartos NeuroDiagnostics has developed a highly sensitive 2-step RIPA by the pre-enrichment of the serum in AQP4 antibodies by affinity semi-purification, followed by RIPA with I125-labelled AQP4. It detects antibodies in all CBA-positive sera and allows quantitative measurement of the AQP4 antibodies, which may be useful for disease monitoring (unpublished results). Yet, because RIPA

may also detect non-pathogenic antibodies to the cytoplasmic side of AQP4, the assay is used only for antibody quantification and disease monitoring of CBA-positive sera.

Differences between assays' sensitivity can be attributed to multiple factors including the isoform of AQP4 that is used, with M23 isoform of AQP4 showing in some studies higher sensitivity than M1 isoform without sacrificing the assay's specificity,^[105] type of fixation for cells, fluorescent tags and volume of serum used for each assay.^[139]

MOG Abs

Testing for anti-MOG Abs is primarily performed with CBAs^[141] while FACS has also shown similar results.^[144] It has been shown that live MOG-CBAs are more sensitive than fixed CBAs, apparently because of the preservation of the native spatial conformation of the protein and, thus, are preferred.^[102,140] In a recent study, MOG-IgG FACS with live cells exhibited 95.1% (95% CI: 88%–99%) sensitivity and specificity, whereas MOG-IgG fixed CBA had much lower sensitivity and specificity^[140] (**Table 1**). Additionally,

Method	Pros	Cons	Myasthenia Gravis		NMOSD	
			Range of Sensitivity	Target of autoAbs	Range of Sensitivity	Target of autoAbs
RIPA	- High specificity & sensitivity - Quantitative - Commercially available	- Radioactive - Does not differentiate between Abs to extracellular and cytoplasmic sites - Limited sensitivity for low-affinity & strictly conformational Abs	High	AChR, MuSK	High (limited use, for quantitation of CBA-positive Abs)	AQP4
Live CBA	- High sensitivity and specificity - Detection of only potentially pathogenic Abs - Detection of low-affinity Abs - Native antigen structure	- Labor-intensive - Qualitative - Expertise Requirement - Live Cell Requirement	High	AChR, MuSK	High	AQP4, MOG
Fixed CBA	- Easier than live CBA - No need for Cell Culture - Commercially available for some Abs	- Lower sensitivity and specificity than live CBA - Qualitative - Altered antigen conformation	Moderate to high	AChR, MuSK LRP4	Moderate to high	AQP4, MOG
ELISA	- Quantitative - Simple - Non-radioactive - Commercially available for some Abs	- Lower sensitivity - False positives & negatives	Moderate	AChR, LRP4 MuSK	Moderate	AQP4
FACS-CBA	- Advantages of live CBA - Quantitative	- Technical Complexity - Expensive Equipment	High	AChR, MuSK	High	AQP4, MOG

Table 1. Advantages and disadvantages of the most used antibody-detection methods for MG and NMOSD autoantibodies.

Each method has different strengths and weaknesses, which should be taken into consideration when they are utilised. Here is also presented the sensitivity range of these methods for each autoantibody. It is noted for which target autoantibody each method could be used, and in bold lettering, the antibody for which each method is preferred.

RIPA: Radioimmunoprecipitation assay; **CBA:** Cell-based assay; **ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay; **FACS:** Fluorescence-Activated Cell Sorting; **NMOSD:** Neuromyelitis Optica spectrum disorder; **autoAbs:** autoantibodies; **AChR:** acetylcholine receptor; **MuSK:** muscle specific kinase; **LRP4:** lipoprotein receptor-related protein-4; **AQP4:** aquaporin-4; **MOG:** myelin oligodendrocyte glycoprotein; **AQP1:** aquaporin-1.

among the different antibody subclasses, it has been shown that IgG1-specific CBAs may be more sensitive and possibly more specific than MOG-IgG CBAs while also providing a correlation between MOG titre and disease state.^[99,144,145] This is both because MOG Abs are predominantly of the IgG1 subclass and because MOG IgG1 CBAs can exclude reactivity from other less specific antibody isotypes such as IgM while IgG CBAs utilise IgG heavy and light chains as secondary antibodies that have non-specific binding therefore increasing the likelihood of false-positive results.^[71,99,144,146]

NMOSD Monitoring

It is now known that AQP4-Ab titres do not directly correlate with disease activity,^[147-149] however, it has been shown that the antibodies' titre in some cases increases in clinical relapses and decreases following B-cell directed or anti-IL-6-R therapies.^[147,150] Therefore, for interpreting a given result, it is essential to consider the status of the disease and any treatments given at the time of sample collection. Ultimately, even though AQP4-Abs might decrease with immunosuppressive therapy, they may not be considered

very suitable biomarkers for monitoring NMOSD.^[151]

Regarding MOG Abs, it has been shown that patients with MOG Abs exhibit a highly heterogenous disease course and studies suggest a correlation between Ab titre and disease severity^[71,152,153]; as antibody persistence has been linked to a relapsing disease phenotype whereas low titre or conversion of patients to seronegative was highly indicative of milder or monophasic disease course.^[154] However, this is not universal, and seronegative conversion does not guarantee permanent remission; MOG Abs may still reappear, and relapses may occur.^[152] Patients, therefore, may be advised to be tested every 6 to 12 months^[71] as antibody monitoring may help with early recognition of monophasic course or not and subsequently aid in determining the need for ongoing immunosuppression and treatment strategies; additional evidence is needed to establish more definitive monitoring and treatment guidelines.

Emerging diagnostic assays and future approaches for MG and NMOSD in clinical practice

The role of Ig classes/subclasses in MuSK-MG

As mentioned before, MuSK-Abs are predominantly of the IgG4 subclass,^[15,155] however, some MuSK-MG patients also produce anti-MuSK IgG1,^[91] IgG2, or IgG3^[31,122] antibodies. The presence of various Ig isotypes in MuSK-MG may represent promising biomarkers of clinical outcomes and disease states; thus, it has to be investigated.

Recently, Spagni et al. collected 43 samples from 20 MuSK-MG patients (45% treated with rituximab) at different time points during their disease course and screened them for the estimation of IgG levels, affinity binding, and the detection of the predominant MuSK-IgG subclasses.^[122] In all samples, MuSK-IgG4 was the most frequent isotype present, representing on average 90.95% of MuSK antibodies, followed by IgG3 (3.29%), IgG2 (3.27%), and IgG1 (2.47%) subclasses.^[122] In all patients' samples, during the acute phase, MuSK-IgG4 was the predominant subclass and remained the dominant isotype along the disease course. The authors observed an interesting event in one patient who switched from IgG4 to IgG1 during remission, and simultaneously, the total MuSK-IgG and MuSK-IgG4 levels remained stable, perhaps representing an event of immune remodeling. They observed a significant reduction of both IgG4 and IgG2 titres in samples characterised by a better clinical status based on the MGFA criteria. However, no significant changes in MuSK-IgG2 and IgG4 levels were reported in patients who did not improve after treatment.^[122] The authors concluded that total MuSK-IgG and MuSK-IgG4 levels and the combination of reduced IgG4 and MuSK-IgG2 antibodies may represent a valuable biomarker of disease severity and clinical outcomes, data that clinicians could interpret and guide more effective and personalised treatment choices.

Recently, in Tzartos NeuroDiagnostics, we screened sera from MuSK-MG RIPA-positive patients, and from other neurological diseases and healthy control sera by live CBA and identified all MuSK-IgG isotypes (IgG1-4), but also antibodies of the IgA type. We found that although some MuSK-MG sera had only IgG4 autoantibodies, the majority had additionally other IgG subtype autoantibodies, while some had IgA anti-MuSK antibodies with or even without IgG anti-MuSK antibodies, as recently presented at the 15th MGFA International Conference on Myasthenia and Related Disorders by our group (Gkotsamani et al., May 2025). Future studies should determine whether MuSK-IgA au-

toantibodies activate the complement system and correlate with clinical status.

Anti-MOG IgA and IgG3 Ab

Emerging evidence suggests that anti-MOG IgG3 and IgA antibodies may have clinical relevance in MOGAD.^[156,157] While IgG1 remains the dominant and best-characterised antibody in MOGAD, IgG3 has been detected in some patients, coexisting with IgG1 (sometimes even as the predominant subclass) or present alone without detectable IgG1. Separately, anti-MOG IgA antibodies have been identified in a subset of patients seronegative for MOG-IgG/IgM and AQP4-IgG and may be associated with distinct clinical phenotypes, possibly influencing disease presentation through regional neuroinflammation or mucosal immune involvement.^[157] Notably, a patient with exclusive IgG3 and IgA positivity, without IgG1, has been reported.^[156] Their presence raises important questions about their role in disease mechanisms, particularly in atypical cases or mucosal involvement. While IgG1 remains the primary diagnostic marker, anti-MOG IgG3 and IgA detection could provide additional prognostic value for patient stratification, therapy prediction, and explaining some seronegative cases.^[156,157] However, further large-scale studies are needed to validate their clinical utility, standardise testing methods, and clarify whether these antibodies directly contribute to pathogenesis or serve as secondary biomarkers of immune dysregulation.

Complement-based diagnostic assays in MG and perspectives for adaptive treatment strategy

As previously mentioned, the IgG1 and IgG3 pathogenic antibodies in AChR-MG activate the complement system.^[158-161] The complement cascade gets activated when the AChR-IgGs bind to AChRs on the postsynaptic membrane of muscle cells, and this antigen-antibody complex activates the classical pathway. C1 complex binds to the Fc region of the antibodies, initiating a proteolytic cascade that activates C4 and C2 to form the C3 convertase (C4b2a). This enzyme cleaves C3 into C3a and C3b, leading to the formation of the C5 convertase (C4b2a3b), which cleaves C5 into C5a and C5b. Then, C5b initiates assembly of the membrane attack complex (MAC: C5b-9), which forms pores in the muscle membrane, leading to cell damage and loss of AChRs, impairing the neuromuscular transmission.^[158-161] The activation of the complement system is the result of a serial cascade of events, in which many potential target molecules could serve as candidates for therapeutic tailoring and disease monitoring.

Iacomino et al. performed comprehensive complement profiling in AChR-MG, MuSK-MG, and healthy

controls using multiplex immunoassays and ELISAs.^[162] They identified significant changes in AChR-MG, namely decreased C2/C5 and elevated C3/C3b/C5a levels compared to controls, while this pattern was absent in MuSK-MG.^[162] These findings align with prior studies^[163] and suggest that these proteins could serve as complement-related biomarkers for MG, promoting the early identification of patients who may benefit from anti-complement therapies.^[162]

Hoffman et al. conducted the first histopathological analysis in tSN-MG patients, performing a cross-sectional study in treatment-refractory SNMG patients who had undergone muscle biopsy.¹⁶⁴ They reported C1q-positive signal, indicating classical complement pathway activation, and significant colocalisation of C5b-9 with IgG1 at the motor endplates in all SNMG and AChR-Abs positive patients.^[164] Non-disease controls, with no muscle or serological abnormalities, stained negative for C5b-9 and IgG1,^[164] consistent with findings from another group.^[163] The authors propose muscle biopsy as a novel diagnostic approach to identify SNMG patients who may benefit from complement-targeted therapies based on histopathological findings in external intercostal muscles.^[164]

The clinicoserological screening for the detection of either complement blood or/and histopathological biomarkers as an upcoming diagnostic approach for MG could be combined with a novel cell-based assay developed by Obaid et al., which measures AChR autoantibody-mediated complement membrane attack complex (MAC) formation via flow cytometry.^[165] In this study, HEK293T cells were utilised and modified using CRISPR/Cas9 genome editing tools to disrupt the gene expression of the complement regulators CD46, CD55, and CD59. The authors screened serum samples from 96 clinically confirmed AChR MG patients and 32 healthy controls. AChR autoantibodies were detected in 139 of the 155 (89.7%) MG samples through a cell-based assay, and in 83/139 AChR-positive samples, autoantibody-mediated MAC formation was detected, whereas MAC formation was undetectable in the healthy controls.^[165] Moreover, in most patient samples, the MAC formation complex was positively associated with autoantibody binding.^[165] Additionally, the authors did not observe significant differences in autoantibody-mediated complement activation between early onset and late onset MG clinical subgroups, nor in MG patients who underwent thymectomy.^[165]

These findings warrant the necessity for the establishment of new biomarkers for the diagnosis and monitoring of both MG and SNMG patients whose condition is solely supported by heterogeneous clinical symptoms, since the routine clinicoserological

diagnosis alone is challenging and carries the risk of underdiagnosis.

Rapid, Easy, and Low-Cost Assays for Non-Specialised Laboratories and for the point-of-care

Despite advances in immunodiagnostic tests for MG, often simpler, more rapid assays may be required for use in non-specialised laboratories where they can provide immediate results, thereby improving diagnostic efficiency and patient comfort. Trakas and Tzartos invented a method for AChR antibody detection using a modified ELISA onto a solid support stick (Immunostick), which dramatically reduces incubation times without increasing nonspecific background, offering a simple, and quick diagnostic solution with high sensitivity (91%) and specificity (99%) compared to regular RIPA.^[166] Similarly, Bikoliya et al. proposed the nonradioactive dot blot assay for a rapid, simple, and low-cost detection of AChR antibodies with similar efficiency as ELISA.^[167] Though potentially beneficial for MG diagnosis, these strategies need more thorough evaluation before clinical integration.

Similarly, even though the gold standard for identifying AQP4 Abs in NMOSD patients is CBA, their reliance on specialised laboratories limits access in clinical settings, and a more time- and cost-effective method could be highly valuable. To address that, Fu et al. developed a rapid enzyme immunodot assay in which patient serum is applied to a nitrocellulose filter strip (immunodot), dramatically shortening assay time and requiring only standard laboratory equipment.^[168] In their study, this assay showed concordance with the CBA, exhibiting high sensitivity and specificity^[168]; however, more studies are needed to confirm these results and to further validate the assay's sensitivity. Given its speed, ease of use, and low cost, this immunodot approach could enable broader AQP4-IgG screening, though real-world implementation studies are needed before it can be recommended for routine clinical practice.

AQP1-Abs in "seronegative" NMOSD

Although AQP4- and MOG-Abs are valuable biomarkers for NMOSD patients, about 10-20% of NMOSD patients are seronegative,^[72] and the diagnosis of seronegative NMOSD remains challenging. AQP1 is expressed in various tissues and organs; regarding the CNS, it is highly expressed in areas affected in NMOSD patients, the spinal cord, and the optic nerves,^[169] therefore AQP1 could also be the target of pathogenic antibodies in NMOSD. Tzartos et. al, identified anti-AQP1 autoantibodies in a subset of patients with chronic CNS demyelination, showing clinical similarities to anti-AQP4-seronegative NMOSD.^[170] This finding suggests a new potential

biomarker for CNS demyelinating disorders, especially considering their potentially pathogenic role that has been presented in various studies,^[171,172] however, further validation is needed.

Emerging biomarkers for monitoring NMOSD

Some emerging blood-based biomarkers that might be able to transform monitoring for NMOSD by measuring astrocytic and neuroaxonal damage, include neurofilament light chain (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP).

NfL is a biomarker of neuro-axonal damage and may be used in NMOSD as a marker of disease activity, prognosis, and treatment response when interpreted within the clinical and therapeutic context. NfL is an axonal cytoskeletal protein released into the interstitial fluid upon neuronal damage. Because its half-life in neurons spans a few months, elevated NfL reflects ongoing or recent neuro-axonal injury rather than a single acute event. Standard ELISA assays are used to measure NfL in CSF, while, after the recent advancements in detection technologies, the single-molecule arrays (SIMOA) and chemiluminescence (by Lumipulse) assays are preferred for blood measurements.^[173]

Serial serum NfL monitoring may be able to detect subclinical disease activity and gauge remission stability, particularly when samples are timed before immunotherapy or during relapse.^[174] Elevated NfL during acute NMOSD attacks provides an objective measure of neuro-axonal damage, correlating with MRI lesion burden,^[175] and with Expanded Disability Status Scale (EDSS) worsening and aiding risk stratification for future disability^[176,177]; however, serum GFAP may be superior to serum NfL in predicting future NMOSD attacks.^[177] Moreover, NfL measured at relapse predicts post-attack disability worsening better than many other biomarkers, and higher baseline NfL associates with greater risk of spinal cord atrophy and long-term motor decline.^[177] Reductions in NfL and GFAP levels over time have been observed in AQP4-IgG+ NMOSD patients receiving targeted therapies (e.g., ravulizumab, eculizumab, inebilizumab), indicating that NfL can serve as a pharmacodynamic biomarker of treatment efficacy.^[177,178] Additionally, another study showed that NfL changes correlate with MOG Abs titre changes, thus making NfL a promising biomarker for patients with MOG Abs as well.^[179]

Despite its utility, NfL is not a disease-specific biomarker, and its levels are affected by prior therapies such as corticosteroids or plasma exchange before sampling can lower NfL levels, risking false-negative interpretations. Therefore, documentation of disease phase and therapies at collection is essential.^[180]

GFAP is an intermediate-filament protein mainly expressed by astrocytes. Upon astrocyte injury or activation, GFAP is released into the interstitial fluid and subsequently into CSF and blood, which can be quantified by ultrasensitive immunoassays¹⁸¹. GFAP levels correlate with astrocytic injury, disease severity, MRI lesion burden, and subsequent disability, and when combined with NfL, provide complementary information on astrocyte versus axonal damage.^[173]

GFAP is an emerging biomarker of astrocytic injury in NMOSD in addition to MS. Studies show that NMOSD patients exhibit significantly higher serum GFAP levels compared to healthy controls, MS, and MOGAD patients.^[173,180,182] GFAP concentrations in serum may be associated with disease activity and severity in NMOSD patients.^[183,184] Peak GFAP levels occur during acute relapses, with median remission levels remaining above control ranges days to weeks post-NMOSD attack—evidence of ongoing subclinical astrocyte injury.^[174,185] Elevated baseline GFAP predicts a greater risk of early relapse and higher Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores at follow-up,^[174] while reductions in GFAP after initiation of targeted therapies (e.g., inebilizumab, eculizumab, ravulizumab) could mirror clinical improvement and decreased MRI activity.^[178,186] SIMOA is believed to be the most accurate method for the detection of GFAP.^[187,188]

While GFAP is more specific for astrocytic injury and may better predict relapse risk, NfL uniquely reflects axonal damage severity and disability progression. Therefore, combining NfL with GFAP measurement could enhance diagnostic accuracy and yield complementary insights into both astrocyte and neuron pathology in NMOSD.^[173,180,182] Although not entirely disease-specific, GFAP may be useful in the differential diagnosis of AQP4-IgG+ NMOSD from MS and MOGAD.^[189]

Overall, serum NfL and serum GFAP have a potential role as biomarkers for disease severity and future disease activity in AQP4-IgG+ NMOSD patients.^[174] The GFAP/NfL quotient at relapse has also been suggested as the most specific serum biomarker for monitoring NMOSD. Lastly, NfL and GFAP have a potential role as biomarkers for disease severity and future disease activity in AQP4-IgG+ NMOSD patients,^[174] and the GFAP/NfL quotient at relapse is a potential diagnostic marker for NMOSD.^[180,190]

CONCLUSIONS

The field of diagnostics for antibody-mediated neurological disorders, including MG and NMOSD, is undergoing significant advancement. While traditional methods such as ELISA and immunoprecipitation con-

tinue to serve as a diagnostic foundation, the adoption of newer technologies, particularly cell-based immunofluorescence assays, has greatly improved both the sensitivity and specificity of antibody detection. Already, it has become a usual approach for AChR and MuSK RIPA-negative sera to be subsequently tested by CBAs for clustered AChR, MuSK, and LRP4 antibodies. It is also important to note that sera that test negative for AChR, LRP4, and MuSK antibodies in fixed CBAs, especially in cases of high clinical suspicion, should be examined further by live CBA, which offers higher sensitivity, thus reducing the possibility of false-negative results. However, antibody detection assays may require target-specific optimisation to maintain antigens in their physiological state, including structure, modifications, and oligomerisation, for epitope integrity. This assay optimisation may assist in the possible distribution of patients across different clinical sub-entities, the association with disease severity and stage, as well as the prognostic value of the findings for patient monitoring and the selection of the most appropriate treatments. Additionally, the identification of emerging biomarkers linked to tissue injury and complement system activation (i.e., decreased C2/C5 and elevated C3/C3b/C5a levels) offers new opportunities, particularly in addressing the diagnostic difficulties associated not only with seronegative patients, but also with MuSK MG patients bearing IgG4 Abs along with other Ig subclasses/classes. Treatment needs to be adapted to each patient's profile based on their MG subgroup, which could be identified based on these biomarkers and clinical features.

