

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 35, Τεύχος 2, Μάρτιος - Απρίλιος 2026

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. Δαρδιώτης
Ι. Ελλούδη

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος, Γ. Παρασκευάς, Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιώτης
Γ. Δερετζή
Λ. Παλασιόδημου
Γ. Ρούντολφ
Αικ. Τερζούδη

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τηγκαράκη - Μ. Σунτροφιού

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

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

Μιρτώ Σунτροφιού
Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία
https://www.jneurology.gr

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

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

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΕΥΧΟΥΣ

5

ΑΡΘΡΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

▲ ΑΡΘΡΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ: ΕΝΗΜΕΡΩΜΕΝΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΟΥ CGRP ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ, 2026

Μιχαήλ Βικελής, Δημήτριος Ρίκος, Ανδρέας Α. Αργυρίου, Θεόδωρος Καραπαναγιωτίδης, Μαρία Χονδρογιάννη, Παναγιώτης Σολιδάτος, Πηνελόπη Παπαχρήστου, Ανδρέας Γαλιανόπουλος, Ευγενία Αβδελιδή, Νικόλαος Δημησιάνος, Χρήστος Τσιρώνης, Κωνσταντίνος Νώτας, Μαρία Κουτσοκέρα, Αικατερίνη Φόσκα, Παναγιώτης Δ. Μήτσιος, Γεώργιος Τσιβγούλης, Jobst Rudolf, Εμμανουήλ Δερμιτζάκης

18

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

▲ LONG COVID ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΥΣΑΥΤΟΝΟΜΙΑ: ΜΙΑ ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ

Ευνίκη Ντινοπούλου, Θεόδωρος Φασιλής, Μαρία Στεφανάτου, Παναγιώτης Πατρικέλης, Λάμπρος Μεσσήνης, Κατερίνα Ποπρέλλα, Σοφία Μαργαρίτη, Ήρα Ελευθεράκη, Μαρκέλλα Κοκοιλιού, Αθανασία Αλεξούδη, Αναστασία Βερέντζωτη, Αρχοντούλα Αντόνογλου, Παντελής Γουνόπουλος, Ελένη Κωνσταντινίδου, Μαρία Καρυτινού, Σοφία Σιδέρη, Στέφανος Κορφιάς, Παρασκευή Κατσαούνου, Στυλιανός Γκατζώνης

31

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

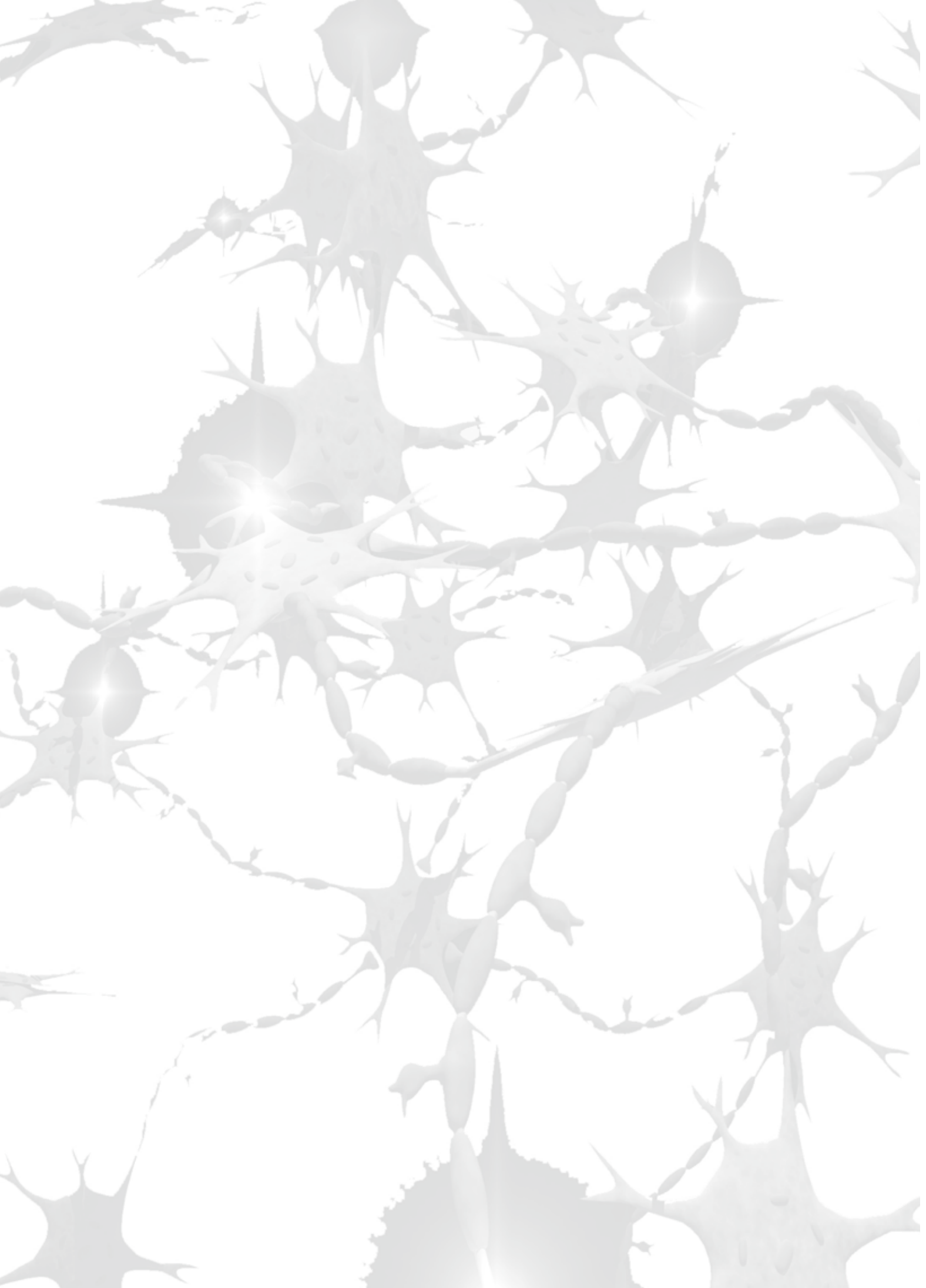
▲ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΓΕΛΗ ΛΕΒΟΝΤΟΠΑ/ΚΑΡΒΙΝΤΟΠΑ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ PARKINSON ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Ευάγγελος Σφήκας, Αριάδνη Δαπόντε, Χρήστος Κορός, Αθηνά Μαρία Σμιτσή, Νικόλαος Παπαγιαννάκης, Ιωάννα Αλεφάντη, Βασίλειος Κωνσταντινίδης, Ευάγγελος Αναγνώστου, Μιχαήλ Ρέντζος, Λεωνίδας Στεφανής

43

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

55



Official Journal of the

Hellenic Neurological Society

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

HNS BOARD OF DIRECTORS

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

EDITOR IN CHIEF

G. Tsvigoulis

EDITORS

S. Giannopoulos, G. Paraskevas, G. Tsvigoulis

ASSOCIATE EDITORS

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

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

PRODUCTION EDITORS

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

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

WEB EDITION

HNS secretariat

OWNER

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

PRINTED EDITION AND PDFs

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

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

Volume 35, Issue 2, March - April 2026

Contents

ISSUE HIGHLIGHTS

5

CONSENSUS DOCUMENT

▲ CONSENSUS ARTICLE: UPDATED RECOMMENDATIONS OF THE HEADACHE SCIENTIFIC PANEL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY ON THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AND SMALL MOLECULES TARGETING THE CGRP PATHWAY IN THE PREVENTIVE TREATMENT OF EPISODIC OR CHRONIC MIGRAINE AND CLUSTER HEADACHE IN CLINICAL PRACTICE, 2026

Michail Vikelis, Dimitrios Rikos, Andreas A. Argyriou, Theodoros Karapanagiotidis, Maria Chondrogianni, Panagiotis Soldatos, Penelope Papachristou, Andreas Galanopoulos, Evgenia Avdelidi, Nikos Dimisianos, Christos Tsironis, Konstantinos Notas, Maria Koutsokera, Aikaterini Foskas, Panagiotis D. Mitsias, Georgios Tsvigoulis Jobst Rudolf, Emmanouil Dermitzakis

18

RESEARCH PAPER

▲ LONG COVID AND CARDIOVASCULAR DYSAUTONOMIA: A PRELIMINARY STUDY OF NEUROPSYCHOLOGICAL SEQUELAE
Evniki Ntinopoulou, Theodoros Fasilis, Maria Stefanatou, Panayiotis Patrikelis, Lambros Messinis, Katerina Poprelka, Sofia Margariti, Hera Eleftheraki, Markela Kokoliou, Athanasia Alexoudi, Anastasia Verentzioti, Archontoula Antonoglou, Pantelis Gounopoulos, Eleni Kostantinidou, Maria Karytinou, Sofia Sideri, Stefanos Korfias, Paraskevi Katsaounou, Stylianos Gatzonis

31

CASE REPORTS

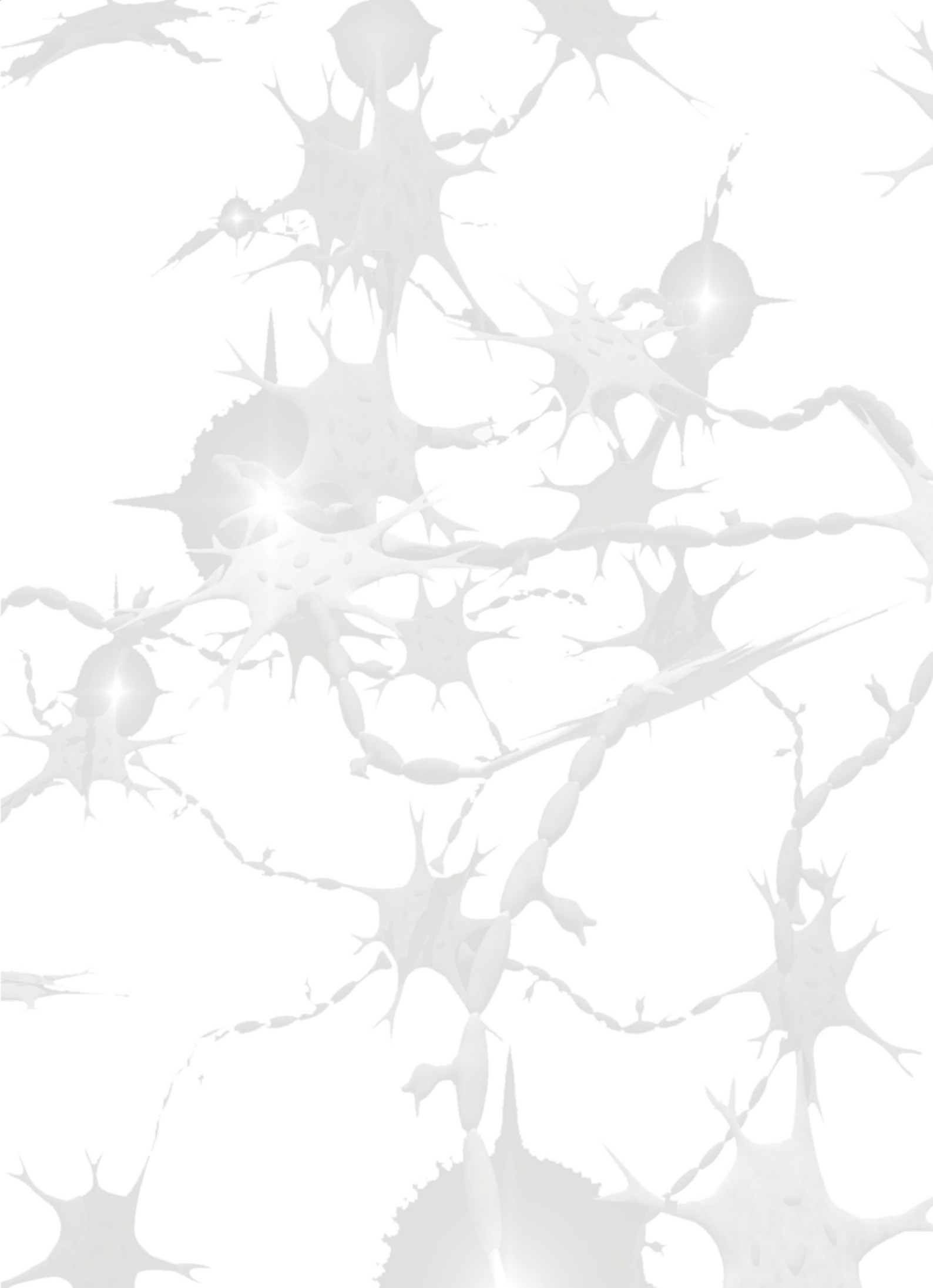
▲ TWO CASES OF AXONAL POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH LCIG THERAPY IN PARKINSON'S DISEASE AND LITERATURE INTEGRATION

Evangelos Sfikas, Ariadne Daponte, Christos Koros, Athina Maria Simitsi, Nikolaos Papagiannakis, Ioanna Alefanti, Vassilios Constantinides, Evangelos Anagnostou, Michael Rentzos, Leonidas Stefanis

43

NEWS

55



The current issue of Archives of Clinical Neurology contains three significant articles detailing the latest clinical consensus on the use of CGRP-targeted treatments for the management of migraine healthcare system, cognitive impacts of long COVID and complications in Parkinson's disease therapy

In a consensus article by the **Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Society**, updated clinical **guidelines for using monoclonal antibodies (mAbs) and small molecules (gepants)** targeting the Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) pathway are provided. The report synthesizes data from all major phase III clinical trials, real-world studies and international guidelines. The authors establish clear criteria for treatment initiation and evaluation. In addition, emphasize that preventive therapy with mAbs or gepants should be recommended among first line treatments for patients experiencing at least 4 migraine days per month and requiring prevention. The consensus underlines the importance of a personalized approach to therapy, advocating for regular monitoring of treatment response and using scales such as HIT6 and MIDAS to monitor progress. Adherence to specific state requirements for reimbursement is recommended, but the need for re-evaluation of the obsolete current reimbursement policy is also clearly mentioned. Overall, the article serves as a thorough and practical framework for integrating these novel, targeted migraine therapies into standard clinical practice.

Ntinopoulou and colleagues present a preliminary retrospective case-control study examining the **neuropsychological impact of Long COVID Syndrome combined with cardiovascular dysautonomia (LC-DYS)**. Comparing 30 LC-DYS patients against 30 healthy controls, researchers utilized a standardized neuropsychological battery to assess domains such as memory, attention, and executive function. The LC-DYS group demonstrated significantly lower performance in verbal learning, delayed verbal recall, inhibition control, and processing speed. Interestingly, while these patients reported higher levels of anxiety and depression, these mood factors did not statistically predict their cognitive performance, suggesting a functional dissociation between affective and cognitive neural networks. The study concludes that central autonomic network dysfunction likely drives these deficits. These findings highlight the necessity for multidisciplinary rehabilitation strategies that integrate neurocognitive support with autonomic monitoring to improve functional outcomes for individuals suffering from the persistent effects of Long COVID.

The study by **Sfikas et al.** investigates **peripheral polyneuropathy as a complication in advanced Parkinson's disease patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel**. Through clinical assessments, nerve conduction studies, and electromyography of two male patients, researchers evaluated the possible link between high-dose levodopa exposure and severe sensorimotor axonal polyneuropathy. The pathophysiology is multifactorial, primarily involving levodopa metabolism which increases homocysteine levels, leading to deficiencies in vitamin B12 and folate. Case 1 showed chronic axonal damage linked to folate deficiency, while Case 2 exhibited active denervation and sensory ataxia associated with B12 deficiency and significant weight loss. The authors emphasize that early prophylactic vitamin supplementation and regular neurophysiological monitoring are essential to mitigate these heterogeneous but potentially aggressive neuropathic phenotypes in levodopa-carbidopa intestinal gel treated populations.

The articles of the current issue highlight the evolving landscape of neurological care, from implementing cutting-edge, targeted migraine therapies to managing treatment side effects in Parkinson's, ultimately emphasizing the importance of personalized, multidisciplinary approaches to improve patient outcomes and long-term quality of life.

Michail Vikelis

Neurologist, MSc in Headache Medicine, PhD
Greek Research Alliance for the Study of Headache and Pain

Συντακτική Ομάδα (Editorial Board)

Διευθυντές Σύνταξης

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

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης

- Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
 Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
 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. Σταμπουλής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
6. Ε. Χρόνη (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)

Αγγειακά Εγκεφαλικά Νοσήματα

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

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

Παιδονευρολογία

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

Κλινική Νευροφυσιολογία

1. Ε. Αναγνώστου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
2. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
3. Ι. Καρακός (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. Καρακός (Emory University, Atlanta, USA)
5. Β. Κιμισκίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Μ. Κουτρομανίδης (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom)
7. Χ. Πιπερίδου (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
8. Π. Πολυχρονόπουλος (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)
9. Αικ. Τερζούδη (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

Κεφαλαλγία

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

Ιστορία της Νευρολογίας

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

Επεμβατική Νευρολογία

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

Κινητικές Διαταραχές

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

Νευρογενετική

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

Νευροανοσολογία

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

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

Νευροεντατική

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

Εκπαίδευση στη Νευρολογία

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

Νευρομυϊκές διαταραχές

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

Νευρο-ογκολογία

1. Α. Κυρίτσος (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα)

Νευρο-οφθαλμολογία

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

Νευροψυχολογία – Νευροψυχιατρική

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

Νευροακτινολογία και Νευροεπερχογραφία

1. Μ. Rubiera (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
2. Μ. Rubin (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
3. Ν. Αρτέμης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Κ. Βαδικόλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
5. Ν. Βλαΐκίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
7. Ι. Ηλιόπουλος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
8. Θ. Καραπαναγιωτίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
9. Σ. Κόλλιας (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
10. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
11. Β. Λιούτας (Harvard University, Boston, USA)
12. Π. Μήτσιος (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
13. Μ. Πολίτης (University of Exeter, UK)
14. Θ. Τέγος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
15. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
16. Α. Χαριτάντη-Κουρίδου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

Πόνος

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

Ιατρική του Ύπνου

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

Διεθνής Εκπροσώπηση

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

Editorial Board

Editors in Chief

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

Paraskevas G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)

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

Associate Editors

Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)

Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)

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. Tsvigoulis 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. Tsiptsiotis D (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
12. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Dementia

