

Νευροανοσολογία

Ιανουάριος - Φεβρουάριος - Μάρτιος 2023
January - February - March 2023

Τόμος 4 - Τεύχος 1
Vol. 4 - Issue 1

- ▶ **CORTICAL DEMYELINATION IN NEURODEGENERATIVE DISEASES**
- ▶ **MYELINATION OF CORTICAL INTERNEURONS IN HEALTH AND DISEASE: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS**
- ▶ **MYELIN AND GLIA PATHOLOGY IN ALZHEIMER'S DISEASE**
- ▶ **ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΦΑΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ, ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJOGREN, ΣΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΜΟΓ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ**
- ▶ **ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΦΛΟΙΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ

Πρόεδρος: Ι. Ηλιόπουλος
Αντιπρόεδρος: Λ. Πρόμπερτ
Γ. Γραμματέας -
Ταμίας: Ν. Γρηγοριάδης
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Δ. Καραγωγέας
Γ. Κόλλης
Π. Παπαθανασόπουλος
Σ. Περίδου
Π. Σιδεράς
Κ. Σταματόπουλος
Γ. Χατζηγεωργίου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 4^{ου} ΤΟΜΟΥ - 1^{ου} ΤΕΥΧΟΥΣ

Μ. Ε. ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. Μπακιρτζής	Δ. Ντάφου
Μ. Μποζικη	Ε. Ευαγγελιοπούλου
Π. Σταθόπουλος	Π. Θεοτόκης
Β. Μαστοροδήμος	Α. Αρτεμιάδης
Κ. Κιλέοπα	Γ. Δερετζή
Ι. Νικολαΐδης	Ε. Κεσίδου
Χ. Αλεξόπουλος	

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσος

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ
ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ
Διεύθυνση: Πολυτεχνείου 23,
Θεσσαλονίκη
Τ.Κ. 546 25

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν



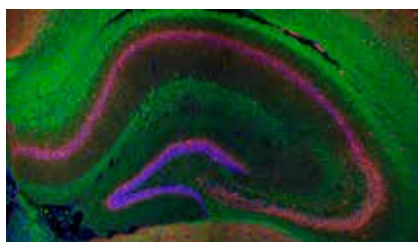
Νευροανοσολογία

Τόμος 4, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Φεβρουάριος - Μάρτιος 2023

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- ▶ **CORTICAL DEMYELINATION IN NEURODEGENERATIVE DISEASES**
Paschalis Theotokis, Eleni Karafoulidou, Stavropoulou De Lorenzo Sotiria, Dimitra Daviti, Chrystalla Konstantinou, Elisavet Mandora, Evgenia Katsika, Maria Nella, Ilias Salamotas, Iliana Michailidou, Evangelia Kesidou, Christos Bakirtzis, Marina Boziki, Nikolaos Grigoriadis 8
- ▶ **MYELINATION OF CORTICAL INTERNEURONS IN HEALTH AND DISEASE: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS**
Sofia Petsangouraki, Domna Karageos 17
- ▶ **MYELIN AND GLIA PATHOLOGY IN ALZHEIMER'S DISEASE**
Stella Angeli, Maria Pechlivanidou, Ioanna Kousiappa, Kleopas A Kleopa 23
- ▶ **ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΦΑΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ, ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJOGREN, ΣΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΜΟΓ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ**
Ιωάννα Καψάλη, Δημήτρης Καραθανάσης, Κλειώ Π Μαυραγάνη, Μαρία -Ελευθερία Ευαγγελιοπούλου 34
- ▶ **ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΦΛΟΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**
Σταυροπούλου Ντε Λορέντζο Σωτηρία, Κωνσταντινίδου Ναταλία, Μπακιρτζής Χρήστος 46

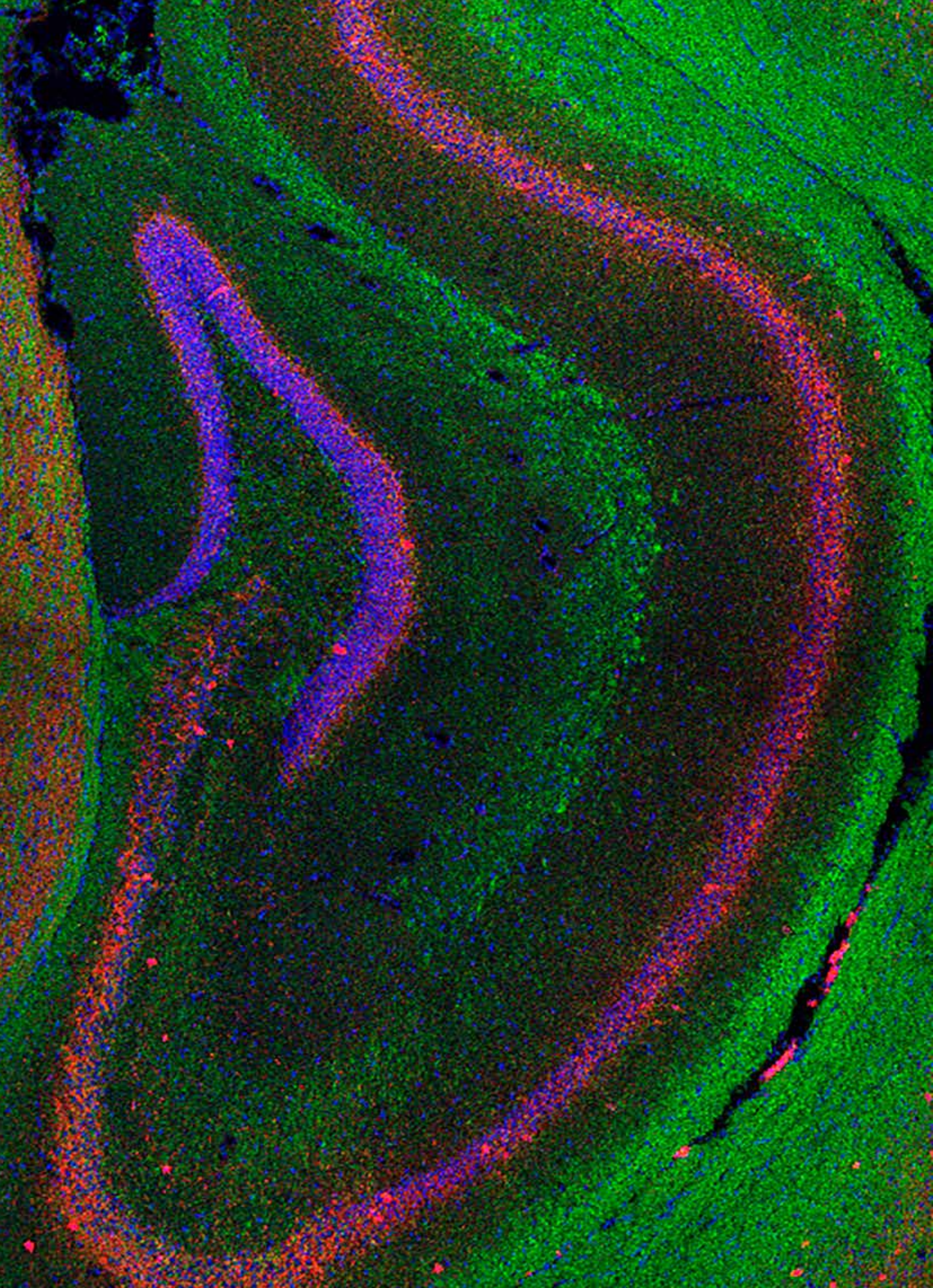


Εικόνα εξωφύλλου:

Ανοσοιστοχημεία σχηματισμού ιπποκάμπου ενήλικου ποντικού.

Χρώση PV-INS (κόκκινο), Myelin Basic Protein (MBP) (πράσινο), TOPRO (μπλε). Scale bar 400μm.