For NMOSD, early and accurate diagnosis is paramount in preventing further relapses and facilitating the prompt initiation of appropriate treatment strategies, which are crucial for mitigating long-term optic nerve damage and neurological disability.^[139] Furthermore, the role of serum GFAP and NFL as prognostic biomarkers in patients with AQP4-IgG+ NMOSD remains to be defined in prospective cohorts. All in all, the aforementioned innovations and strategies enhance the precision of diagnosis, enabling more individualised therapeutic approaches, ultimately contributing to better patient management and clinical outcomes.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This work was supported by the European Union's

Horizon Europe research and innovation programme under grant agreement no. 101119457 (IgG4 TREAT: Systematic study of IgG4-autoimmune diseases to develop new treatment strategies).

Bibliography:

- [1] Koneczny I, Herbst R. Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells*. Jul 2 2019;8(7) doi:10.3390/cells8070671
- [2] Gilhus NE. Myasthenia and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol*. Oct 2012;25(5):523-9. doi:10.1097/WCO.0b013e3283572588
- [3] Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. May 2016;12(5):259-68. doi:10.1038/nrneurol.2016.44
- [4] Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med*. May 21 2021;10(11)doi:10.3390/jcm10112235
- [5] Yoganathan K, Stevenson A, Tahir A, et al. Bed-side and laboratory diagnostic testing in myasthenia. *J Neurol*. Jun 2022;269(6):3372-3384. doi:10.1007/s00415-022-10986-3
- [6] Oh SJ, Eslami N, Nishihira T, et al. Electrophysiological and clinical correlation in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. Oct 1982;12(4):348-54. doi:10.1002/ana.410120406
- [7] Sirin NG, Kocasoy Orhan E, Durmus H, et al. Repetitive nerve stimulation and jitter measurement with disposable concentric needle electrode in newly diagnosed myasthenia gravis patients. *Neurophysiol Clin*. Oct 2018;48(5):261-267. doi:10.1016/j.neucli.2018.01.003
- [8] Vissing J, Atula S, Savolainen M, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark, Finland and Sweden: a population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 17 2024;95(10):919-926. doi:10.1136/jnnp-2023-333097
- [9] Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve*. Jan 2016;53(1):73-7. doi:10.1002/mus.24697
- [10] Sobieszczuk E, Napiórkowski Ó Szczudlik P, et al. Myasthenia gravis-treatment and severity in nationwide cohort. *Acta Neurol Scand*. Apr 2022;145(4):471-478. doi:10.1111/ane.13576
- [11] Kummer TT, Misgeld T, Sanes JR. Assembly of the postsynaptic membrane at the neuromuscular junction: paradigm lost. *Curr Opin Neurobiol*. Feb 2006;16(1):74-82. doi:10.1016/j.

- conb.2005.12.003
- [12] Sanes JR, Lichtman JW. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. *Nat Rev Neurosci*. Nov 2001;2(11):791-805. doi:10.1038/35097557
 - [13] Marx A, Yamada Y, Simon-Keller K, et al. Thymus and autoimmunity. *Semin Immunopathol*. Feb 2021;43(1):45-64. doi:10.1007/s00281-021-00842-3
 - [14] Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. Mar 2001;7(3):365-8. doi:10.1038/85520
 - [15] McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*. Apr 2004;55(4):580-4. doi:10.1002/ana.20061
 - [16] Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Front Immunol*. 2020;11:212. doi:10.3389/fimmu.2020.00212
 - [17] Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. Feb 2011;69(2):418-22. doi:10.1002/ana.22312
 - [18] Yan M, Liu Z, Fei E, et al. Induction of Anti-agrin Antibodies Causes Myasthenia Gravis in Mice. *Neuroscience*. Mar 1 2018;373:113-121. doi:10.1016/j.neuroscience.2018.01.015
 - [19] Rivner MH, Quarles BM, Pan JX, et al. Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study. *Muscle Nerve*. Sep 2020;62(3):333-343. doi:10.1002/mus.26985
 - [20] Lisak RP. Antibodies to LRP4 and Agrin Are Pathogenic in Myasthenia Gravis: At the Junction Where It Happens. *Neurology*. Sep 7 2021;97(10):463-464. doi:10.1212/wnl.00000000000012471
 - [21] Gasperi C, Melms A, Schoser B, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology*. Jun 3 2014;82(22):1976-83. doi:10.1212/wnl.0000000000000478
 - [22] Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, et al. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*. Oct 2014;130(4):229-33. doi:10.1111/ane.12271
 - [23] Mygland A, Tysnes OB, Matre R, et al. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma. *Ann Neurol*. Oct 1992;32(4):589-91. doi:10.1002/ana.410320419
 - [24] Kufukihara K, Watanabe Y, Inagaki T, et al. Cytochrome c cell-based assays for anti-striational antibodies in myasthenia gravis with myositis and/or myocarditis. *Sci Rep*. Mar 27 2019;9(1):5284. doi:10.1038/s41598-019-41730-z
 - [25] Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1029-33. doi:https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02242.x
 - [26] Gallardo E, Martínez-Hernández E, Titulaer MJ, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*. Oct 2014;13(10):1003-7. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.039
 - [27] Zoltowska Katarzyna M, Belaya K, Leite M, et al. Collagen Q--a potential target for autoantibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. Jan 15 2015;348(1-2):241-4. doi:10.1016/j.jns.2014.12.015
 - [28] Tu H, Pirskanen-Matell R, Heikkinen A, et al. Autoimmune antibodies to collagen XIII in myasthenia gravis patients. *Muscle Nerve*. Mar 2018;57(3):506-510. doi:10.1002/mus.25969
 - [29] Røedgaard A, Nielsen FC, Djurup R, et al. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clin Exp Immunol*. Jan 1987;67(1):82-8.
 - [30] Koneczny I, Stevens JA, De Rosa A, et al. IgG4 autoantibodies against muscle-specific kinase undergo Fab-arm exchange in myasthenia gravis patients. *J Autoimmun*. Feb 2017;77:104-15. doi:10.1016/j.jaut.2016.11.005
 - [31] Koneczny I, Cossins J, Waters P, et al. MuSK myasthenia gravis IgG4 disrupts the interaction of LRP4 with MuSK but both IgG4 and IgG1-3 can disperse preformed agrin-independent AChR clusters. *PLoS One*. 2013;8(11):e80695. doi:10.1371/journal.pone.0080695
 - [32] Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, et al. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology*. Aug 8 2006;67(3):505-7. doi:10.1212/01.wnl.0000228225.23349.5d
 - [33] Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol*. Apr 2012;69(4):445-51. doi:10.1001/archneurol.2011.2393
 - [34] Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun*. Aug 2014;52:139-45. doi:10.1016/j.jaut.2013.12.004
 - [35] Shen C, Lu Y, Zhang B, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest*. Dec 2013;123(12):5190-202. doi:10.1172/jci66039
 - [36] Chuquisana O, Stascheit F, Keller CW, et al. Functional Signature of LRP4 Antibodies in My-

- asthenia Gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* May 2024;11(3):e200220. doi:10.1212/nxi.0000000000200220
- [37] Wang K, McClure J, Tu A. Titin: major myofibrillar components of striated muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Aug 1979;76(8):3698-702. doi:10.1073/pnas.76.8.3698
- [38] Lai FA, Anderson K, Rousseau E, et al. Evidence for a Ca²⁺ channel within the ryanodine receptor complex from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Biochem Biophys Res Commun.* Feb 29 1988;151(1):441-9. doi:10.1016/0006-291x(88)90613-4
- [39] Romi F, Skeie GO, Aarli JA, et al. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol.* May 2000;247(5):369-75. doi:10.1007/s004150050604
- [40] Skeie GO, Lunde PK, Sejersted OM, et al. Autoimmunity against the ryanodine receptor in myasthenia gravis. *Acta Physiol Scand.* Mar 2001;171(3):379-84. doi:10.1046/j.1365-201x.2001.00841.x
- [41] Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, et al. Titin antibodies in "seronegative" myasthenia gravis-A new role for an old antigen. *J Neuroimmunol.* Mar 15 2016;292:108-15. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.01.018
- [42] Zhang B, Shen C, Bealmear B, et al. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS One.* 2014;9(3):e91816. doi:10.1371/journal.pone.0091816
- [43] Cordts I, Bodart N, Hartmann K, et al. Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *J Neurol.* Jun 2017;264(6):1193-1203. doi:10.1007/s00415-017-8514-z
- [44] Kim SH, Chung HY, Kim M, et al. Development and Application of a Cell-Based Assay for Detecting Anti-Agrin Antibodies Associated With Myasthenia Gravis. *J Clin Neurol.* Mar 2025;21(2):105-12. doi:10.3988/jcn.2024.0413
- [45] Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, et al. Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* Dec 30 2005;170(1-2):141-9. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.08.017
- [46] Romi F, Suzuki S, Suzuki N, et al. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol.* Jul 2012;259(7):1312-6. doi:10.1007/s00415-011-6344-y
- [47] Agius MA, Zhu S, Aarli JA. Antirapsyn antibodies occur commonly in patients with lupus. *Ann N Y Acad Sci.* May 13 1998;841:525-6. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb10974.x
- [48] Kaminski HJ, Sikorski P, Coronel SI, et al. Myasthenia gravis: the future is here. *J Clin Invest.* Jun 17 2024;134(12):doi:10.1172/jci179742
- [49] Illa I, Cortés-Vicente E, Martínez M, et al. Diagnostic utility of cortactin antibodies in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* Jan 2018;1412(1):90-4. doi:10.1111/nyas.13502
- [50] Cortés-Vicente E, Gallardo E, Martínez M, et al. Clinical Characteristics of Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin. *JAMA Neurol.* Sep 1 2016;73(9):1099-104. doi:10.1001/jamaneurol.2016.2032
- [51] Mappouras DG, Philippou G, Haralambous S, et al. Antibodies to acetylcholinesterase cross-reacting with thyroglobulin in myasthenia gravis and Graves's disease. *Clin Exp Immunol.* May 1995;100(2):336-43. doi:10.1111/j.1365-2249.1995.tb03674.x
- [52] Geen J, Howells RC, Ludgate M, et al. The prevalence of anti-acetylcholinesterase antibodies in autoimmune disease. *Autoimmunity.* Dec 2004;37(8):579-85. doi:10.1080/08916930400021360
- [53] Provenzano C, Marino M, Scuderi F, et al. Anti-acetylcholinesterase antibodies associate with ocular myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* Jan 25 2010;218(1-2):102-6. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.11.004
- [54] De Bellis A, Sansone D, Coronella C, et al. Serum antibodies to collagen XIII: a further good marker of active Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* Jan 2005;62(1):24-9. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02167.x
- [55] Gopinath B, Musselman R, Adams CL, et al. Study of serum antibodies against three eye muscle antigens and the connective tissue antigen collagen XIII in patients with Graves' disease with and without ophthalmopathy: correlation with clinical features. *Thyroid.* Oct 2006;16(10):967-74. doi:10.1089/thy.2006.16.967
- [56] Lahooti H, Parmar KR, Wall JR. Pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy: does autoimmunity against caldesmon and collagen XIII play a role? *Clin Ophthalmol.* May 14 2010;4:417-25. doi:10.2147/opth.s6534
- [57] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* Jul 14 2015;85(2):177-89. doi:10.1212/wnl.0000000000001729
- [58] Bagherieh S, Afshari-Safavi A, Vaheb S, et al. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO): a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* Jun 2023;44(6):1905-1915. doi:10.1007/s10072-023-06617-y

- [59] Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. World-wide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*. Jan 12 2021;96(2):59-77. doi:10.1212/wnl.00000000000011153
- [60] Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. Jul 2017;23(8):1092-103. doi:10.1177/1352458516671203
- [61] Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. Jan 2004;251(1):47-52. doi:10.1007/s00415-004-0271-0
- [62] Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. *Neurology*. Apr 10 2012;78(15):1179-85. doi:10.1212/WNL.0b013e31824f8069
- [63] Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol*. Sep 2012;69(9):1176-80. doi:10.1001/archneurol.2012.314
- [64] Bukhari W, Prain KM, Waters P, et al. Incidence and prevalence of NMOSD in Australia and New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Aug 2017;88(8):632-8. doi:10.1136/jnnp-2016-314839
- [65] Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. May 2016;79(5):775-783. doi:10.1002/ana.24617
- [66] Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. Jan 2014;261(1):1-16. doi:10.1007/s00415-013-7169-7
- [67] Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. Jul 2023;270(7):3341-68. doi:10.1007/s00415-023-11634-0
- [68] Borisow N, Mori M, Kuwabara S, et al. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol*. 2018;9:888. doi:10.3389/fneur.2018.00888
- [69] J Tullman M, Zabeti A, Vuocolo S, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurodegener Dis Manag*. Oct 2021;11(5):341-52. doi:10.2217/nmt-2021-0017
- [70] Osborne B, Romanow G, Hemphill JM, et al. Case report: Transition from anti-CD20 therapy to inebilizumab for 14 cases of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol*. 2024;15:1352779. doi:10.3389/fneur.2024.1352779
- [71] Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. Mar 2023;22(3):268-282. doi:10.1016/s1474-4422(22)00431-8
- [72] Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol*. Nov 2013;23(6):661-83. doi:10.1111/bpa.12084
- [73] Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol*. Jul 2010;6(7):383-92. doi:10.1038/nrneurol.2010.72
- [74] Jung JS, Bhat RV, Preston GM, et al. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 20 1994;91(26):13052-6. doi:10.1073/pnas.91.26.13052
- [75] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. Aug 15 2005;202(4):473-7. doi:10.1084/jem.20050304
- [76] Rosu GC, Pirici I, Grigorie AA, et al. Distribution of Aquaporins 1 and 4 in the Central Nervous System. *Curr Health Sci J*. Apr-Jun 2019;45(2):218-26. doi:10.12865/chsj.45.02.14
- [77] Verkman AS, Phuan PW, Asavapanumas N, et al. Biology of AQP4 and anti-AQP4 antibody: therapeutic implications for NMO. *Brain Pathol*. Nov 2013;23(6):684-95. doi:10.1111/bpa.12085
- [78] Trillo-Contreras JL, Ramírez-Lorca R, Villadiego J, et al. Cellular Distribution of Brain Aquaporins and Their Contribution to Cerebrospinal Fluid Homeostasis and Hydrocephalus. *Biomolecules*. Mar 31 2022;12(4)doi:10.3390/biom12040530
- [79] Vincent T, Saikali P, Cayrol R, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment. *J Immunol*. Oct 15 2008;181(8):5730-7. doi:10.4049/jimmunol.181.8.5730
- [80] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. Jun 2012;11(6):535-44. doi:10.1016/s1474-4422(12)70133-3
- [81] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. Sep 2007;6(9):805-15. doi:10.1016/

- s1474-4422(07)70216-8
- [82] Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology*. Dec 11 2007;69(24):2221-31. doi:10.1212/01.WNL.0000289761.64862.ce
 - [83] Takano R, Misu T, Takahashi T, et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. Jul 20 2010;75(3):208-16. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e2414b
 - [84] Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci*. Feb 2016;1366(1):20-39. doi:10.1111/nyas.12794
 - [85] Redenbaugh V, Flanagan EP. Monoclonal Antibody Therapies Beyond Complement for NMOSD and MOGAD. *Neurotherapeutics*. Apr 2022;19(3):808-22. doi:10.1007/s13311-022-01206-x
 - [86] Mousavi A, Kumar P, Frykman H. The changing landscape of autoantibody testing in myasthenia gravis in the setting of novel drug treatments. *Clin Biochem*. Dec 2024;133-134:110826. doi:10.1016/j.clinbiochem.2024.110826
 - [87] Paul F, Jarius S, Aktas O, et al. Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med*. Apr 2007;4(4):e133. doi:10.1371/journal.pmed.0040133
 - [88] Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. Nov 1976;26(11):1054-9. doi:10.1212/wnl.26.11.1054
 - [89] Lazaridis K, Tzartos SJ. Myasthenia Gravis: Autoantibody Specificities and Their Role in MG Management. *Front Neurol*. 2020;11:596981. doi:10.3389/fneur.2020.596981
 - [90] Diogenes L, Dellavance A, Baldo DC, et al. Detection of Autoantibodies Against the Acetylcholine Receptor, Evaluation of Commercially Available Methodologies: Fixed Cell-Based Assay, Radioimmunoprecipitation Assay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay1. *J Neuromusc Dis*. 2024;11(3):613-23. doi:10.3233/jnd-230210
 - [91] Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*. Jul 2008;131(Pt 7):1940-52. doi:10.1093/brain/awn092
 - [92] Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al. Clinical Features and Diagnostic Usefulness of Antibodies to Clustered Acetylcholine Receptors in the Diagnosis of Seronegative Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol*. Jun 2015;72(6):642-9. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0203
 - [93] Woodhall M, Mgbachi V, Fox H, et al. Utility of Live Cell-Based Assays for Autoimmune Neurology Diagnostics. *J Appl Lab Med*. Jan 5 2022;7(1):391-3. doi:10.1093/jalm/jfab133
 - [94] Marchionatti A, Hansel G, Avila GU, et al. Detection of MOG-IgG in Clinical Samples by Live Cell-Based Assays: Performance of Immunofluorescence Microscopy and Flow Cytometry. *Front Immunol*. 2021;12:642272. doi:10.3389/fimmu.2021.642272
 - [95] Waters P, Reindl M, Saiz A, et al. Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 2016;87(9):1005-15. doi:10.1136/jnnp-2015-312601
 - [96] Pandit L, D'Cunha A, Malli C, et al. Comparison of live and fixed cell-based assay performance: implications for the diagnosis of MOGAD in a low-middle income country. *Front Immunol*. 2023;14:1252650. doi:10.3389/fimmu.2023.1252650
 - [97] Smith TL, Haven TR, Zuromski LM, et al. High level of agreement in a fixed vs. live cell-based assay for antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in a real-world clinical laboratory setting. *Front Neurol*. 2023;14:1192644. doi:10.3389/fneur.2023.1192644
 - [98] Spagni G, Gastaldi M, Businaro P, et al. Comparison of Fixed and Live Cell-Based Assay for the Detection of AChR and MuSK Antibodies in Myasthenia Gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Jan 2023;10(1)doi:10.1212/nxi.0000000000200038
 - [99] Tzartos JS, Karagiorgou K, Tzanetakos D, et al. Deciphering anti-MOG IgG antibodies: Clinical and radiological spectrum, and comparison of antibody detection assays. *J Neurol Sci*. Mar 15 2020;410:116673. doi:10.1016/j.jns.2020.116673
 - [100] Tzartos JS, Vakraou AG, Karagiorgou K, et al. Efficiency of cell-based assays to detect AChR antibodies in myasthenia gravis sera with low antibody concentrations as determined by radioimmunoprecipitation assay. *Front Immunol*. 2025 May 28;16:1459423.
 - [101] Khunger JM, Pati HP, Mahapatra M, et al. Utilisation of Flow-cytometry in the Diagnosis of Auto Immune Haemolytic Anaemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. Apr 2019;35(2):297-303. doi:10.1007/s12288-018-1017-y
 - [102] Tea F, Lopez JA, Ramanathan S, et al. Characterization of the human myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody response in demyelination. *Acta Neuropathol Commun*. Sep 3 2019;7(1):145. doi:10.1186/s40478-019-0786-3