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

Epilepsy

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

Headache and Pain

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

History of Neurology

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

Interventional Neurology

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

Movement Disorders

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

Neurogenetics

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

Neuroimmunology

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

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

Neurointensive Care

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

Neurology Education

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

Neuromuscular Disorders

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

Neurooncology

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

Neuro-ophthalmology

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

Neuropsychology - Neuropsychiatry

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

Neuroradiology and Neurosonology

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

Pain

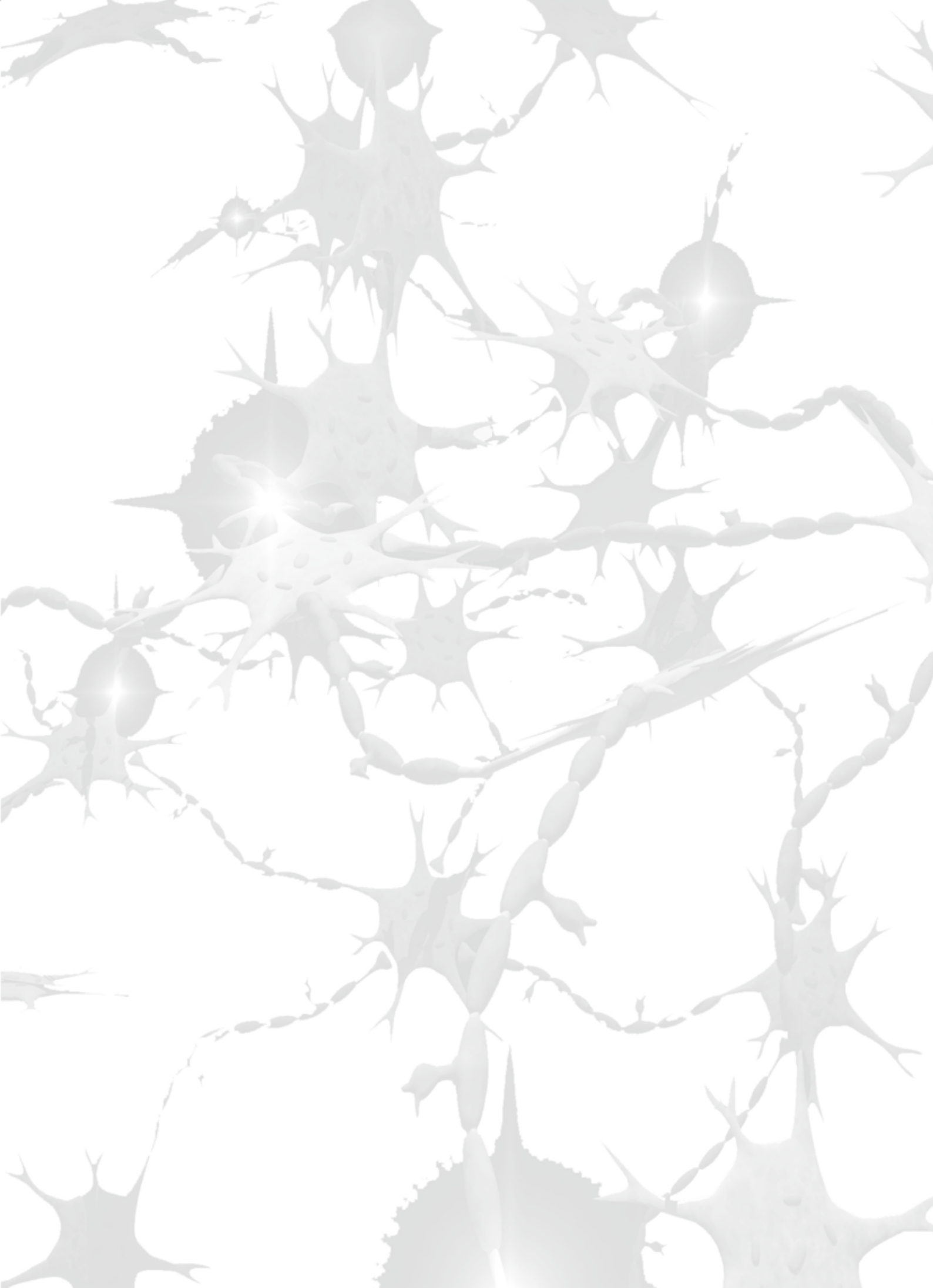
1. Paladini A (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Sleep Medicine

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

International Representation

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



δραστηριότητες
συνέθεσαν
βιβλία

Άρθρα...

νευρολογικά

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

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

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

ενημέρωσή

CONSENSUS ARTICLE: UPDATED RECOMMENDATIONS OF THE HEADACHE SCIENTIFIC PANEL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY ON THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AND SMALL MOLECULES TARGETING THE CGRP PATHWAY IN THE PREVENTIVE TREATMENT OF EPISODIC OR CHRONIC MIGRAINE AND CLUSTER HEADACHE IN CLINICAL PRACTICE, 2026

Michail Vikelis^{1*}, Dimitrios Rikos², Andreas A. Argyriou³, Theodoros Karapanagiotidis⁴, Maria Chondrogianni⁵, Panagiotis Soldatos⁶, Penelope Papachristou⁷, Andreas Galanopoulos⁸, Evgenia Avdelidi⁹, Nikos Dimisianos¹⁰, Christos Tsironis¹¹, Konstantinos Notas¹², Maria Koutsokera¹³, Aikaterini Foskas⁵, Panagiotis D. Mitsias¹⁴, Georgios Tsvigoulis⁵ Jobst Rudolf¹⁵, Emmanouil Dermitzakis¹⁶ on behalf of the Headache Section of the Hellenic Neurological Society

¹Glyfada Headache Clinic, Glyfada, Greece

²404 Military Hospital, Larissa, Greece

³Special Headache Clinic, Neurology Department, General Hospital of Patras "Agios Andreas", Patras, Greece

⁴2nd Neurology Department, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

⁵2nd Neurology Department, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University Hospital, Athens, Greece

⁶Kalamata, Greece

⁷Agrinio, Greece

⁸Pallini, Attica, Greece

⁹Hippokratation General Hospital of Thessaloniki, Greece

¹⁰Corfu, Greece

¹¹Neurology Department, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

¹²"Agios Loukas" Clinic, Thessaloniki, Greece

¹³Headache Clinic, Thriassio General Hospital, Elefsina, Greece

¹⁴Neurology Department, University General Hospital of Heraklion, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

¹⁵Neurology Department, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece

¹⁶General Clinic, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and its receptor (CGRP_r) are the targets of a new class of molecules for the treatment of migraine and cluster headache. Four monoclonal antibodies (mAbs) targeting CGRP/CGRP_r (fremanezumab, eptinezumab, galcanezumab, erenumab) have been approved for the prophylactic treatment of migraine in the European Union, and thus in Greece as well, and are commercially available in our country. Under certain conditions, they may be reimbursed by the public insurance agency. They share the same indication, namely the prophylactic treatment of migraine in patients with four or more migraine days per month. Furthermore, another small molecule targeting CGRP_r (rimegepant) is indicated for both the prophylactic and acute treatment of episodic migraine, while another one (atogepant) is indicated solely for the prophylaxis of migraine. Both molecules are approved in the EU and are commercially available in our country. Atogepant is available for reimbursement, whereas rimegepant is expected to become available. The Headache Sector of the Hellenic Neurological Society, following its previous articles in 2019 and 2023 and in order to facilitate the implementation and use of these drugs in clinical practice, has decided to create this updated consensus article. In this paper, the authors have independently evaluated data from approval and post-approval studies, guidelines from international societies, and the clinical reality in Greece. In the first section of this article, available clinical data on anti-CGRP_r mAbs and small molecules are presented. In the second section, based on clinical criteria, consensus recommendations regarding the initiation, evaluation, and discontinuation of these treatments are provided. These recommendations should be updated no later than three years from now.

Keywords: migraine, prophylactic therapy, migraine attack treatment, CGRP, CGRP receptor, monoclonal antibodies, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, rimegepant, atogepant

ΑΡΘΡΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ: ΕΝΗΜΕΡΩΜΕΝΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΟΥ CGRP ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ, 2026

Μιχαήλ Βικελής¹, Δημήτριος Ρίκος², Ανδρέας Α. Αργυρίου³, Θεόδωρος Καραπαναγιωτίδης⁴, Μαρία Χονδρογιάννη⁵, Παναγιώτης Σολδάτος⁶, Πηνελόπη Παπαχρήστου⁷, Ανδρέας Γαλιανόπουλος⁸, Ευγενία Αβδελίδη⁹, Νικόλαος Δημησιάνος¹⁰, Χρήστος Τσιρώνης¹¹, Κωνσταντίνος Νώτας¹², Μαρία Κουτσοκέρα¹³, Αικατερίνη Φόσκα⁵, Παναγιώτης Δ. Μήτσιος¹⁴, Γεώργιος Τσιβγούλης⁵, Jobst Rudolf¹⁵, Εμμανουήλ Δερμιτζάκης¹⁶, εκ μέρους του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

¹Ιατρείο Κεφαλαλγίας Γλυφάδας

²404 Στρατιωτικό Νοσοκομείο, Λάρισα

³Ιατρείο Κεφαλαλγίας, Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών "Άγιος Ανδρέας", Πάτρα

⁴Β' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

⁵Β' Νευρολογική Κλινική Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

⁶Καλαμάτα

⁷Αγρίνιο

⁸Παλλήνη, Αττική

⁹ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

¹⁰Κέρκυρα

¹¹Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

¹²Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη

¹³Ιατρείο Κεφαλαλγίας, ΓΝ «Θριάσιο», Ελευσίνα

¹⁴Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη ¹⁵Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

¹⁶Γενική Κλινική, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το νευροπεπτίδιο CGRP (calcitonine gene -related peptide, CGRP) και ο υποδοχέας του (CGRP_r) αποτελούν τα τελευταία χρόνια το στόχο μιας σειράς θεραπειών για την ημικρανία και την αθροιστική κεφαλαλγία. Τέσσερα μονοκλωνικά αντισώματα με στόχο το CGRP/CGRP_r (Fremanezumab, Eptinezumab, Galganezumab, Erenumab) έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και, ως εκ τούτου και στην Ελλάδα και είναι εμπορικά διαθέσιμα στη χώρα μας, αποζημιούμενα υπό προϋποθέσεις από τον ΕΟΠΥΥ. Η ένδειξη τους είναι κοινή και αφορά την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Επίσης, ένα μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP (Rimegepant) έχει λάβει ένδειξη τόσο στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας, όσο και στην θεραπεία της ημικρανικής κρίσης, ενώ ένα άλλο μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP (atogepant) έχει ένδειξη στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας. Και τα δύο μόρια αυτά είναι εγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, κυκλοφορούν εμπορικά και στην χώρα μας. το atogepant περιλαμβάνεται στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ ενώ για το rimegepant αναμένεται η ενσωμάτωση του στη θετική λίστα. Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, σε συνέχεια προηγούμενων σχετικών άρθρων το 2019 και το 2023 και προκειμένου να διευκολύνει περαιτέρω την ομαλή ενσωμάτωση και χρήση των νέων αυτών φαρμάκων στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αποφάσισε να δημιουργήσει το παρόν άρθρο ομοφωνίας, κατόπιν ανεξάρτητης αξιολόγησης στοιχείων των επίσημων εγκριτικών και μετεγκριτικών μελετών, κατευθυντηρίων συστάσεων από διεθνείς επιστημονικές εταιρείες, αλλιά και της τρέχουσας κλινικής πραγματικότητας των νευρολόγων στην Ελλάδα. Στο πρώτο μέρος του άρθρου γίνεται μια συνοπτική αναφορά στα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα μικρά μόρια κατά του CGRP/CGRP_r, ενώ στο δεύτερο παρέχονται συναινετικές συστάσεις, βάσει κλινικών κριτηρίων, ως προς τις αποφάσεις έναρξης, αξιολόγησης και διακοπής αυτών των θεραπειών. Οι συστάσεις αυτές κρίνεται ότι θα πρέπει να επαναξιολογηθούν σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 3 έτη από την παρούσα αναθεώρηση τους.

Λέξεις- Κλειδιά: ημικρανία, προφυλακτική θεραπεία, θεραπεία ημικρανικής κρίσης, CGRP, υποδοχέας CGRP μονοκλωνικά αντισώματα, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, rimegepant, atogepant

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τέσσερα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του νευροπεπτιδίου CGRP (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) ή του υποδοχέα του (erenumab) έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση.^[1-4] και κυκλοφορούν εμπορικά στη χώρα μας. Η ένδειξη τους αφορά σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Από το 2021 και ως το 2024, διαδοχικά, όλα τα αντισώματα αυτά εντάχθηκαν στη θετική λίστα του Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ) και μπορούν να συνταγογραφηθούν, με 100% αποζημίωση, μέσω ΕΟΠΥΥ. Για να γίνει αυτό απαιτείται έγκριση σε αίτημα του θεράποντος νευρολόγου μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης (ΣΗΠ). Τα διαθέσιμα φάρμακα με δράση στο μονοπάτι του CGRP, δεν εξαντλούνται με τα μονοκλωνικά αντισώματα, καθώς μικρά μόρια που αποκλείουν τον υποδοχέα του CGRP (Gepants) στοχεύουν στο ίδιο μονοπάτι, αλλά με διαφορετικό τρόπο. Συγκεκριμένα, ένα μικρό μόριο με το όνομα rimegepant έχει λάβει στην Ευρωπαϊκή Ένωση ένδειξη για χρήση, τόσο στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας, όσο και στην θεραπεία της ημικρανικής κρίσης.^[5] Ένα δεύτερο μόριο αυτής της κατηγορίας, το atogepant, έχει εγκριθεί για την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας, με την ίδια ακριβώς ένδειξη που έχουν και τα μονοκλωνικά αντισώματα.^[6] Τόσο τα μονοκλωνικά αντισώματα, όσο και τα μικρά μόρια κατά του CGRP/CGRP_r συγκαταλέγονται στις θεραπείες υψηλού κόστους.

Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, προκειμένου να διευκολύνει την χρήση και την περαιτέρω ομαλή ενσωμάτωση των φαρμάκων αυτών στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αλλά και τις αρχές στις όποιες αποφάσεις τους, και αξιολογώντας τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα, αποφάσισε να αναθεωρήσει το κείμενο κλινικής καθοδήγησης που είχε δημοσιευτεί το 2023,^[7] το οποίο αποτελούσε επίσης ενημέρωση αρχικού κειμένου που είχε δημοσιευτεί τον Οκτώβριο του 2019.^[8] Στο παρόν κείμενο, το οποίο έχει εγκριθεί από τα μέλη του Κλάδου Κεφαλαλγίας, αρχικά γίνεται μια συνοπτική αναφορά στα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CGRP ή του υποδοχέα του στην προφυλακτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας, της χρόνιας ημικρανίας και της αθροιστικής κεφαλαλγίας, αλλά και για τα αντίστοιχα μικρά μόρια στην θεραπεία της κρίσης ημικρανίας και στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας, ενώ ακολουθεί το κείμενο κλινικής καθοδήγησης, για την έναρξη, αξιολόγηση και διακοπή αυτών των θεραπειών.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΣΟΔΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) είναι ομοιογενείς πληθυσμοί ανοσοσφαιρινών που προέρχονται από ένα μοναδικό πλάσματοκύτταρο με προκαθορισμένη ειδικότητα προς ένα αντιγονικό επίτοπο και δυνατότητα για in vitro ατέρμονα παραγωγή. Ειδικά τα mAbs που μελετήθηκαν και κυκλοφόρησαν για την πρόληψη της ημικρανίας αναστέλλουν τη δράση του calcitonin gene-related peptide (CGRP), ενός νευροπεπτιδίου που βρίσκεται στις απολήξεις των C και Αδ αισθητικών νευρικών ιών του τρίδυμο-αγγειακού συστήματος και έχει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό του πόνου στην ημικρανία, προκαλώντας μεταξύ άλλων και έντονη αγγειοδιαστολή.^[9]

Αυτή τη στιγμή τέσσερα mAbs για την πρόληψη της επεισοδιακής ή/και χρόνιας ημικρανίας έχουν μελετηθεί και έχουν πάρει έγκριση για χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες ημικρανίας τον μήνα. Αυτά είναι το erenumab (AimovigTM), το fremanezumab (AjovyTM), το galcanezumab (EmgalityTM) και το eptinezumab (VyaptiTM).^[1-4] Λόγω του μεγάλου μοριακού τους βάρους θεωρείται ότι δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και η δράση τους περιορίζεται περιφερικά στο τρίδυμο-αγγειακό σύστημα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής όλων των mAbs είναι μεγάλος και τα τρία χορηγούνται υποδορίως μια φορά τον μήνα (ή και μια φορά το τρίμηνο τα 625 mg του fremanezumab)^[10,11] ενώ το ένα (eptinezumab) χορηγείται ενδοφλέβια, μια φορά κάθε 12 εβδομάδες. Συνοπτικά, τα βασικά χαρακτηριστικά των τεσσάρων εγκεκριμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων περιγράφονται στον **Πίνακα 1**.

Οι κυριότερες κλινικές μελέτες φάσης III, που τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια και οδήγησαν σε έγκριση και χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το κάθε mAb είναι οι εξής (σε όλα τα αποτελέσματα υπήρχε διαφορά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης):

Η μελέτη ARISE,^[12] η οποία διεξήχθη και σε ερευνητικά κέντρα στην χώρα μας σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία, έδειξε μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα κατά 2,9 στην μηνιαία υποδόρια χορήγηση 70 mg erenumab σε σχέση με 1,8 στο εικονικό φάρμακο (placebo). Στην μελέτη STRIVE^[13] επίσης σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία, τα 70 και τα 140 mg erenumab (μηνιαίως για 6 μήνες) μείωσαν κατά 3,2 και 3,7 ημέρες αντίστοιχα τις ημέρες ημικρανίας σε σχέση με 1,8 ημέρες στο εικονικό φάρμακο. Ο αριθμός των ημερών ημικρανίας/μήνα στη βασική εκτίμηση ήταν 8,3.

Η μελέτη HALO^[14] σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία έδειξε μείωση κατά 3,7 ημέρες ημικρανίας τον μήνα στις 12 εβδομάδες όταν χορηγήθηκε η δόση των 225 mg fremanezumab μηνιαία υποδορίως και μείωση κατά 3,4 ημέρες ημικρανίας τον μήνα όταν χορηγούνταν η δόση των 625 mg fremanezumab ανά τρίμηνο. Η αντίστοιχη μείωση στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα με το εικονικό φάρμακο ήταν 2,2 στις 12

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του CGRP ή του υποδοχέα του.

Εμπορική ονομασία	Aimovig™	Ajovy™	Emgality™	Vyepti™
INN ή code name	AMG334/ erenumab	TEV-48125/ fremanezumab	LY2951742/ galcanezumab	ALD403/ eptinezumab
Εταιρεία	Amgen/ Novartis	TEVA	Eli Lilly & Co	Lundbeck
Molecular format	Human IgG2	Humanized IgG2	Humanized IgG4	Humanized IgG1
Στόχος	CGRP Receptor	CGRP	CGRP	CGRP
Χορήγηση	SC	SC	SC	IV
Δοσολογικό σχήμα	70 ή 140mg SC ανά 28 ημέρες	225mg SC ανά μήνα ή 3 x 225mg SC ανά 3 μήνες	120mg SC ανά μήνα (240mg αρχική δόση)	100 ή 300mg IV κάθε 12 εβδομάδες
Ένδειξη σε ΕΕ και Ελλάδα (κοινή και για τα 4)	Ενδείκνυται για την προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες που έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα			
Χρόνος λήψης ένδειξης	7/2018	2/2019	11/2018	1/2022
Ημερομηνία κυκλοφορίας Ελλάδα	Από 2/2019	Από 7/2020	Από 6/2021	Από 7/2024
Θετική λίστα ΕΟΠΥΥ	Από 2/2022	Από 7/2021	Από 10/2022	Από 8/2024

εβδομάδες.

Η μελέτη EVOLVE-2^[15] σε ασθενείς με επεισοδική ημικρανία έδειξε μείωση κατά 4,3 και 4,2 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα για τα 120 και 240 mg υποδορίως galcanezumab αντίστοιχα, σε σχέση με 2,3 ημέρες ανά μήνα για το εικονικό φάρμακο. Στην μελέτη REGAIN,^[16] σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία οι αντίστοιχες μηνιαίες ημέρες μείωσης της ημικρανίας ήταν 4,8 για τα 120 mg και 4,6 για τα 240 mg, ενώ η μηνιαία μείωση για το εικονικό φάρμακο ήταν 2,7.