Από την κα Δ.Καραγωγέως, Τμήμα Βασικών Επιστημών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Κρήτης και Ινστιτούτο Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας





HELANI BOARD OF DIRECTORS

President: I. Iliopoulos
Vice President: L. Probert
G. Secretary -
Treasurer: N. Grigoriadis
Members: K. Voumvourakis
D. Karagozeos
G. Kollias
P. Papathanasopoulos
S. Pelidou
P. Sideras
K. Stamatopoulos
G. Xatzigeorgiou

EDITOR IN CHIEF

I. ILIOPOULOS

EDITOR 4rd VOL. - 1st ISSUE

M. E. EVANGELOPOULOS

ASSOCIATE EDITORS

C. Bakirtzis	D. Dafou
M. Boziki	E. Evangelopoulos
P. Stathopoulos	P. Theotokis
V. Mastorodemos	A. Artemiadis
K. Kleopa	G. Deretzi
I. Nikolaidis	E. Kesidou
H. Alexopoulos	

SECRETARIAT – TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

WED-EDITION

HELANI Secretariat

OWNER

HELLENIC ACADEMY
OF NEUROIMMUNOLOGY
Address: 23, Politechniou
Thessaloniki - Greece
P.C. 546 25

PRINTED EDITION AND PDFs

Lyhnia S.A.
7, Andravidas str., Athens
P.C. 136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: +30 210 34.10.436 - 1
Fax: +30 210.34.25.967
www.lyhnia.com

SUBSCRIPTIONS FEES

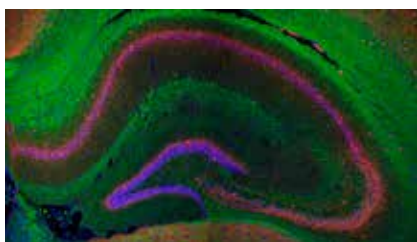
Free

Vol. 4, Issue 1, January - February - March 2023

Contents

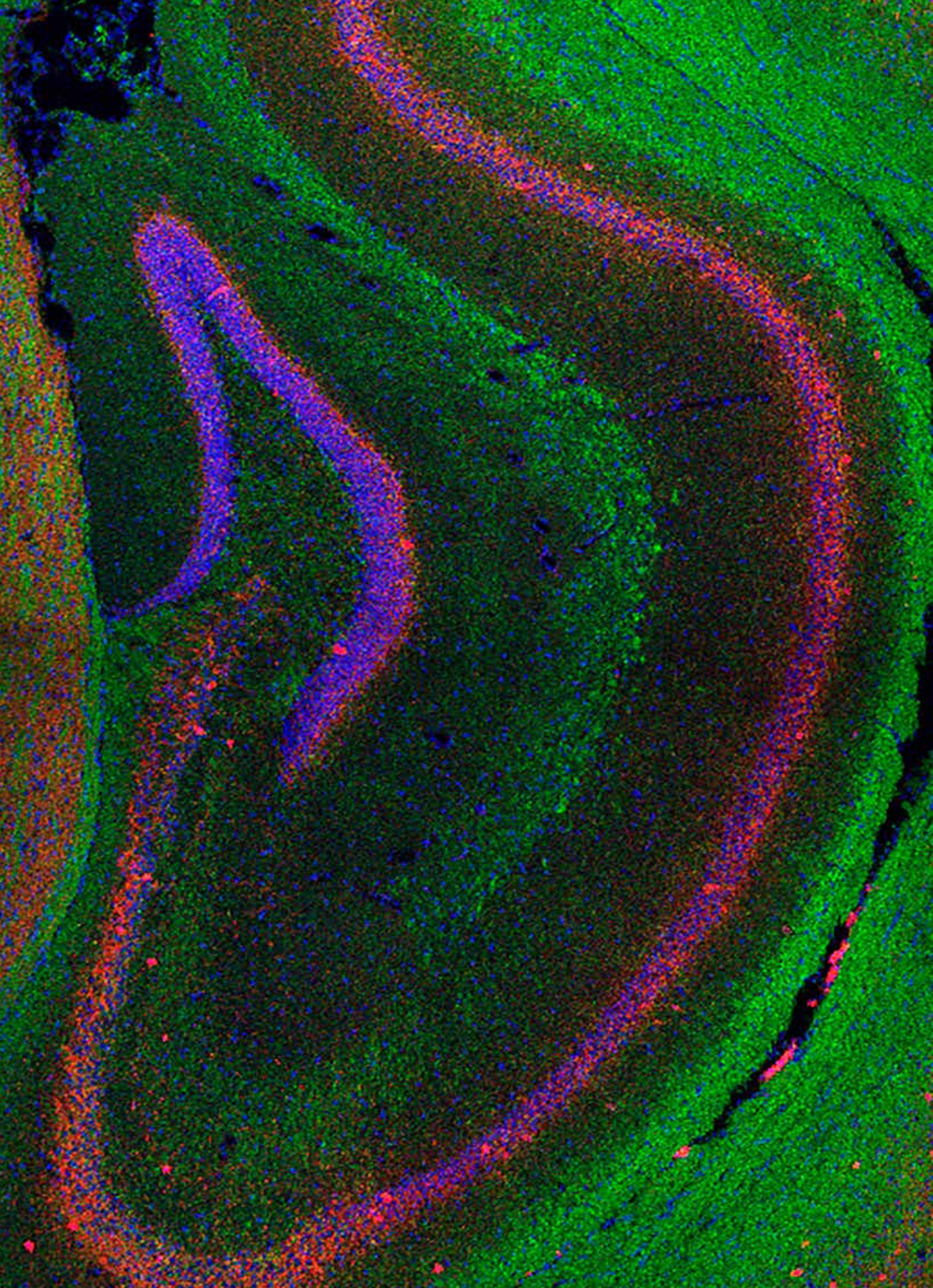
ARTICLES

- ▶ **CORTICAL DEMYELINATION IN NEURODEGENERATIVE DISEASES**
Paschalis Theotokis, Eleni Karafoulidou, Stavropoulou De Lorenzo Sotiria, Dimitra Daviti, Chrystalla Konstantinou, Elisavet Mandora, Evgenia Katsika, Maria Nella, Ilias Salamotas, Iliana Michailidou, Evangelia Kesidou, Christos Bakirtzis, Marina Boziki, Nikolaos Grigoriadis 8
- ▶ **MYELINATION OF CORTICAL INTERNEURONS IN HEALTH AND DISEASE: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS**
Sofia Petsangouraki, Domna Karagozeos 17
- ▶ **MYELIN AND GLIA PATHOLOGY IN ALZHEIMER'S DISEASE**
Stella Angeli, Maria Pechlivanidou, Ioanna Kousiappa, Kleopas A Kleopa 23
- ▶ **CORTICAL AND GREY MATTER INVOLVEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, SJOGREN SYNDROME, NEUROMYELITIS OPTICA AND MOG ANTIBODY ASSOCIATE DISEASE**
Ioanna Kapsali, Dimitris Karathanasis, Clio P Mavragani, Maria-Eleftheria Evangelopoulos 34
- ▶ **CORTICAL DEMYELINATING LESIONS IN MULTIPLE SCLEROSIS – HISTOLOGICAL AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS**
Stavropoulou Di Lorenzo Sotiria, Konstantinidou Natalia, Bakirtzis Christos 46



Cover Photo:

*Immunohistochemistry of the Hippocampal Formation (HPF) in adult (2mo) mice: Staining for PV-INs (Red), Myelin Basic Protein (MBP) (green), TOPRO (blue). Scale bar 400µm
1 Department of Basic Science, Faculty of Medicine, University of Crete, Crete, Greece 2 Institute of Molecular Biology & Biotechnology - FoRTH, Heraklion, Crete, Greece.*





Πρόλογος

Το θέμα του τεύχους αυτού αποτελούν οι φλοιϊκές απομυελινωτικές βλάβες που παρουσιάζονται συχνά σε ασθενείς με προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) και ενδεχομένως σχετίζονται με την προοδευτική επιδείνωση της νόσου. Παράγοντες όπως η φλεγμονή, το οξειδωτικό stress, η φλεγμονή των μνιγγίων και του φλοιού επάγουν την προσβολή του φλοιού τόσο στην ΠΣ όσο και σε άλλα νοσήματα.

Στο πρώτο άρθρο, αναπτύσσονται τα τελευταία δεδομένα για τα νοσήματα που παρουσιάζουν απομυελίνωση του φλοιού όπως η ΠΣ καθώς και άλλα απομυελινωτικά νοσήματα όπως η οπτική νευρομυελίτιδα, αλλά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως η νόσος Πάρκινσον και νόσος Alzheimer's.