- [103] Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*. Sep 1971;8(9):871-4. doi:10.1016/0019-2791(71)90454-x
- [104] Hewer R, Matthews I, Chen S, et al. A sensitive non-isotopic assay for acetylcholine receptor autoantibodies. *Clin Chim Acta*. Feb 2006;364(1-2):159-66. doi:10.1016/j.cccn.2005.05.035
- [105] Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. Feb 28 2012;78(9):665-71; discussion 669. doi:10.1212/WNL.0b013e318248dec1
- [106] Menge T, Lalive PH, von Büdingen HC, et al. Conformational epitopes of myelin oligodendrocyte glycoprotein are targets of potentially pathogenic antibody responses in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. Nov 17 2011;8:161. doi:10.1186/1742-2094-8-161
- [107] Li Y, Peng Y, Yang H. Serological diagnosis of myasthenia gravis and its clinical significance. *Ann Transl Med*. Apr 15 2023;11(7):290. doi:10.21037/atm-19-363
- [108] Ohta K, Fujinami A, Saida T, et al. Frequency of anti-AChR epsilon subunit-specific antibodies in MG. *Autoimmunity*. May 2003;36(3):151-4. doi:10.1080/0891693031000094935
- [109] Li Z, Zhang C, Chang T, et al. A multicentre, prospective, double-blind study comparing the accuracy of autoantibody diagnostic assays in myasthenia gravis: the SCREAM study. *Lancet Reg Health West Pac*. Sep 2023;38:100846. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100846
- [110] Hong Y, Zisimopoulou P, Trakas N, et al. Multiple antibody detection in 'seronegative' myasthenia gravis patients. *Eur J Neurol*. Jun 2017;24(6):844-850. doi:10.1111/ene.13300
- [111] Pachner AR, Sourojon M, Fuchs S. Anti-idiotypic antibodies to anti-acetylcholinereceptor antibody: Characterization by ELISA and immunoprecipitation assays. *Journal of Neuroimmunology*. 1986;12(3):205-214. doi:10.1016/S0165-5728(86)80004-2
- [112] Sadalage G, Torane P, Karim A, et al. WHAT INFLUENCES FALSE POSITIVE ACHR ANTIBODY RESULTS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):e1-e1. doi:10.1136/jnnp-2016-315106.185
- [113] Yang L, Maxwell S, Leite MI, et al. Non-radioactive serological diagnosis of myasthenia gravis and clinical features of patients from Tianjin, China. *J Neurol Sci*. Feb 15 2011;301(1-2):71-6. doi:10.1016/j.jns.2010.10.023
- [114] Ching KH, Burbelo PD, Kimball RM, et al. Recombinant expression of the AChR-alpha1 subunit for the detection of conformation-dependent epitopes in Myasthenia Gravis. *Neuromuscul Disord*. Mar 2011;21(3):204-13. doi:10.1016/j.nmd.2010.12.003
- [115] Villalta D, Fabris M, Verriello L, et al. Acetylcholine receptor and muscle-specific tyrosine kinase antibodies detection: is it time for a change? *Clin Chem Lab Med*. Sep 26 2023;61(10):e189-e191. doi:10.1515/cclm-2023-0205
- [116] Jacob S, Viegas S, Leite MI, et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. *Arch Neurol*. Aug 2012;69(8):994-1001. doi:10.1001/archneurol.2012.437
- [117] Devic P, Petiot P, Simonet T, et al. Antibodies to clustered acetylcholine receptor: expanding the phenotype. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):130-4. doi:10.1111/ene.12270
- [118] Vincent A, Huda S, Cao M, et al. Serological and experimental studies in different forms of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. Feb 2018;1413(1):143-153. doi:10.1111/nyas.13592
- [119] Mirian A, Nicolle MW, Edmond P, et al. Comparison of fixed cell-based assay to radioimmunoprecipitation assay for acetylcholine receptor antibody detection in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2022;432. doi:10.1016/j.jns.2021.120084
- [120] Damato V, Spagni G, Monte G, et al. Clinical value of cell-based assays in the characterisation of seronegative myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(9):995-1000. doi:10.1136/jnnp-2022-329284
- [121] Shi QG, Wang ZH, Ma XW, et al. Clinical significance of detection of antibodies to fetal and adult acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Neurosci Bull*. Oct 2012;28(5):469-74. doi:10.1007/s12264-012-1256-0
- [122] Spagni G, Vincent A, Sun B, et al. Serological Markers of Clinical Improvement in MuSK Myasthenia Gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Nov 2024;11(6):e200313. doi:10.1212/NXI.0000000000200313
- [123] Chang T, Leite MI, Senanayake S, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis using both radioimmunoprecipitation and cell-based assays in a South Asian population. *J Neurol Sci*. Aug 15 2014;343(1-2):82-7. doi:10.1016/j.jns.2014.05.037
- [124] Tsonis AI, Zisimopoulou P, Lazaridis K, et al. MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay--A multinational study. *J Neuroimmunol*. Jul 15 2015;284:10-7. doi:10.1016/j.jneuroim.2015.04.015
- [125] Huda S, Waters P, Woodhall M, et al. IgG-specific cell-based assay detects potentially pathogen-

- ic MuSK-Abs in seronegative MG. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Jul 2017;4(4):e357. doi:10.1212/nxi.0000000000000357
- [126] Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*. Mar 2012;259(3):427-35. doi:10.1007/s00415-011-6194-7
- [127] Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, et al. The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. Dec 2012;1275:123-8. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06833.x
- [128] Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, et al. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev*. Jul 2013;12(9):924-30. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.002
- [129] Chung HY, Kim MJ, Kim SW, et al. Development and Application of a Cell-Based Assay for LRP4 Antibody Associated With Myasthenia Gravis. *J Clin Neurol*. Jan 2023;19(1):60-66. doi:10.3988/jcn.2023.19.1.60
- [130] Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol*. Feb 2014;1(2):80-7. doi:10.1002/acn3.26
- [131] Skeie GO, Mygland A, Treves S, et al. Ryandine receptor antibodies in myasthenia gravis: epitope mapping and effect on calcium release in vitro. *Muscle Nerve*. Jan 2003;27(1):81-9. doi:10.1002/mus.10294
- [132] Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:740583. doi:10.4061/2011/740583
- [133] Chen XJ, Qiao J, Xiao BG, et al. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis--correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis. *J Neurol*. Aug 2004;251(8):1006-11. doi:10.1007/s00415-004-0479-z
- [134] Oosterhuis HJ, Limburg PC, Hummel-Tappel E, et al. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 2. Clinical and serological follow-up of individual patients. *J Neurol Sci*. Mar 1983;58(3):371-85. doi:10.1016/0022-510x(83)90096-5
- [135] Luo L, Zhu X, Wen C, et al. Exploring the clinical significance of anti-acetylcholine receptor antibody titers, changes, and change rates in Myasthenia Gravis. *Front Neurol*. 2024;15:1506845. doi:10.3389/fneur.2024.1506845
- [136] Strijbos E, Verschuuren J, Kuks JBM. Serum Acetylcholine Receptor Antibodies Before the Clinical Onset of Myasthenia Gravis. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):261-264. doi:10.3233/jnd-180313
- [137] Eymard B, Vernet-der Garabedian B, Berrih-Aknin S, et al. Anti-acetylcholine receptor antibodies in neonatal myasthenia gravis: heterogeneity and pathogenic significance. *J Autoimmun*. Apr 1991;4(2):185-95. doi:10.1016/0896-8411(91)90017-7
- [138] Marino M, Bartoccioni E, Alboini PE, et al. Rituximab in myasthenia gravis: a "to be or not to be" inhibitor of T cell function. *Ann N Y Acad Sci*. Feb 2018;1413(1):41-8. doi:10.1111/nyas.13562
- [139] Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol*. Oct 2014;5(3):290-303. doi:10.1111/cen3.12107
- [140] Said Y, Filippatou A, Tran C, et al. Real-world clinical experience with serum MOG and AQP4 antibody testing by live versus fixed cell-based assay. *Ann Clin Transl Neurol*. Mar 2025;12(3):556-564. doi:10.1002/acn3.52310
- [141] Reindl M, Schanda K, Woodhall M, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Mar 5 2020;7(2)doi:10.1212/nxi.0000000000000674
- [142] Jarius S, Franciotta D, Paul F, et al. Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *J Neurol Sci*. Sep 15 2012;320(1-2):32-7. doi:10.1016/j.jns.2012.06.002
- [143] Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*. May 3 2018;15(1):134. doi:10.1186/s12974-018-1144-2
- [144] Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(3):e89. doi:10.1212/NXI.0000000000000089
- [145] Waters PJ, Komorowski L, Woodhall M, et al. A multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays. *Neurology*. 2019;92(11):e1250-e1255. doi:10.1212/WNL.00000000000007096
- [146] Fonseca E, Olivé-Cirera G, Martinez-Hernandez E, et al. Investigating the 2023 MOGAD Criteria in Children and Adults With MOG-Antibody Positivity Within and Outside Attacks. *Neurology*. 2024;103(6):e209682. doi:10.1212/WNL.000000000000209682
- [147] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. Nov 2008;131(Pt 11):3072-80. doi:10.1093/brain/awn240
- [148] Liu J, Tan G, Li B, et al. Serum Aquaporin 4-Immunoglobulin G Titer and Neuromyelitis

- Optica Spectrum Disorder Activity and Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:746959. doi:10.3389/fneur.2021.746959
- [149]Schmetzer O, Lakin E, Roediger B, et al. Anti-aquaporin 4 IgG Is Not Associated With Any Clinical Disease Characteristics in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.* 2021;12:635419. doi:10.3389/fneur.2021.635419
- [150]Majed M, Valencia Sanchez C, Bennett JL, et al. Alterations in Aquaporin-4-IgG Serostatus in 986 Patients: A Laboratory-Based Longitudinal Analysis. *Ann Neurol.* Oct 2023;94(4):727-735. doi:10.1002/ana.26722
- [151]Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol.* Jan 2024;271(1):141-76. doi:10.1007/s00415-023-11910-z
- [152]Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* Sep 2021;20(9):762-772. doi:10.1016/s1474-4422(21)00218-0
- [153]Gklinos P, Dobson R. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Antibody Associated Disease: An Updated Review of the Clinical Spectrum, Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Management. *Antibodies (Basel).* May 17 2024;13(2)doi:10.3390/antib13020043
- [154]Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Feb 2018;89(2):127-137. doi:10.1136/jnnp-2017-316880
- [155]Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dec 17 2013;110(51):20783-8. doi:10.1073/pnas.1313944110
- [156]Jarius S, Ringelstein M, Schanda K, et al. Improving the sensitivity of myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody testing: exclusive or predominant MOG-IgG3 seropositivity-a potential diagnostic pitfall in patients with MOG-EM/ MOGAD. *J Neurol.* Jul 2024;271(7):4660-4671. doi:10.1007/s00415-024-12285-5
- [157]Ayroza Galvão Ribeiro Gomes AB, Kulsvehagen L, Lipps P, et al. Immunoglobulin A Antibodies Against Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein in a Subgroup of Patients With Central Nervous System Demyelination. *JAMA Neurol.* Sep 1 2023;80(9):989-995. doi:10.1001/jamaneurol.2023.2523
- [158]Ozawa Y, Uzawa A, Onishi Y, et al. Activation of the classical complement pathway in myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies. *Muscle Nerve.* Nov 2023;68(5):798-804. doi:10.1002/mus.27973
- [159]Howard JF, Jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci.* Jan 2018;1412(1):113-128. doi:10.1111/nyas.13522
- [160]Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res.* Jan 2010;20(1):34-50. doi:10.1038/cr.2009.139
- [161]Stascheit F, Chuquisana O, Keller CW, et al. Complement activation profiles in anti-acetylcholine receptor positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* May 2023;30(5):1409-1416. doi:10.1111/ene.15730
- [162]Iacomino N, Vanoli F, Frangiamore R, et al. Complement Activation Profile in Myasthenia Gravis Patients: Perspectives for Tailoring Anti-Complement Therapy. *Biomedicines.* Jun 9 2022;10(6)doi:10.3390/biomedicines10061360
- [163]Huang YF, Sandholm K, Persson B, et al. Visualization and characterization of complement activation in acetylcholine receptor antibody seropositive myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* Oct 2024;70(4):851-861. doi:10.1002/mus.28227
- [164]Hoffmann S, Harms L, Schuelke M, et al. Complement deposition at the neuromuscular junction in seronegative myasthenia gravis. *Acta Neuropathol.* Jun 2020;139(6):1119-1122. doi:10.1007/s00401-020-02147-5
- [165]Obaid AH, Zografou C, Vadysirisack DD, et al. Heterogeneity of Acetylcholine Receptor Autoantibody-Mediated Complement Activity in Patients With Myasthenia Gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* Jul 2022;9(4) doi:10.1212/NXI.0000000000001169
- [166]Trakas N, Tzartos SJ. Immunostick ELISA for rapid and easy diagnosis of myasthenia gravis. *J Immunol Methods.* Sep 2018;460:107-112. doi:10.1016/j.jim.2018.06.016
- [167]Bokoliya S, Patil S, Nagappa M, et al. A Simple, Rapid and Non-Radiolabeled Immune Assay to Detect Anti-AChR Antibodies in Myasthenia Gravis. *Laboratory Medicine.* 2018;50(3):229-235. doi:10.1093/labmed/lmy038
- [168]Fu Y, Bi J, Yan Y, et al. Rapid Immunodot AQP4 Assay for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* Oct 1 2023;80(10):1105-12. doi:10.1001/jamaneurol.2023.2974
- [169]Misu T, Höftberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse

- mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol.* Jun 2013;125(6):815-27. doi:10.1007/s00401-013-1116-7
- [170]Tzartos JS, Stergiou C, Kilidireas K, et al. Anti-aquaporin-1 autoantibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *PLoS One.* 2013;8(9):e74773. doi:10.1371/journal.pone.0074773
- [171]Türkodu R, Lassmann H, Aker FV, et al. Recurrent tumefactive demyelinating lesions: a pathological study. *Clin Neuropathol.* Jul/Aug 2017;36(4):195-198. doi:10.5414/np301005
- [172]Tzartos JS, Valsami S, Tzanetakos D, et al. Autoimmune hemolytic anemia, demyelinating relapse, and AQP1 antibodies after alemtuzumab infusion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* May 2020;7(3):doi:10.1212/nxi.0000000000000711
- [173]Samadzadeh S, Sleator RD. The role of Neurofilament light (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in MS and AQP4-NMOSD: Advancing clinical applications. *eNeurologicalSci.* Mar 2025;38:100550. doi:10.1016/j.ensci.2025.100550
- [174]Schindler P, Grittner U, Oechtering J, et al. Serum GFAP and NfL as disease severity and prognostic biomarkers in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroinflamm.* 2021;05/01 2021;18(1):105. doi:10.1186/s12974-021-02138-7
- [175]Mariotto S, Farinazzo A, Monaco S, et al. Serum Neurofilament Light Chain in NMOSD and Related Disorders: Comparison According to Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies Status. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* Oct-Dec 2017;3(4):2055217317743098. doi:10.1177/2055217317743098
- [176]Zhang TX, Chen JS, Du C, et al. Longitudinal treatment responsiveness on plasma neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein levels in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211054952. doi:10.1177/17562864211054952
- [177]Aktas O, Hartung HP, Smith MA, et al. Serum neurofilament light chain levels at attack predict post-attack disability worsening and are mitigated by inebilizumab: analysis of four potential biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Sep 2023;94(9):757-768. doi:10.1136/jnnp-2022-330412
- [178]Wingerchuk D, Bennett J, Berthele A, et al. Evaluation of Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) and Neurofilament Light Chain (NfL) Levels During Eculizumab and Ravulizumab Treatments in Aquaporin-4-Positive (AQP4+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) (S32.004). *Neurology.* 2024;102(7_supplement_1):2303. doi:doi:10.1212/WNL.0000000000204463
- [179]Schindler P, Bellmann-Strobl J, Kuhle J, et al. Longitudinal change of serum NfL as disease activity biomarker candidate in MOGAD: A descriptive cohort study. *Mult Scler Relat Disord.* Aug 2024;88:105729. doi:10.1016/j.msard.2024.105729
- [180]Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology.* Sep 24 2019;93(13):e1299-e1311. doi:10.1212/wnl.00000000000008160
- [181]Schindler P, Aktas O, Ringelstein M, et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in neuromyelitis optica spectrum disorder: a current review. *Expert Rev Clin Immunol.* Jan 2023;19(1):71-91. doi:10.1080/1744666x.2023.2148657
- [182]Kim H, Lee EJ, Lim YM, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein in Blood as a Disease Biomarker of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol.* 2022;13:865730. doi:10.3389/fneur.2022.865730
- [183]Chihara N, Yamamura T. Immuno-pathogenesis of neuromyelitis optica and emerging therapies. *Semin Immunopathol.* Sep 2022;44(5):599-610. doi:10.1007/s00281-022-00941-9
- [184]Misu T, Takano R, Fujihara K, et al. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* May 2009;80(5):575-7. doi:10.1136/jnnp.2008.150698
- [185]Hyun J-W, Kim Y, Kim SY, et al. Investigating the Presence of Interattack Astrocyte Damage in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(3):e965. doi:doi:10.1212/NXI.0000000000000965
- [186]Aktas O, Smith MA, Rees WA, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker. *Ann Neurol.* May 2021;89(5):895-910. doi:10.1002/ana.26067
- [187]Abdelhak A, Huss A, Kassubek J, et al. Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis. *Sci Rep.* Oct 4 2018;8(1):14798. doi:10.1038/s41598-018-33158-8
- [188]Kuhle J, Barro C, Andreasson U, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med.* Oct 1 2016;54(10):1655-61. doi:10.1515/cclm-2015-1195
- [189]Adhikari Y, Shah S, Bhattarai M, et al. Se-