Η ενδοφλέβια χορήγηση eptinezumab μείωσε τις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα από τις 8,5 στη βασική εκτίμηση, κατά 3,9 στις 12 εβδομάδες για τη δόση των 300 mg, κατά 3,9 ημέρες/μήνα για τη δόση των 100 mg και κατά 4,0 ημέρες/μήνα για τη δόση των 30 mg, έναντι μείωσης 3,2 ημέρες/μήνα που επετεύχθη με το εικονικό φάρμακο.^[17]

Στις κλινικές μελέτες των mAbs, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) ήταν ως επί το πλείστο ήπιες μέχρι μέτριας σοβαρότητας, με παρόμοια ποσοστά εμφάνισης μεταξύ της ενεργής ομάδας και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή των mAbs αναφέρθηκαν σε χαμηλά ποσοστά (1-4%) και αφορούσαν κυρίως δυσκοιλιότητα και δυσανεξία στην κόπωση, ενώ υπήρχαν παρόμοια ποσοστά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα >2% ήταν ροιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού, ναυτία, ιγμορίτιδα, φαρυγγίτιδα, ουρολοιμώξη, αρθραλγίες, μυϊκοί σπασμοί, και ζάλη. Δεν διαπιστώθηκε

ηπατοτοξικότητα, αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή αυξημένος κίνδυνος για οποιοδήποτε καρδιαγγειακό συμβάν. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ρητά ότι τα mAbs που χρησιμοποιούνται στην ημικρανία δεν έχουν ως στόχο το ανοσοποιητικό σύστημα. Σε αυτό διαφέρουν ριζικά από τα mAbs που χρησιμοποιούνται σε άλλες παθήσεις στην νευρολογία, όπως την πολλαπλή σκλήρυνση. Στοιχεία από τις κλινικές μελέτες έδειξαν την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε μικρό ποσοστό, από 0 μέχρι 3,1% και δε θεωρείται αναγκαίο στην κλινική πράξη η αναζήτηση τους.^[12-17]

Οι μετεγκριτικές μελέτες, καθώς και οι μελέτες πραγματικού κόσμου, όχι απλώς επιβεβαίωσαν τα δεδομένα των εγκριτικών μελετών σε θέματα ασφαλείας, αλλά παρέιχαν μια εικόνα για την αποτελεσματικότητα πολύ πιο εντυπωσιακή, καθώς η καταγραφή ποσοστών μείωσης της συχνότητας της ημικρανίας από 50-70% είναι κοινός τόπος, ενώ ακόμη υψηλότερα ποσοστά (80-100% ύφεση) παρατηρούνται συχνά. Αυτοί, οι εντυπωσιακοί ομολογουμένως αριθμοί, επιβεβαιώνονται από την συνήθη εμπειρία στην κλινική πράξη των περισσότερων νευρολόγων που χρησιμοποιούν αυτές τις θεραπείες. Οι μελέτες σε συνθήκες πραγματικής ζωής διεθνώς αλληλά και σε Ελληνικό πληθυσμό, εμφάνισαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ανταπόκρισης. Οι πληθυσμοί αυτοί περιελάμβαναν ασθενείς με επεισοδική ή χρόνια ημικρανία,^[18] αποτυχία σε πολλαπλές προληπτικές αγωγές ή παρουσία επιπλέον συννοσηροτήτων όπως αγχώδη και/ή μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.^[19]

Εκτός από τη συχνότητα των ημερών με ημικρανία ανά μήνα, σημαντική βελτίωση φάνηκε να υπάρχει σε κλίμακες βαρύτητας της προκαλούμενης αναπηρίας καθώς και σε κλίμακες αξιολόγησης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επιπλέον οι μελέτες πραγματικού κόσμου δεν ανέδειξαν κάποια νέα ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια χρήσης των mAbs και η συντριπτική πλειοψηφία αυτών ήταν ήπιες και εύκολα αντιμετωπίσιμες ακόμη και σε ασθενείς με παθήσεις που είχαν αποκλειστεί από τις κλινικές μελέτες.^[20]

ΜΙΚΡΑ ΜΟΡΙΑ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ CGRP ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ Η ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

Το πρώτο μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP που ολοκλήρωσε το κλινικό πρόγραμμα και έχει άδεια κυκλοφορίας είναι το rimegepant, που κυκλοφορεί στην ΕΕ με το εμπορικό όνομα Vydura™. Αν και κυκλοφόρησε εμπορικά στην Ελλάδα τον Ιανουάριο του 2023, αναμένεται η εισαγωγή του στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ και η δυνατότητα συνταγογράφησης του. Η μελέτη 301^[21] για την οξεία θεραπεία της ημικρανίας με ή χωρίς αύρα έδειξε στις 2 ώρες επίτευξη ελευθερίας από την κεφαλαλγία σε ποσοστό 21,2% και ελευθερία από το πιο ενοχλητικό σύμπτωμα (φωτοφοβία/ναυτία/ηχοφοβία) σε ποσοστό 35,1% των ασθενών που έλαβαν από του στόματος εφάπαξ δόση rimegepant 75mg (στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά σε σύγκριση με 10,9% και 26,8% αντίστοιχα για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η μελέτη 305^[22] για την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας σε ασθενείς με ιστορικό 4-18 κρίσεων το μήνα, έδειξε μείωση στον μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας ανά μήνα (ΗΗΜ) κατά 4,3 ημέρες στις εβδομάδες 9-12 με χορήγηση μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα από του στόματος rimegepant 75mg (στατιστικά σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο που πέτυχε 3,5 ημέρες μείωση). Επίσης σε ποσοστό 49,1% επιτεύχθηκε με το rimegepant μείωση $\geq 50\%$ στις ΗΗΜ έναντι 41,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Όπως και με τα μονοκλωνικά αντισώματα, έτσι και με τα gepants, τα στοιχεία από μελέτες πραγματικού κόσμου δείχνουν σαφώς καλύτερα αποτελέσματα από τις εγκριτικές μελέτες. Στη μοναδική, ως τώρα, δημοσίευση από την Ελλάδα,^[23] συνολικά 54 ασθενείς (32 με επεισοδιακή και 22 με χρόνια ημικρανία) έλαβαν rimegepant 75 mg τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια μιας μόνο κρίσης ημικρανίας (συνολικά, 140 δόσεις). Η πλήρης απαλλογή από τον πόνο στις 2 ώρες επιτεύχθηκε σε 45/140 (32,1%) των δόσεων.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της πρώτης δόσης rimegepant (n = 54), παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στην ένταση του πονοκεφάλου μεταξύ των μέσων βαθμολογιών VAS πριν και 2 ώρες μετά τη θεραπεία (-4,8 \pm 2,8 μέσος όρος, p < 0,001). Ομοίως,

οι ίδιες μέσες μειώσεις στις μέσες βαθμολογίες VAS παρατηρήθηκαν όταν αναλύθηκε η απόκριση 2 ωρών και στις 140 δόσεις (-5 \pm 2,8, p < 0,001). Η απαλλογή από MBS (Most Bothersome Symptom, Πιο Ενοχλητικό Σύμπτωμα, το οποίο μπορεί να διαφέρει σε κάθε ασθενή, αλλά συνήθως είναι η φωτοφοβία ή η ναυτία) στις 2 ώρες μετά τη δόση επιτεύχθηκε για φωτοφοβία στο 43%, για φωνοφοβία στο 53% και για ναυτία στο 57%. Η δυνατότητα πλήρους επιστροφής στις καθημερινές δραστηριότητες 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης επιτεύχθηκε σε 83/140 περιπτώσεις (59%). Καταγράφηκαν μόνο ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες σε 24/140 δόσεις.

Το atogepant είναι ένα μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP και είναι εγκεκριμένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση για χρήση στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής και χρόνιας ημικρανίας. Κυκλοφορεί στην Ελλάδα με το εμπορικό όνομα Aquirpta™. Η μελέτη ADVANCE^[24] σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία έδειξε μείωση κατά 3,7 και 4,2 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα για τις δόσεις 10 mg και 60 mg atogepant αντίστοιχα, στις 12 εβδομάδες. Η αντίστοιχη μείωση στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα με το εικονικό φάρμακο ήταν 2,5 ημέρες στις 12 εβδομάδες. Στην μελέτη PROGRESS^[25] σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία οι ημέρες μείωσης της ημικρανίας ήταν 6,9 για τα 60 mg atogepant ημερησίως. Η αντίστοιχη μείωση στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα με το εικονικό φάρμακο ήταν 5,1 στις 12 εβδομάδες. Συνοπτικά, τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο μικρών μορίων που στοχεύουν τον υποδοχέα του CGRP περιγράφονται στον **Πίνακα 2**.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ GERANTS, ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ CGRP/CGRP R ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά CGRP/CGRP_r, με εμπορική ονομασία Aimovig™, Ajovy™, Emgality™ και Vyapti™ βρίσκονται στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ, και έτσι συνταγογραφούνται και αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ, όταν πληρούνται συγκεκριμένες προϋποθέσεις, μετά από έγκριση μέσω της διαδικασίας του ΣΗΠ. Όσον αφορά στα gepants Vydura™ και Aquirpta™, αναμένεται επί του παρόντος (Φεβρουάριος 2026) να εισαχθεί το Vydura™ στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ ενώ το Aquirpta™ περιλαμβάνεται στη θετική λίστα. Η ένδειξη με την οποία τα μονοκλωνικά αντισώματα Aimovig™, Ajovy™, Emgality™ και Vyapti™ και το gepant Aquirpta™ κυκλοφορούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση, αναφέρει πως μπορούν να χορηγηθούν για την πρόληψη της ημικρανίας σε ασθενείς με τουλάχιστον 4 μέρες με ημικρανία το μήνα,^[1-4,6] ενώ του Vydura™ αναφέρει πως μπορεί να χορηγηθεί για την πρόληψη της επεισοδιακής ημικρανίας σε ασθενείς με τουλάχιστον 4 μέρες με ημι-

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μικρών μορίων με στόχο τον υποδοχέα του CGRP.

Εμπορική ονομασία	Vydura™	Aquipta™
INN ή code name	BHV3000/ rimegepant	AGN-241689/ atogepant
Εταιρεία	Pfizer/Biohaven	AbbVie
Molecular format	Μικρό μόριο	Μικρό μόριο
Στόχος	CGRP Receptor	CGRP Receptor
Χορήγηση	Από του στόματος	Από του στόματος
Δοσολογικό σχήμα	Θεραπεία της ημικρανικής κρίσης: 75mg από του στόματος, ανάλογα με τις ανάγκες, μία φορά την ημέρα (οξεία θεραπεία) Προληπτική θεραπεία: 75mg από του στόματος κάθε δεύτερη ημέρα	60 mg μία φορά την ημέρα (σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή του OATP, 10 mg μία φορά την ημέρα)
Ένδειξη	Ενδείκνυται για χρήση: <ul style="list-style-type: none"> • στην οξεία θεραπεία της ημικρανίας με ή χωρίς αύρα, σε ενήλικες • στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας σε ενήλικες που έχουν τουλάχιστον 4 κρίσεις ημικρανίας ανά μήνα. 	Ενδείκνυται για την προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες που έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα
Ημερομηνία κυκλοφορίας στην Ελλάδα	01/2023	11/2025
Θετική λίστα ΕΟΠΥΥ	Όχι	2/2026

κρανία το μήνα, δηλαδή σε ασθενείς με 4-14 ημέρες το μήνα.^[5] Η άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας είναι πως η χρήση των φαρμάκων αυτών πρέπει να πραγματοποιείται με τους ακόλουθους γενικούς κανόνες.

Καταρχάς, η έναρξη, παρακολούθηση και διακοπή θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα κατά CGRP/ CGRP_r ή gepants πρέπει να γίνεται αποκλειστικά από νευρολόγο. Σε περίπτωση παρακολούθησης ασθενών σε άλλα μη-ειδικά ιατρεία, όπως για παράδειγμα ιατρεία πόνου, κρίνουμε απαραίτητο πως για τη χρήση αυτών των θεραπειών πρέπει στην κλινική ομάδα να συμμετέχει νευρολόγος. Αναλόγως με τη μηνιαία συχνότητα της ημικρανίας (μέρες ανά μήνα), βάσει ημερολογίου κεφαλαλγίας που πρέπει να τηρείται για τουλάχιστον 3 μήνες προ της έναρξης θεραπείας, και αφού γίνει η βέλτιστη προσπάθεια για την αντιμετώπιση των κρίσεων με την καλύτερη δυνατή φαρμακευτική αγωγή αλληλά και τις απαραίτητες αλλαγές στον τρόπο ζωής (πρόσληψη επαρκούς ποσότητας ύδατος, τακτικά γεύματα, άσκηση, επαρκής ύπνος), αν ο θεράπων το κρίνει απαραίτητο, τότε προτείνεται η έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα να γίνεται ως εξής:

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ Η GERANTS ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

A. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει τεκμηρίωση ότι θα ωφεληθούν ασθενείς με 1-3 ημέρες ημικρανίας τον μήνα.

B. Σε ασθενείς με ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα 4-7 ημέρες με ημικρανία το μήνα (χαμηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία) και εφόσον ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι απαιτείται προφυλακτική θεραπεία, έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το μόριο ή τον υποδοχέα του CGRP ή gepant προτείνεται να γίνει όταν ο ασθενής έχει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία από τις ημικρανίες του. Για την αξιολόγηση της αναπηρίας που προκαλεί η ημικρανία, προτείνεται η χρήση κλιμάκων όπως η HIT-6 ή η MIDAS, η οποία είναι σταθμισμένη και στα ελληνικά.^[26] Μέτρια αναπηρία είναι αυτή που καταγράφεται με βαθμολογία στην κλίμακα MIDAS >11 ή στην κλίμακα HIT-6 >50.

Η έναρξη προφυλακτικής θεραπείας στους παραπάνω ασθενείς μπορεί να γίνει, σύμφωνα με την επιλογή του θεράποντα και μετά από συζήτηση και ενημέρωση του ασθενούς, είτε με τις διαθέσιμες εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες παλαιότερης γενιάς (τοπιραμάτη, προπρανολόλη), είτε με μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CGRP/CGRP_r, είτε με gepant, καθώς και τα

μονοκλωνικά αντισώματα και τα gerants στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη προληπτική αγωγή.

Σε περίπτωση που ο ασθενής ήδη λαμβάνει μια προληπτική αγωγή, αν θεωρηθεί πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα, εφόσον πληρούνται τα προτεινόμενα κριτήρια, να γίνει έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα ή gerant. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί παράλληλα με την έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος ή του gerant, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της από του στόματος λαμβανόμενης αγωγής.

Να σημειωθεί πως για γίνει αίτημα για έγκριση θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα ή με atogepant μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, απαιτείται συχνότητα τουλάχιστον 8 ημερών με ημικρανία το μήνα, και ως εκ τούτου, επί του παρόντος δεν είναι δυνατόν να γίνει δεκτό αίτημα για αυτή την κατηγορία ασθενών, ενώ το rimegepant δεν έχει επί του παρόντος εισαχθεί στη θετική λίστα.

Γ. Σε ασθενείς με ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα 8-14 ημέρες με ημικρανία το μήνα (υψηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία) δεν απαιτείται η πιστοποίηση βαθμού αναπηρίας μέσω κλιμάκων, με δεδομένο πως με αυτή τη συχνότητα κρίσεων ημικρανίας η πιθανότητα των ασθενών θα παρουσιάζει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία στις κλίμακες HIT-6 και MIDAS.

Η έναρξη προληπτικής θεραπείας στους παραπάνω ασθενείς μπορεί να γίνει είτε με τις διαθέσιμες εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες παλαιότερης γενιάς (τοπιραμάτη, προπρανολόλη), είτε με μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CGRP/CGRP_r, είτε με gerant, καθώς και τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα gerants στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη προληπτική αγωγή.

Σε περίπτωση που ο ασθενής ήδη λαμβάνει μια προληπτική αγωγή, αν θεωρηθεί πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα, εφόσον πληρούνται τα προτεινόμενα κριτήρια, να γίνει έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα ή gerant. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί παράλληλα με την έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος ή του gerant, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της από του στόματος λαμβανόμενης αγωγής.

Να σημειωθεί πως σε αυτή την κατηγορία ασθενών, σε περίπτωση αιτήματος για έγκριση θεραπείας

με μονοκλωνικό αντίσωμα ή atogepant μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, απαιτείται η αποτυχία ή αντένδειξη στη χρήση όλων των διαθέσιμων εγκεκριμένων θεραπειών παλαιότερης γενιάς (τοπιραμάτη, προπρανολόλη) και επισύναψη ημερολογίου ή κλιμάκων που να πιστοποιούν την αναπηρία, όπως η HIT-6 ή και η MIDAS. Επίσης, το rimegepant δεν έχει επί του παρόντος εισαχθεί στη θετική λίστα και έτσι δεν είναι δυνατόν να γίνει αίτημα για έγκριση θεραπείας μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, παρά μόνο στην κατηγορία «Φάρμακα εκτός Θετικού Καταλόγου».

Δ. Σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία δεν απαιτείται χρήση κλιμάκων. Η έναρξη προληπτικής θεραπείας στους παραπάνω ασθενείς μπορεί να γίνει είτε με τις διαθέσιμες εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες παλαιότερης γενιάς (τοπιραμάτη, προπρανολόλη), να ληφθεί υπόψη όμως πως μόνο η τοπιραμάτη διαθέτει σημαντική βιβλιογραφική τεκμηρίωση για τη δράση της στη χρόνια ημικρανία), ή με βοτουλινική τοξίνη τύπου A, ή με μονοκλωνικό αντίσωμα κατά CGRP, ή με gerant (μόνο το atogepant έχει ένδειξη σε αυτή την ομάδα ασθενών). Τόσο τα μονοκλωνικά αντισώματα, όσο και το atogepant, στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς εμπειρία προληπτικής αγωγής, όπως άλλωστε και η βοτουλινική τοξίνη τύπου A.

Ε. Σε ασθενείς με ημικρανία με περισσότερες από 4 ημέρες ανά μήνα που φέρουν συνυπάρχουσα ψυχιατρική συννοσηρότητα (μείζονα κατάθλιψη ή/και αγχώδη διαταραχή) προτείνεται η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του CGRP/CGRP_r τα οποία έχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μειώνουν την συχνότητα των κρίσεων ημικρανίας αλλά και τη βαρύτητα της συνυπάρχουσας ψυχιατρικής πάθησης βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών.^[27,28]

Σε περίπτωση που ο ασθενής ήδη λαμβάνει μια προληπτική αγωγή, αν θεωρηθεί πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα να γίνει έναρξη θεραπείας. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί, να γίνει η έναρξη μονοκλωνικού αντισώματος ή atogepant, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της. Αντίστοιχη πρέπει να είναι και η προσέγγιση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη τύπου A. Επί πλήρους αποτυχίας (μετά από 3 εγχύσεις σύμφωνα με το πρωτόκολλο PREEMT), η αγωγή με την βοτουλινική τοξίνη τύπου A διακόπεται και γίνεται έναρξη με μονοκλωνικά αντισώματα ή atogepant. Επί μερικής αποτυχίας, θα μπορούσε να αξιολογηθεί η συνέχιση της θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη τύπου A και η εκ

παραλλήλου έναρξη αγωγής με μονοκλωνικά αντισώματα. Γενικότερα, το πιθανό όφελος της συγχορήγησης στη χρόνια ημικρανία, θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη συνεργική δράση της βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α (που δρα στις εξωκράνιες αμύγδαλες C αισθητικές ίνες αναστέλλοντας την έκκριση και του CGRP) με τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το ίδιο το CGRP ή τον υποδοχέα του (όπως στον υποδοχέα στοχεύει και το atogepant). Ειδικά για την φρεμανεζουμάμπη έχει δειχθεί ότι αποτρέπει την ενεργοποίηση των Αδ αισθητικών ινών, αλλά όχι των C ινών.^[29] Η άποψη της συγχορήγησης βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α και μονοκλωνικών αντισωμάτων ή gerants που στοχεύουν το CGRP υποστηρίζεται από τη διεθνή^[30] και ελληνική^[31] βιβλιογραφία και από το updated consensus της American Headache Society,^[32] αλλά δεν είναι -επί του παρόντος- αποδεκτή από τον ΕΟΠΥΥ.