Το δεύτερο και τρίτο άρθρο δίνουν μέσα από το πρίσμα της βασικής έρευνας και της βαθύτερης κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών ενδιαφέροντα ευρήματα για την φλοιϊκή απομυελίνωση.

Αναλυτικότερα, στο δεύτερο άρθρο παρουσιάζονται τα τελευταία δεδομένα για την μυελίνωση των διάμεσων νευρώνων του φλοιού (interneuron myelination) και την επίδρασή της σε νευρολογικές διαταραχές όπως ο αυτισμός ή και νοσήματα όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, η επιληψία και η σχιζοφρένεια.

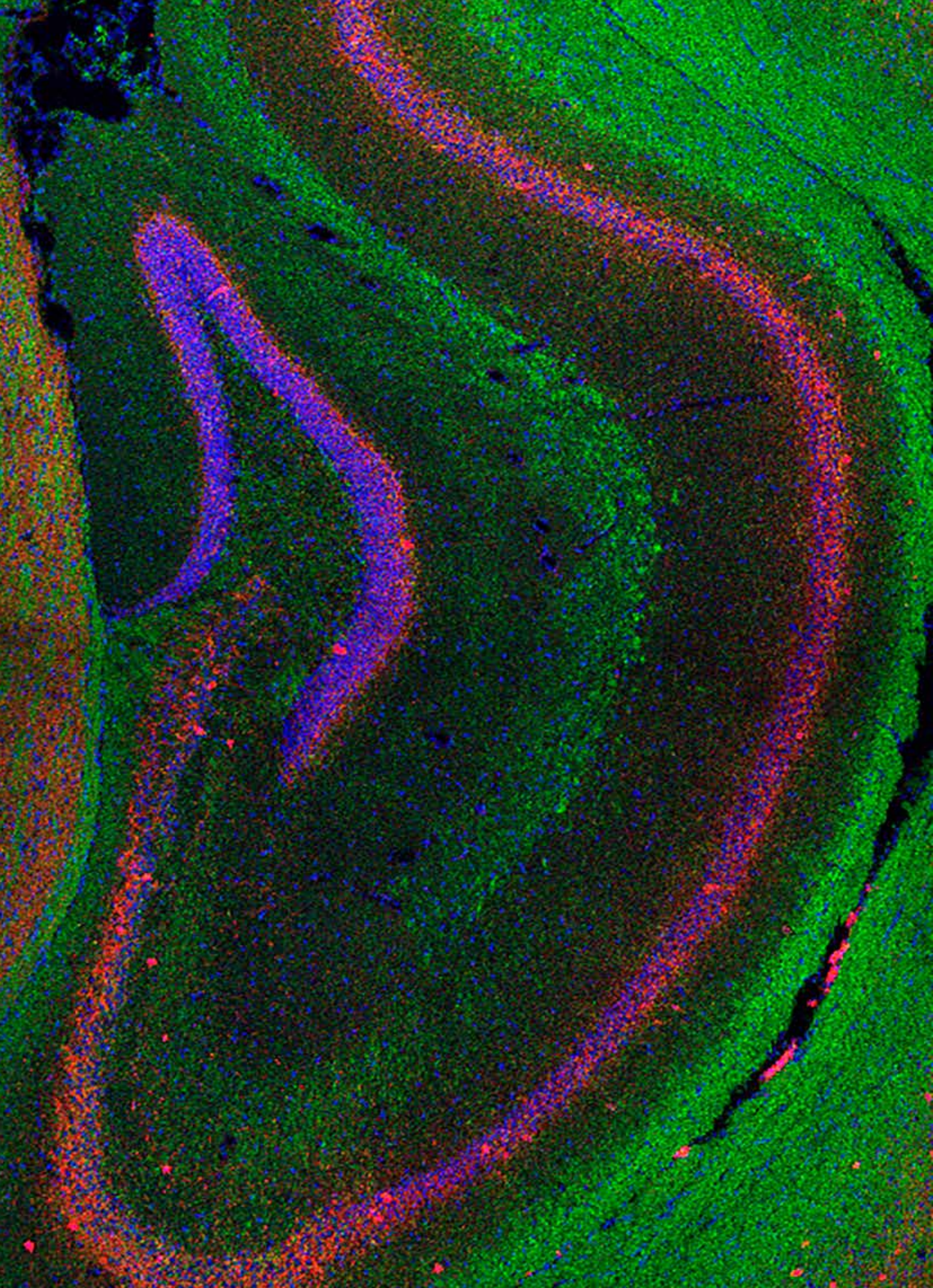
Στο τρίτο άρθρο παρουσιάζονται τα νεότερα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των γλαιοκλών κυττάρων στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου Alzheimer's και επισημαίνεται ο ρόλος των παθολογοανατομικών αλλαγών της γλοίας στην νευροεκφύλιση και την απομυελίνωση.

Στο τέταρτο άρθρο αναπτύσσεται η απομυελίνωση του εγκεφαλικού φλοιού στα απομυελινωτικά νοσήματα ΚΝΣ εκτός της ΠΣ όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και το σύνδρομο Sjogren. Παράλληλα, επισημαίνεται η απουσία φλοιϊκών απομυελινωτικών εστιών στην οπτική νευρομυελίτιδα η οποία σχετίζεται πιθανώς με την απουσία προϊούσας πορείας στην νόσο αυτή.

Στο πέμπτο άρθρο επισημαίνεται η σημασία υψηλής ευκρίνειας μαγνητικών τομογράφων 7T καθώς προσέφεραν τη δυνατότητα απεικόνισης των απομυελινωτικών εστιών του φλοιού in-vivo, και έδωσαν τη δυνατότητα να συσχετισθούν οι βλάβες αυτές με τις διάφορες μορφές της νόσου και κατά συνέπεια, με την πρόγνωσή της. Η συσχέτιση των ιστολογικών και απεικονιστικών ευρημάτων οδηγεί στην περαιτέρω κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της Προϊούσας Πολλαπλής Σκλήρυνσης και να συμβάλει στη δημιουργία νέων, στοχευμένων θεραπευτικών αλγορίθμων.

Εκ της σύνταξης





δραστηριότητες συνεργασίας βιβλία

Άρθρα...

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΛΛ.Α.ΝΑ.»

«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»



CORTICAL DEMYELINATION IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Paschalis Theotokis, Eleni Karafoulidou, Stavropoulou De Lorenzo Sotiria, Dimitra Daviti, Chrystalla Konstantinou, Elisavet Mandora, Evgenia Katsika, Maria Nella, Ilias Salamotas, Iliana Michailidou, Evangelia Kesidou, Christos Bakirtzis, Marina Boziki, Nikolaos Grigoriadis

Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology, 2nd Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Demyelination is the loss of myelin, the lipid-dominant sheaths that surround and insulate neuronal axons so they can effectively transmit electrical signals. Neurological deficits such as visual abnormalities, weakness, altered feeling, and behavioral or cognitive issues can result from myelin loss. Demyelinating diseases affect the brain and/or spinal cord collectively known as the central nervous system (CNS) and more specifically the white matter part of it, where axonal tracts predominate. The anatomical region that is often overlooked is the cortical gray matter as this is where all the primary neuronal bodies are aggregated. Cortical demyelination has been described in Multiple sclerosis (MS), however evidence implicates more CNS diseases, both under inflammatory conditions or not, ultimately leading to neurodegeneration. This review article investigates the available data of cortical demyelination in some common neurodegenerative disorders.

Keywords: demyelination; cortex; neurodegeneration; neuroinflammation; diseases

1. Introduction

Neurodegenerative diseases, principally defined by significant neuronal cell malfunction or death, include a variety of clinical perturbations and ultimately lead to a variety of neurologic and motor deficits. The majority of these disorders are currently incurable, however there has been remarkable progress in the field of medicine, both at the clinical and research level [1]–[3]. Recent studies suggest that there's a genetic or perhaps epigenetic basis therein [4], [5]. With regards to core pathophysiology, demyelination, which is the gradual destruction of myelin sheaths around axons, is mediated by various agents such as proteolytic enzymes, matrix metalloproteinases, cytokines, oxidative products, and free radicals. This pro-inflammatory, pathological milieu is enhanced by subsequent recruitment of additional cells in the CNS, including microglia and other immune cells from the periphery. It has been noted that, aside from this aspect of neuroinflammation and the stimulation of cell death signaling pathways, most neurodegenerative diseases appear to have certain unique cellular and molecular hallmarks.