- rum Glial Fibrillary Acidic Protein and Serum Neurofilament Light Chain in NMOSD and Multiple Sclerosis; a Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis (P1-8.019). *Neurology*. 2025;104(7_Supplement_1):3104. doi:doi:10.1212/WNL.0000000000210797
- [190]Kim H, Lee EJ, Kim S, et al. Longitudinal follow-up of serum biomarkers in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. Apr 2022;28(4):512-521. doi:10.1177/13524585211024978

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Θωμαή-Ειρήνη Κατοστάρα¹, Δέσποινα Μωραΐτου², Μαγδαληνή Τσολάκη¹, Ευφροσύνη Κουτσουράκη¹

¹Α' Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

²Τμήμα Ψυχολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι μια χρόνια νευροεκφυλιστική νόσος που συχνά συνοδεύεται από κατάθλιψη. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εξέταση της σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και νευροεκφύλισης στην πολλαπλή σκλήρυνση. Διεξήχθη συστηματική ανασκόπηση και αναζητήθηκαν μελέτες στο PubMed, το Scopus και το Web of Science. Συμπεριλήφθηκαν 46 μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Διαπιστώθηκε ότι η κατάθλιψη στην πολλαπλή σκλήρυνση συνδέεται με αυξημένη νευροφλεγμονή, αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, που συμβάλλουν σε νευρωνική βλάβη. Οι δομικές αλλαγές του εγκεφάλου, όπως η ατροφία του ιππόκαμπου και ο μειωμένος όγκος του φλοιού, είναι πιο έντονες σε καταθλιπτικούς ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, που σχετίζονται με τη νοντική έκπτωση. Επιπλέον, τα χαμηλότερα επίπεδα του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα σε ασθενείς με κατάθλιψη και πολλαπλή σκλήρυνση υποδηλώνουν μειωμένη νευροπροστασία. Συμπερασματικά, η κατάθλιψη μπορεί να επιταχύνει τη νευροεκφύλιση στην πολλαπλή σκλήρυνση μέσω φλεγμονωδών και νευροτοξικών οδών. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της κατάθλιψης θα μπορούσε να βοηθήσει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: πολλαπλή σκλήρυνση, κατάθλιψη, νευροεκφύλιση, φλεγμονή

THE IMPACT OF DEPRESSION ON NEURODEGENERATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Thomai-Eirini Katostara¹, Despina Moraitou², Magdalini Tsolaki¹, Effrosyni Koutsouraki¹

¹1st Department of Neurology, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

²Department of Psychology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is a chronic neurodegenerative disease that is often accompanied by depression. The aim of this study is to examine the relationship between depression and neurodegeneration in multiple sclerosis. A systematic review was conducted and studies were searched in PubMed, Scopus and Web of Science. Forty-six studies that met the inclusion criteria were included. It was found that depression in multiple sclerosis is associated with increased neuroinflammation, increased proinflammatory cytokines, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, which contribute to neuronal damage. Structural brain changes, such as hippocampal atrophy and reduced cortical volume, are more pronounced in depressed multiple sclerosis patients, which are associated with cognitive decline. Furthermore, lower levels of brain-derived neurotrophic factor in depressed patients with multiple sclerosis suggest reduced neuroprotection. In conclusion, depression may accelerate neurodegeneration in multiple sclerosis through inflammatory and neurotoxic pathways. Early diagnosis and treatment of depression could reduce disease progression and improve patient outcomes.

KEYWORDS: multiple sclerosis, depression, neurodegeneration, inflammation

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης και νευροεκφυλιστική διαταραχή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως.^[1-3] Χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδεις εστίες, απομυελίνωση των νευραξόνων, εκφύλιση των νευρώνων, και προοδευτική αναπηρία, η οποία καθιστά την πάθηση μία από τις κύριες αιτίες νευρολογικής αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες.^[4]

Η ακριβής αιτιολογία της ΠΣ δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, ωστόσο θεωρείται πολυπαραγοντική, καθώς εμπλέκει γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες.^[5] Έχει παρατηρηθεί ισχυρή γενετική προδιάθεση, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΠΣ, αν και δεν θεωρείται αυστηρά κληρονομική πάθηση.^[6] Παράλληλα, περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η έλλειψη βιταμίνης D, το κάπνισμα και οι λοιμώξεις από τον ιό Epstein-Barr, έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση της νόσου.^[7-8]

Αρχικά, η ΠΣ θεωρούνταν καθαρά απομυελινωτική νόσος, όμως σύγχρονες μελέτες καταδεικνύουν ότι είναι επίσης νευροεκφυλιστική, καθώς εμπλέκει προοδευτική απώλεια νευραξόνων και νευρώνων.^[9] Η νευροεκφύλιση αυτή είναι υπεύθυνη για την προοδευτική αναπηρία, ακόμα και στα πρώιμα στάδια της νόσου.^[10] Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια φλεγμονώδης δραστηριότητα και οι τοξικές ανοσολογικές αποκρίσεις μπορεί να επιταχύνουν τη νευροεκφύλιση.^[11]

Οι βασικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη νευροεκφύλιση περιλαμβάνουν: α) την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η οποία επηρεάζει την παραγωγή ενέργειας των νευρώνων, β) την αποδιοργάνωση συνάψεων, που επιδρά στη νευρωνική επικοινωνία, γ) τη νευροφλεγμονή, που επιτείνει τη νευρωνική βλάβη, και δ) τη μειωμένη παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας (BDNF), που παίζει κρίσιμο ρόλο στη νευρωνική επιβίωση.^[12-15]

Η νευροεκφύλιση αποτελεί κύριο παράγοντα της νοντικής δυσλειτουργίας που παρατηρείται στην ΠΣ, επηρεάζοντας λειτουργίες όπως η μνήμη, η συγκέντρωση και η επιτελική λειτουργία.^[16] Επιπλέον, η ατροφία του ιππόκαμπου, που είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΠΣ, συνδέεται άμεσα με τη νοντική επιδείνωση και την καταθλιπτική συμπτωματολογία.^[10]

Η κατάθλιψη αποτελεί τη συχνότερη ψυχιατρική συν-νοσηρότητα στην ΠΣ, με ποσοστά που ξεπερνούν το 50% των ασθενών.^[17] Τα άτομα με ΠΣ έχουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.^[18] Η κατάθλιψη επηρεάζει την ποιότητα ζωής, την εφαρμογή της θεραπείας, και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας στους ασθενείς με ΠΣ.^[19] Η αναγνώριση της ψυχικής επιβάρυνσης αυτών των ασθενών αποτελεί βασικό στόχο των σύγχρονων

κλινικών παρεμβάσεων.

Σύμφωνα με σύγχρονες μελέτες, η κατάθλιψη μπορεί να επιταχύνει τη νευροεκφύλιση μέσω των εξής μηχανισμών: α) της αυξημένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-6 και ο TNF-α, που προάγουν τη νευρωνική βλάβη,^[12] β) των διαταραχών στη νευροτροφική υποστήριξη, καθώς η κατάθλιψη σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα του BDNF,^[9] και γ) του οξειδωτικού στρες και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, που επιβαρύνουν την επιβίωση των νευρώνων.^[9]

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει τη σχέση αυτών των δύο παθολογικών διαδικασιών και να προτείνει νέες θεραπευτικές στρατηγικές που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τόσο τη νευροεκφύλιση όσο και την ψυχική υγεία των ασθενών με ΠΣ.

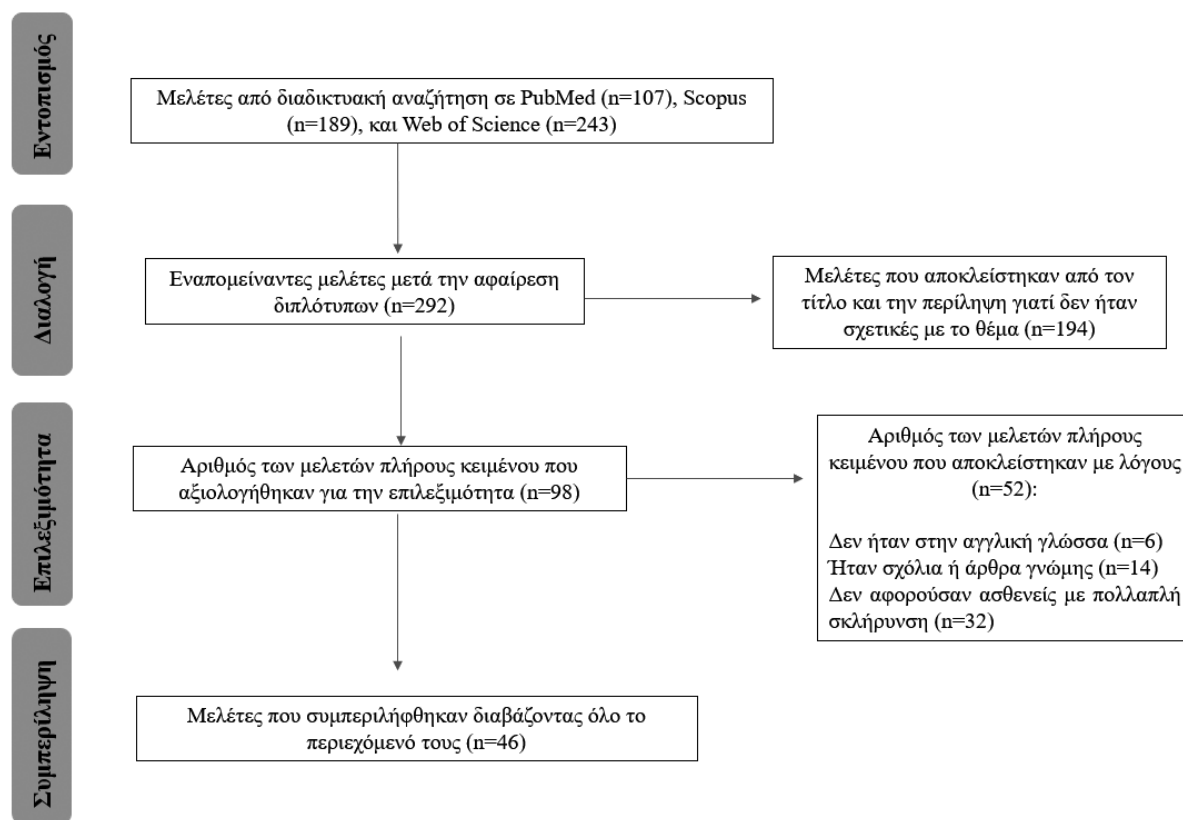
ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές PRISMA. Για τη συγκεκριμένη μελέτη η αναζήτηση των άρθρων διεξήχθη σε τρεις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων για να εξασφαλιστεί μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Συγκεκριμένα, η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στο PubMed, το Scopus και το Web of Science. Για την αναζήτηση των μελετών χρησιμοποιήθηκε ο εξής αλγόριθμος αναζήτησης: ((«depression» OR «depressive» OR «mood disorder» OR «major depressive disorder» OR «depressive symptoms») AND («neurodegeneration» OR «neurodegenerative disease» OR «neuronal loss» OR «brain atrophy» OR «cognitive decline») AND («multiple sclerosis» OR «MS» OR «demyelination» OR «sclerosis» OR «CNS disease»)).

Τα κριτήρια ένταξης των μελετών ήταν τα εξής: α) μελέτες δημοσιευμένες στα αγγλικά, β) μελέτες οι οποίες είναι πρωτογενείς ή δευτερογενείς, γ) μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευτεί την τελευταία δεκαετία δηλαδή μεταξύ 2014-2024, και δ) μελέτες με διαθέσιμο όλο το περιεχόμενό τους. Τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών ήταν τα εξής: α) μελέτες δημοσιευμένες σε άλλη γλώσσα εκτός της αγγλικής, β) σχόλια ή άρθρα γνώμης και γ) μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευτεί πριν το 2014. Εντοπίστηκαν συνολικά 539 μελέτες και μετά τον έλεγχο κριτηρίων εισαγωγής-αποκλεισμού συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση 46 μελέτες (**Διάγραμμα 1**).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΠΣ αποτελεί αντικείμενο έντονης έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Οι μελέτες διερευνούν αν η κατάθλιψη στους ασθενείς προκύπτει ως αντίδραση στη διάγνωση (αντιδραστική κατάθλιψη) ή αν αποτελεί σύμπτωμα της νόσου.^[17,20] Η κατάθλιψη είναι η συχνότερη ψυχιατρική διαταραχή που συνοδεύει την ΠΣ, με ποσοστό εμφάνισης άνω



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA.

του 50% στους ασθενείς, πολύ υψηλότερο από τον γενικό πληθυσμό και άλλες χρόνιες παθήσεις.^[21-23] Στη μελέτη των Ruiz-Sanchez et al.,^[24] η αξιολόγηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων πραγματοποιήθηκε με χρήση της ισπανικής εκδοχής της Beck Depression Inventory (BDI), καταδεικνύοντας σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες στους ασθενείς με ΠΣ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις εκτιμούν τον επιπολασμό της καταθλιπτικής διαταραχής μεταξύ 30,5% και 40% στα άτομα με ΠΣ,^[22] ενώ η συμπτωματολογία τους διαρκεί περισσότερο από ό,τι στον γενικό πληθυσμό.^[20-21]

Αν και η χρόνια φύση της ΠΣ εξηγεί εν μέρει την υψηλή επίπτωση της κατάθλιψης, οι μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει οργανική βάση στη σχέση τους. Η έρευνα επικεντρώνεται στην πρόγνωση της καταθλιπτικής διαταραχής μέσω της αξιολόγησης παραγόντων όπως το άγχος, η λειτουργική κατάσταση και η κοινωνική στήριξη.^[25-26] Αντίστοιχα, η μελέτη των Cuerda-Ballester et al.^[27] χρησιμοποίησε τις κλίμακες BDI-II και STAI για την πρόβλεψη καταθλιπτικών και αγχωδών συμπτωμάτων, αναδεικνύοντας τη σημασία της ψυχολογικής ευεξίας και της λειτουργικότητας ως καθοριστικών παραγόντων. Το άγχος επιδεινώνει τα σωματικά συμπτώματα της ΠΣ και συμβάλλει στην εμφάνιση ή επιδείνωση της κατάθλιψης, ενώ η ελλιπής κοινωνική στήριξη ενισχύει αυτή τη διαδικασία.^[27-28] Τα στοιχεία δείχνουν ότι τόσο το άγχος όσο και η λειτουργική κατάσταση μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες της

κατάθλιψης στη ΠΣ.^[25-26]

Η κατάθλιψη στην ΠΣ σχετίζεται επίσης με τη νευροεγκεφαλίστική διαδικασία. Έχει διαπιστωθεί ότι μπορεί να εμφανιστεί ως πρώιμο σύμπτωμα πριν από τη νοτική έκπτωση και την κινητική δυσλειτουργία, ενώ σχετίζεται με την ανάπτυξη νευροεγκεφαλίστικών νόσων όπως η Νόσος Alzheimer (NA) και η Νόσος Parkinson (NP).^[29-30] Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, όπως το οξειδωτικό στρες και η νευροφλεγμονή, συμβάλλουν τόσο στην κατάθλιψη όσο και στις νευροεγκεφαλίστικές ασθένειες.^[31-32] Δομικές εγκεφαλικές αλλαγές, όπως η μείωση του όγκου του ιππόκαμπου, έχουν παρατηρηθεί σε καταθλιπτικούς ασθενείς με ΠΣ, ενισχύοντας τη συσχέτιση της κατάθλιψης με τη νευροεγκεφαλίστική διαδικασία.^[2,25,33]

Η χρόνια φλεγμονή που χαρακτηρίζει την ΠΣ φαίνεται να επιδεινώνεται από την κατάθλιψη, μέσω της απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος και της αύξησης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών.^[33-34] Η μελέτη των Katarina et al.^[35] αξιολόγησε τα καταθλιπτικά και καταβολικά συμπτώματα με τη χρήση των BDI και FSS, αναδεικνύοντας τη συσχέτισή τους με δείκτες φλεγμονής όπως η CRP και το ουρικό οξύ. Αυτή η φλεγμονώδης κατάσταση ενδέχεται να επιταχύνει περαιτέρω τη νευροεγκεφαλίση, καθιστώντας την κατάθλιψη σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την πορεία της ΠΣ.^[18,36]

Επομένως, η κατάθλιψη στην ΠΣ είναι αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ νευροεκ-

φύλισης, νοτικής εξασθένησης και νευροφλεγμονής.^[20,33] Η κατανόηση αυτών των συσχετίσεων είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων που θα βελτιώσουν τη συνολική ευημερία των ατόμων με ΠΣ.^[26,37]

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η κατάθλιψη αποτελεί μία από τις πιο συχνές συννοσηρότητες στην ΠΣ, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.^[20] Ο επιπολασμός της ποικίλλει, με εκτιμήσεις να κυμαίνονται από 20% έως 50%, ποσοστά σαφώς υψηλότερα από εκείνα του γενικού πληθυσμού.^[3,20,35] Διάφοροι παράγοντες αυξάνουν την ευπάθεια των ατόμων με ΠΣ στην κατάθλιψη.^[24] Η διάγνωση μιας χρόνιας, απρόβλεπτης ασθένειας προκαλεί έντονο ψυχολογικό στρες, το οποίο μπορεί να πυροδοτήσει καταθλιπτικά συμπτώματα.^[28,33] Επιπλέον, καθώς η ΠΣ εξελίσσεται, η μειωμένη λειτουργικότητα περιορίζει τις καθημερινές δραστηριότητες και εντείνει την ψυχολογική επιβάρυνση.^[20] Ο χρόνιος πόνος και η σοβαρή κόπωση, που συνδέονται άμεσα με την ΠΣ, επιδεινώνουν την καταθλιπτική διαταραχή.^[34,38] Η κοινωνική απομόνωση λόγω κινητικών περιορισμών επίσης συμβάλλει στην ανάπτυξη της κατάθλιψης.^[39] Παράλληλα, η έλλειψη ευαισθητοποίησης των ιατρών συχνά οδηγεί σε υποδιάγνωση της διαταραχής, καθυστερώντας την κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση.^[26] Η ψυχιατρική συμπτωματολογία της ΠΣ μοιάζει με αυτή της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής, περιλαμβάνοντας έντονη κόπωση, νοτική έκπτωση και μειωμένη ενέργεια.^[9,23] Η διαφορική διάγνωση είναι κρίσιμη για την έγκαιρη ανίχνευση και τη σωστή θεραπευτική προσέγγιση, είτε αφορά ψυχιατρική διαταραχή είτε νευρολογική συμπτωματολογία της ΠΣ.^[25,37] Στο πλαίσιο αυτό, η μελέτη των Mado et al.^[22] ανέδειξε τη σημασία της κλινικής ψυχιατρικής αξιολόγησης και της χρήσης της MINI interview, καταγράφοντας υψηλό επιπολασμό αγχωδών και καταθλιπτικών διαταραχών στον πληθυσμό με ΠΣ.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η καταθλιπτική συμπτωματολογία στην ΠΣ έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής, την εξέλιξη της αναπηρίας και τη συνολική ευημερία των ασθενών.^[26,38] Έρευνες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΠΣ και συννοσηρή κατάθλιψη εμφανίζουν μειωμένη συμμόρφωση στη θεραπεία, αυξημένη νοτική εξασθένηση και χαμηλότερη συμμετοχή σε προγράμματα αποκατάστασης, γεγονός που οδηγεί σε μεγαλύτερη χρήση υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης.^[28,37] Η νοτική εξασθένηση, που χαρακτηρίζει τόσο την

ΠΣ όσο και την καταθλιπτική διαταραχή, είναι ιδιαίτερα έντονη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα κατάθλιψη.^[25] Αυτό επηρεάζει αρνητικά την ικανότητά τους να εκτελούν καθημερινές δραστηριότητες, να διατηρούν κοινωνικές επαφές και να ενσωματώνονται λειτουργικά στο κοινωνικό σύνολο, με αποτέλεσμα τη σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους.^[37] Στη μελέτη των Lamis et al.^[21] η χρήση των εργαλείων CES-D, Perceived Deficits Questionnaire και Pittsburgh Sleep Quality Index έδειξε ότι το αντιληπτό γνωστικό έλλειμμα συνδέεται άμεσα με την κατάθλιψη μέσω της κακής ποιότητας ύπνου και του αντιλαμβανόμενου στρες.