Να σημειωθεί πως σε αυτή την κατηγορία ασθενών, σε περίπτωση αιτήματος για έγκριση θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα ή atogepant μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, απαιτείται η αποτυχία ή αντένδειξη στη χρήση όλων των διαθέσιμων εγκεκριμένων θεραπειών παλαιότερης γενιάς (τοπιραμάτη, προπρανολόλη), η αποτυχία σε 3 κύκλους θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη τύπου Α

ή η αντένδειξη στη χρήση της, καθώς και επισύναψη ημερολογίου ή/και κλιμάκων που να πιστοποιούν την αναπηρία, όπως η HIT-6 ή και η MIDAS. Επίσης, το rimegepant δεν έχει εισαχθεί στη θετική λίστα και έτσι δεν είναι δυνατόν να γίνει αίτημα για έγκριση θεραπείας μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, παρά μόνο στην κατηγορία «Φάρμακα εκτός Θετικού Καταλόγου».

Οι συστάσεις του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, καθώς και οι απαιτήσεις/προϋποθέσεις του ΕΟΠΥΥ περιλαμβάνονται συνοπτικά στον **Πίνακα 3**.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα, σημαντικός αριθμός ασθενών που υποβάλλεται σε προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα κατά της ημικρανίας, θα δει σημαντική βελτίωση από τον πρώτο μήνα θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχουν

Πίνακας 3. Συνοπτικές συστάσεις Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας για την έναρξη χρήση mAbs έναντι CGRP/CGRP_R ή gerants στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας.

Ημέρες με ημικρανία το μήνα	Σύσταση για χρήση, βάσει επίσημης ένδειξης και βιβλιογραφίας και εφόσον απαιτείται προληπτική θεραπεία στον ασθενή	Απαιτήσεις ΕΟΠΥΥ στο ΣΗΠ
1-3	Δεν προτείνεται	Δεν εγκρίνεται, καθώς απαιτούνται τουλάχιστον 8 ημέρες το μήνα
4-7	Τα mAbs και τα gerants ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και η τοπιραμάτη και η προπρανολόλη. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση. Η χρήση τους προτείνεται εάν υπάρχει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία στις κλίμακες αναπηρίας.	Δεν εγκρίνεται, καθώς απαιτούνται τουλάχιστον 8 ημέρες το μήνα
8-14	Τα mAbs και τα gerants ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και η τοπιραμάτη και η προπρανολόλη. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση	Αποτυχία ή αντένδειξη όλων της εγκεκριμένων θεραπειών πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη), πριν γίνει αίτημα για μονοκλωνικό αντίσωμα ή atogepant.
Χρόνια Ημικρανία	Τα mAbs και το atogepant ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και βοτουλινική τοξίνη τύπου Α, η τοπιραμάτη και η προπρανολόλη*. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση	Αποτυχία ή αντένδειξη όλων της εγκεκριμένων θεραπειών πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη) και αποτυχία τριών κύκλων βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α (ή αντένδειξη σε αυτή), πριν γίνει αίτημα για μονοκλωνικό αντίσωμα ή atogepant.

ΣΗΠ: Σύστημα Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ

* η προπρανολόλη είναι εγκεκριμένη στη χρόνια ημικρανία, αλλά με χαμηλότερο επίπεδο τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητας της. Επιπλέον η φλουναριζίνη δεν είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμη.

ασθενείς που η αρχική τους ανταπόκριση γίνεται αργότερα, ίσως και μετά από αρκετούς μήνες θεραπείας.^[33] Εφόσον κάποιος ασθενής ξεκινήσει προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, η αρχική αξιολόγηση αποτελεσματικότητας της πορείας του θα πρέπει να γίνει μετά 3 ή 6 μήνες θεραπείας, κατά την κρίση του θεράποντα. Σε περιπτώσεις με βεβαρυσμένο ιστορικό και πολλαπλές αποτυχημένες προληπτικές αγωγές, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας με μονοκλωνικά αντισώματα προτείνεται να γίνει σε διάστημα 6 μηνών από την έναρξη.

Όπως συμβαίνει και με τις από του στόματος προληπτικές θεραπείες, επιτυχημένη θεωρείται μια θεραπεία που έχει μειώσει τη συχνότητα (ημέρες με ημικρανία/μήνα) τουλάχιστον κατά 50%, ενώ η παλαιότερη άποψη πως και 30% μείωση μπορεί να θεωρηθεί ως σημαντική, ειδικά σε περιπτώσεις χρόνιας ημικρανίας, απορρίπτεται πλέον, ειδικά μετά από την εκπεφρασμένη άποψη των ίδιων των ασθενών πάνω στο θέμα,^[34] όταν και ξεκάθαρα δηλώθηκε πως μείωση της τάξης του 30% δεν μπορεί, κατά τους ίδιους τους ασθενείς, να θεωρείται κριτήριο θετικής αποτελεσματικότητας. Άλλα κριτήρια εκτίμησης της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας είναι η βαθμολογία στις κλίμακες MIDAS και HIT-6. Επιτυχημένη θεωρείται μια θεραπεία αν η βαθμολογία στην κλίμακα MIDAS μειώνεται σημαντικά, για παράδειγμα κατά τουλάχιστον 5 βαθμούς για αρχικές βαθμολογίες ως 20 ή κατά 30% ή περισσότερο για αρχικές βαθμολογίες μεγαλύτερες του 20. Στην κλίμακα HIT-6 μείωση της αρχικής βαθμολογίας κατά τουλάχιστον 5 βαθμούς συνιστά θετική ανταπόκριση.

Σημαντικό είναι και το χρονικό διάστημα για το οποίο πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία. Αυτή η απόφαση πρέπει πάντα να λαμβάνεται έχοντας υπόψη στοιχεία ασφάλειας, αποτελεσματικότητας, αλλά και την χρόνια και υποτροπιάζουσα φύση της νόσου. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν επιδείξει εξαιρετικό προφίλ βραχυπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και ασφαλείας στις σχετικά μικρές διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες, με διάρκεια 3 ή 6 μηνών στην διπλά-τυφλή φάση, αλλά και σε διάστημα ως και 5 ετών, στην ανοικτή φάση επέκτασης.^[12-15,36] Επιπροσθέτως, τα ως τώρα μακροχρόνια στοιχεία συνηγορούν για επιβεβαίωση αυτού του προφίλ, τόσο για την ασφάλεια, όσο και για την αποτελεσματικότητα. Για το erenumab, του οποίου το κλινικό πρόγραμμα προηγήθηκε χρονικά, υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία ανοικτής επέκτασης ως και πενταετούς χορήγησης.^[36] Επίσης, με δεδομένο πως η ημικρανία είναι μια χρόνια νόσος, η οποία μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις στην κλινική της πορεία, υπάρχουν περιπτώσεις που μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να απαιτείται. Πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία καταδεικνύουν πως μετά την υποχρεωτική, σύμφωνα με τον ΕΟΠΥΥ, τουλάχιστον τρίμηνη διακοπή σε ασθενείς που συμπλήρωσαν 2 έτη θεραπείας, οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπιάζουν, ενώ πολλοί δεν φτάνουν στο ίδιο καλό αποτέλεσμα

μετά την επανέναρξη.^[37] Αντίστοιχα στοιχεία υπάρχουν δημοσιευμένα και από άλλες ευρωπαϊκές χώρες.^[38] Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες και μελέτες πραγματικού κόσμου, **δεν απαιτείται συστηματική εργαστηριακή παρακολούθηση** κατά τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του CGRP/CGRP. Δεν έχει τεκμηριωθεί ανάγκη για περιοδικό έλεγχο ηπατικών ενζύμων, νεφρικής λειτουργίας ή αιματολογικών παραμέτρων, εκτός εάν συντρέχουν ειδικοί κλινικοί λόγοι. Για τα gerants, αν και το προφίλ ασφάλειας είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικό, σε ασθενείς με γνωστή ηπατική νόσο ή συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 συνιστάται εξατομικευμένη κλινική κρίση ως προς την ανάγκη βιοχημικού ελέγχου.

Με βάση τα παραπάνω και με κριτήριο πάντα το όφελος του ασθενούς, η άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας είναι πως σε περιπτώσεις επιτυχημένης θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, για την απόφαση της διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το εξατομικευμένο ιστορικό του ασθενούς. Σε περίπτωση που ο θεράπων ιατρός κρίνει πως η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί, δεν θα πρέπει να γίνεται διακοπή. Η προσέγγιση αυτή έρχεται σε αντίθεση με την άποψη του ΕΟΠΥΥ για υποχρεωτική διακοπή σε όλους τους ασθενείς, όταν συμπληρωθούν 2 έτη θεραπείας, η οποία ως μη στηριζόμενη σε επιστημονικά δεδομένα, συστήνεται να αναθεωρηθεί. Βλέπε **Πίνακας 4**.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CGRP/CGRP και τα gerants δεν συνιστώνται κατά την κύηση, λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων ασφάλειας σε εγκύους.^[1-6] Αν και τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μεγάλα μόρια και η διαπληκουντιακή μεταφορά τους στο πρώτο τρίμηνο είναι περιορισμένη, η ενεργός μεταφορά IgG αυξάνεται σημαντικά στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο.

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας συνιστάται:

- συζήτηση σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό πριν την έναρξη θεραπείας,
- αποφυγή έναρξης θεραπείας κατά την κύηση,
- διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση επιβεβαιωμένης κύησης, κατόπιν εξατομικευμένης εκτίμησης κινδύνου-οφέλους.

Για τα gerants, λόγω περιορισμένων δεδομένων, επίσης δεν συνιστάται η χρήση κατά την κύηση ή τη γαλουχία.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ

Με βάση κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η

Πίνακας 4. Συνοπτικές συστάσεις Κλάδου Κεφαλαλγίας ENE για την αξιολόγηση θεραπείας με mAbs έναντι CGRP/ CGRPr ή gerants στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας και την αξιολόγηση διακοπής τέτοιας θεραπείας.

Ημέρες με ημικρανία το μήνα όταν έγινε η έναρξη της θεραπείας	Χρόνος αρχικής αποτελεσματικότητας	Κριτήρια αξιολόγησης αποτελεσματικότητας	Χρόνος δοκιμαστικής διακοπής και επαναξιολόγησης
4-7	3-6 μήνες	Ημέρες με ημικρανία το μήνα: Μείωση >50% Κλίμακες Αρχικό σκορ MIDAS 11-20: μείωση >5 βαθμούς Αρχικό σκορ MIDAS >20: μείωση >30% HIT-6: μείωση > 5 βαθμούς	Κατά τη κρίση του θεράποντα και μόνο (Ο ΕΟΠΥΥ, επί του παρόντος, απαιτεί υποχρεωτική διακοπή στους 24 μήνες).
8-14	3-6 μήνες	Ημέρες με ημικρανία το μήνα: Μείωση >50% Κλίμακες Αρχικό σκορ MIDAS 11-20: μείωση >5 βαθμούς Αρχικό σκορ MIDAS >20: μείωση >30% HIT-6: μείωση > 5 βαθμούς	
Χρόνια Ημικρανία	3-6 μήνες	Ημέρες με ημικρανία το μήνα: Μείωση >50% Κλίμακες Αρχικό σκορ MIDAS 11-20: μείωση >5 βαθμούς Αρχικό σκορ MIDAS >20: μείωση >30% HIT-6: μείωση > 5 βαθμούς	

ενδοφλέβια χορήγηση CGRP μπορεί να πυροδοτήσει κρίση αθροιστικής κεφαλαλγίας στην συντριπτική πλειοψηφία ασθενών με αθροιστική κεφαλαλγία σε ενεργή φάση,^[39] σχεδιάστηκαν κλινικές μελέτες με αντί-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα ως προφυλακτική θεραπεία. Το galcanezumab δοκιμάστηκε από τους Goadsby et al.^[40] σε μια τυχαίοποιημένη συγκριτική με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 106 ασθενείς με επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία. Παρότι η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω χαμηλού ρυθμού ένταξης ασθενών, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην εβδομαδιαία συχνότητα των κρίσεων μετά τη χορήγηση μόνο μιας δόσης 300 mg galcanezumab (μείον 8,7 κρίσεις), συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μείον 5,2 κρίσεις) για συνολικό διάστημα 3 εβδομάδων. Το galcanezumab είχε παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το εικονικό φάρμακο, πέραν από το άλγος στην περιοχή της χορήγησης που αναφέρθηκε από 8% των ασθενών που το έλαβαν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων στηριζόμενος σε αυτή τη μελέτη, θεωρεί ότι δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ξεκάθαρα ότι το galcanezumab μείωσε την συχνότητα των κρίσεων στην επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία και δεν πρόσθεσε την ένδειξη αυτή στην άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου στην ΕΕ.^[41]

Μια πολυκεντρική διπλά τυφλή συγκριτική με εικονικό φάρμακο μελέτη από τους Dodick et al.^[42] σε 237 ασθενείς με χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία δεν κατάφερε να επιτύχει τον πρωταρχικό της στόχο που καθορίστηκε ως η σημαντική μείωση της εβδομαδιαίας συχνότητας των κρίσεων σε ασθενείς που έλαβαν 300 mg galcanezumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Δυο πολυκεντρικές διπλά τυφλές συγκριτικές με εικονικό φάρμακο μελέτες με τη χρήση fremanezumab, η μια σε χρόνια^[43] και η άλλη σε επεισοδιακή^[44] αθροιστική κεφαλαλγία τερματίστηκαν πρόωρα λόγω ματαιότητας (futility) ολοκλήρωσης τους, χωρίς να υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα. Με βάση τα παραπάνω, τα υπάρχοντα στοιχεία συνηγορούν υπέρ μιας μάλιστα μέτριας αποτελεσματικότητας των αντί-CGRP μονοκλωνικών αντισωμάτων ως προφυλακτική θεραπεία για την επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία, αλλά όχι για τη χρόνια μορφή της.^[45] Παρόλο αυτά, η χορήγηση galcanezumab θα μπορούσε ίσως να δοκιμασθεί ως προφυλακτική αγωγή για την επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία, σε ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις, μέσα από αίτημα στο ΣΗΠ ως θεραπεία εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων, μέχρι περισσότερα δεδομένα να είναι διαθέσιμα. Αξίζει

να προστεθεί πως σε μελέτες πραγματικού κόσμου, τα αποτελέσματα του galcanezumab είναι σαφώς πιο ενθαρρυντικά, τόσο σε χρόνια όσο και σε επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία.^[46]

ΣΥΝΟΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μια σειρά από καινοτόμες θεραπείες με στόχο το CGRP ή τον υποδοχέα του, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα Fremanezumab, Ertinezumab, Galganezumab, Erenumab και τα gerants Atogepant και Rimegepant, είναι διαθέσιμες στη χώρα μας. Για κάποιες από αυτές, υπάρχει η δυνατότητα συνταγογράφησης μέσω ΕΟΠΥΥ. Όπως σε κάθε νέα θεραπεία, η ενσωμάτωση στην κλινική πράξη είναι ουσιαστικής σημασίας για την παροχή της καλύτερης δυνατής φροντίδας σε όσους την χρειάζονται, λαμβάνοντας υπόψη καταρχάς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της κάθε θεραπείας, όπου και όλες οι νέες θεραπείες φαίνεται να υπερέχουν ξεκάθαρα έναντι των παλαιότερων θεραπειών, όπως της τοπιραμάτης, της προπρανολόλης και της φλουναριζίνης. Οι προαναφερθείσες συστάσεις εκφράζουν την εμπειριστατωμένη άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, μετά από αξιολόγηση των ως τώρα διαθέσιμων δεδομένων. Για τη δημιουργία τους, πέρα από τα δημοσιευμένα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν ληφθεί υπόψη και αντίστοιχες συστάσεις από τις ΗΠΑ και την ΕΕ,^[24,47-49] που δημιουργήθηκαν με αντίστοιχο τρόπο και αντίστοιχο σκεπτικό, προσαρμοσμένες στις συνθήκες της χώρας μας. Οι παρούσες συστάσεις θα πρέπει να επαναξιολογηθούν σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 3 έτη από την παρούσα αναθεώρηση τους.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

ΜΒ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, ΦΑΡΜΑΣΕΡΦ- Lilly Lundbeck, Orion Pharma, Pfizer και Teva. ΔΡ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, ΦΑΡΜΑΣΕΡΦ- Lilly Lundbeck, Orion Pharma, Pfizer και Teva, ΑΑ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, Lundbeck, Novartis και Teva. ΝΔ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Novartis και Teva. ΘΚ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες

Abbvie/Allergan, IPSEN, Lundbeck, Orion Pharma, Teva και Viatris. ΧΤ: έχει λάβει κατά την τελευταία διετία αμοιβές ή/και κάλυψη εξόδων μετακίνησης και διαμονής για συμμετοχή σε επιστημονικά συνέδρια, advisory boards και δορυφορικές ομιλίες από: Abbvie, Cross, Lundbeck, Teva. ΚΝ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie, Lundbeck, ΦΑΡΜΑΣΕΡΦ- Lilly, Novartis, Pfizer και Teva. ΑΚ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Lundbeck, Teva, Pfizer και AbbVie. ΓΒ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Amgen, Novartis, Teva, Lundbeck, Abbvie, Eisai, Pfizer. JR: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Teva, Abbvie. ΕΔ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, Lundbeck, ΦΑΡΜΑΣΕΡΦ-Lilly, Pfizer, Orion Pharma, Cross Pharmaceuticals, Tikun, ELPEN και Teva. Οι υπόλοιποι συγγραφείς δεν αναφέρουν κάποια σύγκρουση συμφερόντων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] EMA. Aimovig EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>. Accessed 13 Dec 2025.
- [2] EMA. Emgality EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>. Accessed 13 Dec 2025.
- [3] EMA. Ajovy EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>. Accessed 13 Dec 2025.
- [4] EMA. Vyepiti EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepiti>. Accessed 13 Dec 2025.
- [5] EMA. Vydura EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>. Accessed 13 Dec 2025.
- [6] EMA. Aquipta EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aquipta>. Accessed 13 Dec 2025.
- [7] Βικελής Μ, Δερμιτζάκης Ε, Αργυρίου Α, και συν. Άρθρο ομοφωνίας: η άποψη του κλάδου κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας για τη χρήση μονοκλωνικών