Specifically, one of the most frequently found features of neurodegeneration is the pathological protein aggregation and protein misfolding, collectively termed as proteinopathy [6], [7]. Indeed, the mammalian brain and the entire human body depend on the process of cellular proteostasis, whose dysregulation eventually leads to the accumulation of pathologically related proteins that eventually harm neurons. Additionally, autophagy, a lysosome-

dependent degradative process that seeks to eliminate protein aggregation, is a significant clinical signature that is present in the majority of neurodegenerative diseases [8], [9]. Failed orchestration of mechanisms implicating autophagy and apoptosis has been linked to a number of neuropathies, including Amyotrophic Lateral Sclerosis, Alzheimer's and Parkinson's disease. Other hallmarks of neurodegeneration include energy perturbation based on mitochondrial dysfunction, cytoskeletal abnormalities and DNA defects through genomic instability.

On the other hand, neurodegeneration is considered to be a hallmark of aging, referred to as the biological process which is responsible for the accumulation of damage within cells [10]. Demyelination can be a significant part of it as it can accelerate the neuronal death contributing to functional decline. Demyelination of spinal cord white matter tracts has been extensively described in various CNS demyelinating neuroinflammatory and non-inflammatory mediated diseases [11]. What has not been widely assessed and described to this date is the gray matter demyelination or more precisely-put, cortical demyelination. This review aims to delineate the contribution of cortical demyelination in neurodegenerative diseases.

2. Inflammatory-based CNS demyelinating diseases

2.1 Multiple Sclerosis (MS)

Multiple sclerosis is a chronic neuroinflammatory disease of the CNS that has an important





degenerative component. It was first described in 1868 by Jean-Martin Charcot [12]. It affects more than 2 million people worldwide and it is the most common neurological disability of young adults [13]. The name multiple sclerosis refers to the histopathological hallmark of the disease which is the presence of sclerotic plaques or lesions in the CNS [12]. Lesions occur both in the white and gray matter [14]. Gray matter lesions are not as inflammatory as white matter lesions; they may occur in the absence of bulk lymphocyte infiltration [4,5] and blood-brain barrier disruption [17].

Until recently, gray matter lesions were overlooked, as they were undetectable by the use of standard MRI techniques. However, ultra-high field 7 T MRI has improved their detection *in vivo*, and a growing number of recent histopathological studies have convincingly shown that gray matter areas are severely affected in MS. Nowadays, we know that gray matter damage starts early in the disease and it is typically observed in 40 – 70% of chronic MS patients. The gradual progression of cortical demyelination seems to correlate with the increase in the duration of the disease and the age of the patient accordingly. Neuronal damage and loss have been described in gray matter areas of the cortex and deep gray matter based on density, size and shape of Nissl-stained neurons, as well as density of synaptophysin-labeled synapses. The extent of lesion load in the gray matter corresponds to cognitive impairment, including memory deficits [18].

Grey matter lesions, either cortical or deep gray matter, are classified based on the location into leukocortical, intracortical, subpial and pancortical. The leukocortical or type I lesion is a mixed white matter/gray matter lesion. The intracortical or type II lesion is a purely cortical lesion that often develops around a penetrating cortical blood vessel. The subpial or type III lesion is a purely cortical lesion extending from the pia mater towards the subcortical white matter, without involving the subcortical white matter. A lesion which extends from the pia mater and spans the whole cortex and the subcortical white matter is named pancortical or type IV lesion and it is another type of leukocortical lesion [8,9].

Subpial demyelinating lesions are commonly seen in chronic MS. Several exciting hypotheses trying to explain the origins of gray matter pathology were proposed including meningeal inflammation as a cause of subpial cortical damage, but also selective vulnerability of neuronal subpopulations, growth factor dysregulation, glutamate excitotoxicity, mitochondrial abnormalities, and the “use-it-and-lose-it” principle [21]. Meningeal inflammation has been associated with the slow accumulation of both T- and B-lymphocytes in the meninges and the large perivascular Virchow-Robin spaces,

leading to the formation of aggregates similar to lymphoid follicles, where CD8+ T-cells remain as tissue resident cells. It has been suggested that CD8+ T-lymphocytes might be capable of releasing soluble neurotoxic inflammatory mediators, causing both neuroinflammation and neurodegeneration [22]. However, a study examining whether meningeal and cortical inflammation accompanied by oxidative stress could lead to the development of widespread subpial demyelination showed that these factors alone are insufficient [23].

In the past years, great progress has been made both in the detection and the evaluation of cortical demyelinating lesions. However, several crucial questions remain unanswered regarding the underlying mechanism of subpial demyelination, including the potential regulatory functions of these resident lymphoid cells, the identification of specific neurotoxic molecules involved in the inflammatory process, and the detection of specific antigens. Nevertheless, further research is needed in order to answer these questions and shed light on the pathogenesis of cortical demyelination in MS [24].

2.2 Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)

Neuromyelitis optica (NMO) is an aggressive autoimmune disorder of the central nervous system that affects the optic nerves and the spinal cord causing respectively visual and motor disabilities. [25] NMO mistakenly used to be considered as an optic-spinal subtype of multiple sclerosis (MS) because of their clinical similarities. [26] Those diseases were pathogenetically distinct because of the discovery of NMO-immunoglobulins (NMO-IgGs) that target the antigen aquaporin-4 (AQP4) in patients with NMOSD (Neuromyelitis optica spectrum disorder) and not the ones with the classical MS. [26], [27]

Despite the heavily concentrated expression of AQP4 in the normal cortex of patients with NMOSD, there were not found any cortical demyelination neither with immunohistochemical analysis nor with neuroimaging findings. [28]–[30] That is why in cases of suspected inflammatory cortical demyelination where there are found white and gray brain lesions it is common to address a diagnosis of MS rather than NMOSD. [31] The absence of cortical demyelination might be related with the inability of NMOSD to evolve in a secondary progressive phase, in contrast to MS which is directly related to the cortical pathology. [32]

There are few studies that are engaged with some gray matter structures, such as hypothalamus, in patients with demyelinating conditions, that seems to be involved in NMOSD. Also those studies show that hypothalamus involvement is more common in NMO than in MS. [33] Although most reports about





hypothalamus demyelination used to be reported for MS, some researchers considered that lesions of the hypothalamus might be more relevant for NMO, as the hypothalamic area corresponded to brain regions of high AQP4. [33], [34] Furthermore, in NMO, spinal cord MRI lesions in the acute stage usually occupy more than half of the vertebral segments that are mainly involved in the central gray matter. Higher range of lesions is identified at the central gray matter region, during the chronic stage. Most lesions had a higher density in the central gray matter region that corresponded to abundant AQP4 located in the spinal gray matter than in the peripheral white matter regions. [35]

2.3 Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an acute inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS). [36] It usually makes its appearance after an infectious illness or rarely after a vaccination and it occurs mainly in children, while in adults the disease's characteristics are slightly different from the pediatric cases. [37] Sometimes it is misdiagnosed and it is considered to be made a diagnosis of multiple sclerosis, since the symptoms and the modified white matter image may be similar. [38] But, because of its rarely relapsing form, ADEM is considered to be a monophasic disease, making it easier to distinguish its diagnosis from multiple sclerosis (MS). [36]

ADEM affects mostly the white matter and it is immunologically arising, destroying the myelin sheath of neuronal cells. MRI reveals intense lesions in the subcortical white matter of the brain. In rare cases, gray matter may also be affected. Lesions are mostly considered in the centrum semiovale of the cortical gray and white matter, the cerebellum, the brainstem, and the spinal cord, while there are some lesions that affect the gray matter structures such as the basal ganglia, the thalamus and the putamen which is most frequently involved. [39] Results from MRI analyses have shown that putamen lesions are more common to ADEM in contrast with MS, indicating that putamen involvement might be helpful in differentiating ADEM from MS. Also, from the MRI results it was obvious that there were larger thalamus lesions for ADEM in the pediatric studies as opposed to MS. [34]

There are also some published cases that mention the involvement of gray matter as an initial imaging feature in ADEM. In these cases both cortical and deep gray structures were involved in this disease. [40] About 30% of ADEM cases seem to have cerebral cortex lesions but also lesions are shown in the spinal cord. Some of these lesions may be found in the gray matter or the white matter or some involve both. [41]

2.4 Transverse myelitis (TM)

Transverse myelitis (TM) is a rare spinal cord neurological disorder brought by inflammation and can have devastating consequences on the nervous system, leaving up to two-thirds of patients with severe residual disability. Patients might exhibit sensory disturbance, weakness, and autonomic dysfunction, such as issues with bowel and bladder function, irregular body temperature, or even brief episodes of hypertension [42], [43].