Επιπλέον, η κατάθλιψη μπορεί να εντείνει την αντίληψη του πόνου και της κόπωσης, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο αυξημένης αναπηρίας και συναισθηματικής δυσφορίας.^[22] Έχει επίσης συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονίας στους ασθενείς με ΠΣ, αναδεικνύοντας τη σοβαρότητα αυτής της συννοσηρότητας.^[40-41]

Η συνύπαρξη ΠΣ και κατάθλιψης οδηγεί σε αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης και μεγαλύτερη ψυχολογική επιβάρυνση για τους περιθάλποντες των ασθενών.^[37] Παρά τη σημαντική αυτή επιβάρυνση, οι βιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τις δύο παθήσεις παραμένουν ελλιπώς κατανοητοί. Ωστόσο, έρευνες υποστηρίζουν ότι η νευροφλεγμονή, οι ανισορροπίες νευροδιαβιβαστών και η νευροεκφύλιση διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση κατάθλιψης στην ΠΣ.^[34-36]

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή σχετίζεται στενά με διαταραχές στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών, κυρίως της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης.^[42] Η θεωρία της μονοαμίνης υποστηρίζει ότι η μειωμένη διαθεσιμότητα αυτών των νευροδιαβιβαστών στη συναπτική σχισμή μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων.^[33,43] Στην περίπτωση αυτοάνοσων νοσημάτων, η αλληλεπίδραση μεταξύ νευροδιαβιβαστικών αλληλαγών και κατάθλιψης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.^[42] ωστόσο φαίνεται να επηρεάζεται από τη χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση και τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες.^[24]

Πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι η νευροφλεγμονή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της κατάθλιψης, ενεργοποιώντας τη μικρογλοία και προάγοντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες ενδέχεται να αποτελούν κεντρικό παράγοντα στη διαταραχή.^[30,32-34] Στην ΠΣ, η νευροφλεγμονή είναι βασικό χαρακτηριστικό, καθώς τα ανοσοποιητικά κύτταρα εισχωρούν στο ΚΝΣ και απελευθερώνουν κυτταροκίνες που συμβάλλουν σημαντικά στην απομυελίνωση και την αξονική βλάβη.^[33,40] Συγκεκριμένα, κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα

(TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπεριφορών, κυρίως σε πειραματικά μοντέλα.^[23]

Η απορρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) αποτελεί κοινό στοιχείο τόσο στη σκλήρυνση κατά πλάκας όσο και στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.^[23,44] Το χρόνιο άγχος, το οποίο συχνά βιώνουν οι ασθενείς με ΠΣ λόγω της αβέβαιης πορείας της νόσου, μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του άξονα HPA, προκαλώντας υπερδραστικότητα και αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης.^[23,40] Η αυξημένη συγκέντρωση κορτιζόλης έχει συσχετιστεί με καταθλιπτικά συμπτώματα στους ασθενείς με ΠΣ, ενώ νεότερα ευρήματα υποδεικνύουν ότι μπορεί η αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης να έχει νευροτοξικές επιδράσεις, επιταχύνοντας τις διαδικασίες νευροεκφύλισης.^[23,44]

Οι νευροτροφικοί παράγοντες, και ειδικότερα ο BDNF, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας των νευρώνων και στη ρύθμιση της νευροπλαστικότητας.^[45,46] Έχει διαπιστωθεί ότι χαμηλά επίπεδα BDNF συνδέονται με την κατάθλιψη, ενώ οι αντικαταθλιπτικές θεραπείες ενισχύουν την έκφρασή του.^[45,46] Μελέτες δείχνουν ότι στη σκλήρυνση κατά πλάκας παρατηρείται σημαντική μείωση του BDNF, γεγονός που ενδέχεται να συμβάλει στην ανάπτυξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και στη νευροεκφύλιση.^[45,46]

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων στη ΠΣ είναι πολυδιάστατοι και υπόκεινται σε συνεχή επιστημονική διερεύνηση.^[8,20,28] Τα συμπτώματα μπορεί να προκύπτουν είτε ως άμεση συνέπεια της νευρολογικής πάθησης είτε ως ψυχολογική αντίδραση στη διάγνωση και την αβεβαιότητα που αυτή συνεπάγεται. Η εμφάνιση καταθλιπτικής διάθεσης στην ΠΣ μπορεί να αντανakλά μια φυσιολογική ψυχολογική αντίδραση σε ένα έντονα στρεσογόνο γεγονός.^[9] Η διάγνωση μιας χρόνιας και απρόβλεπτης νόσου, ιδιαίτερα στις πιο επιθετικές μορφές, όπως η Πρωτοπαθής Προϊούσα ΠΣ, προκαλεί αυξημένο άγχος και συναισθηματική δυσφορία.^[20,28] Επιπλέον, η ανεπαρκής διαχείριση του ψυχολογικού στρες μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων ως μηχανισμός άμυνας απέναντι στη συναισθηματική επιβάρυνση και την ανάγκη προσαρμογής σε μια νέα πραγματικότητα.^[25] Στη βιβλιογραφία, αυτή η μορφή αντίδρασης περιγράφεται ως «αντιδραστική κατάθλιψη». Σύγχρονες έρευνες υποδεικνύουν ότι όταν η κατάθλιψη αναπτύσσεται ως απάντηση στη δύσκολη εμπειρία της νόσου, μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην εξέλιξη της ΠΣ, να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων και να επιταχύνει τις νευροεκφυλιστικές

διεργασίες, συμβάλλοντας στον σχηματισμό νέων εγκεφαλικών βλαβών.^[20,28]

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, η ΠΣ είναι μια αυτοάνοση νόσος του ΚΝΣ που χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση, χρόνια φλεγμονή και νευροεκφύλιση.^[1] Αν και η ακριβής αιτιολογία παραμένει άγνωστη, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να συμβάλλουν στην εκδήλωσή της. Τα Τ-λεμφοκύτταρα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, προκαλώντας φλεγμονώδη απόκριση που οδηγεί στη δημιουργία βλαβών.^[13] Αυτή η ανοσολογική επίθεση περιλαμβάνει αυτοαντιδραστικά Τ-κύτταρα και αντισώματα που ενεργοποιούνται στην περιφέρεια και μεταναστεύουν στο ΚΝΣ.^[1,47]

Η νευροεκφύλιση στην ΠΣ σχετίζεται με χρόνιες φλεγμονές που διαταράσσουν την ομοιόσταση των νευραξόνων.^[12,48] Η λεμφοκυτταρική φλεγμονή καταστρέφει νευράξονες και νευρώνες, ενώ η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες επιδεινώνουν τη νευροεκφύλιση.^[49] Οι διαταραχές των ιόντων στους διαύλους συμβάλλουν στην αποδυνάμωση των νευρώνων, αλλά παράλληλα ενεργοποιούνται αντισταθμιστικοί μηχανισμοί.^[48]

Η απώλεια αξόνων αποτελεί κεντρικό μηχανισμό νευροεκφύλισης και σχετίζεται με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Η αξονική βλάβη μπορεί να προκύψει από άμεση προσβολή του ανοσοποιητικού ή δευτερογενώς λόγω απομυελίνωσης.^[12,43] Η υπερβολική απειλευθέρωση γλουταμικού οδηγεί σε τοξικότητα και νευρωνική βλάβη.^[33] Επιπλέον, οι μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες και η συσσώρευση σιδήρου ενισχύουν την οξειδωτική βλάβη και τη νευροεκφύλιση.^[40,47]

Η νευροεκφύλιση στην ΠΣ οδηγεί σε κινητικά ελλείμματα, αισθητηριακές διαταραχές, σπαστικότητα, κόπωση, διαταραχές όρασης και νοητική εξασθένηση.^[1] Νοητικά ελλείμματα, όπως μειωμένη μνήμη και ταχύτητα επεξεργασίας, είναι συχνά και επιδεινώνονται καθώς η νόσος εξελίσσεται.^[17] Η συνεχής νευροεκφύλιση συμβάλλει στη μετάβαση από την Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα στη Δευτεροπαθώς Προϊούσα ΠΣ.^[6]

ΘΕΩΡΙΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Τα τελευταία χρόνια, έχουν προταθεί αρκετές θεωρίες για να εξηγήσουν την πιθανή αμφίδρομη σχέση μεταξύ της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και της νευροεκφύλισης στη ΠΣ. Αρχικά, η κατάθλιψη μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της ΠΣ, όπως τον χρόνιο πόνο, την κόπωση και τη νοητική εξασθένηση.^[50] Παράλληλα, μπορεί να επηρεάσει τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία, οδηγώντας έτσι σε ταχύ-

τερη εξέλιξη της νόσου και αυξημένη νευροεκφύλιση.

^[33] Η κατάθλιψη επίσης μειώνει την ποιότητα ζωής, οδηγώντας σε μειωμένη σωματική δραστηριότητα, κοινωνική απομόνωση και ανθυγιεινές επιλογές τρόπου ζωής.^[33] Αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν έμμεσα τη νευροεκφύλιση, καθώς μειώνουν τις ευκαιρίες για νευροπροστατευτικές δραστηριότητες, όπως η κοινωνική αλληλεπίδραση και η άσκηση.^[20,37] Επιπλέον, η καταθλιπτική διαταραχή συχνά συνοδεύεται από αυξημένο ψυχολογικό στρες, το οποίο έχει σοβαρές επιπτώσεις στις εγκεφαλικές λειτουργίες. Το χρόνιο στρες προάγει τη νευροφλεγμονή και εξασθενεί τη νευροπλαστικότητα, μια διαδικασία ζωτικής σημασίας για την καθυστέρηση της νευροεκφύλισης.^[11,33,38,51]

Κλινικές μελέτες επισημαίνουν την ύπαρξη κοινής φλεγμονώδους βάσης μεταξύ της κατάθλιψης και της ΠΣ. Η σχέση μεταξύ φλεγμονής και κατάθλιψης είναι αμφίδρομη: αφενός, η φλεγμονή εμπλέκεται τόσο στην ΠΣ όσο και στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, αφετέρου, τα καταθλιπτικά συμπτώματα μπορούν να ενεργοποιήσουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο σώμα και στο κεντρικό νευρικό σύστημα.^[33]

Έρευνα των Tauil et al.^[36] δείχνει ότι η καταθλιπτική συμπτωματολογία σε ασθενείς με ΠΣ συνδέεται με αυξημένη νευροφλεγμονή, όπως αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα νευροϊνιδίων (NfL), ενός δείκτη αξονικής βλάβης. Τα αυξημένα επίπεδα NfL σχετίζονται με πιο επιθετική κατάσταση νευροφλεγμονής, που συμβάλλει τόσο στη νευροεκφύλιση όσο και στις διαταραχές της διάθεσης. Επιπλέον, η κατάθλιψη μπορεί να επιδεινώσει τη νευροφλεγμονή μέσω της ενεργοποίησης του άξονα HPA (υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, επιταχύνοντας την απομυελίνωση και την απώλεια νευραξόνων.^[23,33,40]

Σύμφωνα με την έρευνα των Kalatha et al.^[52] τα αυξημένα επίπεδα NfL στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό συνδέονται με νοητική εξασθένηση και δυσλειτουργία στις προοδευτικές μορφές της ΠΣ. Αυτό υποδηλώνει ότι η νευροεκφύλιση συμβάλλει στη νοητική δυσλειτουργία και, κατ' επέκταση, η κατάθλιψη μπορεί να επιταχύνει αυτή τη διαδικασία.

Παράλληλα, πρωτεΐνες που δεσμεύουν το RNA, όπως η TDP-43 πρωτεΐνη και το hnRNP A1, φαίνεται να εμπλέκονται τόσο στη νευροεκφύλιση όσο και στην παθολογική ανοσία στη ΠΣ, υποδεικνύοντας κοινές μοριακές βάσεις μεταξύ αυτών των καταστάσεων.^[17] Η νευροεκφύλιση στη ΠΣ μπορεί να προκληθεί από: φλεγμονώδεις βλάβες, μειωμένη τροφική υποστήριξη των νευρώνων, δυσλειτουργία αξονικής μεταφοράς, και μιτοχονδριακή βλάβη.^[34] Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί συμβάλλουν στη σταδιακή αναπηρία των ασθενών.^[15] Επιπλέον, η διασυναπτική εκφύλιση –όπου η βλάβη ενός νευρώνα οδηγεί σε εκφύλιση συνδεδεμένων νευρώνων– θεωρείται ένας σημαντικός μηχανισμός νευροεκφύλισης στη ΠΣ, επηρεάζοντας τόσο απομυελινωμένους όσο και υγιείς ιστούς.^[15]

Οι δυσλειτουργίες των συνάψεων φαίνεται να σχετίζονται με νοητικά συμπτώματα, με τη διαταραγμένη αλληλεπίδραση μεταξύ συνάψεων και γλιοτικών κυττάρων και τα αυξημένα επίπεδα νευροφλεγμονής να διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο.^[11,51]

Επιπλέον, η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο οξειδωτικό στρες, το οποίο μπορεί να επιδεινώσει τη νευρωνική βλάβη στη ΠΣ.^[35] Μελέτη των Ahmed et al.^[14] επισημαίνει τον ρόλο των οξειδωτικών και νιτροποιητικών διεργασιών στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, οι οποίοι συμβάλλουν επίσης στη νευροεκφύλιση που παρατηρείται στην ΠΣ.