- αντισωμάτων και μικρών μορίων με στόχο το μονοπάτι του CGRP στη θεραπεία της ημικρανίας και της αθροιστικής κεφαλαλγίας στην κλινική πράξη. *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*. 2023;32:18–28.
- [8] Βικελής Μ, Δερμιτζάκης Ε, Σπίγγος Κ, και συν. Άρθρο συναίνεσης: Η άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας για την ενσωμάτωση των μονοκλωνικών αντισωμάτων για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην κλινική πράξη. *Νευρολογία*. 2019;28:11–6.
- [9] Δερμιτζάκης Ε. Ημικρανία και Calcitonin Peptide Family: Τι παραβλέπουμε εστιάζοντας μόνο στο CGRP και στον υποδοχέα του; *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*. 2022;31:18–21.
- [10] Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94:1099–142.
- [11] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies—successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338–50.
- [12] Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38:1026–37.
- [13] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2018;377:2123–32.
- [14] Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1999–2008.
- [15] Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442–54.
- [16] Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):e2211–e2221.
- [17] Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:1100–7.
- [18] Vaghi G, Corrado M, Pocora MM, et al. Real world effectiveness of anti-CGRP monoclonal antibodies over three consecutive one-year treatment cycles: an intention-to-treat analysis. *Cephalalgia*. 2025;45(8):3331024251353421. doi:10.1177/03331024251353421.
- [19] Cardona-Roca L, Seguí-Solanes C, Cano-Alonso M, et al. Impact of anti-CGRP monoclonal antibodies on treatment satisfaction and quality of life in patients with resistant migraine: a retrospective real-world study. *BMC Neurol*. 2025;25(1):418. doi:10.1186/s12883-025-04384-1.
- [20] Sanabria-Gago C, Lázaro IF, Heredia P, et al. SAFE-CGRP study: multicenter retrospective evaluation of the safety of CGRP pathway-targeting monoclonal antibodies in migraine with relevant comorbidities or conditions excluded from trials. *Front Neurol*. 2025;16:1703876. doi:10.3389/fneur.2025.1703876.
- [21] Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737–45.
- [22] Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51–60.
- [23] Dermitzakis EV, Rikos D, Vikelis M, et al. Real-world open-label experience with rimegepant for the acute treatment of migraine attacks: a multicenter pilot study. *Brain Sci*. 2024;14(12):1169.
- [24] Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2021;385:695–706.
- [25] Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine: results from the PROGRESS phase 3 trial. Presented at the American Headache Society Virtual Meeting, June 9–12, 2022.
- [26] Oikonomidi T, Vikelis M, et al. Reliability and validity of the Greek Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Pharmacoecon Open*. 2018;2(1):77–85.
- [27] Torres-Ferrús M, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Improvement of migraine depressive symptoms is not related to headache frequency: exploring the impact of anti-CGRP therapies. *Cephalalgia*. 2024;44(2):3331024231222923. doi:10.1177/03331024231222923.
- [28] Vikelis M, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, et al. Effects of fremanezumab on psychiatric comorbidities in difficult-to-treat patients with chronic migraine: post hoc analysis of a prospective, multicenter, real-world Greek registry. *J Clin Med*. 2023;12(13):4526.
- [29] Pellesi L, Do TP, Ashina H, et al. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache*. 2020;60(6):1056–65.

- [30] Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, et al. Pooled analysis of real-world evidence supports anti-CGRP mAbs and onabotulinumtoxinA combined trial in chronic migraine. *Toxins (Basel)*. 2022;14(8):529.
- [31] Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, Vikelis M. OnabotulinumtoxinA add-on to monoclonal anti-CGRP antibodies in treatment-refractory chronic migraine. *Toxins*. 2022;14(12):847.
- [32] Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61(7):1021–39.
- [33] Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Ultra-late response (>24 weeks) to anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a multicenter, prospective, observational study. *J Neurol*. 2024;271(5):2434–43.
- [34] Vikelis M, Rikos D, Argyriou AA, et al. Preferences and perceptions of 617 migraine patients on acute and preventive migraine treatment attributes and clinical trial endpoints. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(8):815–26.
- [35] Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019;39(3):445–58.
- [36] Ashina M, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1716–25.
- [37] Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, et al. Effects of pausing and re-initiating fremanezumab after continuous 24-month treatment for preventing difficult-to-treat migraine: prospective, multicenter, real-world data from the GRASP study group. *Eur J Neurol*. 2025;32(8):e70327.
- [38] Romero Del Rincón C, Gonzalez-Martinez A, Quintas S, et al. RE-START: exploring the effectiveness of anti-calcitonin gene-related peptide resumption after discontinuation in migraine. *Eur J Neurol*. 2024;31(4):e16203.
- [39] Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, et al. Effect of infusion of calcitonin gene-related peptide on cluster headache attacks: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:1187–97.
- [40] Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med*. 2019; 381:132–41.
- [41] EMA. Questions and answers on refusal to change marketing authorisation for Emgality (galcanezumab). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/questions-answers-refusal-change-marketing-authorisation-emgality-galcanezumab_en.pdf. Accessed 11 Feb 2022.
- [42] Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*. 2020; 40:935–48.
- [43] ClinicalTrials.gov. NCT02964338. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964338>.
- [44] ClinicalTrials.gov. NCT02945046. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945046>.
- [45] Argyriou AA, Vikelis M, Mantovani E, et al. Recently available and emerging therapeutic strategies for the acute and prophylactic management of cluster headache: a systematic review and expert opinion. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(2):235–48.
- [46] Vikelis M, Argyriou M, Chondrogianni M, et al. Efficacy of single-dose galcanezumab 240 mg on episodic or refractory chronic cluster headache: prospective, 4-week, real-world evidence from the GRASP study group. *Front Neurol*. In press.
- [47] American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59(1):1–18.
- [48] Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6.
- [49] Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention—2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23(1).

LONG COVID AND CARDIOVASCULAR DYSAUTONOMIA: A PRELIMINARY STUDY OF NEUROPSYCHOLOGICAL SEQUELAE

Evniki Ntinopoulou¹, Theodoros Fasilis¹, Maria Stefanatou¹, Panayiotis Patrikelis^{1,2}, Lambros Messinis², Katerina Poprelka¹, Sofia Margariti¹, Hera Eleftheraki¹, Markela Kokoliou¹, Athanasia Alexoudi¹, Anastasia Verentzioti¹, Archontoula Antonoglou³, Pantelis Gounopoulos⁴, Eleni Kostantinidou⁴, Maria Karytinou⁵, Sofia Sideri⁵, Stefanos Korfiás¹, Paraskevi Katsaounou³, Stylianos Gatzonis¹

¹1st Department of Neurosurgery, Laboratory of Clinical Neuropsychology, School of Health Sciences, National & Kapodistrian University of Athens, Evangelismos General Hospital, Athens, Greece

²Laboratory of Neuropsychology and Behavioral Neuroscience, School of Psychology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

³1st Department of Clinic Medicine & Pulmonary services, School of Medicine, National & Kapodistrian University of Athens, Evangelismos General Hospital, Athens, Greece

⁴Department of Cardiology, Evangelismos General Hospital, Athens, Greece

⁵Department of Psychiatry, Evangelismos General Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT

Background: The COVID-19 pandemic has resulted in a major global health crisis, with millions experiencing persistent symptoms collectively referred to as Long COVID Syndrome. A growing body of evidence suggests that cognitive impairment is a common manifestation of this condition, affecting attention, memory, and executive functioning. Although the underlying mechanisms remain unclear, emerging research implicates both neurological and cardiovascular dysfunctions. In particular, cardiovascular dysautonomia—characterised by impaired autonomic nervous system regulation—has been associated with cognitive deficits in various neurological disorders. **Objective:** This study aimed to examine the neuropsychological sequelae of Long COVID Syndrome accompanied by cardiovascular dysautonomia (LC-DYS) and to explore the potential role of autonomic cardiovascular dysfunction in the observed cognitive impairments. **Methods:** A retrospective case-control study was conducted, comparing cognitive function in 30 adult patients (76.6% female) with LC-DYS to 30 healthy controls (73.3% female). A standardised neuropsychological battery was used to assess multiple cognitive domains, including visuospatial abilities, attention, verbal learning and memory, executive functions, and processing speed. Self-reported symptoms of anxiety and depression were also measured and analysed for their potential association with cognitive performance. **Results:** The LC-DYS group demonstrated significantly lower performance than controls in verbal learning, retroactive interference on verbal recall, delayed verbal recall, inhibition control and processing speed. Although the LC-DYS group exhibited higher levels of anxiety and depressive symptoms, subjective mood assessments were not predictive of cognitive performance. **Conclusion:** These findings suggest a potential link between neuropsychological impairments and cardiovascular dysautonomia in individuals with LC-DYS. Central autonomic network dysfunction may contribute to the observed neuropsychological deficits. Further research is warranted to elucidate the underlying mechanisms and to inform targeted cognitive and autonomic rehabilitation strategies for individuals with Long COVID Syndrome.

Keywords: Long COVID, cardiovascular dysautonomia, central autonomic network, cognitive impairments

LONG COVID ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΥΣΑΥΤΟΝΟΜΙΑ: ΜΙΑ ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ

Ευνίκη Ντινοπούλου¹, Θεόδωρος Φασιλής¹, Μαρία Στεφανάτου¹, Παναγιώτης Πατρικέλης^{1,2}, Λάμπρος Μεσσήνης², Κατερίνα Ποπρέλκα¹, Σοφία Μαργαρίτη¹, Ήρα Ελευθεράκη¹, Μαρκέλα Κοκολιού¹, Αθανασία Αλεξούδη¹, Αναστασία Βερέντζωτη¹, Αρχοντούλα Αντόνογλου³, Παντελής Γουνόπουλος⁴, Ελένη Κωνσταντινίδου⁴, Μαρία Καρυτινού⁵, Σοφία Σιδέρη⁵, Στέφανος Κορφιάς¹, Παρασκευή Κατσαούνου³, Στυλιανός Γκατζώνης¹

¹ Α' Νευροχειρουργική Κλινική, Εργαστήριο Κλινικής Νευροψυχολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

² Εργαστήριο Νευροψυχολογίας και Συμπεριφορικής Νευροεπιστήμης, Τμήμα Ψυχολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

³ Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

⁴ Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

⁵ Ψυχιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η πανδημία COVID-19 έχει οδηγήσει σε μια μείζονα παγκόσμια υγειονομική κρίση, με εκατομμύρια ανθρώπους να βιώνουν επίμονα συμπτώματα που περιγράφονται συλλογικά ως Σύνδρομο Long COVID. Ο αυξανόμενος όγκος ερευνητικών δεδομένων δείχνει ότι η γνωστική έκπτωση αποτελεί συχνή εκδήλωση του συνδρόμου, επηρεάζοντας την προσοχή, τη μνήμη και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς, πρόσφατες μελέτες εμπλέκουν τόσο νευρολογικές όσο και καρδιαγγειακές δυσλειτουργίες. Ειδικότερα, η καρδιαγγειακή δυσσαυτονομία, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή στη ρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, έχει συσχετιστεί με γνωστικά ελλείμματα σε διάφορες νευρολογικές διαταραχές. **Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των νευροψυχολογικών επιπτώσεων ασθενών με Σύνδρομο Long COVID και συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή δυσσαυτονομία (LC-DYS). **Μέθοδος:** Διενεργήθηκε αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία συγκρίθηκαν οι γνωστικές λειτουργίες 30 ενηλίκων ασθενών με LC-DYS (76,6% γυναίκες) με εκείνες 30 υγιών μαρτύρων (73,3% γυναίκες). Για την αξιολόγηση πολλαπλών γνωστικών τομέων, όπως οπτικοχωρικές ικανότητες, προσοχή, λεκτική μάθηση και μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες και ταχύτητα επεξεργασίας, χρησιμοποιήθηκαν σταθμισμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Επιπλέον, καταγράφηκαν αυτοαναφερόμενα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, τα οποία εξετάστηκαν για πιθανή συσχέτιση με τις γνωστικές επιδόσεις. **Αποτελέσματα:** Η ομάδα LC-DYS παρουσίασε χαμηλότερες επιδόσεις σε σχέση με τους μάρτυρες στη λεκτική μάθηση, στην οπισθοεργό παρεμβολή και στην καθυστερημένη λεκτική ανάκληση, στον έλεγχο αναστολής και στην ταχύτητα επεξεργασίας. Παρότι η ομάδα LC-DYS εμφάνισε υψηλότερα επίπεδα άγχους και καταθλιπτικών συμπτωμάτων, οι υποκειμενικές αξιολογήσεις διάθεσης δεν προέβλεψαν τις γνωστικές επιδόσεις. **Συμπέρασμα:** Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδηλώνουν πιθανή σύνδεση μεταξύ των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων και της καρδιαγγειακής δυσσαυτονομίας στο σύνδρομο Long COVID. Η δυσλειτουργία του κεντρικού αυτόνομου δικτύου ενδέχεται να συμβάλει στα παρατηρούμενα νευροψυχολογικά ελλείμματα.

Λέξεις-κλειδιά: Long COVID, καρδιαγγειακή δυσσαυτονομία, κεντρικό αυτόνομο δίκτυο, γνωστικά ελλείμματα

INTRODUCTION

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a viral illness caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Although SARS-CoV-2 infection initially manifests as a respiratory illness, it is now recognised as a multisystem disease that frequently involves the nervous system.^[1] According to the World Health Organisation^[2] the persistence, recurrence, or development of new symptoms in individuals three months after the initial SARS-CoV-2 infection, lasting for at least two months and not explained by an alternative diagnosis, is defined as post COVID-19 condition, commonly referred to as Long COVID (LC). LC is characterised by multi-organ involvement, including cardiovascular, neurological, psychiatric, and pulmonary dysfunction.^[3] Common symptoms include fatigue, dyspnoea, and cognitive impairment, among others, and are generally associated with significant disruption in daily functioning.^[4] Cognitive dysfunction in LC or post-COVID cognitive dysfunction is conceptualised as a new-onset impairment across various cognitive domains, occurring at least three months following

the acute phase of COVID-19 and not attributable to other medical or psychiatric conditions.^[1,2,4]

Recent systematic reviews and meta-analyses have confirmed that cognitive dysfunction is a frequent and persistent consequence of LC. Meta-analytic findings indicate that symptoms such as fatigue (37%), subjective cognitive complaints (commonly referred to as “brain fog”) (32%), memory problems (28%), attention difficulties (22%), and sleep disturbances (31%) persist in a substantial proportion of individuals beyond three months post-infection.^[5,6] In a multicentre prospective study, Hartung et al. reported that 26% of participants experienced mild cognitive impairment and 1% moderate impairment 6–11 months after infection, with risk factors including age, sex, education, and neuropsychiatric history.^[7] More recently, a multicentre cross-sectional study by Zhao et al. reported significant impairments in processing speed and sustained attention in LC patients, compared to recovered COVID-19 controls.^[8] Furthermore, a systematic review by Panagea et al., synthesising data from 36 studies, confirmed consistent impairments in executive functions, memory, attention, and processing speed in individuals with

LC.^[9] A study by Dacosta-Aguayo et al.^[10] observed that memory impairment in Long COVID patients was associated with microstructural white matter alterations and abnormal functional brain network activity, possibly reflecting compensatory or maladaptive neural mechanisms. Similarly, Besteher et al.^[11] demonstrated associations in LC patients group between cognitive impairment of LC patients according to Montreal Cognitive Assessment, systemic inflammation biomarkers, and bilateral cortical thickness alterations in several areas like the prefrontal cortex, temporal gyri, insula, posterior cingulate cortex and parahippocampal gyrus. These findings highlighted the need for domain-specific neuropsychological evaluations to more precisely define the cognitive phenotype of LC.

Interestingly, studies have revealed that a significant percentage of patients with LC develop new-onset cardiovascular dysfunction, even in individuals without pre-existing comorbidities. These dysfunctions are linked to the autonomic nervous system and include arrhythmia and hypertension,^[12] heart rate variability (HRV) abnormalities,^[13-15] inappropriate sinus tachycardia,^[13] orthostatic hypotension and fatigue^[16] and postural orthostatic tachycardia syndrome.^[17] The impact of these autonomic disturbances on various neurocognitive systems remains incompletely understood. In this context, autonomic imbalance—dysautonomia—and its potential relationship to cognitive dysfunction should be considered by future studies as a contributing factor to LC symptoms. Cognitive and autonomic processes are linked via the central autonomic network (CAN), which is involved both in cognitive functions and autonomic regulation of cardiovascular functions.^[18] The CAN is a complex network of brainstem and forebrain—cortical and subcortical—regions that are implicated in baseline-autonomic nervous system function.^[19] Moreover, executive functions appear to deteriorate under conditions of cardiovascular autonomic dysfunction^[20,21] and rely on the top-down inhibitory control of prefrontal-subcortical networks.^[22-24] These cognitive control processes, have also been associated with parasympathetic activity and vagally mediated HRV.^[25,26,27] Thayer et al. proposed that physiological regulation of cardiac control shares common neural mechanisms with executive functions, both cognitive and affective regulation, particularly inhibitory processes,^[18] supporting the Neurovisceral Integration Model (NIM) introduced by Thayer and Lane.^[28] Elevated parasympathetic activity, as indexed by increased resting vagally-mediated HRV, is considered a biomarker of the functional integrity of prefrontal-subcortical circuits. These circuits are critically involved in self-regulatory processes, facilitating flexible and adaptive responses to environmental demands and executive function tasks.^[18,28]

In their systematic review, Forte et al. analysed 20 studies involving 19,431 healthy adults between 18.4 and 76.0 years old and found that higher HRV was significantly associated with better cognitive performance on neuropsychological executive functions tasks.^[29] These associations remained robust even after controlling for confounding variables commonly associated to HRV, including age, sex, years of education, body mass index, blood pressure, and cardiovascular disease.

Overall, the reviewed studies provide empirical support for the NIM, which posits cortical integration between executive functions and cardiac autonomic regulation.^[18] The findings by Forte et al.^[29] underscore the influence of the autonomic nervous system on cognitive performance and suggest that lower resting HRV, as observed in cardiovascular dysautonomia (CV-Dys), may reflect diminished prefrontal regulatory control over subcortical structures, indicating potential disruption in neurovisceral integration and self-regulatory capacity.

More recent neuroimaging and tractography studies suggest that medial temporal structures, including the hippocampus and parahippocampal gyrus, should also be considered integral nodes of CAN.^[30-33] These regions exhibit both resting-state functional connectivity and task-based activation patterns that are closely associated with cardiovascular autonomic regulation, thereby underscoring their contribution to neurovisceral integration.^[30,33,34]

The objective of the present study is to evaluate the cognitive functions profile of patients suffering from LC and CV-Dys (LC-DYS). Our study is the first study in Greece that records data for cognitive functions in LC-DYS patients.

METHOD

Study Design

This study employed a retrospective case-control design to investigate the cognitive profiles of individuals with LC-DYS. Their performance then was compared to a control group of individuals who had recovered from COVID-19 but exhibited no persistent symptoms and no evidence of autonomic or cognitive dysfunction. This design is particularly appropriate given the hypothesised link between cardiovascular autonomic dysregulation and domain-specific cognitive impairments in LC patients, as stated in the introduction.

The present case-control design was selected over a cross-sectional approach to allow for better control of confounding variables through careful selection and matching of controls. This methodological choice enhances the internal validity of the study by minimizing bias related to potential confounders.

A subset of participants did not complete the

emotional self-report questionnaires, potentially due to time constraints or response fatigue toward the end of the assessment session. In contrast, missing data on cognitive measures were minimal, with less than 5% missing per variable. To preserve statistical power and reduce potential bias associated with listwise deletion, multiple imputation was applied to all variables with missing data. The imputation was conducted using fully conditional specifications, under the assumption that the data were missing at random. Five imputed datasets were generated and pooled for all subsequent analyses. In addition, outlier detection was performed to ensure data integrity.