The etiologies of TM can be roughly categorized as acquired demyelinating illnesses like multiple sclerosis (MS) or neuromyelitis optica (NMO), parainfectious, paraneoplastic, drug- or toxin-induced, and systemic autoimmune disorders (SAIDs). TM is frequently caused by multiple sclerosis (MS), which is known to affect women more frequently than it does men. Additionally, there are non-inflammatory etiologies (such as vascular and metabolic) that can mimic the radiographic and clinical features of TM. [44] Although TM can strike at any age, its incidence peaks bimodally in the second and fourth decades of life, and the propensity relies on the underlying cause of the lesion. Acute demyelinating encephalomyelitis preferentially develops in children under the age of ten [43], [44].

Although TM when an infection has been ruled out, it can be caused by a demyelinating disease or a systemic autoimmune illness like: MS, NMO, idiopathic transverse myelitis, acute disseminated encephalomyelitis, an antecedent vaccine (postvaccinal myelitis), or other systemic inflammatory diseases [43], there are not many cases reported in TM about demyelination. However, in addition to gray matter involvement, histopathology, from clinicopathological case reports and autopsy studies on TM, is defined by demyelination and axonal loss. [45] In other fatal cases, pathological analyses showed inflammatory cells and demyelination and in one patient the spinal cord was examined after death and found to have suffered substantial axonal loss, mild demyelination, and a mononuclear infiltrate, primarily T lymphocytes, in the nerve roots and spinal ganglia. [46]

2.5 Cerebral adrenoleukodystrophy (CALD)

Adrenoleukodystrophy (ALD) is a rare X-linked peroxisomal disorder caused by pathogenic variations in the ABCD1 gene and has three main clinical syndromes: cerebral ALD, primary adrenal insufficiency and myelopathy. Cerebral ALD (CALD) affects about 40% of male patients before the age of 18 and is a serious neuroinflammatory disorder that is usually fatal without treatment and progresses over time. [47], [48] Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the main treatment that can slow the advancement of cerebral ALD only when





HSCT is carried out early in the course of the disease. [1] Cerebral adrenoleukodystrophy is characterized by demyelination and neurodegeneration and the diagnosis is established by MRI where demyelinating brain lesions are primarily observed in the parieto-occipital white matter but occasionally lesions are observed in the frontal white matter.[1], [49], [50] Also, beyond the parieto-occipital white matter, there are large areas of demyelination in the splenium of the corpus callosum.[51] Finally, in cerebral adrenoleukodystrophy with progressive inflammatory demyelination it was found to be associated with dysfunction of the blood-brain barrier.[52]

2.6 Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a fatal central nervous system (CNS) demyelinating illness that manifests in immunosuppressed patients [53]. Although PML has been classified as a white matter illness, it is characterized by signs of cortical involvement such as neurocognitive and behavioral problems, cortical blindness, seizures, and aphasia. PML lesions appear to show a tendency to gray-white junction. Already, several studies regarding PML have described the extension of white matter lesions over the cerebral cortex. However the relative insensitivity of conventional MRI sequences hindered the accurate description of cortical demyelination. Furthermore, no intracortical PML lesions had been reported. A comparative analysis of postmortem autopsy brain tissue taken from patients with MS and PML elucidated the presence of cortical lesions in both diseases. Among 442 cortical lesions found in paraffin tissue section from HIV-positive individuals with PML, 259 were intracortical, whereas 183 were leukocortical. These findings suggest that cortical demyelination along with inflammation and neuritic pathology are responsible for the neurologic signs and symptoms in HIV-positive PML [54]. Other's study findings shed new light on JCV biology in the CNS and significantly extend on prior case reports of cortical neuron involvement in JCV infection. More specifically JCV regulatory T antigen (Ag) was found to be more abundant in cortical neurons than VP1 capsid protein while in the control PML negative participants there were no JCV-expressing cells. Thus, it is demonstrated that PML demyelinating lesions are common in the cerebral cortex, and JCV infection of cortical neurons is usual in PML patients. Moreover the prevalence of T Ag over VP1 expression supports a neuroprotective infection. Considering all the above the researchers concluded that JCV infection of cerebral cortical neurons is a previously unknown component of PML pathogenesis [55].

3. Non-Inflammatory neurodegenerative diseases

3.1 Alzheimer's Disease

Alzheimer's disease (AD), the most common form of dementia, is a neurodegenerative disorder that originates from the pathological buildup of amyloid beta ($A\beta$). This buildup of $A\beta$ is observed in areas that are affected the most, like the medial temporal lobe, hippocampus, and neocortical structures leading to tau pathology, neuronal death, and neurodegeneration. As such, AD is characterized by an observable, through MRI decrease in gray matter volume even in early stages of the disease [56]–[58]. White matter abnormalities in AD, like white matter hyperintensities observed in T2-weighted MRI imaging, have been shown to be a useful tool in early detection. They appear at the same time that AD-related protein abnormalities are detectable in the CSF and can predict the rate of cognitive decline in AD patients. These white matter hyperintensities, histopathologically, can be interpreted as myelin loss, myelin pallor, and loss of myelinated axons while they are associated with cortical degeneration. Postmortem analysis of AD brains when compared to non-dementia brains shows myelin proteins like MBP, PLP, CNPase and cholesterol are significantly decreased [59], [60]. Myelin degeneration in AD has been evident in frontal and temporal lobes while in the AD cortex axon degeneration and amyloid plaque formation contribute significantly to myelin deficits [61], [62]. These myelin deficiencies can be attributed to a loss of oligodendrocytes, especially of the Olig2+ lineage, as postmortem analyses have shown [63]. In the cortical gray matter, demyelination has been observed using immunostainings and histological methods in AD patients and animal models [64]. While the literature suggests clear evidence of demyelination in the white matter of AD brains, the role of myelin loss in the degeneration of cortical gray matter has yet to be elucidated.

3.2 Parkinson's Disease

Parkinson's disease (PD) is a neurological condition that progresses over time and mostly affects dopaminergic neurons. PD is thought to be a disease that primarily affects gray matter, specifically the dopaminergic neurons that control motor function [65]. However, it is unclear if PD affects the way that morphological networks in gray matter (GM) are organized topologically [66], [67]. The death of dopaminergic neurons in the substantia nigra, striatum, and other dopaminergic nuclei is believed to be the main etiological in the pathology of PD. While studying morphological changes in the GM, as they relate to cognitive decline in PD. GM changes were only visible between the cognitive intact group and the group with the most severe





cognitive decline. The researchers [68] noted that alterations in the gray matter may not be as significant as once thought. Atrophy is common in PD, more specifically, both the early and intermediate stages of PD include cortical atrophy at baseline, with early PD patients only exhibiting increasing cortical atrophy over a few years in the basal ganglia [69]. A recent study by Xie and others [70] found that in the cingulate cortex of PD patients, genes critical for oligodendrocyte differentiation and myelin formation were downregulated with oligodendrocytes being the only cell type affected in the cortex. The evidence for demyelination in the GM of PD patients is scarce as it is often an overlooked yet potentially important aspect of the disease.