Επιπρόσθετα, η γλουταμινεργική τοξικότητα, που σχετίζεται με την κατάθλιψη, μπορεί να συμβάλει στην επιδείνωση της νευροεκφύλισης. Η δυσλειτουργία στη νευροδιαβίβαση του γλουταμινικού έχει συνδεθεί με αυξημένη αξονική βλάβη, επιδεινώνοντας περαιτέρω την εξέλιξη της ΠΣ.^[33]

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα ΠΣ δείχνουν ότι καταθλιπτικές συμπεριφορές επιδεινώνουν τη χρόνια νευροφλεγμονή και τη νευροεκφύλιση.^[20,26] Επιπλέον, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία κατάθλιψης σε ασθενείς με ΠΣ σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη της αναπηρίας.^[40]

Η κατανόηση της σχέσης μεταξύ της κατάθλιψης και της νευροεκφύλισης είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών με ΠΣ. Η αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονής, νευροεκφύλισης και διαταραχών της διάθεσης προσφέρει μια θεωρητική βάση για τη στοχευμένη θεραπευτική παρέμβαση τόσο στη ΠΣ όσο και στις συννοσηρότητές της, όπως η κατάθλιψη. Η ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν τα κοινά μονοπάτια της νευροφλεγμονής και της κατάθλιψης μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στην τροποποίηση της πορείας της νόσου.^[28,37]

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Η κατάθλιψη επηρεάζει όχι μόνο την ψυχική υγεία των ατόμων με ΠΣ αλλά και τη νευροεκφύλιση, καθιστώντας την αντιμετώπισή της κρίσιμη για τη συνολική φροντίδα και διαχείριση της νόσου.^[42] Η σύνδεση μεταξύ κατάθλιψης και ΠΣ φαίνεται να σχετίζεται με τη νευροφλεγμονή, καθώς οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες συμβάλλουν στη διεγερτική τοξικότητα, στο οξειδωτικό στρες και στη νευροεκφύλιση.^[12,33,40] Συνεπώς, οι αντιφλεγμονώδεις θεραπείες μπορεί να έχουν θεραπευτική αξία.^[6]

Παράλληλα, οι διαταραχές στη σεροτονίνη και στη νορεπινεφρίνη σχετίζονται τόσο με την κατάθλιψη όσο και με τη νευροεκφύλιση.^[24,42] Τα αντικαταθλιπτικά που στοχεύουν αυτούς τους νευροδιαβιβαστές μπορεί να βελτιώσουν τη διάθεση αλλά και να παρέχουν νευροπροστασία, αν και η επιλογή τους πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω πιθανών αλληλεπιδράσεων με τις θεραπείες της ΠΣ.^[42,50]

Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα του BDNF συνδέονται

με κατάθλιψη και ΠΣ, με τους ερευνητές να εξετάζουν θεραπείες που ενισχύουν τη λειτουργία του για τη βελτίωση της νευροπλαστικότητας.^[24] Αντίστοιχα, η δυσλειτουργία του άξονα HPA, που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, εμπλέκεται και στις δύο παθήσεις, γεγονός που καθιστά σημαντική την ομαλοποίηση της λειτουργίας του.^[23,44]

Το οξειδωτικό στρες συμβάλλει επίσης στη νευροεκφύλιση και την κατάθλιψη, με τις αντιοξειδωτικές θεραπείες να εξετάζονται ως πιθανές παρεμβάσεις.^[49]

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης φαίνεται να προσφέρουν τόσο αντικαταθλιπτικά όσο και νευροπροστατευτικά οφέλη, αλλά απαιτείται προσεκτική επιλογή τους.^[42,43]

Τέλος, οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία, η υποστηρικτική ψυχοθεραπεία και οι τεχνικές ενσυνειδητότητας, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη διαχείριση της κατάθλιψης στην ΠΣ, βελτιώνοντας παράλληλα την κόπωση, τον πόνο και τη συνολική ευεξία.^[27,28,37]

Πίνακας 1. Σύνοψη μελετών.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Dighriri et al. (2023) ^[1]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	116 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η κατάθλιψη συχνά προκύπτει ως σύμπτωμα της ΠΣ
Dobson & Giovannoni (2018) ^[2]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	61 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η κατάθλιψη είναι συχνό σύμπτωμα της ΠΣ
Tozlu & Kuceyeski (2024) ^[3]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	52 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Ο επιπολασμός της κατάθλιψης στην ΠΣ κυμαίνεται μεταξύ 40%-60%
Briggs et al. (2019) ^[4]	Συγχρονική	1587 ασθενείς με ΠΣ	Αριθμός μειωμένων λειτουργικών τομέων, χρόνος έως τη δεύτερη υποτροπή, δραστηριότητα πρώιμης υποτροπής, βαθμολογία γενετικού κινδύνου	Τα ατομικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, τα γενετικά προφίλ, η παχυσαρκία και η κατάσταση καπνίσματος συμβάλλουν στην ετερογένεια στην εμφάνιση της νόσου και ρυθμίζουν την πρώιμη εξέλιξη της πορείας της νόσου.
Soldan & Lieberman (2023) ^[5]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	233 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Ο ιός Epstein-Barr συμβάλλει στη ΠΣ μέσω του επαναπρογραμματισμού των λανθάνοντα μολυσμένων Β λεμφοκυττάρων και της χρόνιας παρουσίας ιικών αντιγόνων ως πιθανής πηγής αυτοαντιδραστικότητας μέσω μοριακού μιμητισμού.
McGinley et al. (2021) ^[6]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	47 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η ΠΣ χαρακτηρίζεται από σωματική αναπηρία, γνωστική εξασθένηση και άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής. Η θεραπεία μπορεί να μειώσει το ποσοστό υποτροπής κατά 29%-68%.
Bjornevik et al. (2023) ^[7]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	157 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η ΠΣ είναι μια σπάνια επιπλοκή της μόλυνσης από τον ιό Epstein-Barr.
Butzkueven et al. (2024) ^[8]	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	199 άτομα υψηλού κινδύνου για ΠΣ (εικονικό φάρμακο: 50 άτομα, 1000 IU D3: 49 άτομα, 5000 IU D3: 51 άτομα, 10000 IU D3: 49 άτομα)	Μαγνητική τομογραφία	Δεν βρέθηκε μείωση της πιθανότητας της νόσου της ΠΣ με συμπλήρωμα βιταμίνης D3.
Glukhovskiy et al. (2021) ^[9]	Συγχρονική	185 ασθενείς με πρώιμη ΠΣ (≤5 χρόνια διάγνωσης)	Μαγνητική τομογραφία	Τα συμπτώματα κατάθλιψης συνδέονται με τη γνωστική ποληληλή εργασία στην πρώιμη ΠΣ.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Gugliandolo et al. (2010) ^[10]	Πειραματική	38 μελέτες	Προσδιορισμός MTT	Η κανναβιγερόλη έχει νευροπροστατευτικές επιδράσεις, που μπορεί να είναι μια πιθανή θεραπεία κατά της νευροφλεγμονής και του οξειδωτικού στρες.
Calabrese et al. (2024) ^[11]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	268 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Το σύστημα παθολογικών συμβάντων που οδηγεί σε χρόνια επιδείνωση της ΠΣ συνδέεται με την πρώιμη συσσώρευση διαμερισματοποιημένης φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα, καθώς και με ανεπαρκή φαινόμενα αποκατάστασης και μιτοχονδριακή ανεπάρκεια.
Correale et al. (2019) ^[12]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	170 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η ΠΣ προκαλεί νευρολογική αναπηρία μέσω φλοιώδους και φαιάς ουσίας εμπλοκής, με μηχανισμούς όπως η ανοσολογική δυσρύθμιση, η απομυελίνωση, το οξειδωτικό στρες και η μιτοχονδριακή βλάβη, οδηγώντας σε νευροεκφυλισμό και προοδευτική νευρωνική απώλεια.
Jain & Yong (2022) ^[16]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	127 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Τ κύτταρα μπορούν να συμβάλουν στην παθολογία του κεντρικού νευρικού συστήματος μέσω της έκκρισης αντισωμάτων, της παρουσίας αντιγόνου και της έκκρισης νευροτοξικών μορίων, όπως γίνεται και στην ΠΣ.
Altieri et al. (2024) ^[17]	Μεταανάλυση	37 μελέτες	Υπολογισμός επιδράσεων των μέσων σταθμισμένων μεγεθών με χρήση του Hedges' g	Οι ασθενείς με ΠΣ και υψηλότερα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας μπορεί επίσης να παρουσιάζουν περισσότερες δυσκολίες σε διάφορες πτυχές της γνωστικής λειτουργίας, ειδικά σε αυτές που απαιτούνται για τη διατήρηση, ανταπόκριση και επεξεργασία πληροφοριών στο περιβάλλον κάποιου και σε αυτές που απαιτούνται να διεγείρονται επαρκώς στην επεξεργασία σχετικών πληροφοριών.
Sandi et al. (2021) ^[18]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	226 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η οδός της κυνουρενίνης εμπλέκεται στη νευροφλεγμονή στην ΠΣ.
Gromisch & Dhari (2021) ^[19]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	147 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα μεταξύ 1991-2020 στο PubMed, το MEDLINE, και το CINAHL	Ακόμη και νωρίς στη νόσο, περίπου το 61% των ατόμων με ΠΣ εμφανίζουν σημάδια γνωστικής εξασθένησης. Εκτός από τις βλάβες στην προσοχή, την ταχύτητα επεξεργασίας και τη μνήμη, μπορεί να εμφανιστεί εκτελεστική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μειώσεις στη flexτική ευχέρεια.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Inanc & Kaya (2022) ^[20]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	43 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα μεταξύ 1996-2021 στο PubMed, το Google Scholar, και το Scopus	Η κατάθλιψη είναι η ψυχιατρική διαταραχή με τον υψηλότερο επιπολασμό ως συννοσηρότητα σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με ΠΣ. Η κατάθλιψη επηρεάζει κατά μέσο όρο το 30% των ασθενών με ΠΣ, ποσοστό που είναι 2-5 φορές υψηλότερο από ό,τι στον γενικό πληθυσμό.
Lamis et al. (2018) ^[21]	Συγχρονική	77 ασθενείς με ΠΣ	Centre for Epidemiological Studies Depression Scale – Revised, Perceived Deficits Questionnaire, Perceived Stress Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index.	Υψηλότερα επίπεδα αντιληπτών γνωστικών ελλειμμάτων συσχετίστηκαν με χαμηλότερη ποιότητα ύπνου, περισσότερα αντιληπτά άγχος και υψηλότερα επίπεδα καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Τόσο το αντιληπτό άγχος όσο και η ποιότητα του ύπνου χρησίμευσαν ως σημαντικός μεσοδιαβητής στη σχέση των αντιληπτών γνωστικών βλαβών και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.
Mado et al. (2024) ^[22]	Μελέτη κοόρτης	103 ασθενείς με ΠΣ	Mini International Neuropsychiatric Interview, ψυχιατρική αξιολόγηση	Το 33% είχαν ιστορικό μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου, ενώ το 8,7% πληρούσαν τα κριτήρια για ένα καταθλιπτικό επεισόδιο. Ο ίδιος αριθμός ασθενών υποβλήθηκε σε θεραπεία για υποτροπιάζουσες καταθλιπτικές διαταραχές.
Tarasiuk et al. (2022) ^[23]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	86 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η κατάθλιψη διαγιγνώσκεται σε περίπου 50% των ατόμων με ΠΣ. Η πρωτογενής κατάθλιψη στη ΠΣ προκαλείται από φλεγμονώδεις, οξειδωτικές/νιτροδικές και νευροεκφυλιστικές διεργασίες που οδηγούν σε απομυελίνωση, αξονική βλάβη και ατροφία του εγκεφάλου. Σε άτομα με ΠΣ και συννοσηρή κατάθλιψη αναφέρεται αυξημένη συγκέντρωση φλεγμονωδών μεσοδιαβητών στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.
Margoni et al. (2023) ^[25]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	224 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η κατάθλιψη είναι η συχνότερη ψυχική διαταραχή σε ασθενείς με ΠΣ και συνδέεται με την εξέλιξη της νόσου, τη γνωστική εξασθένηση, την κόπωση και τη μειωμένη ποιότητα ζωής. Οι υποκείμενες αιτίες της κατάθλιψης που σχετίζεται με τη ΠΣ είναι πολυπαραγοντικές, και περιλαμβάνουν γενετική προδιάθεση, απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του εγκεφάλου που επηρεάζουν τη ρύθμιση της διάθεσης.
Pagonabarraga et al. (2022) ^[26]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	140 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα στο PubMed	Η κατάθλιψη είναι πολύ διαδεδομένη στις νευρολογικές διαταραχές και μειώνει την ποιότητα ζωής.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Cuerda-Balster et al. (2024) ^[27]	Συγχρονική	64 ασθενείς με ΠΣ	Prefrontal Symptoms Inventory, State-Trait Anxiety Inventory, Beck Depression Inventory II, Self-Compassion Scale Short Form, Experiences Questionnaire, Acceptance and Action Questionnaire, Functional Activities Questionnaire.	Η χαμηλή ψυχολογική ευεξία είναι η μεταβλητή που προβλέπει πιο σημαντικά την παρουσία άγχους και κατάθλιψης σε ασθενείς με ΠΣ, ακολουθούμενη από λειτουργική δραστηριότητα και προμετωπιαίες αλλοιώσεις.
Topcu et al. (2020) ^[28]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	30 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα στο EMBASE, το MEDLINE, το CINAHL, το Cochrane Database of Systematic Reviews, το Web of Science και το PsycINFO.	Η αποδοχή της ΠΣ αναδεικνύεται σταθερά ως ένας από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες αντιμετώπισης της ΠΣ και έχει βρεθεί ότι σχετίζεται αντιστρόφως με την κατάθλιψη.
Rajkumar (2023) ^[29]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	111 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ καταθλιπτικών διαταραχών και νευροεκφυλιστικών διαταραχών, πιθανής κοινής γενετικής ευπάθειας που σχετίζεται με τους λειτουργικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου SNCA και πιθανών αλληλεπιδράσεων γονιδίου-περιβάλλοντος.
Tateno et al. (2023) ^[30]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	50 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες μπορεί να εκδηλωθούν ως ψυχιατρικά συμπτώματα στην πρόδρομη φάση, πριν από την εμφάνιση βασικών συμπτωμάτων όπως νευρολογικά, κινητικά και γνωστικά συμπτώματα. Η αυξημένη εναπόθεση αμυλοειδούς-βήτα του εγκεφάλου σε κατάθλιψη όψιμης έναρξης είναι μια πιθανή αντανάκλαση της πρόδρομης νευροεκφύλισης.
Correia et al. (2023) ^[31]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	126 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η μη φυσιολογική λειτουργία της απόκρισης στο στρες, οι φλεγμονώδεις διεργασίες, η νευροδιαβίβαση, η νευρογένεση και η συναπτική πλαστικότητα αποτελούν τη βάση της παθοφυσιολογίας της κατάθλιψης. Η υπερβολική παραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου και η έλλειψη αποτελεσματικής αντιοξειδωτικής απόκρισης πυροδοτούν διαδικασίες όπως φλεγμονή, νευροεκφυλισμό και νευρωνικό θάνατο.
Olufunmilayo et al. (2023) ^[32]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	292 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Το οξειδωτικό στρες και η σχετική μιτοχονδριακή δυσλειτουργία είναι σημαντικοί παράγοντες στις παθοφυσιολογικές διεργασίες που εμπλέκονται σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Bruno et al. (2020) ^[33]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	207 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες συμβάλλουν σε διαταραχές της διάθεσης που προκαλούνται από το στρες και στη μείζονα κατάθλιψη. Υπάρχει μια λεπτή αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσοποιητικού και του νευρικού συστήματος που μπορεί να έχει τεράστιο αντίκτυπο σε διάφορες νευρολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σε διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις.
Heitmann et al. (2022) ^[34]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	72 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η δυσλειτουργική επεξεργασία ανταμοιβής αντιπροσωπεύει έναν κοινό λειτουργικό μηχανισμό που ενισχύει το σύμπλεγμα συμπτωμάτων της κόπωσης, της κατάθλιψης και του πόνου στην ΠΣ.
Tauil et al. (2021) ^[36]	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	40 ασθενείς (ομάδα ελέγχου χωρίς φλεγμονή: 10 άτομα, ομάδα με υποτροπιάζουσα ΠΣ που δεν έλαβε θεραπεία: 14 άτομα, ομάδα με υποτροπιάζουσα ΠΣ που έλαβε θεραπεία με φινγκολιμόδη: 16 άτομα)	Expanded Disability Status Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, Beck Depression Inventory-II, Beck Anxiety Inventory, λήψη δειγμάτων εγκεφαλονωτιαίου υγρού.	Τα επίπεδα ελαφριάς αλυσίδας νευροϊνωμάτων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ατόμων ελέγχου, των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη ήταν σημαντικά. Η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και άγχους σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και επιπέδων ελαφριάς αλυσίδας νευροϊνωμάτων δεν ήταν στατιστικά σημαντική.
Gil-González et al. (2020) ^[37]	Συστηματική ανασκόπηση	106 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα μεταξύ 2024-2019 στο ProQuest, το Web of Science και το Scopus.	Η αναπηρία, η κόπωση, η κατάθλιψη, η γνωστική εξασθένηση και η ανεργία προσδιορίζονταν σταθερά ως παράγοντες κινδύνου για την ποιότητα ζωής, ενώ η υψηλότερη αυτοεκτίμηση, η αυτο-αποτελεσματικότητα, η ανθεκτικότητα και η κοινωνική υποστήριξη αποδείχθηκαν προστατευτικά.
Katarina et al. (2020) ^[35]	Συγχρονική	98 ασθενείς με ΠΣ και 35 υγιή άτομα	Επίπεδα ουρικού οξέος και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, Beck Depression Inventory.	Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα και διαλείπουσα ΠΣ είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος ορού από την ομάδα ελέγχου, ενώ τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ από τους ασθενείς με διαλείπουσα ΠΣ. Οι ασθενείς σε υποτροπιάζουσα ΠΣ είχαν υψηλότερες βαθμολογίες κατάθλιψης. Τα μειωμένα επίπεδα ουρικού οξέος έδειξαν ασθενή αρνητική συσχέτιση με την παρουσία κατάθλιψης, ενώ τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης συσχετίστηκαν θετικά με τη σοβαρή κατάθλιψη.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Kampaite et al. (2024) ^[38]	Συστηματική ανασκόπηση	60 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα μεταξύ 2001-2023 στο PubMed, το Web of Science και το Scopus.	Η κατάθλιψη στην ΠΣ σχετίζεται με μη φυσιολογική φλοιο-μεταιχμιακή δομική και λειτουργική συνδεσιμότητα, αλλοιωμένη δομική συνδεσιμότητα του προσαγωγίου και αλλοιωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα που περιλαμβάνει θάλαμο, παρεγκεφαλίδα, μετωπιαίο λοβό, κοιλιακή τμηματική περιοχή, ραβδωτό σώμα, προεπιλεγμένα δίκτυα λειτουργίας και προσοχής, και υπερχείλια, προκεντρική και μετακεντρική έλικα.
Cohen et al. (2021) ^[39]	Συγχρονική	147 ασθενείς με ΠΣ	Timed-25-Foot Walk, Nine Hole Peg Test, Symbol Digit Modalities Test, Beck Depression Inventory.	Το ιστορικό πτώσης συσχετίστηκε με υψηλότερα καταθλιπτικά συμπτώματα και φτωχότερη συνοδική κινητική λειτουργία. Τα υψηλότερα αυτοαναφερόμενα καταθλιπτικά συμπτώματα συσχετίστηκαν με υψηλότερες πιθανότητες πτώσεων το τελευταίο έτος σε ένα μοντέλο προσαρμοσμένο στην ηλικία. Η γνωστική και η κινητική επιβράδυνση μεσολάβησαν σειριακά τη σχέση μεταξύ των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και του ιστορικού πτώσης.
Chitnis et al. (2022) ^[40]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	152 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα μεταξύ 2011-2021 στο PubMed.	Η ταυτόχρονη εμφάνιση κόπωσης, γνωστικής εξασθένησης, κατάθλιψης και πόνου στη ΠΣ φαίνεται να σχετίζεται με ένα κοινό σύνολο αιτιολογικών παραγόντων, δηλαδή νευροανατομικές αλλαγές, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, δυσρύθμιση μονοαμινεργικών οδών και υπερδραστήριο άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.
Mikula et al. (2020) ^[41]	Συγχρονική	156 ασθενείς με ΠΣ	General Health Questionnaire-28, Multidimensional Scale of Perceived Social Support, Pittsburgh Sleep Quality Index, Multidimensional Fatigue Inventory-20.	Ο αυτοκτονικός ιδεασμός συσχετίστηκε θετικά με χαμηλότερη ποιότητα ύπνου, υψηλότερη γενική και νοτική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα και μειωμένο κίνητρο, ενώ σχετίστηκε αρνητικά με την κοινωνική υποστήριξη και δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη γενική κόπωση.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Stamoula et al. (2021) ^[42]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	20 μελέτες	Αναζητήθηκαν in vitro και in vivo μελέτες στο PubMed, το Cochrane και το Scopus	Μελέτες in vitro έδειξαν ότι τα αντικαταθλιπτικά προάγουν τη βιωσιμότητα και τη διαφοροποίηση των νευρικών και νευρογλοιακών κυττάρων, μειώνουν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ασκούν νευροπροστατευτική δράση εξαλείφοντας την απώλεια νευραξόνων. Μελέτες in vivo επιβεβαίωσαν ότι τα αντικαταθλιπτικά καθυστέρησαν την έναρξη της νόσου και ανακούφισαν τα συμπτώματα στην πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, το πιο διαδεδομένο ζωικό μοντέλο ΠΣ. Περαιτέρω, οι αντικαταθλιπτικοί παράγοντες κατέσπειραν τη φλεγμονή και περιόρισαν την απομυελίνωση μειώνοντας τη διήθηση των ανοσοκυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος.
Carandini et al. (2021) ^[43]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	109 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Οι μονοαμίνες είναι βασικοί μεσοληβντές της νευροάνοσης αλληλεπίδρασης, που επηρεάζουν την παθογένεση και την πορεία της ΠΣ.
Ruiz-Sánchez et al. (2022) ^[24]	Ασθενών-μαρτύρων	58 ασθενείς με ΠΣ και 58 υγιείς μάρτυρες	Beck Depression Inventory	Οι ασθενείς με ΠΣ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.
Wang (2021) ^[44]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	140 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Έως και το 50% των ασθενών με ΠΣ εμφανίζουν καταθλιπτικές διαταραχές. Πολλές δυσλειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της νευροφλεγμονής, της περιφερικής φλεγμονής, της δυσβίωσης του εντέρου, του χρόνιου οξειδωτικού και νιτροδικού στρες και των νευροενδοκρινικών και μιτοχονδριακών ανωμαλιών συμβάλλουν στη συννοσηρότητα μεταξύ ΠΣ και μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Εκτός από αυτές τις δράσεις, η ιατρική θεραπεία και η ρύθμιση του microRNA μπορεί επίσης να εμπλέκονται στους μηχανισμούς της συννοσηρότητας αυτής.
Nociti & Romozzi (2023) ^[45]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	125 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Ένας πιθανός μηχανισμός για το νευροπροστατευτικό αποτέλεσμα στη ΠΣ περιλαμβάνει την απελευθέρωση νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο περιφερικό αίμα και φλεγμονώδεις βλάβες, καθώς και από μικρογλοία και αστροκύτταρα εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Phillips (2017) ^[46]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	223 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η επαγόμενη από το στρες καταθλιπτική παθολογία συμβάλλει στην αλληλαγή του επιπέδου και της λειτουργίας του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο σε άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και, ως εκ τούτου, σε διαταραχές της νευροπλαστικότητας.
Sanabria-Castro et al. (2024) ^[49]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	182 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Το οξειδωτικό στρες συμβάλλει στην έναρξη και την εξέλιξη της ΠΣ, μέσω μηχανισμών όπως η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η διακοπή διαφόρων οδών σηματοδότησης και η ενεργοποίηση της αυτοάνοσης απόκρισης.
Jones et al. (2021) ^[50]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	104 μελέτες	Αναζητήθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταανάλυσεις.	Δεν υπάρχει μια ενιαία θεραπεία χρυσού προτύπου για την κατάθλιψη στη ΠΣ αλλά οι πιο κοινές θεραπείες είναι η αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία και η άσκηση.
Schwarz & Schmitz (2023) ^[51]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	432 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Στη ΠΣ τα κύτταρα ενός αυτοαντιδρώντος ανοσοποιητικού συστήματος εισβάλλουν στον εγκέφαλο και προκαλούν νευροφλεγμονή. Στη φαιά ουσία, η νευροφλεγμονή προκαλεί δυσλειτουργίες των συνάψεων. Η γλυταμινεργική διεγερτοτοξική βλάβη των συνάψεων εμφανίζεται ως κύριος μηχανισμός.