Lastly, to ensure comprehensive and transparent reporting, the study adhered to the STROBE guidelines for case-control studies.^[35]

Study Subjects

A total of 60 individuals participated in the present study. Thirty patients (mean [SD] age, 41.3 [10.8] years) were recruited through referrals to the Laboratory of Clinical Neuropsychology at the LC Centre of Evangelismos General Hospital between June 2022 and February 2024, as part of their multidisciplinary medical evaluations for LC symptoms. These patients also exhibited CV-Dys, thus forming the LC-DYS group. All patients in this group underwent comprehensive clinical assessments, including pulmonological, high-resolution MRI, neurological, cardiological, and psychiatric evaluations.

The control group (CG) also consisted of 30 healthy participants (mean [SD] age, 43.1 [11.4] years), who had recovered from COVID-19 within the clinically accepted timeframe of up to three months. They were recruited and matched to the experimental group based on age, sex, and educational level. **Table 1** presents additional demographic details concerning the study sample.

Inclusion criteria for this study were: (a) adults over 18 years old, (b) native speakers of the Greek language, and (c) diagnosis of LC and CV-Dys by a multidisciplinary medical team for the experimental group and documented evidence of prior SARS-CoV-2 infection for the control group, and (d) no patients in the LC-DYS group was undergoing any specific therapy at the time of the study and taking antidepressant or other psychiatric medication.

Exclusion criteria included: (a) pre-existing or co-existing neurological conditions that could affect cognitive functioning, based on clinical history and/or MRI findings (e.g., structural brain lesions, cerebrovascular disease, demyelinating disorders, or epilepsy); (b) other significant cardiovascular conditions that could independently affect heart rate or autonomic regulation, such as structural heart disease or non-dysautonomic arrhythmias; and (c) the presence of a major psychiatric comorbidity.

Ethical considerations

All participants were informed about the study procedures and provided written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Scientific Board of Evangelismos General Hospital (Ref. No. 200/9-6-2022).

Procedure

All patients in the LC-DYS group underwent the full assessment procedure at Evangelismos General Hospital, which included a multidisciplinary medical evaluation comprising pulmonary, neurological, cardiac, psychiatric, and neuropsychological assessments. The cardiological examination, conducted by the hospital's Cardiology Clinic, included standardised assessments of cardiovascular autonomic function. The neurological examination

Table 1. Demographic characteristics of the samples.

Variables	Group	n	Mean (SD)	Range
Age (years)	CG	30	43.07 (11.34)	23–62
	LC-DYS	30	41.33 (10.82)	23–64
Education (years)	CG	30	16.63 (2.21)	14–23
	LC-DYS	30	16.30 (2.09)	12–18
Sex (female/male)	CG	22 / 8		
	LC-DYS	23 / 7		
Right/Left-handed	CG	29 / 1		
	LC-DYS	27 / 3		

took place at the hospital's LC Centre and involved a clinical assessment of motor, sensory, and reflex functions to rule out other underlying neurological conditions. In addition, paraclinical investigations were conducted as indicated, including brain MRI, electroencephalography and electromyography. Psychiatric assessments were conducted at the Psychiatric clinic of the hospital by trained psychiatrists to identify major psychiatric comorbidities and to ensure the mental health status of participants. Pulmonary assessments, conducted at the hospital's Pulmonary Clinic, included spirometry, oxygen saturation measurements, and additional tests as clinically indicated.

The neuropsychological assessment was conducted at the Laboratory of Clinical Neuropsychology by trained clinical neuropsychologists and lasted approximately 90 minutes. It included a standardised battery of tests designed to assess attention, memory, executive functioning, and processing speed. Participants in the CG also underwent the same neuropsychological assessment under identical conditions. These individuals scheduled appointments with the Laboratory based on availability and underwent testing in a single session.

Measurement tools

Participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment of cognitive functions. The Greek version of the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) was administered according to the standardised Greek adaptation^[36] to assess verbal learning and memory performance, including immediate recall across five learning trials (RAVLT-T1:T5), total learning (RAVLT-Total), proactive interference (RAVLT-T6), retroactive interference (RAVLT-T7), delayed recall (RAVLT-DR), and recognition memory (RAVLT-Recog). The Babcock Story Recall Test (BSRT) was used to evaluate verbal episodic memory, including immediate (BSRT-IR) and delayed recall (BSRT-DR), based on the standardised Greek version.^[37] The Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) was administered to assess visuoperceptual and constructional abilities (ROCFT-Copy), as well as visuospatial memory via the immediate (ROCFT-IR) and delayed recall (ROCFT-DR) conditions.^[38] The Trail Making Test (TMT-A and TMT-B) was administered to evaluate attention, visual scanning, and graphomotor speed (TMT-A), and to assess selective attention shifting, divided attention, working memory, and cognitive flexibility (TMT-B).^[39] The Digit Span test (DS) was administered to assess auditory attention using the digit span forward condition (DS-Fw), and verbal working memory—as a specific subcomponent of short-term memory—

using the digit span backward condition (DS-Bw) of the Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition, Greek adaptation.^[40] The Digit Symbol Coding test (DSC) [40] was used to evaluate mental processing speed, visual scanning, mental flexibility, and divided attention. The Verbal Phonological Fluency test (VF-Phon) was administered to assess lexical access speed and linguistic executive functioning, while the Verbal Semantic Fluency test (VF-Sem) was used to evaluate verbal productivity, semantic memory, and cognitive flexibility.^[41] Finally, the Stroop Neuropsychological Screening Test (SNST) was administered to assess response inhibition and interference control.^[42] In this study, statistical analyses were conducted using raw scores, and impairment percentages were derived based on standardised z-scores from Greek normative data to highlight patients' levels of cognitive difficulties.

In addition, the Beck Anxiety Inventory (BAI)^[43,44] and the Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)^[45] were administered in order to measure anxiety and depression symptoms' levels.

The evaluation of the CV-Dys was based on 4 clinical techniques: (1) HR response to Valsava Maneuver, (2) HRV with respiration (Respiratory Sinus Arrhythmia), (3) the 30:15 Ratio (Active Standing) and (4) isometric handgrip test.^[46,47] The patients with two or more positive tests were considered to have CV-Dys.

Statistical Analysis

Prior to hypothesis testing, the distribution of each variable was assessed for normality using the Shapiro-Wilk test. For consistency across outcomes and to facilitate pooled inference, independent samples t-tests were used even for non-normal variables, given that t-tests are known to be reasonably robust to violations of normality, particularly when each group has at least 30 participants and there are no extreme outliers.^[48,49] This approach allowed use of Rubin's Rules to pool test statistics and confidence intervals across multiple imputed datasets (5 datasets).

To ensure the robustness of the results, non-parametric analyses were also performed for variables that violated the normality assumption. Results from the Mann-Whitney U test were computed separately for each imputation and average U statistic, median p-value, and range of p-values across imputations are reported.

The calculated effect size used for the parametric analysis is Cohen's d and for the non-parametric is Rank-biserial correlation. Also, Holm-Bonferroni correction was employed in order to control for Type I error inflation arising from multiple testing.

All statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS),

Table 2. Comparison of LC-DYS and CG on cognitive performance and psychiatric self-report scales scores (pooled data).

Cognitive Measurements	n = 30		n = 30		t	P*	Cohen d
	LC-DYS		CG				
	M	SD	M	SD			
RAVLT-T1	6.53	1.852	7.50	1.756	2.074	0.462	0.535
RAVLT-Total	50.23	8.877	58.13	6.290	3.977	0.000	1.027
RAVLT-T6	6.80	2.325	8.10	1.918	2.362	0.273	0.609
RAVLT-T7	9.70	3.715	12.53	2.145	3.617	0.000	0.934
RAVLT-DR	9.73	2.981	12.46	2.239	4.014	0.000	1.036
RAVLT-Recog	12.83	2.118	13.93	1.112	2.518	0.252	0.650
BSRT-IR	14.13	3.285	14.88	2.967	0.928	0.783	0.239
BSRT-DR	12.85	3.393	13.86	3.980	1.054	0.767	0.272
ROCFT-Copy	34.68	1.886	35.46	1.272	1.885	0.640	0.486
ROCFT-IR	18.79	7.079	20.88	8.102	1.063	0.767	0.247
ROCFT-DR	18.55	6.792	20.88	8.140	1.205	0.754	0.311
TMT-A	31.10	8.281	30.53	7.582	-0.276	0.783	0.071
TMT-B	70.86	24.913	67.03	20.213	-0.654	0.783	0.168
VF-Phon	41.03	8.751	47.53	12.710	2.307	0.312	0.595
VF-Sem	56.12	10.818	61.93	16.866	1.587	0.701	0.410
DSC	65.63	13.142	77.70	14.591	3.365	0.013	0.869
DS-Fw	9.43	2.207	9.60	1.886	0.314	0.783	0.081
DS-Bw	7.60	2.313	8.06	1.89	0.855	0.783	0.220
SNST	102.59	14.498	116.87	20.678	3.096	0.047	0.799
BAI	15.82	8.830	8.01	5.150	-4.185	0.000	1.080
CES-D	19.85	10.423	9.84	7.188	-4.332	0.000	1.118

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; T1:T5: immediate recall trials 1–5; Total: total learning score; T6: proactive interference; T7: retroactive interference; DR: delayed recall; Recog: recognition; BSRT: Babcock Story Recall Test; IR: immediate recall; ROCFT: Rey–Osterrieth Complex Figure Test; TMT-A/B: Trail Making Test A and B; VF-Phon: Verbal Phonological Fluency; VF-Sem: Verbal Semantic Fluency; DSC: Digit Symbol Coding; DS-Fw: Digit Span Forward; DS-Bw: Digit Span Backward; SNST: Stroop Neuropsychological Screening Test; BAI: Beck Anxiety Inventory; CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale; LC-DYS: Long COVID with dysautonomia; CG: control group; M: mean; SD: standard deviation; P*: Holm–Bonferroni adjusted p-values (α : .05); Cohen's d: effect size.

version 26. The significance threshold was set at $\alpha = 0.05$ (two-tailed), with 95% confidence intervals.

RESULTS

Concerning the independent samples analysis, as shown in **Table 2**, the pooled results indicated significant group differences in RAVLT-Total scores ($t(58)$

$= 3.98$, $P < .001$, Cohen $d = 1.03$), RAVLT-T7 scores ($t(58) = 3.62$, $P < .001$, Cohen $d = 0.93$), RAVLT-DR scores ($t(58) = 4.01$, $P < .001$, Cohen $d = 1.04$), DSC scores ($t(58) = 3.37$, $P = .013$, Cohen $d = 0.87$), SNST scores ($t(58) = 3.10$, $P = .047$, Cohen $d = 0.80$), BAI scores ($t(58) = -4.19$, $P < .001$, Cohen $d = 1.08$), and CES-D scores ($t(58) = -4.33$, $P < .001$, Cohen $d = 1.12$). These results reflect statistical significance as

well as large effect size, indicating clinically meaningful group differences.

No significant group differences were found in the remaining neuropsychological tests.

According to the series of Mann-Whitney U tests that were conducted and the pooled analysis, as presented in **Table 3**, there were statistically significant differences in RAVLT-T7, RAVLT-DR and CES-D scores between the groups, suggesting that CG performed significantly better than LC-DYS at these neuropsychological tasks.

To examine the influence of anxiety and depressive symptoms on cognitive performance, multiple linear regression analyses were conducted using pooled results from five imputed datasets concerning LC-DYS group. The results indicated that neither BAI nor CES-D significantly predicted scores on any of the 19 cognitive variables. These findings suggest that, although anxiety and depressive symptoms occurred, they were not significantly associated with cognitive functioning in this group.

According to our finding we found that the cognitive performance that is impacted the most when compared to the two group was associated with the RAVLT-Total scores, RAVLT-T7 scores, RAVLT-DR scores, DSC scores, SNST scores, BAI scores and CES-D scores.

DISCUSSION

The present study examined cognitive performance as well as self-reported symptoms of anxiety and depression in patients with LC-DYS compared to a CG, using a comprehensive neuropsychological battery. Participants with LC-DYS exhibited significant cognitive impairments, particularly in verbal-learning, retroactive interference on verbal recall, delayed verbal recall and processing speed.

These difficulties likely reflect impaired encoding and consolidation under increased cognitive load, slowed information processing, and heightened vulnerability of memory traces to retroactive interference, thereby affecting verbal recall. COVID-related myelin damage compromise the way neurons receive and send information.^[50] Indeed, multi-lineage neural cell and myelin deregulation has been put forward by a study on the rapport between even mild COVID infections and lasting cognitive impairment, suggesting the presence of memory, concentration, and processing information abnormalities attributed to long-COVID.^[51]

These cognitive deficits may, in the context of central autonomic network (CAN) dysfunction associated with cardiovascular dysautonomia (CV-Dys), reflect abnormal dynamic switching between large-scale brain networks. According to the Triple Network Model,^[52] dysfunction of the salience network (SN)—which includes core CAN structures such as the anterior insula (AI) and dorsal anterior cingulate cortex (dACC)^[53]—may lead to inappropriate disengagement of the default mode network (DMN) and inefficient modulation of inter-network dynamics during externally directed cognitive tasks, resulting in inadequate activation of frontoparietal network (FPN) regions,^[54–57] which are essential for verbal learning, resistance to retroactive interference on verbal recall and delayed verbal recall. A dysfunctional SN, which normally facilitates transitions between the internally oriented DMN and the externally focused FPN,^[54,57] may therefore play a central role in the observed impairments. This interpretation aligns with intracranial EEG findings of study by Das and Menon,^[58] which demonstrated that the AI exerts dynamic, context-dependent influence on both the DMN and FPN, directly contributing to verbal memory encoding and recall. Furthermore, in LC-DYS patients,

Table 3. Mann-Whitney U test concerning non-normally distributed cognitive measurements.

Cognitive Measurements	Mean U*	Median	Range
RAVLT-T1	595.0	0.090	0.000
RAVLT-T6	610.5	0.064	0.000
RAVLT-T7	660.5	0.005	0.000
RAVLT-DR	691.5	0.000	0.000
RAVLT-Recog	584.5	0.090	0.000
ROCFT-Copy	576.0	0.090	0.000
CES-D	166.0	0.000	0.000

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; T1: immediate recall trial 1; T6: proactive interference; T7: retroactive interference; DR: delayed recall; Recog: recognition; ROCFT: Rey–Osterrieth Complex Figure Test; CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale; U: Mann–Whitney U statistic; P*: Holm–Bonferroni adjusted pvalues (α : .05).

memory breakdowns may arise from core deficits in verbal learning and recall, together with increased vulnerability to retroactive interference and inhibitory control impairments. The domains of inhibitory control and susceptibility to retroactive interference share a common neurocognitive substrate. Specifically, they rely on the FPN and the dACC,^[59] which mediate conflict monitoring and inhibitory control. Additionally, slowed information processing speed, consistent with findings from Forn et al.,^[60] may be negatively correlated with functional connectivity within the FPN, suggesting inefficient modulation of FPN inter-network dynamics. Taken together, these findings support the hypothesis that the cognitive impairments observed in LC-DYS patients may stem from overlapping neural mechanisms, wherein CAN dysregulation contributes to dysfunctional SN-mediated switching between the DMN and FPN, thereby disrupting the network coordination required for efficient verbal learning, resistance to retroactive interference on verbal recall, and processing speed.

Furthermore, significantly elevated anxiety and depressive self-reported measures were observed in the LC-DYS group, without significant associations with the cognitive functioning in this group. This pattern deviates from previous studies, which reports significant associations between affective symptoms and cognitive dysfunction in patients with cardiovascular dysautonomia.^[61-63] One possible interpretation is that, in the context of CAN functional connectivity, affective symptoms and cognitive performance may be at least partially independent, reflecting a partial functional dissociation between affective and cognitive neural networks. Affective symptoms are known to modulate CAN activity through altered functional connectivity between the ACC, insula, amygdala, and brainstem autonomic centres.^[28] Disruption of CAN may result in compromised neurovisceral integration, contributing to both cognitive inefficiencies and affective dysregulation^[18,28,34,53] as observed in our study among patients with LC-related cardiovascular dysautonomia.

Collectively, these findings support the interpretation that CAN dysfunction may explain the co-occurrence of cardiovascular autonomic dysregulation, cognitive impairments (in verbal learning, delayed verbal recall, retroactive interference on verbal recall, inhibitory control and processing speed) and subjective measures of anxiety and depression symptoms in patients with LC-DYS.

LIMITATIONS AND FUTURE DIRECTIONS

While the present findings offer important insights into cognitive and emotional dysfunction in long COVID-related cardiovascular dysautonomia, several limitations should be acknowledged. First,

an important limitation of the present study is the absence of a control group consisting of individuals with LC but without CV-Dys, which would have allowed for better control of confounding variables and a clearer understanding of the specific contribution of autonomic dysfunction to the observed neurocognitive outcomes. Second, the retrospective case-control design precludes causal interpretations and limits the ability to track changes over time.

Furthermore, the sex distribution was disproportionate, with an underrepresentation of male participants, which may affect the generalisability of the results and overlook potential sex-related differences in autonomic regulation and neurocognitive functioning.

Future studies should aim to address the aforementioned limitations by including well-defined control groups and employing longitudinal designs to better disentangle the specific effects of CV-Dys within the broader context of LC. In addition, future studies are encouraged to incorporate physiological markers such as HRV, along with structural neuroimaging data, to elucidate the neurobiological mechanisms underlying the observed deficits. Lastly, further exploration of affective and psychophysiological domains, including chronic stress, insomnia, and chronic fatigue syndrome, is necessary to clarify their interplay with cognitive outcomes.

CONCLUSIONS

Given the high global prevalence of LC, including cases with comorbid cognitive dysfunction and CV-Dys, research into the relationship between neurocognitive impairments and cardiovascular dysautonomia is important for informing appropriate rehabilitation strategies.

The present study adds to the growing body of evidence on the cognitive and emotional consequences of LC-related CV-Dys. The findings indicate that deficits in verbal learning, heightened susceptibility to interference, slowed processing speed are central features of the observed cognitive impairments. These cognitive impairments may reflect disruptions within the CAN, a neuronal network integrating autonomic regulation, cognitive control, and affective processing.

Overall, the results underscore the importance of comprehensive, multidisciplinary assessment and intervention strategies that address both neuropsychological and autonomic dysfunction in patients with LC-related cardiovascular dysautonomia. Integrating neurocognitive rehabilitation with autonomic monitoring and management may be essential for improving functional outcomes of LC patients with cardiovascular dysautonomia.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualisation: Ntinopoulou E; Methodology: Fasilis T, Ntinopoulou E; Validation: Patrikelis P, Fasilis T; Formal analysis: Fasilis T; Investigation: Ntinopoulou E., Poprelka K, Margariti S, Eleftheraki H, Kokoliou M, Stefanatou M, Verentzioti A, Antonoglou A, Gounopoulos P, Kostantinidou E, Karytinou M, Sideri S;

Data curation: Ntinopoulou E, Poprelka K; Writing original draft: Ntinopoulou E; Fasilis T; Writing review and editing: Ntinopoulou E, Fasilis T, Alexoudi A; Visualisation: Fasilis T; Supervision: Patrikelis P, Stefanatou M, Messinis L, Korfias S; Project administration: Katsaounou P, Gatzonis S.

CONFLICT OF INTEREST

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

AVAILABILITY OF DATA

Under request from the correspondent author.