3.3 Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

ALS is a debilitating motor neuron disease (MND) which affects both the upper and lower motor neurons. Accumulating evidence supports the profound demyelination in cortical areas of ALS patients which gradually leads to extended axonal loss and neurodegeneration [71]. reported evident myelin alterations in subcortical white matter of primary motor cortex (PMC) of ALS patients correlated to atypical signal patterns in MRI measurements. Close examination of myelin in ALS imaging exploratory study identified structural changes in myelin composition within the frontal lobe projections and anterior corpus callosum. Changes were associated with cognitive impairment in the ALS group [72]. Transmission electron microscope data also support the increased LFB absorption found in ALS in subcortical white matter of the PMC [71]. Cortical demyelination pattern of ALS also involves abundant aggregate accumulation in oligodendrocytes (OLs), the myelin-producing cells of the CNS. Demyelination process is mediated through ubiquitin-positive aggregates in the middle and deep layers of the motor cortex [73], aggregates immunoreactive for TDP-43, ubiquitin and p62 in OLs in frontal and temporal lobe white matter [74], [75]. A high burden of OL inclusions was reported in the prefrontal cortex and precentral gyrus of ALS patients. Moreover, FUS inclusions were also found in OL cytoplasm in patients with ALS [76]. Such cytoplasmic inclusions in OLs indicate the dysfunction of those specialized myelin sheathing cells which eventually lead to alterations in Oligodendrocyte progenitor cells (OPCs) observed in the motor cortex and progressive gray-matter demyelination in both sporadic and familial ALS patients as well as in SOD1G93A mice [77], [78], [79]. Pathological state of OLs is correlated to extensive demyelination with focal loss of myelin in motor cortex gray matter accompanied with reactive changes in NG2+ OPCs in motor cortex [79]. However, the exact timing and

extent of the oligodendrocyte dysfunction in ALS patients and rodent models remains elusive.

3.4 Spinal muscular atrophy (SMA)

SMA is a rare debilitating monogenic disorder that affects mainly lower motor neurons and arises due to SMN insufficiency. SMN-depletion in a severe model of SMA did not affect any aspect of OL development and function. Quantification of mature MBP-expressing OLs in cortical white matter, specifically in corpus callosum, indicated that SMN absence did not alter OL growth nor migratory capacity of primary OPCs [80]. Thus, differentiation and morphological maturation of OLs in primary culture were also unaffected. These limited data supported that OL myelinating capacity in vitro was intact and so was OL maturation in vivo [80]. From another point of view SMN is a housekeeping protein with vital role in SMN complex assembly and interacts with dimethylarginine-containing protein targets [81]. Among them symmetrical dimethylarginine has been identified in myelin basic protein (MBP) [82], a protein that has been correlated with neuro demyelinating diseases. Moreover, other reports mention that availability of methyl donors such as S-adenosyl-L-methionine (SAM), affects myelin formation [83]. These findings raise the hypothesis that hypomethylation of proteins or even other post-translational modifications are involved in SMA pathology and other demyelinating diseases. Impaired functions in SMA were well established for PNS but limited reports are available for myelination process in cortex so it remains elusive whether these findings are extended to other CNS regions.

4. Summary

Demyelination is a key element of many neurodegenerative diseases of the CNS, especially those that involve an inflammatory component such as typical forms of MS, NMOSD, ADEM and other idiopathic inflammatory-based disorders. Non-Inflammatory neurodegenerative diseases such as AD, PD and other MNDs also showcase demyelination patterns in their respective phenotypes. For the most part, demyelination concerns the white matter tracts as the myelin sheaths are the ones that are insulted under these circumstances, propagating a malfunctioned signal towards the particular target cells. However, the brain cortical region which basically includes the cell bodies of these neurons, have been just only recently investigated for demyelination patterns, in the aforementioned CNS disorders. Both primary experimental research and diagnoses emanating from CTs (computed tomography) and MRIs (magnetic resonance imaging) exams of clinical





trials are both used towards identifying more brain regions involved. As these techniques get better with the development of technology and artificial intelligence (AI), this will give the opportunity to look into uncharted territories of cortical demyelination and how much of this malfunction contributes in the respective neurodegenerative phenotype.

REFERENCES

- [1] A. O. Gupta *et al.*, 'Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy', *Expert Opin. Biol. Ther.*, vol. 22, no. 9, pp. 1151–1162, Sep. 2022, doi: 10.1080/14712598.2022.2124857.
- [2] D. Kwon, 'Genetic therapies offer new hope against incurable brain diseases', *Nature*, vol. 592, no. 7853, pp. 180–183, Apr. 2021, doi: 10.1038/d41586-021-00870-x.
- [3] A. Kumar *et al.*, 'Nanotheranostic Applications for Detection and Targeting Neurodegenerative Diseases', *Front. Neurosci.*, vol. 14, p. 305, Apr. 2020, doi: 10.3389/fnins.2020.00305.
- [4] M. Murthy, Y. Y. Cheng, J. L. Holton, and C. Bettencourt, 'Neurodegenerative movement disorders: An epigenetics perspective and promise for the future', *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, vol. 47, no. 7, pp. 897–909, Dec. 2021, doi: 10.1111/nan.12757.
- [5] L. Yuan, Y. Guo, S. Wen, and H. Deng, 'Editorial: Genetic and Epigenetic Basis of Neurodegenerative Diseases', *Front. Aging Neurosci.*, vol. 14, 2022, Accessed: May 16, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.958847>
- [6] C. Soto and L. D. Estrada, 'Protein Misfolding and Neurodegeneration', *Arch. Neurol.*, vol. 65, no. 2, Feb. 2008, doi: 10.1001/archneurol.2007.56.
- [7] D. Chhangani and A. Mishra, 'Protein Quality Control System in Neurodegeneration: A Healing Company Hard to Beat but Failure is Fatal', *Mol. Neurobiol.*, vol. 48, no. 1, pp. 141–156, Aug. 2013, doi: 10.1007/s12035-013-8411-0.
- [8] Z. Yang and D. J. Klionsky, 'An Overview of the Molecular Mechanism of Autophagy', in *Autophagy in Infection and Immunity*, B. Levine, T. Yoshimori, and V. Deretic, Eds., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009, pp. 1–32. doi: 10.1007/978-3-642-00302-8_1.
- [9] R. A. Nixon, 'The role of autophagy in neurodegenerative disease', *Nat. Med.*, vol. 19, no. 8, pp. 983–997, Aug. 2013, doi: 10.1038/nm.3232.
- [10] H. Querfurth and H.-K. Lee, 'Mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) complexes in neurodegeneration', *Mol. Neurodegener.*, vol. 16, no. 1, p. 44, Jul. 2021, doi: 10.1186/s13024-021-00428-5.
- [11] F. Barkhof and K. K. Koeller, 'Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine)', in *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging*, J. Hodler, R. A. Kubik-Huch, and G. K. von Schulthess, Eds., in IDKD Springer Series. Cham (CH): Springer, 2020. Accessed: May 16, 2023. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554329/>
- [12] B. F. Gh. Popescu, I. Pirko, and C. F. Lucchinetti, 'Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand?', *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, vol. 19, pp. 901–921, Aug. 2013, doi: 10.1212/01.CON.0000433291.23091.65.
- [13] D. S. Reich, C. F. Lucchinetti, and P. A. Calabresi, 'Multiple Sclerosis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 2, pp. 169–180, Jan. 2018, doi: 10.1056/NEJMra1401483.
- [14] J. M. Honce, 'Gray Matter Pathology in MS: Neuroimaging and Clinical Correlations', *Mult. Scler. Int.*, vol. 2013, pp. 1–16, 2013, doi: 10.1155/2013/627870.
- [15] J. W. Peterson, L. Bö, S. Mörk, A. Chang, and B. D. Trapp, 'Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions: Cortical Lesions in MS', *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 3, pp. 389–400, Sep. 2001, doi: 10.1002/ana.1123.
- [16] L. Bø, C. A. Vedeler, H. Nyland, B. D. Trapp, and S. J. Mørk, 'Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration', *Mult. Scler. J.*, vol. 9, no. 4, pp. 323–331, Aug. 2003, doi: 10.1191/1352458503ms917oa.
- [17] J. Van Horssen, C. D. Dijkstra, and H. E. De Vries, 'The extracellular matrix in multiple sclerosis pathology', *J. Neurochem.*, vol. 103, no. 4, pp. 1293–1301, Nov. 2007, doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04897.x.
- [18] N. Bruschi, G. Boffa, and M. Inglese, 'Ultra-high-field 7-T MRI in multiple sclerosis and other demyelinating diseases: from pathology to clinical practice', *Eur. Radiol. Exp.*, vol. 4, no. 1, p. 59, Dec. 2020, doi: 10.1186/s41747-020-00186-x.
- [19] M. Filippi *et al.*, 'Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines', *Brain*, vol. 142, no. 7, pp. 1858–1875, Jul. 2019, doi: 10.1093/brain/awz144.
- [20] J. Maranzano *et al.*, 'Comparison of Multiple Sclerosis Cortical Lesion Types Detected by Multicontrast 3T and 7T MRI', *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 40, no. 7, pp. 1162–1169, Jul. 2019, doi: 10.3174/ajnr.A6099.
- [21] J. J. Geurts and F. Barkhof, 'Grey matter pathology in multiple sclerosis', *Lancet Neurol.*, vol. 7,