ΠΣ: Πολλαπλή Σκλήρυνση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στην πληρέστερη κατανόηση της σύνθετης σχέσης μεταξύ ΠΣ και κατάθλιψης. Αν και παραδοσιακά εξετάζονται ως ξεχωριστές καταστάσεις, η μελέτη αυτή αναδεικνύει την αυξανόμενη αναγνώριση της αλληλεξάρτησής τους, καθώς η κατάθλιψη φαίνεται να επηρεάζει τις νευροεκφυλιστικές διαδικασίες σε ασθενείς με ΠΣ. Η σύγκλιση γνώσεων από διάφορους επιστημονικούς κλάδους, όπως η νευρολογία, η ψυχιατρική και η ανοσολογία, ενισχύει την αντίληψη αυτής της σύνδεσης.

Τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η κατάθλιψη στην ΠΣ σχετίζεται με τους ίδιους βιολογικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην ανοσοπαθogenεία της νόσου.^[24] Επιπλέον, οι αρνητικές επιπτώσεις της κατάθλιψης καθιστούν απαραίτητη την προσεκτική αξιολόγηση και διαχείρισή της, καθώς μπορεί να επιδεινώσει την εξέλιξη της ΠΣ. Παρότι οι υπάρχουσες θεραπείες για την κατάθλιψη δεν είναι εξειδικευμένες για την ΠΣ, αποδεικνύονται ιδιαίτερα

αποτελεσματικές, οδηγώντας ακόμη και σε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Μελλοντικές έρευνες στον τομέα αυτό αναμένεται να προσφέρουν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, πιθανώς βασισμένες σε φάρμακα που ήδη χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση φλεγμονωδών και ψυχιατρικών διαταραχών.

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει γνώσεις σημαντικές τόσο για την κλινική πρακτική όσο και για τη διαχείριση των ασθενών με ΠΣ. Προτείνεται μια πιο ολιστική προσέγγιση στην παροχή φροντίδας, ενσωματώνοντας την τακτική αξιολόγηση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με ΠΣ, δεδομένου του υψηλού επιπολασμού της. Η αναγνώριση της σύνθετης σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και νευροεκφύλισης μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα των κλινικών εκτιμήσεων, λαμβάνοντας υπόψη βιολογικούς, νευρολογικούς και ψυχολογικούς παράγοντες.

Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της κατάθλιψης σε άτομα με ΠΣ είναι υψίστης σημασίας,^[25,26] καθώς η μελέτη αυτή αναδεικνύει την πιθανή αμφίδρομη

σχέση της με τη νευροεκφύλιση. Η αποτελεσματική διαχείρισή της μπορεί όχι μόνο να βελτιώσει τη διάθεση αλλά και να επιβραδύνει ενδεχομένως τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες. Παράλληλα, η προσαρμογή των θεραπευτικών προσεγγίσεων στα ιδιαίτερα και εξατομικευμένα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς είναι ζωτικής σημασίας για τη βέλτιστη κλινική έκβαση.

Επιπρόσθετα, η διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ νευρολόγων, ψυχιάτρων, ψυχολόγων και άλλων επαγγελματιών υγείας μπορεί να προσφέρει μια ολοκληρωμένη διαχείριση τόσο της ΠΣ όσο και της κατάθλιψης.

Τέλος, η μακροχρόνια φροντίδα των ασθενών θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από συνεχή παρακολούθηση, τακτική αξιολόγηση και προσαρμογή των θεραπευτικών πλάνων, ώστε να ανταποκρίνονται στις διαρκώς μεταβαλλόμενες ανάγκες μιας χρόνιας νόσου, όπως η ΠΣ.

Παρά τις πολυάριθμες μελέτες εξακολουθούν να υπάρχουν επιστημονικά κενά που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η κατάθλιψη επιδεινώνει τη νευροεκφύλιση παραμένουν ασαφείς, ενώ ο ρόλος των RNA-δεσμευτικών πρωτεϊνών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Επίσης, η σχέση μεταξύ οξειδωτικού στρες, μικροχλωρίδας εντέρου και εγκεφάλου στην ΠΣ απαιτεί περαιτέρω έρευνα για να διασαφηνιστούν οι σχετικοί μηχανισμοί. Επιπλέον, οι κοινοί γενετικοί μηχανισμοί μεταξύ της κατάθλιψης και άλλων νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, όπως η NP και η NA, δεν έχει διερευνηθεί σε βάθος.

Η διεξαγωγή προοπτικών και διαχρονικών μελετών είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση της εξέλιξης των ασθενών με ΠΣ, τον εντοπισμό αξιόπιστων βιοδεικτών και την αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας της κατάθλιψης στις νευροεκφυλιστικές διαδικασίες. Επιπλέον, η μελέτη της επίδρασης της γήρανσης και των συννοσηρότητων στη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και νευροεκφύλισης είναι ζωτικής σημασίας, καθώς αυτοί οι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την κλινική πορεία και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ιδιαίτερη προτεραιότητα θα πρέπει να δοθεί στην ανάπτυξη βιοδεικτών που μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση και την εξέλιξη της κατάθλιψης και της νευροεκφύλισης στην ΠΣ. Η χρήση τέτοιων βιοδεικτών θα επιτρέψει την έγκαιρη παρέμβαση και την εξατομίκευση των θεραπευτικών στρατηγικών.

Η μελλοντική έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών για την κατάθλιψη σε σχέση με τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες στην ΠΣ, ενσωματώνοντας νευροαπεικονιστικές τεχνικές και βιολογικούς δείκτες. Η διερεύνηση των αμφίδρομων επιδράσεων της κατάθλιψης και της νευροεκφύλισης σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο είναι καθοριστική για τη βαθύτερη κατανόηση αυτής της σχέσης.

Η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που

στοχεύουν τόσο στη νευροεκφύλιση όσο και στην κατάθλιψη αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προοπτική. Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους κοινούς βιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΠΣ.

Σημαντικός περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι η αδυναμία προσδιορισμού του αιτιολογικού ρόλου της κατάθλιψης στη νευροεκφύλιση ή, εναλλακτικά, η ύπαρξη κοινών υποκείμενων παραγόντων που επηρεάζουν την αλληλεπίδρασή τους. Επιπλέον, η ετερογένεια των ασθενών με ΠΣ, καθώς και οι διαφοροποιήσεις στη σοβαρότητα και το στάδιο της νόσου (π.χ. εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά τη διάγνωση), περιορίζουν την ερμηνεία των ευρημάτων. Η απουσία δεδομένων σχετικά με την ενεργό θεραπευτική παρέμβαση για την ΠΣ, την ηλικία των ασθενών και τυχόν συννοσηρότητες ενισχύει περαιτέρω την ανάγκη για μελλοντικές μελέτες που θα εξετάσουν αυτούς τους εξατομικευμένους παράγοντες.

Συνολικά, η μελέτη συμβάλλει στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ κατάθλιψης και νευροεκφύλισης στην ΠΣ, ανοίγοντας νέες ερευνητικές προοπτικές και ενισχύοντας τις θεραπευτικές δυνατότητες, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, et al. An overview of the history, pathophysiology, and pharmacological interventions of multiple sclerosis. *Cureus*. 2023;15(1):1-9.
- [2] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2018;26(1):27-40.
- [3] Tozlu C, Kuceyeski A. Quantifying the relationship between multiple sclerosis lesions and depression. *Biol Psychiatry*. 2024;95(12):1058-9.
- [4] Briggs FBS, Yu JC, Davis MF, et al. Multiple sclerosis risk factors contribute to onset heterogeneity. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:11-16.
- [5] Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(1):1-14.
- [6] McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *JAMA*. 2021;325(8):765-79.
- [7] Bjornevik K, Münz C, Cohen JL, et al. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(3):160-71.
- [8] Butzkueven H, Ponsonby AL, Stein MS, et al. Vitamin D did not reduce multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome.

- Brain. 2024;147(4):1206-15.
- [9] Glukhovskiy L, Kurz D, Brandstadter R, et al. Depression and cognitive function in early multiple sclerosis: Multitasking is more sensitive than traditional assessments. *Mult Scler J*. 2021;27(8):1276-83.
 - [10] Gugliandolo A, Pollastro F, Grassi G, et al. In vitro model of neuroinflammation: Efficacy of cannabigerol, a non-psychoactive cannabinoid. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1-19.
 - [11] Calabrese M, Preziosa P, Scalfari A, et al. Determinants and biomarkers of progression independent of relapses in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2024;96(1):1-20.
 - [12] Correale J, Marrodan M, Ysraelit M. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in progressive multiple sclerosis. *Bio-medicines*. 2019;7(1):1-14.
 - [13] Van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, et al. B and T cells driving multiple sclerosis: Identity, mechanisms and potential triggers. *Front Immunol*. 2020;11:760-77.
 - [14] Ahmed NRE, Altaweel YAEH, Sharkawy KAE, et al. Brief overview about oxidative stress in multiple sclerosis. *Tob Regul Sci*. 2023;9(1):1317-28.
 - [15] Murphy OC, Calabresi PA, Saidha S. Trans-synaptic degeneration as a mechanism of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Neural Regen Res*. 2023;18(12):2682-4.
 - [16] Jain RW, Yong VW. B cells in central nervous system disease: Diversity, locations and pathophysiology. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(8):513-24.
 - [17] Altieri M, Cerciello F, Gallo A, et al. The relationship between depression and cognitive performance in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Clin Neuropsychol*. 2024;38(1):21-41.
 - [18] Sandi D, Friczka-Nagy Z, Bencsik K, et al. Neurodegeneration in multiple sclerosis: Symptoms of silent progression, biomarkers and neuroprotective therapy—Kynurenines are important players. *Molecules*. 2021;26(11):1-18.
 - [19] Gromisch ES, Dhari Z. Identifying early neuropsychological indicators of cognitive involvement in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:323-37.
 - [20] Inanc Y, Kaya T. Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *J Mult Scler Res*. 2022;2(2):31-5.
 - [21] Lamis DA, Hirsch JK, Rugh KC, et al. Perceived cognitive deficits and depressive symptoms in patients with multiple sclerosis: Perceived stress and sleep quality as mediators. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:150-5.
 - [22] Mado H, Błachut M, Szczegielniak A, et al. Risk factors for psychiatric disorders in patients with multiple sclerosis—A single-center study in the Polish population. *Medicina*. 2024;60(3):376-81.
 - [23] Tarasiuk J, Kapica-Topczewska K, Czarnowska A, et al. Co-occurrence of fatigue and depression in people with multiple sclerosis: A mini-review. *Front Neurol*. 2022;12:1-6.
 - [24] Ruiz-Sánchez FJ, do Rosário Martins M, Soares S, et al. Impact of multiple sclerosis and its association with depression: An analytical case-control investigation. *Healthcare*. 2022;10(11):2218-34.
 - [25] Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, et al. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: Emerging evidence in multiple sclerosis. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):264-78.
 - [26] Pagonabarraga J, Álamo C, Castellanos M, et al. Depression in major neurodegenerative diseases and strokes: A critical review of similarities and differences among neurological disorders. *Brain Sci*. 2023;13(2):318-24.
 - [27] Cuerda-Ballester M, Bustos A, Sancho-Cantus D, et al. Predictive model of anxiety and depression perception in multiple sclerosis patients: Possible implications for clinical treatment. *Bio-engineering*. 2024;11:100-12.
 - [28] Topcu G, Griffiths H, Bale C, et al. Psychosocial adjustment to multiple sclerosis diagnosis: A meta-review of systematic reviews. *Clin Psychol Rev*. 2020;82:1-13.
 - [29] Rajkumar R. Alpha-synuclein at the interface between depression and neurodegeneration: Evidence from epidemiological and genetic data. *Adv Neurol*. 2023;2(1):316-31.
 - [30] Tateno A, Nogami T, Sakayori T, et al. Depression as a prodromal symptom of neurodegenerative diseases. *J Nippon Med Sch*. 2023;90(2):157-64.
 - [31] Correia A, Cardoso A, Vale N. Oxidative stress in depression: The link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants*. 2023;12(2):470-81.
 - [32] Olufunmilayo E, Gerke-Duncan M, Holsinger R. Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders. *Antioxidants*. 2023;12(2):517-29.
 - [33] Bruno A, Dolcetti E, Rizzo FR, et al. Inflammation-associated synaptic alterations as shared threads in depression and multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:169-75.
 - [34] Heitmann H, Andlauer TF, Korn T, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler J*. 2022;28(7):1-18.
 - [35] Katarina V, Gordana T, Svetlana MD, et al. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2020;120:853-61.

- [36] Tauil CB, Rocha-Lima AD, Ferrari BB, et al. Depression and anxiety disorders in patients with multiple sclerosis: Association with neurodegeneration and neurofilaments. *Braz J Med Biol Res.* 2021;54(3):1-14.
- [37] Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, et al. Quality of life in adults with multiple sclerosis: A systematic review. *BMJ Open.* 2020;10(11):1-15.
- [38] Kampaite A, Gustafsson R, York EN, et al. Brain connectivity changes underlying depression and fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *PLoS One.* 2024;19(3):1-9.
- [39] Cohen JN, Seng E, Foley FW. Cognitive and motor slowing mediate the relationship between depression and falls in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;50:1-7.
- [40] Chitnis T, Vandercappellen J, King M, et al. Symptom interconnectivity in multiple sclerosis: A narrative review of potential underlying biological disease processes. *Neurol Ther.* 2022;11(3):1043-70.
- [41] Mikula P, Timkova V, Linkova M, et al. Fatigue and suicidal ideation in people with multiple sclerosis: The role of social support. *Front Psychol.* 2020;11:504-19.
- [42] Stamoula E, Siafis S, Dardalas I, et al. Antidepressants on multiple sclerosis: A review of in vitro and in vivo models. *Front Immunol.* 2021;12:1-16.
- [43] Carandini T, Cercignani M, Galimberti D, et al. The distinct roles of monoamines in multiple sclerosis: A bridge between the immune and nervous systems?. *Brain Behav Immun.* 2021;94:381-91.
- [44] Wang H. MicroRNAs, multiple sclerosis, and depression. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7802-12.
- [45] Nociti V, Romozzi M. The role of BDNF in multiple sclerosis neuroinflammation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):1-8.
- [46] Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: Making the neuroplastic connection. *Neural Plast.* 2017;2017:1-17.
- [47] Duarte-Silva E, Meuth SG, Peixoto CA. The role of iron metabolism in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1-11.
- [48] Calahorra L, Camacho-Toledano C, Serrano-Regal MP, et al. Regulatory cells in multiple sclerosis: from blood to brain. *Biomedicines.* 2022;10(2):335-47.
- [49] Sanabria-Castro A, Alape-Girón A, Flores-Díaz M, et al. Oxidative stress involvement in the molecular pathogenesis and progression of multiple sclerosis: A literature review. *Rev Neurosci.* 2024;35(3):355-71.
- [50] Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: Is one approach for its management enough? *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:1-14.
- [51] Schwarz K, Schmitz F. Synapse dysfunctions in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1-19.
- [52] Kalatha T, Arnaoutoglou M, Koukoulidis T, et al. Does cognitive dysfunction correlate with neurofilament light polypeptide levels in the CSF of patients with multiple sclerosis? *J Int Med Res.* 2019;47(5):2187-98.

ΜΑΖΙΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΤΑΓΜΑ ΙΣΧΙΟΥ ΧΩΡΙΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΕΞΙΑΣ-ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΔΙΑΦΥΓΗΣ

Οδυσσεάς Καργιώτης^{1,2}, Κλέαρχος Ψυχogiός¹, Μαρία Μυλωνά³, Παναγιώτης Σαλονικίδης⁴, Ερμιόνη Παπαγεωργίου¹, Αθηνά Ανδρικοπούλου¹, Ανθή Τσόγκα¹, Απόστολος Σαφούρης^{1,5}

¹ Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Νοσοκομείο Metropolitan, Πειραιάς

² Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

³ Τμήμα Ακτινολογίας, Ολύμπιον Θεραπευτήριο, Πάτρα

⁴ Ορθοπαιδική Κλινική Ολύμπιον Θεραπευτήριο, Πάτρα

⁵ Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Νοσοκομείο Αττικόν, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το σύνδρομο λιπώδους εγκεφαλικής εμβολής αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή των καταγμάτων των μακρών οστών με χαρακτηριστικά νευρο-απεικονιστικά ευρήματα. **Παρουσίαση περιστατικού:** Γυναίκα 83 ετών, υποβλήθηκε σε χειρουργική αντικατάσταση του ισχίου λόγω κατάγματος μετά από πτώση. Λίγη ώρα μετά την αποσωλήνωση της, η ασθενής εμφάνισε οξεία αναπνευστική δυσχέρεια και εν συνεχεία έπεσε σε κώμα. Διαπιστώθηκε πετεχειώδες εξάνθημα δέρματος. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε πολυάριθμες, διεσπαρμένες, αυξημένου σήματος, μικρής διαμέτρου, εμβολικού τύπου αλλοιώσεις στις ακοιλουθίες διάχυσης καθώς και χαμηλού σήματος αλλοιώσεις στις ακοιλουθίες Gradient Echo εντοπιζόμενες στο σπληνίο του μεσολοβίου και στην παρεγκεφαλίδα. Το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς δεν ανέδειξε βατό ωοειδές τρήμα ούτε άλλη διακοιλική επικοινωνία. Βάση της οξείας έναρξης της συμπτωματολογίας, της ταυτόχρονης προσβολής του δέρματος, του αναπνευστικού συστήματος και του εγκεφάλου, έγινε η διάγνωση του συνδρόμου λιπώδους εμβολής. **Συμπέρασμα:** Η μαζική λιπώδης εμβολή του εγκεφάλου αποτελεί μια σπάνια και δυνητικά καταστροφική μετατραυματική επιπλοκή η οποία μπορεί να συμβεί ακόμη και μετά από έλασσον τραύμα και χωρίς την παρουσία δεξιάς-αριστερής διαφυγής.

MASSIVE CEREBRAL FAT EMBOLISM AFTER A HIP FRACTURE WITHOUT EVIDENCE FOR RIGHT-TO-LEFT SHUNT

Odyseas Kargiotis^{1,2}, Klearchos Psychogios¹, Maria Mylona³, Panagiotis Salonikidis MD⁴, Ermioni Papageorgiou¹, Athina Andrikopoulou¹, Anthi Tsogka¹, Apostolos Safouris^{1,5}

¹ Stroke Unit, Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece

² Department of Neurology, University Hospital, of Patras, Patra, Greece

³ Department of Radiology, Olympion Medical Centre, Patras, Greece

⁴ Department of Orthopaedic Surgery, Olympion Medical Centre, Patras, Greece

⁵ Second Department of Neurology, National & Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, "Attikon" University Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT

Introduction: Cerebral fat embolism (CFE) syndrome is a rare complication of long-bone fractures with characteristic neuroimaging findings. **Case Report:** An 83-year-old woman underwent total hip replacement surgery after suffering a hip fracture due to a fall. Soon after extubation, the patient acutely developed shortness of breath and eventually fell into a coma. A petechial rash was noted on her skin. Brain-MRI showed numerous, scattered, hyperintense, small-sized, embolic lesions on Diffusion-Weighted-Imaging sequences, and hypointense lesions located in the splenium of the corpus callosum and the cerebellum on Gradient-Echo sequences. Transoesophageal echocardiography did not reveal patent foramen ovale or other interatrial communication. Based on the abrupt onset, simultaneous involvement of the skin,

brain and respiratory system, fat embolism syndrome was diagnosed. **Conclusion:** Massive CFE is a rare and potentially devastating complication following acute trauma, which may develop even after a minor trauma and without the presence of a right-to-left shunt.

Key Words: cerebral fat embolism, bone fracture, patent foramen ovale, cerebral microbleeds

INTRODUCTION

Cerebral fat embolism (CFE) syndrome is a rare complication of long-bone fractures with characteristic neuroimaging findings.^[1] Its incidence is 0.25% to 1.25%, but could be as high as 10% in cases with multiple fractures resulting in unstable pelvic injuries.^[2] It is part of the fat embolism syndrome (FES) which was first described by Zenker in 1862.^[3] Subsequent studies have shown that FES is more common in patients with multiple at-risk fractures compared to single at-risk fractures.^[4] The symptoms develop within 24-48 hours after injury and are related mainly to neurological, respiratory and dermatological sequelae.^[2] Fat embolism of the brain occurs in 60% of FES cases, whereas the clinical manifestations vary from mild presentations to coma and death.^[5] No specific treatment exists for CES and management is largely supportive.^[5] A meta-analysis of 7 clinical studies found that prophylactic administration of corticosteroids might reduce the risk of FES development in patients with long bone fractures. However, the quality of the analysed studies was poor.^[6] When CFE is diagnosed, high dose corticosteroid treatment is commonly prescribed to reduce the extent of the cerebral oedema.

CASE PRESENTATION

An 83-year-old woman, after suffering a hip fracture, underwent total hip replacement surgery without complications. Within a few hours after completion of the surgical procedure, the patient developed acutely shortness of breath, became unresponsive, and eventually fell into a coma with a flaccid tetraplegia and a Glasgow Coma Scale of 6 (eye opening and production of sounds after stimu-

lus). An urgent brain Computed Tomography scan was unremarkable. Chest X-ray examination showed bilateral diffuse basal pulmonary infiltrates (**Figure 1A**). Blood tests were within normal values, except from low hemoglobin levels (10.2 gr/dl), and mildly increased C-reactive-protein (2.6 mg/dl). The Electrocardiogram disclosed sinus tachycardia (>100 bpm). Brain Magnetic resonance Imaging (MRI) showed numerous, scattered, hyperintense, small sized, embolic lesions on Diffusion Weighed Imaging (DWI) sequences, as well as hypointense lesions located in the splenium of the corpus callosum and the cerebellum on Gradient Echo sequences (**Figure 2A-F**). Brain MR-Angiography and Venography excluded the presence of stenoses or occlusion of the large intracranial arteries, whereas cerebral venous sinuses were patent. Interestingly, a petechial rash was also noted on the patients' inner thighs and axillae (**Figure 1B**). To exclude infective endocarditis or other potential embolic cardiac sources, a transoesophageal echocardiography was ordered, which did not disclose evidence for intracardiac thrombi or cardiac valve vegetations. Notably, there was no patent foramen ovale or other interatrial communications. Blood cultures were also negative. Lower limb venous duplex ultrasound was negative for deep venous thrombosis. The Electroencephalogram showed diffuse slowing with an intermittent and unstable alpha rhythm detected in the posterior cerebral regions, as well as bilateral frontal and generalised periodic discharges of biphasic delta waves.

Based on the history of long bone fracture, the abrupt clinical onset, and the simultaneous involvement of the skin, brain and respiratory system, fat embolism syndrome was suspected and subsequently was diagnosed based on the proposed diagnostic criteria by Gurd and Wilson published in 1974, since

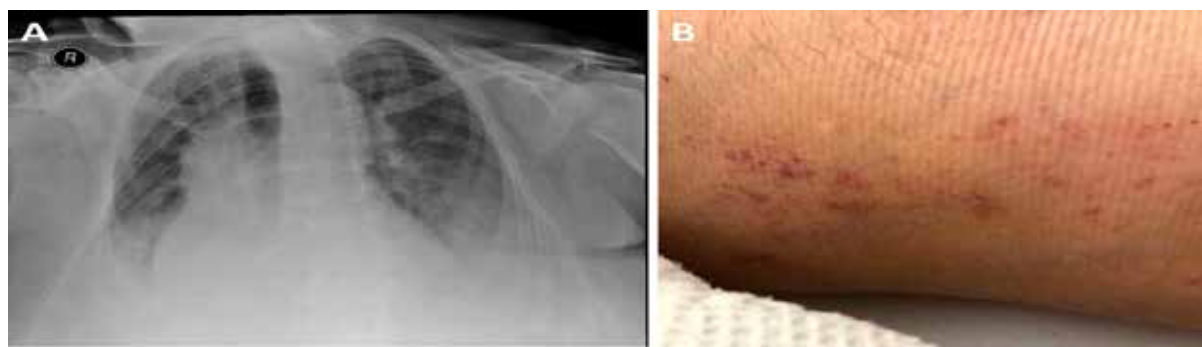


Figure 1. Chest X-ray showing bilateral diffuse basal pulmonary infiltrates (A). Petechial rash on the patients' inner thighs (B).

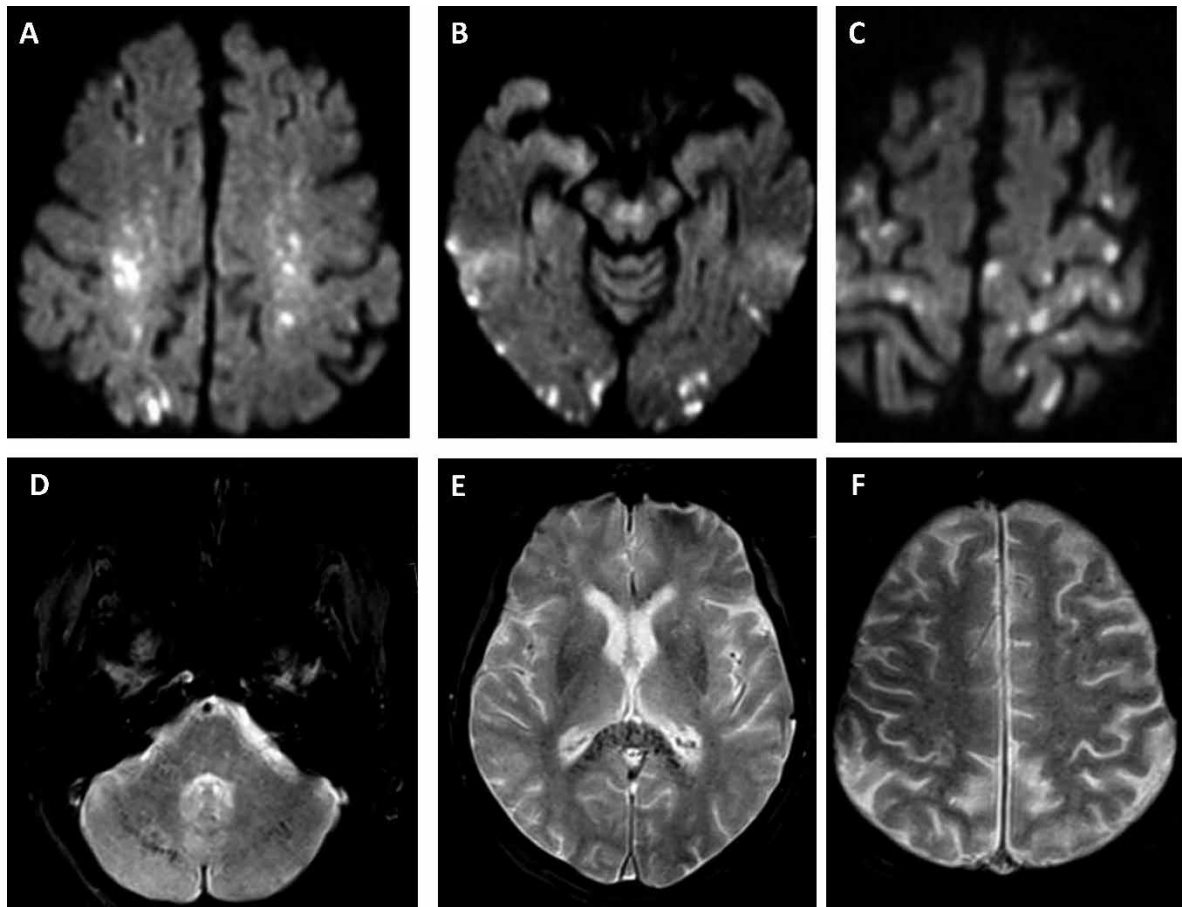


Figure 2. Brain Diffusion-Weighted-Imaging-Sequences showing scattered, hyperintense, embolic lesions (A-C) with a characteristic “starfield” pattern. Brain Gradient-Echo-Sequences showing numerous hypointense foci involving the cerebellum, the splenium of the corpus callosum, and the cortex with a characteristic “walnut-kernel” microbleed pattern, corresponding to petechial cerebral microhaemorrhages (D-F).

the patient fulfilled all three major diagnostic criteria (respiratory distress, cerebral symptoms, petechial rash).^[7] The diagnosis was further supported by the characteristic “starfield” pattern of the DWI positive lesions and the simultaneous “walnut-kernel” microbleed pattern on GRE sequences.^[11] The patient received empirical treatment with intravenous methylprednisolone infusions, 500mg per day for 5 days. Unfortunately, the patient died 2 weeks later.

DISCUSSION

The pathophysiology of fat embolism syndrome remains controversial. According to one theory, the release of free fatty acids results in an inflammatory response and microvascular disruption.^[8] However, the most popular theory states that lipid fragments from the bone marrow, under increased intramedullary pressure, enter the damaged venous sinusoids and are transferred to the lungs where they get embedded into the pulmonary microvasculature. In turn, fat droplets may gain access into the arterial vascular bed and obstruct microvessels of other organs, in-

cluding the brain. The fat emboli pass into the arterial system through right-to-left shunt, typically through a patent foramen ovale (PFO), or directly through the pulmonary capillary bed.^[5] In the absence of PFO, it is believed that a high velocity trauma is required to force the fat emboli to reach the lungs and then pass through the pulmonary microvasculature into the arterial vasculature, and subsequently migrate to the brain.^[9,10] Indeed, a recent review found a significant reduction of the incidence of fat embolism syndrome after the age of 30, underscoring the importance of high energy traumas that are far more common in younger ages.^[10]

Our case report challenges both concepts regarding CFE pathogenesis. First, CFE may occur without PFO or other type of right-to-left communications. This has been shown in a recent review of all available case reports, where PFO was present in only 12% of patients with CFE, less frequently than the reported incidence in the general population.^[10] Second, massive CFE may even occur in the absence of a history of high velocity/high energy impact. Indeed, our patient suffered a simple, partial fall, with pres-

sure from the body-weight exerted briefly on the hip. This low energy impact resulted in a single long bone fracture that was managed acutely and successfully. However, it eventually caused this rare complication of a massive CFE with fatal outcome.

In conclusion, CFE is a rare and potentially devastating complication following acute bone trauma. Clinicians should be aware of this infrequent complication, in order to promptly recognise its symptoms and signs and manage the patients accordingly. Importantly, as also shown by the present case report, massive CFE may even develop after a minor trauma and without the presence of a right-to-left shunt.

DISCLAIMERS

There is no conflict of interest, and no funding related to the present study.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

References

- [1] Giyab O, Balogh B, Bogner P, et al. Microbleeds show a characteristic distribution in cerebral fat embolism. *Insights Imaging*. 2021;12:42.
- [2] Timon C, Keady C, Murphy CG. Fat embolism syndrome - A qualitative review of its incidence, presentation, pathogenesis and management. *Malays Orthop J*. 2021;15:1-11.
- [3] Zencker FA. Beitrage zur normalen und pathologischen anatomic der lunge. In: *Norm. und Patolvol*. Dresden: J Braunsdorf 1862;1825-98.
- [4] Robert JH, Hoffmeyer P, Broquet PE et al. Fat embolism syndrome. *Orthop Rev*. 1993;22:567-71.
- [5] Scarpino M, Lanzo G, Lolli F, et al. From the diagnosis to the therapeutic management: cerebral fat embolism, a clinical challenge. *Int J Gen Med*. 2019;12:39-48.
- [6] Bederman SS, Bhandari M, McKee MD, et al. Do corticosteroids reduce the risk of fat embolism syndrome in patients with long-bone fractures? A meta-analysis. *Can J Surg*. 2009;52:386-93.
- [7] Gurd AR, Wilson RI. The fat embolism syndrome. *J Bone Joint Surg Br*. 1974;56B:408-16.
- [8] Baker PL, Pazell JA, Peltier LF. Free fatty acids, catecholamines, and arterial hypoxia in patients with fat embolism. *J Trauma*. 1971;11:1026-30.
- [9] Byrick RJ, Mullen JB, Mazer CD, et al. Transpulmonary systemic fat embolism. Studies in mongrel dogs after cemented arthroplasty. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1416-22.
- [10] Vetrugno L, Bignami E, Deana C, et al. Cerebral fat embolism after traumatic bone fractures: a structured literature review and analysis of published case reports. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021;29:47.

δραστηριότητες συνεδριακή βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

2025

- ❖ 22-24 Μαΐου 2025: 51ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, *Αθήνα*
- ❖ 29 Μαΐου-1 Ιουνίου 2025: 36ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, *Θεσσαλονίκη*
- ❖ 4-7 Ιουνίου: 37ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, *Καλαμάτα*
- ❖ 21-24 Ιουνίου: 2025: 11th EAN Congress, *Helsinki*
- ❖ 12-15 Οκτωβρίου 2025: 27th World Congress of Neurology, *Seoul, South Korea*
- ❖ 11-13 Νοεμβρίου 2025: The 2nd International Electronic Conference on Medicine, *Online*
- ❖ 20-23 Νοεμβρίου 2025: 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, *Θεσσαλονίκη*
- ❖ 11-14 Δεκεμβρίου 2025: 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας, *Θεσσαλονίκη*

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

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

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

.....
.....

ΤΟΠΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ:

☐ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.:

☐ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.: FAX:

ΚΙΝΗΤΟ:

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

e-mail:



This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no text or other markings on the paper.

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, ανακοινώσει συνεδρίων και άλλων εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων.

Δομή της ύλης

Γίνονται δεκτές εργασίες στα ελληνικά ή αγγλικά.

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

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

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

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

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

Λέξεις-κλειδιά: έως 6 λέξεις κλειδιά.

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

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

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

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

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

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

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

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

Τίτλος:

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

FAX:

e-mail:

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

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

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στο περιοδικό: *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*.
- Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.
- Δηλώνω υπεύθυνα ότι δεν υπάρχει θέμα υποκλοπής πνευματικής ιδιοκτησίας (σε περίπτωση εικόνων, πινάκων ή υλικού από άλλη δημοσίευση έχει ζητηθεί και ληφθεί η νόμιμη άδεια η οποία και συνυποβάλλεται).
- 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)