FUNDING STATEMENT

The authors did not receive support from any organisation for the submitted work.

CITATION DISCLOSURE

This manuscript does not cite prior work by the authors that are directly relevant to the development of the study and interpretation of the findings.

References

- [1] Quan M, Wang X, Gong M, et al. Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;38:100836. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100836
- [2] World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID). Published 2022. Accessed February 13, 2024. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- [3] World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Published October 6, 2021. Accessed February 13, 2024. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- [4] Quan M, Wang X, Gong M, et al. Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;38:100836.
- [5] Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022;434:120162. doi:10.1016/j.jns.2022.120162
- [6] Zeng N, Zhao YM, Yan W, et al. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. *Mol Psychiatry.* 2023;28(1):423-33. doi:10.1038/s41380-022-01614-7
- [7] Hartung TJ, Neumann C, Bahmer T, et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *EClinicalMedicine.* 2022;53:101651. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101651
- [8] Zhao S, Martin EM, Reuken PA, et al. Long COVID is associated with severe cognitive slowing: a multicentre cross-sectional study. *EClinicalMedicine.* 2024;68:102434. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102434
- [9] Panagea E, Messinis L, Petri MC, et al. Neurocognitive impairment in Long COVID: A systematic review. *Arch Clin Neuropsychol.* 2025;40(1):125-49. doi:10.1093/arclin/aca042
- [10] Dacosta-Aguayo R, Torfh-Monserrat P, Carmo-na-Cervellm, et al. Multimodal neuroimaging in Long-COVID and its correlates with cognition 1.8 years after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional study of the Aliança ProHEpiC-19 Cognitiu. *Front Neurol.* 2024;15:1426881. Published 2024 Sep 13. doi:10.3389/fneur.2024.1426881
- [11] Besteher B, Rocktäschel T, Garza AP, et al. Cortical thickness alterations and systemic inflammation define long-COVID patients with cognitive impairment. *Brain Behav Immun.* 2024;116:175-84. doi:10.1016/j.bbi.2023.11.028
- [12] Tsampasian V, Bäck M, Bernardi M, et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2025;32(6):485-98. doi:10.1093/eurjpc/zwae070
- [13] Acanfora D, Nolano M, Acanfora C, et al. Impaired vagal activity in Long-COVID-19 patients. *Viruses.* 2022;14(5):1035. doi:10.3390/v14051035
- [14] Aranyó J, Bazan V, Lladós G, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep.* 2022;12:1-9. doi:10.1038/s41598-021-03831-6
- [15] Menezes Junior ADS, Schröder AA, Botelho SM, Resende AL. Cardiac autonomic function in Long COVID-19 using heart rate variability: An observational cross-sectional study. *J Clin Med.* 2022;12(1):100. doi:10.3390/jcm12010100

- [16] Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-90. doi:10.1038/s41591-022-01689-3
- [17] Ruiz de Lazcano A, Pérez-Núñez P, Pallarès-Sastre M, et al. Long-COVID and postural orthostatic tachycardia syndrome: a preliminary comparison of neuropsychological performance. *Clin Auton Res*. 2025;35(2):285-99. doi:10.1007/s10286-025-01106-y
- [18] Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E, et al. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med*. 2009;37(2):141-53. doi:10.1007/s12160-009-9101-z
- [19] Sklerov M, Dayan E, Browner N. Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res*. 2019;29(6):555-66. doi:10.1007/s10286-018-0577-0
- [20] Magnon V, Vallet GT, Benson A, et al. Does heart rate variability predict better executive functioning? A systematic review and meta-analysis. *Cortex*. 2022;155:218-36. doi:10.1016/j.cortex.2022.07.008
- [21] Stenfors CU, Hanson LM, Theorell T, Osika WS. Executive cognitive functioning and cardiovascular autonomic regulation in a population-based sample of working adults. *Front Psychol*. 2016;7:1536. doi:10.3389/fpsyg.2016.01536
- [22] Friedman NP, Robbins TW. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):72-89. doi:10.1038/s41386-021-01132-0
- [23] Hwang K, Velanova K, Luna B. Strengthening of top-down frontal cognitive control networks underlying the development of inhibitory control: a functional magnetic resonance imaging effective connectivity study. *J Neurosci*. 2010;30(46):15535-45. doi:10.1523/JNEUROSCI.2825-10.2010
- [24] Menon V, D'Esposito M. The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):90-103. doi:10.1038/s41386-021-01152-w
- [25] Patron E, Mennella R, Messerotti Benvenuti S, Thayer JF. The frontal cortex is a heart-brake: Reduction in delta oscillations is associated with heart rate deceleration. *NeuroImage*. 2019;188:403-10. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.12.035
- [26] Wei L, Chen H, Wu GR. Structural covariance of the prefrontal-amygdala pathways associated with heart rate variability. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:2. doi:10.3389/fnhum.2018.00002
- [27] Ziegler G, Dahnke R, Yeragani VK, Bär KJ. The relation of ventromedial prefrontal cortex activity and heart rate fluctuations at rest. *Eur J Neurosci*. 2009;30(11):2205-10. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.07008.x
- [28] Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*. 2000;61(3):201-16. doi:10.1016/s0165-0327(00)00338-4
- [29] Forte G, Favieri F, Casagrande M. Heart rate variability and cognitive function: A systematic review. *Front Neurosci*. 2019;13:710. doi:10.3389/fnins.2019.00710
- [30] Beissner F, Meissner K, Bär KJ, Napadow V. The autonomic brain: An activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci*. 2013;33(25):10503-11. doi:10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013
- [31] Henderson LA, Macey PM, Macey KE, et al. Brain responses associated with the Valsalva maneuver revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurophysiol*. 2002;88(6):3477-86. doi:10.1152/jn.00107.2002
- [32] Valenza G, Duggento A, Passamonti L, Toschi N, Barbieri R. Uncovering complex central autonomic networks at rest: A functional magnetic resonance imaging study on complex cardiovascular oscillations. *J R Soc Interface*. 2020;17(164):20190878. doi:10.1098/rsif.2019.0878
- [33] Reisert M, Weiller C, Hosp JA. Displaying the autonomic processing network in humans – A global tractography approach. *NeuroImage*. 2021;231:117852. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.117852
- [34] Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):747-756. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.11.009
- [35] Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(Suppl 1):S31-S34. doi:10.4103/sja.SJA_543_18
- [36] Messinis L, Tsakona I, Malefaki S, et al. Normative data and discriminant validity of Rey's Verbal Learning Test for the Greek adult population. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(6):739-52. doi:10.1016/j.acn.2007.06.002
- [37] Zalonis I, Christidi F, Kolovou D, et al. Assessing episodic memory: Normative data and discriminant properties for a Greek version of Babcock Story Recall Test. In: *Third Dual Congress on Psychiatry and Neurosciences; 2013; Athens,*

- Greece.
- [38] Makroglou SE. Greek normative data and discriminant validity of the Rey-Osterrieth complex figure test [Master's thesis]. Thessaloniki, Greece: Aristotle University of Thessaloniki, School of Psychology; 2019.
- [39] Zalonis I, Kararizou E, Triantafyllou NI, et al. A normative study of the trail making test A and B in Greek adults. *Clin Neuropsychol*. 2008;22(5):842–50. doi:10.1080/1385404070162930140.
- [40] Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition GR: Adaptation for Greece. Motibo Publishing; 2014.
- [41] Kosmidis MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, et al. The verbal fluency task in the Greek population: Normative data, and clustering and switching strategies. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(2):164–72. doi:10.1017/S1355617704102014
- [42] Zalonis I, Christidi F, Bonakis A, et al. The Stroop effect in Greek healthy population: Normative data for the Stroop Neuropsychological Screening Test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(1):81–88. doi:10.1093/arclin/acp011
- [43] Τζουριάδου Μ, Μπογδάνος Μ. Κλίμακα Άγχους Beck (BAI) – Εγχειρίδιο για την ελληνική έκδοση. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα; 1998.
- [44] Kyriazos TA, Stalikas A, Prassa K, et al. Psychometric evidence of the Greek version of the Beck Anxiety Inventory. *Psychology*. 2018;9(9):1936–1950. doi:10.4236/psych.2018.99110
- [45] Fountoulakis KN, Iacovides A, Kleanthous S, et al. Reliability, validity and psychometric properties of the Greek translation of the Center for Epidemiological Studies – Depression (CES-D) scale. *BMC Psychiatry*. 2001;1:3. doi:10.1186/1471-244X-1-3
- [46] Cheshire WP, Freeman R, Gibbons CH, et al. Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, the American Academy of Neurology, and the American Clinical Neurophysiology Society. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(2):666–82. doi:10.1016/j.clinph.2020.11.019
- [47] Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci*. 2010;6(1):11–8. doi:10.5114/aoms.2010.13500
- [48] Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R. Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*. 2017;29(4):552–7. doi:10.7334/psicothema2016.383
- [49] Schmider E, Ziegler M, Danay E, Beyer L, Bühner M. Is it really robust? Reinvestigating the robustness of ANOVA against violations of the normal distribution assumption. *Methodology*. 2010;6(4):147–51. doi:10.1027/1614-2241/a000016
- [50] Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133–46. doi:10.1038/s41579-022-00846-2
- [51] Fernández Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, et al. Mild respiratory COVID can cause multi lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022;185(14):2452–68.e16. doi:10.1016/j.cell.2022.06.008
- [52] Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(10):483–506. doi:10.1016/j.tics.2011.08.003
- [53] Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):81–8. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.08.004
- [54] Goulden N, Khusnulina A, Davis NJ, et al. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *Neuroimage*. 2014;99:180–90. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.05.052
- [55] Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*. 2015;38:433–47. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014030
- [56] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007;27(9):2349–56. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
- [57] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010;214(5-6):655–67. doi:10.1007/s00429-010-0262-0
- [58] Das A, Menon V. Electrophysiological dynamics of salience, default mode, and frontoparietal networks during episodic memory formation and recall revealed through multi-experiment iEEG replication. *Elife*. 2024;13:RP99018. Published 2024 Nov 18. doi:10.7554/eLife.99018
- [59] Rodríguez-Nieto G, Seer C, Sidlauskaite J, et al. Inhibition, Shifting and Updating: Inter and intra-domain commonalities and differences from an executive functions activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroimage*. 2022;264:119665. doi:10.1016/j.neuroimage.2022.119665
- [60] Forn C, Ripollés P, Cruz-Gómez AJ, Belenguer A, González-Torre JA, Avila C. Task-load manipulation in the Symbol Digit Modalities Test: an alternative measure of information processing speed. *Brain Cogn*. 2013;82(2):152–60.

- doi:10.1016/j.bandc.2013.04.003
- [61] Raj V, Opie M, Arnold AC. Cognitive and psychological issues in postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci*. 2018;215:46-55. doi:10.1016/j.autneu.2018.03.004
- [62] Anderson JW, Lambert EA, Sari CI, et al. Cognitive function, health-related quality of life, and symptoms of depression and anxiety sensitivity are impaired in patients with the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Front Physiol*. 2014;5:230. Published 2014 Jun 25. doi:10.3389/fphys.2014.00230
- [63] Valenza G. Depression as a cardiovascular disorder: central-autonomic network, brain-heart axis, and vagal perspectives of low mood. *Front Netw Physiol*. 2023;3:1125495. Published 2023 May 16. doi:10.3389/fnetp.2023.1125495

TWO CASES OF AXONAL POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH LCIG THERAPY IN PARKINSON'S DISEASE AND LITERATURE INTEGRATION

Evangelos Sfikas¹, Ariadne Daponte¹, Christos Koros¹, Athina Maria Simitsi¹, Nikolaos Papagiannakis¹, Ioanna Alefanti¹, Vassilios Constantinides¹, Evangelos Anagnostou¹, Michael Rentzos¹, Leonidas Stefanis^{1,2}

¹1st Department of Neurology, Aiginition Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

²Biomedical Research Foundation, Academy of Athens (BRFAA), Athens, Greece

ABSTRACT

Background: Peripheral neuropathy is increasingly recognised in Parkinson's disease (PD), particularly in patients receiving levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG). While most cases are chronic and slowly progressive, acute and subacute neuropathies with variable pathophysiology have also been reported. **Objective:** To describe two cases of advanced PD complicated by severe polyneuropathy during LCIG therapy, and to contextualise their clinical and electrophysiological findings within current literature. **Methods:** We conducted a detailed clinical assessment, laboratory evaluation, nerve conduction studies (NCS), and electromyography (EMG) in two male patients with advanced PD treated with LCIG. Relevant laboratory and nutritional factors were also examined. **Results:** Both patients developed severe sensorimotor axonal polyneuropathy. Case 1, a 67-year-old man, exhibited chronic axonal damage with reinnervation in the context of folate deficiency, systemic illness, and renal impairment. Case 2, a 70-year-old man, presented with active denervation and sensory ataxia, associated with mild vitamin B12 deficiency, weight loss, and renal dysfunction. Both received intravenous immunoglobulin (IVIg) with partial clinical improvement. **Conclusion:** LCIG-associated neuropathy is heterogeneous, encompassing both chronic compensated forms and more aggressive phenotypes with ongoing denervation. Multiple mechanisms—including high levodopa exposure, vitamin depletion, malnutrition, renal impairment, and possible immune factors—may converge in its pathogenesis. These cases emphasise the importance of early prophylactic vitamin supplementation, regular metabolic and neurophysiological monitoring, and timely recognition of both acute and chronic forms to optimise outcomes in LCIG-treated patients.

Keywords: Parkinson's disease; levodopa-carbidopa intestinal gel; polyneuropathy; vitamin deficiency

ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΓΕΛΗ ΛΕΒΟΝΤΟΠΑ/ΚΑΡΒΙΝΤΟΠΑ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ PARKINSON ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Ευάγγελος Σφήκας¹, Αριάδνη Δαπόντε¹, Χρήστος Κορός¹, Αθηνά Μαρία Σμιτσί¹, Νικόλαος Παπαγιαννάκης¹, Ιωάννα Αλεφάντη¹, Βασίλειος Κωνσταντινίδης¹, Ευάγγελος Αναγνώστου¹, Μιχαήλ Ρέντζος¹, Λεωνίδας Στεφανής^{1,2}

¹Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η περιφερική νευροπάθεια αναγνωρίζεται ολοένα και συχνότερα στη νόσο Πάρκινσον (PD), ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν εντερική γέλη λεβοντόπα-καρβιντόπα (LCIG). Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις είναι χρόνιες και εξελίσσονται αργά, έχουν επίσης αναφερθεί οξείες και υποξείες νευροπάθειες με ποικίλη παθοφυσιολογία. **Σκοπός:** Η περιγραφή δύο περιστατικών προχωρημένης PD που παρουσίασαν σοβαρή πολυνευροπάθεια κατά τη διάρκεια θεραπείας με LCIG, καθώς και η ερμηνεία των κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων τους στο πλαίσιο της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. **Μέθοδοι:** Διενεργήσαμε λεπτομερή κλινική αξιολόγηση, εργαστηριακό έλεγχο, ηλεκτρονευρογράφημα (NCS) και ηλεκτρομυογράφημα (EMG) σε δύο άνδρες ασθενείς με προχωρημένη PD υπό θεραπεία LCIG. Εξετάστηκαν επίσης

σχετικός εργαστηριακοί και διατροφικοί παράγοντες. **Αποτελέσματα:** Και οι δύο ασθενείς εμφάνισαν σοβαρή αισθητικοκινητική αξονική πολυνευροπάθεια. Το Περιστατικό 1, άνδρας 67 ετών, παρουσίασε χρόνια αξονική βλάβη με επανανεύρωση, στο πλαίσιο έλλειψης φυλλικού οξέος, συστηματικής νόσου και νεφρικής δυσλειτουργίας. Το Περιστατικό 2, άνδρας 70 ετών, παρουσίασε ενεργό αποnevύρωση και αισθητική αταξία, συνδεδεμένη με ήπια έλλειψη βιταμίνης B12, απώλεια βάρους και νεφρική δυσλειτουργία. Και οι δύο έλαβαν ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) με μερική κλινική βελτίωση. **Συμπεράσματα:** Η νευροπάθεια που σχετίζεται με LCIG είναι ετερογενής, περιλαμβάνοντας τόσο χρόνιες, αντιρροπούμενες μορφές όσο και πιο επιθετικούς φαινότυπους με ενεργό αποnevύρωση. Πολλαπλοί μηχανισμοί-συμπεριλαμβανομένης της υψηλής έκθεσης σε λεβοντόπα, της έλλειψης βιταμινών, του υποσιτισμού, της νεφρικής δυσλειτουργίας και πιθανών ανοσοολογικών παραγόντων-μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένειά της. Τα περιστατικά αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία της πρώιμης προφυλακτικής συμπληρωματικής χορήγησης βιταμινών, της τακτικής μεταβολικής και ηλεκτροφυσιολογικής παρακολούθησης, και της έγκαιρης αναγνώρισης τόσο των οξέων όσο και των χρόνιων μορφών για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς υπό θεραπεία LCIG.

Λέξεις-κλειδιά: Νόσος Πάρκινσον, εντερική γέλη λεβοντόπα-καρβιντόπα, πολυνευροπάθεια, έλλειψη βιταμινών

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder defined by motor symptoms such as bradykinesia, tremor, and rigidity, but it is increasingly recognised as a systemic condition with multisystem involvement. Among its non-motor manifestations, gastrointestinal dysfunction is particularly relevant, not only because of its impact on quality of life, but also because of its role in levodopa absorption and treatment response.^[1]

In recent years, peripheral polyneuropathy have emerged as important complications in advanced PD, especially in patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG). While the reported prevalence varies, observational studies suggest that neuropathy occurs in 10–15% of LCIG-treated patients, with both symptomatic and subclinical cases identified on electrophysiological testing.^[2,10] Two main phenotypes have been described: a chronic, slowly progressive axonal sensorimotor neuropathy, and an acute or subacute form, sometimes resembling Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).^[6,9,11]

The pathophysiology of LCIG-associated neuropathy is multifactorial. High-dose levodopa metabolism increases homocysteine levels via catechol-O-methyltransferase activity, leading to functional deficiencies of vitamin B12, folate, and pyridoxine, and accumulation of methylmalonic acid.^[9,14] Malnutrition, significant weight loss, and renal dysfunction may exacerbate this vulnerability.^[10] In addition, immune-mediated mechanisms have been proposed, with some patients showing albuminocytological dissociation, antiganglioside antibodies, and partial response to intravenous immunoglobulin (IVIg).^[1,6,11] Finally, small fibre neuropathy has been demonstrated early after LCIG initiation, even in the

absence of large fibre involvement, underscoring the potential for early subclinical nerve damage.^[5]

Preventive strategies focus on vitamin supplementation and systematic monitoring. Several prospective studies have shown that early and continuous administration of cobalamin, folate, and pyridoxine reduces the incidence of acute and subacute neuropathies, although chronic progression may still occur.^[4,16] Regular surveillance of body weight, homocysteine, methylmalonic acid, vitamin levels, and serial neurophysiological studies are increasingly recommended to detect neuropathy at an early stage.^[2,10]

Despite accumulating evidence, the true incidence, risk factors, and natural history of LCIG-related neuropathy remain incompletely understood, and clinical practice varies widely across centres. In this report, we present two patients with advanced PD who developed severe sensorimotor polyneuropathy during LCIG therapy, illustrating the clinical heterogeneity of this complication and discussing the findings in light of current literature.