- no. 9, pp. 841–851, Sep. 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70191-1.
- [22] H. Lassmann, 'Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis', *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 3116, Jan. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2018.03116.
- [23] A. Junker *et al.*, 'Extensive subpial cortical demyelination is specific to multiple sclerosis', *Brain Pathol. Zurich Switz.*, vol. 30, no. 3, pp. 641–652, May 2020, doi: 10.1111/bpa.12813.
- [24] S. Monaco, R. Nicholas, R. Reynolds, and R. Magliozzi, 'Intrathecal Inflammation in Progressive Multiple Sclerosis', *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 21, p. 8217, Nov. 2020, doi: 10.3390/ijms21218217.
- [25] H. Sun, X. Sun, D. Huang, L. Wu, and S. Yu, 'Cerebral cortex impairment in neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report and literature review', *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 32, pp. 9–12, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.msard.2019.04.005.
- [26] H. Yokote and H. Mizusawa, 'Multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: some similarities in two distinct diseases', *Neural Regen. Res.*, vol. 11, no. 3, p. 410, 2016, doi: 10.4103/1673-5374.179048.
- [27] B. F. G. Popescu *et al.*, 'Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica', *Neurology*, vol. 75, no. 23, pp. 2103–2109, Dec. 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e318200d80c.
- [28] M. Calabrese *et al.*, 'No MRI evidence of cortical lesions in neuromyelitis optica', *Neurology*, vol. 79, no. 16, pp. 1671–1676, Oct. 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e9a96.
- [29] S.-H. Kim *et al.*, 'Widespread cortical thinning in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder', *Eur. J. Neurol.*, vol. 23, no. 7, pp. 1165–1173, Jul. 2016, doi: 10.1111/ene.13011.
- [30] E. Saji *et al.*, 'Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica', *Ann. Neurol.*, vol. 73, no. 1, pp. 65–76, Jan. 2013, doi: 10.1002/ana.23721.
- [31] R. Cortese *et al.*, 'Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging', *Neurology*, vol. 100, no. 3, pp. e308–e323, Jan. 2023, doi: 10.1212/WNL.0000000000201465.
- [32] L. Matthews *et al.*, 'Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution', *Neurology*, vol. 80, no. 14, pp. 1330–1337, Apr. 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182887957.
- [33] J. Dixon-Douglas, J. Burgess, and M. Dreyer, 'Hypothalamic demyelination causing panhypopituitarism: Brief Communications', *Intern. Med. J.*, vol. 48, no. 5, pp. 580–582, May 2018, doi: 10.1111/imj.13787.
- [34] [34] L. Zhang *et al.*, 'Comparison of deep gray matter lesions on magnetic resonance imaging among adults with acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and neuromyelitis optica', *Mult. Scler. J.*, vol. 20, no. 4, pp. 418–423, Apr. 2014, doi: 10.1177/1352458513499420.
- [35] M. Nakamura *et al.*, 'Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica: An MRI study', *J. Neurol.*, vol. 255, no. 2, pp. 163–170, Feb. 2008, doi: 10.1007/s00415-008-0545-z.
- [36] A. Javed and O. Khan, 'Acute disseminated encephalomyelitis', in *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, 2014, pp. 705–717. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00035-3.
- [37] D. M. Wingerchuk and B. G. Weinshenker, 'Acute Disseminated Encephalomyelitis, Transverse Myelitis, and Neuromyelitis Optica', *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, vol. 19, pp. 944–967, Aug. 2013, doi: 10.1212/01.CON.0000433289.38339.a2.
- [38] S. Jarius *et al.*, 'MOG-Enzephalomyelitis: Internationale Empfehlungen zu Diagnose und Antikörpertestung', *Nervenarzt*, vol. 89, no. 12, pp. 1388–1399, Dec. 2018, doi: 10.1007/s00115-018-0607-0.
- [39] R. K. Garg, 'Acute Disseminated Encephalomyelitis', in *Infection and Autoimmunity*, Elsevier, 2015, pp. 989–1002. doi: 10.1016/B978-0-444-63269-2.00062-3.
- [40] A. Abu Libdeh, H. P. Goodkin, D. Ramirez-Montealegre, and J. N. Brenton, 'Acute Disseminated Encephalomyelitis: A Gray Distinction', *Pediatr. Neurol.*, vol. 68, pp. 64–67, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.006.
- [41] A. Rossi, 'Imaging of Acute Disseminated Encephalomyelitis', *Neuroimaging Clin. N. Am.*, vol. 18, no. 1, pp. 149–161, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.nic.2007.12.007.
- [42] T. W. West, C. Hess, and B. A. C. Cree, 'Acute Transverse Myelitis: Demyelinating, Inflammatory, and Infectious Myelopathies', *Semin. Neurol.*, vol. 32, no. 2, pp. 97–113, Apr. 2012, doi: 10.1055/s-0032-1322586.
- [43] T. W. West, 'Transverse Myelitis — a Review of the Presentation, Diagnosis, and Initial Management', *Discov. Med.*, vol. 16, no. 88, pp. 167–177, Sep. 2013.
- [44] S. C. Beh, B. M. Greenberg, T. Frohman, and E. M. Frohman, 'Transverse Myelitis', *Neurol. Clin.*, vol. 31, no. 1, pp. 79–138, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.ncl.2012.09.008.
- [45] A. Awad and O. Stüve, 'Idiopathic Transverse Myelitis and Neuromyelitis Optica: Clinical Profiles, Pathophysiology and Ther-