CASE 1

A 67-year-old man with an 18-year history of PD developed motor fluctuations, hallucinations, and orthostatic hypotension after 10 years of disease, with poor response to oral levodopa therapy. LCIG was initiated at 1910 mg/day, later escalated to 24-hour infusion 2645 mg/day. Seven months later, he reported glove-and-stocking paraesthesias and B12 supplement oral therapy was initiated.

Two months later, he experienced a generalised seizure and systemic deterioration with hepatic and renal failure, empyema, pneumothorax, weight loss, and prolonged immobility. On admission, he showed diffuse muscle atrophy, distal weakness (lower > upper limbs), absent reflexes, and loss of vibration and proprioception.

Laboratory tests showed anaemia, folate deficiency (1.8 ng/ml), with elevated vitamin B12 levels (>1800 pg/ml). Autoimmune and paraneoplastic screening were negative; CSF revealed mildly elevated protein (62 mg/dl). Steroid therapy was ineffective, while IVIG provided only mild motor improvement.

Electrophysiology demonstrated a severe axonal sensorimotor polyneuropathy with chronic denervation and reinnervation changes. Despite persistent sensory deficits, strength was relatively preserved, though he became wheelchair dependent, due to osteoporotic fractures as well. LCIG infusion continues to 2248 mg/day until present day.

CASE 2

A 70-year-old man with a 13-year history of PD, complicated by motor fluctuations and painful dystonia, underwent LCIG initiation with infusion at 1878 mg/day. His course was complicated by ~15 kg weight loss, episodes of epigastric discomfort, and acute renal dysfunction, while in the past 8 months he remained mainly bedridden, due to knee arthritis and consequent arthroplasty and adoption of genu varus.

By 2024 and within weeks, he developed fine motor impairment and pseudoathetosis of the hands, distal weakness, and gait inability. On examination, there was atrophy of the right quadriceps and gastrocnemius, distal upper limb weakness, absent lower limb reflexes, glove-and-stocking sensory loss, and severe sensory ataxia.

Laboratory studies revealed anaemia, renal impairment, and low vitamin B12 (237 pg/ml). CSF protein was elevated (87 mg/dl). He was treated with IVIG, with partial sensory and motor improvement, and started on B12 and folic acid supplementation.

NCS showed severe length-dependent axonal sensorimotor polyneuropathy with possible superimposed right median nerve entrapment. EMG confirmed chronic neurogenic changes with active denervation. He remains on LCIG with periodic IVIG therapy and vitamin supplementation.

Table 1 is indicating electrophysiological findings of the two patients.

DISCUSSION

Polyneuropathy is a well-documented but under-recognised complication of LCIG therapy in advanced Parkinson's disease. The two cases presented here illustrate its heterogeneity, with one patient developing a slowly progressive, predominantly axonal neuropathy characterised by chronic denervation and reinnervation, and the other presenting with a more aggressive course marked by active denervation and sensory ataxia, probably indicating an immune-mediated course of disease. These different trajectories underscore the clinical spectrum of LCIG-associated neuropathy, which has been repeatedly observed in both prospective studies and case reports.^[2,6,7,9]

The epidemiology of LCIG-associated neuropathy is variable, with prevalence estimates ranging from 13% to as high as 25%, depending on study design and diagnostic methods.^[2,7,10] In general Parkinson's cohorts, neuropathy is present in approximately 10–15%, but it appears far more frequent in patients treated with LCIG, suggesting that both cumulative levodopa exposure and pharmacokinetic factors associated with continuous intestinal infusion contribute to its development.^[13–15] Most cases are chronic axonal polyneuropathies, although acute or subacute forms have been described, some of which resemble Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.^[6,8,9,11] Havrthkov and colleagues recently reported that acute polyneuropathy occurred in up to 11% of patients on LCIG, particularly at daily levodopa doses exceeding 2600 mg daily.^[3] Case 1 patient received high levodopa doses within this risk range, which likely contributed to the severity of his neuropathy.

The mechanisms underlying LCIG-related neuropathy are multifactorial. The most consistent explanation centres on levodopa metabolism via catechol-O-methyltransferase, which generates homocysteine. When homocysteine is not effectively metabolised, due to relative deficiencies of vitamin B12, folate, or pyridoxine, it accumulates and exerts direct neurotoxic effects through oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and impaired methylation pathways.^[9,14]

Table 1. Electrophysiological findings.

Patient	Age	NCS Findings	EMG Findings	Final Interpretation
Case 1	67	Severe reduction/absence of sensory and motor responses, consistent with axonal sensorimotor polyneuropathy	Chronic denervation with polyphasic motor unit potentials and reinnervation	Chronic severe axonal sensorimotor polyneuropathy with reinnervation
Case 2	70	Severe reduction/absence of responses; very low amplitudes; possible compressive lesion of right median nerve	Chronic neurogenic changes with fibrillations and positive sharp waves; active denervation	Severe length-dependent axonal sensorimotor polyneuropathy with active denervation

In keeping with this mechanism, both of our patients had vitamin abnormalities: folate deficiency in the first and low vitamin B12 levels in the second. Numerous studies have confirmed the depletion of B vitamins in LCIG-treated patients and linked these deficiencies to both biochemical alterations, such as elevated methylmalonic acid, and clinical neuropathy.^[4,15,16] Pyridoxine depletion, in particular, has been correlated with higher levodopa doses.^[14]

Nutritional factors also play an important role. Weight loss has been consistently associated with neuropathy severity in LCIG patients, with those losing more than 10% of body weight demonstrating significantly higher rates of polyneuropathy.^[10] Both of our patients experienced notable weight loss during treatment, which likely exacerbated their vulnerability. Renal dysfunction, which was present in both cases, may further impair clearance of homocysteine and related metabolites, amplifying their neurotoxic potential. These observations reinforce that neuropathy in this setting is not merely a pharmacological complication but rather the product of a complex interaction between drug metabolism, immune pattern, nutritional status, and systemic comorbidities.

An additional dimension is the role of small fibre pathology. Devigili et al. demonstrated that small fibre neuropathy can occur early during LCIG treatment, sometimes within months, even in the absence of large fibre involvement.^[5] This supports a stepwise model, in which small fibre damage precedes the emergence of clinically significant large fibre polyneuropathy. The early paraesthesias and painful dysesthesias reported by both of our patients may reflect such early small fibre involvement.

Although metabolic and nutritional mechanisms predominate, immune-mediated contributions have been described. Several reports have documented cases with albumino-cytological dissociation, anti-ganglioside antibodies, or rapid deterioration suggestive of a dysimmune process.^[1,6,11] Some patients improved with immunomodulatory therapies, such as intravenous immunoglobulin or corticosteroids.^[1,6] In our series, both patients received IVIG and experienced partial improvement, supporting the possibility that immune mechanisms may contribute in a subset of cases. Uncini and colleagues have proposed that acute, subacute, and chronic forms of LCIG-associated neuropathy may represent a continuum of related mechanisms, rather than entirely distinct entities.^[9]

Electrophysiological findings in our cases further illustrate the heterogeneity of this condition. The first patient showed severe axonal loss with evidence of reinnervation, consistent with long-standing compensated neuropathy. The second patient, by contrast, exhibited active denervation, indicative of a

more aggressive and multifactorial process. Such variability has been reported across different series, with both pure axonal and mixed axonal-demyelinating patterns observed.^[6-8,12] These findings emphasise the need for comprehensive and repeated neurophysiological assessments, as single-point studies may underestimate the evolving nature of the neuropathy.

Management of LCIG-associated neuropathy remains challenging. Vitamin supplementation is currently the cornerstone of prevention. Several studies have shown that early and continuous supplementation with cobalamin, folate, and pyridoxine reduces the risk of acute neuropathy and helps stabilise neurophysiological findings, although chronic progression may still occur in approximately one-fifth of patients.^[4,16] Our cases highlight the limitations of delayed supplementation, as both patients began vitamin therapy only after the onset of neurological symptoms. Other strategies, such as the use of COMT inhibitors to reduce homocysteine generation, have been proposed, although robust clinical evidence is still lacking.^[14] For patients with rapidly progressive neuropathy, immunotherapy with IVIG or corticosteroids may be considered, although responses are often incomplete.^[1,6] Finally, in the most severe cases, dose reduction or discontinuation of LCIG may be necessary, particularly when high doses of levodopa are being administered.^[3]

Taken together, our cases and the existing literature highlight several clinical implications. All patients being considered for LCIG should undergo a baseline evaluation including vitamin levels, homocysteine, methylmalonic acid, renal function, and neurophysiological studies.^[9,16] Prophylactic vitamin supplementation should be started at the initiation of LCIG, irrespective of baseline levels, as preventive therapy is superior to corrective therapy after symptoms emerge.^[4,16] Longitudinal monitoring should include regular assessments of weight, renal function, vitamin status, and electrophysiological testing.^[2,10] Emerging tools, such as quantitative sensory testing, skin biopsy, or corneal confocal microscopy, may allow earlier detection of small fibre neuropathy before irreversible large fibre damage occurs.^[5] Clinicians should also maintain a high index of suspicion for immune-mediated contributions in rapidly progressive or atypical presentations, and consider immunotherapy in selected cases.^[1,6,9]

The future management of LCIG-associated neuropathy will depend on refining prevention strategies and improving early detection. Multicentre prospective studies are needed to define optimal supplementation regimens, clarify the role of COMT inhibition or other metabolic modulators, and establish the utility of small fibre biomarkers.^[9,16] Further work is also required to distinguish metabolic, nutritional, and immune contributions to this complication, as

treatment approaches may differ depending on the dominant mechanism.

In summary, the two cases described here exemplify the heterogeneous clinical and electrophysiological presentations of LCIG-associated polyneuropathy. They highlight the multifactorial pathogenesis of this condition, in which high levodopa exposure, vitamin depletion, nutritional compromise, renal dysfunction, and immune factors all play a role. Most importantly, they underscore the necessity of preventive supplementation, systematic monitoring, and early recognition, which remain the most effective strategies for safeguarding neurological outcomes in patients treated with duodenal levodopa infusion. Larger prospective studies are needed to clarify the interplay between levodopa dose, nutritional status, systemic illness, and immune-mediated mechanisms. Standardised supplementation protocols and neurophysiological monitoring should be integrated into LCIG programs to minimise morbidity.

CONCLUSION

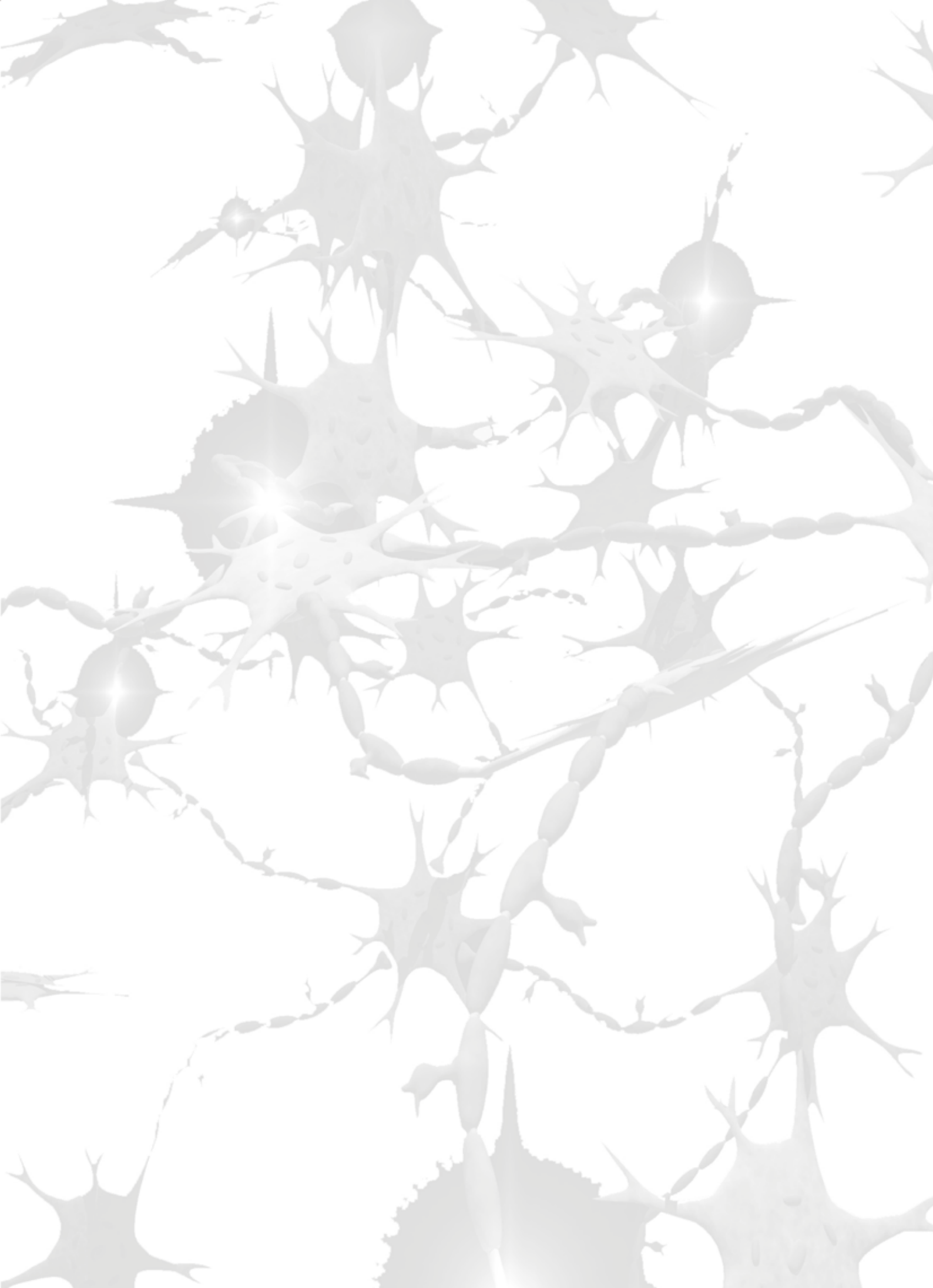
Polyneuropathy is a clinically significant complication of advanced PD and LCIG therapy. The two cases presented illustrate heterogeneous presentations, from chronic reinnervation to active denervation with entrapment neuropathy. Preventive supplementation, vigilant monitoring, and early recognition are essential to improve outcomes in this vulnerable population.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- [1] Piekarski R, Roszmann A, Dulski J, et al. Acute/subacute demyelinating polyneuropathy in Parkinson's disease patients on levodopa-carbidopa intestinal gel therapy: systematic review with new case report. *Neurol Neurochir Pol.* 2023;57(2):169–76.
- [2] Pauls KA, Toppila J, Koivu M, et al. Polyneuropathy monitoring in Parkinson's disease patients treated with levodopa/carbidopa intestinal gel. *Brain Behav.* 2021;11(11):e2408.
- [3] Havráňková P, Roth J, Čapek V, et al. Acute polyneuropathy: a serious complication of levodopa/carbidopa intestinal gel treatment for Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2024;58(6):586–92.
- [4] Rispoli V, Simioni V, Capone JG, et al. Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):660–7.
- [5] Devigili G, Rinaldo S, Lettieri C, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel therapy: a new route of non-motor complications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;28:123–5.
- [6] Urban PP, Wellach I, Faiss S, et al. Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with duodenal levodopa infusion. *J Neural Transm.* 2010;117(2):207–10.
- [7] Merola A, Romagnolo A, Rosso M, et al. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment. *Eur J Neurol.* 2015;22(6):845–52.
- [8] Lehnerer S, Kraus J, Höglinger GU, et al. Axonal polyneuropathy during duodenal levodopa infusion. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(6):665–7.
- [9] Uncini A, Eleopra R, Onofri M. Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(5):490–5.
- [10] Jugel C, Ehlen F, Taskin B, et al. Neuropathy in Parkinson's disease patients with intestinal levodopa infusion versus oral drugs. *PLoS One.* 2013;8(6):e66639.
- [11] Galazky I, Koschel J, Ebersbach G. Subacute polyneuropathy after levodopa/carbidopa intestinal gel infusion. *J Neural Transm.* 2014;121(2):219–21.
- [12] Zibetti M, Merola A, Artusi CA, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol.* 2014;21(2):312–8.
- [13] Nyholm D, Senek M, Sesar A, et al. Real-world effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: data from the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(2):156–61.
- [14] Müller T, van Laar T, Cornblath DR, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal infusion. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(5):501–7.
- [15] Zibetti M, Rizzone M, Merola A, et al. Peripheral neuropathy and levodopa-carbidopa intestinal gel. *Eur J Neurol.* 2013;20(6):963–9.
- [16] Cossu G, Melis M, Melis G, et al. Vitamins and levodopa-carbidopa intestinal gel: prevention and monitoring of neuropathy. *Funct Neurol.* 2016;31(3):207–12.



δραστηριότητες
συνεδριακό
βιβλίο

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεύρα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2026

- ❖ 18-22 Απριλίου 2026: *American Academy of Neurology Annual Meeting, Chicago, USA*
- ❖ 6-8 Μαΐου 2026: *European Stroke Organization Conference, Maastricht, the Netherlands*
- ❖ 7-9 Μαΐου 2026: *20ο Συμπόσιο Νευρολογίας, Κέρκυρα*
- ❖ 15-17 Μαΐου 2026: *14ο Διεθνές Συμπόσιο της εταιρείας για την έρευνα της παρεγκεφαλίδας και των αταξιών, Λευκωσία*
- ❖ 4-7 Ιουνίου 2026: *37ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Καλαμάτα*
- ❖ 27-30 Ιουνίου 2026: *EAN Congress 2026, Geneva, Switzerland*
- ❖ 30 Οκτωβρίου-1 Νοεμβρίου 2026: *16ο Πανελλήνιο Συνέδριο-Ημέρες Νευρολογίας, Λάρισα*
- ❖ 26-29 Νοεμβρίου 2026: *14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Αθήνα*

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

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

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

.....
.....

ΤΟΠΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.: FAX:

ΚΙΝΗΤΟ:

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

e-mail:



Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

Υψη του Περιοδικού

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

Δομή της ύλης

Γίνονται δεκτές εργασίες στα ελληνικά ή αγγλικά.

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

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

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

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

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

Λέξεις-κλειδιά: έως 6 λέξεις κλειδιά.

Βιβλιογραφία: Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο (Vancouver). Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές να αναφέρονται μέσα σε αγκύλες. Π.χ. Ο Smith [1] ανέφερε ότι ... και τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τον Adams και συν [2]. Αναγράφονται έως και οι 3 πρώτοι συγγραφείς. Στον πίνακα της βιβλιογραφίας περιλαμβάνονται μόνο εκείνες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο και ο πίνακας συντάσσεται με αύξοντα αριθμό που αντιστοιχεί στη σειρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο π.χ.

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

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

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

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

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

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

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

Τίτλος:

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

FAX:

e-mail:

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

- Τίτλος του άρθρου στα Ελληνικά και στα Αγγλικά με μικρά γράμματα
 Ονόματα συγγραφέων στα Ελληνικά και στα Αγγλικά (*πλήρη ονόματα π.χ. Νικόλαος Παπαδόπουλος*)
 Κέντρο προέλευσης της εργασίας στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
 Δομημένη περίληψη στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
 Έως πέντε λέξεις ευρετηριασμού (*κατά προτίμηση από το MeSH Hellas-Βιοϊατρική Ορολογία*) στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
 Όλα τα ονόματα των συγγραφέων στις βιβλιογραφικές παραπομπές (*μέχρι 3 και στη συνέχεια «και συν.» ή «et al»*)
 Η βιβλιογραφία στις τελευταίες σελίδες των άρθρων

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)