- apeutic Choices, *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 9, no. 3, pp. 417–428, Sep. 2011, doi: 10.2174/157015911796557948.
- [46] D. A. Kerr and H. Ayetey, 'Immunopathogenesis of acute transverse myelitis', *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 15, no. 3, pp. 339–347, Jun. 2002, doi: 10.1097/00019052-200206000-00019.
- [47] M. Engelen, S. Kemp, and F. Eichler, 'Chapter 18 - Endocrine dysfunction in adrenoleukodystrophy', in *Handbook of Clinical Neurology*, D. F. Swaab, R. M. Buijs, F. Kreier, P. J. Lucassen, and A. Salehi, Eds., in *The Human Hypothalamus: Neuropsychiatric Disorders*, vol. 182. Elsevier, 2021, pp. 257–267. doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00018-6.
- [48] J. Zhu, F. Eichler, A. Biffi, C. N. Duncan, D. A. Williams, and J. A. Majzoub, 'The Changing Face of Adrenoleukodystrophy', *Endocr. Rev.*, vol. 41, no. 4, pp. 577–593, May 2020, doi: 10.1210/edrv/bnaa013.
- [49] A. O. Gupta *et al.*, 'Differential outcomes for frontal versus posterior demyelination in childhood cerebral adrenoleukodystrophy', *J. Inher. Metab. Dis.*, vol. 44, no. 6, pp. 1434–1440, Nov. 2021, doi: 10.1002/jimd.12435.
- [50] F. Eichler *et al.*, 'Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy', *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 17, pp. 1630–1638, Oct. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1700554.
- [51] M. Engelen, S. Kemp, and B.-T. Poll-The, 'X-Linked Adrenoleukodystrophy: Pathogenesis and Treatment', *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 14, no. 10, p. 486, Oct. 2014, doi: 10.1007/s11910-014-0486-0.
- [52] P. L. Musolino *et al.*, 'Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy', *Brain*, vol. 138, no. 11, pp. 3206–3220, Nov. 2015, doi: 10.1093/brain/aww250.
- [53] S. Zhai and B. J. Brew, 'Progressive multifocal leukoencephalopathy', in *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, 2018, pp. 123–137. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00010-4.
- [54] N. M. Moll *et al.*, 'Cortical demyelination in PML and MS: Similarities and differences', *Neurology*, vol. 70, no. 5, pp. 336–343, Jan. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000284601.54436.e4.
- [55] C. Wüthrich and I. J. Koralnik, 'Frequent Infection of Cortical Neurons by JC Virus in Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy', *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 71, no. 1, pp. 54–65, Jan. 2012, doi: 10.1097/NEN.0b013e31823ede59.
- [56] Z. Breijyeh and R. Karaman, 'Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment', *Molecules*, vol. 25, no. 24, Art. no. 24, Jan. 2020, doi: 10.3390/molecules25245789.
- [57] L. Krajcovicova, P. Klobusiakova, and I. Rektova, 'Gray Matter Changes in Parkinson's and Alzheimer's Disease and Relation to Cognition', *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 19, no. 11, p. 85, 2019, doi: 10.1007/s11910-019-1006-z.
- [58] Z. Wu, Y. Peng, M. Hong, and Y. Zhang, 'Gray Matter Deterioration Pattern During Alzheimer's Disease Progression: A Regions-of-Interest Based Surface Morphometry Study', *Front. Aging Neurosci.*, vol. 13, p. 593898, Feb. 2021, doi: 10.3389/fnagi.2021.593898.
- [59] K. E. McAleese *et al.*, 'Cortical tau load is associated with white matter hyperintensities', *Acta Neuropathol. Commun.*, vol. 3, p. 60, Sep. 2015, doi: 10.1186/s40478-015-0240-0.
- [60] S. E. Nasrabady, B. Rizvi, J. E. Goldman, and A. M. Brickman, 'White matter changes in Alzheimer's disease: a focus on myelin and oligodendrocytes', *Acta Neuropathol. Commun.*, vol. 6, no. 1, p. 22, Mar. 2018, doi: 10.1186/s40478-018-0515-3.
- [61] M. Ihara *et al.*, 'Quantification of myelin loss in frontal lobe white matter in vascular dementia, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies', *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 119, no. 5, pp. 579–589, May 2010, doi: 10.1007/s00401-009-0635-8.
- [62] X. Zhan *et al.*, 'Myelin basic protein associates with A β PP, A β 1-42, and amyloid plaques in cortex of Alzheimer's disease brain', *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 44, no. 4, pp. 1213–1229, 2015, doi: 10.3233/JAD-142013.
- [63] A. M. Butt, I. C. De La Rocha, and A. Rivera, 'Oligodendroglial Cells in Alzheimer's Disease', in *Neuroglia in Neurodegenerative Diseases*, A. Verkhratsky, M. S. Ho, R. Zorec, and V. Parpura, Eds., in *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Singapore: Springer, 2019, pp. 325–333. doi: 10.1007/978-981-13-9913-8_12.
- [64] S. Mitew, Kirkcaldie Mt, Halliday Gm, Shepherd Ce, Vickers Jc, and Dickson Tc, 'Focal demyelination in Alzheimer's disease and transgenic mouse models', *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 119, no. 5, May 2010, doi: 10.1007/s00401-010-0657-2.
- [65] T. Boshkovski *et al.*, 'The Myelin-Weighted Connectome in Parkinson's Disease', *Mov. Disord.*, vol. 37, no. 4, pp. 724–733, 2022, doi: 10.1002/mds.28891.
- [66] J. Kunst *et al.*, 'Patterns of Grey Matter Atrophy at Different Stages of Parkinson's and Alzheimer's Diseases and Relation to Cognition', *Brain Topogr.*, vol. 32, no. 1, pp. 142–160, Jan. 2019, doi: 10.1007/s10548-018-0675-2.
- [67] X. Suo *et al.*, 'Disrupted morphological grey matter networks in early-stage Parkinson's disease', *Brain Struct. Funct.*, vol. 226, no. 5, pp. 1389–1403, 2021, doi: 10.1007/





- s00429-020-02200-9.
- [68] A. F. Wolters *et al.*, 'Grey matter abnormalities are associated only with severe cognitive decline in early stages of Parkinson's disease', *Cortex*, vol. 123, pp. 1–11, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.cortex.2019.09.015.
- [69] E. Sarasso, F. Agosta, N. Piramide, and M. Filippi, 'Progression of grey and white matter brain damage in Parkinson's disease: a critical review of structural MRI literature', *J. Neurol.*, vol. 268, no. 9, pp. 3144–3179, Sep. 2021, doi: 10.1007/s00415-020-09863-8.
- [70] S. Xie *et al.*, 'Disrupted myelination network in the cingulate cortex of Parkinson's disease', *NET Syst. Biol.*, vol. 16, no. 3–4, pp. 98–119, 2022, doi: 10.1049/syb2.12043.
- [71] M. D. Meadowcroft *et al.*, 'Histological-MRI correlation in the primary motor cortex of patients with amyotrophic lateral sclerosis: MRI and Histological Analysis of the PMC in ALS', *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 41, no. 3, pp. 665–675, Mar. 2015, doi: 10.1002/jmri.24582.
- [72] S. Kolind, R. Sharma, S. Knight, H. Johansen-Berg, K. Talbot, and M. R. Turner, 'Myelin imaging in amyotrophic and primary lateral sclerosis', *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.*, vol. 14, no. 7–8, pp. 562–573, Dec. 2013, doi: 10.3109/21678421.2013.794843.
- [73] K. Nihei, A. C. McKee, and N. W. Kowall, 'Patterns of neuronal degeneration in the motor cortex of amyotrophic lateral sclerosis patients', *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 86, no. 1, pp. 55–64, Jun. 1993, doi: 10.1007/BF00454899.
- [74] M. Neumann *et al.*, 'TDP-43-Positive White Matter Pathology in Frontotemporal Lobar Degeneration With Ubiquitin-Positive Inclusions', *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 66, no. 3, pp. 177–183, Mar. 2007, doi: 10.1097/01.jnen.0000248554.45456.58.
- [75] D. Seilhean *et al.*, 'Accumulation of TDP-43 and α -actin in an amyotrophic lateral sclerosis patient with the K171 ANG mutation', *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 118, no. 4, pp. 561–573, Oct. 2009, doi: 10.1007/s00401-009-0545-9.
- [76] I. R. A. Mackenzie *et al.*, 'Pathological heterogeneity in amyotrophic lateral sclerosis with FUS mutations: two distinct patterns correlating with disease severity and mutation', *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 122, no. 1, pp. 87–98, Jul. 2011, doi: 10.1007/s00401-011-0838-7.
- [77] Y. Lee *et al.*, 'Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration', *Nature*, vol. 487, no. 7408, pp. 443–448, Jul. 2012, doi: 10.1038/nature11314.
- [78] T. Philips *et al.*, 'Oligodendrocyte dysfunction in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis', *Brain*, vol. 136, no. 2, pp. 471–482, Feb. 2013, doi: 10.1093/brain/aws339.
- [79] S. H. Kang *et al.*, 'Degeneration and impaired regeneration of gray matter oligodendrocytes in amyotrophic lateral sclerosis', *Nat. Neurosci.*, vol. 16, no. 5, pp. 571–579, May 2013, doi: 10.1038/nn.3357.
- [80] R. W. O'Meara *et al.*, 'Oligodendrocyte development and CNS myelination are unaffected in a mouse model of severe spinal muscular atrophy', *Hum. Mol. Genet.*, p. ddw385, Jan. 2017, doi: 10.1093/hmg/ddw385.
- [81] W. J. Friesen, S. Massenet, S. Paushkin, A. Wyce, and G. Dreyfuss, 'SMN, the Product of the Spinal Muscular Atrophy Gene, Binds Preferentially to Dimethylarginine-Containing Protein Targets', *Mol. Cell*, vol. 7, no. 5, pp. 1111–1117, May 2001, doi: 10.1016/S1097-2765(01)00244-1.
- [82] G. S. Baldwin and P. R. Carnegie, 'Specific Enzymic Methylation of an Arginine in the Experimental Allergic Encephalomyelitis Protein from Human Myelin', *Science*, vol. 171, no. 3971, pp. 579–581, Feb. 1971, doi: 10.1126/science.171.3971.579.
- [83] R. Bianchi *et al.*, 'Biochemical Analysis of Myelin Lipids and Proteins in a Model of Methyl Donor Pathway Deficit: Effect of S-Adenosylmethionine', *Exp. Neurol.*, vol. 159, no. 1, pp. 258–266, Sep. 1999, doi: 10.1006/exnr.1999.7132.





MYELINATION OF CORTICAL INTERNEURONS IN HEALTH AND DISEASE: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS

Sofia Petsangouraki^{1,2}, Domna Karagogeos^{1,2}

¹ Department of Basic Science, Faculty of Medicine, University of Crete, Crete, Greece

² Institute of Molecular Biology & Biotechnology - FoRTH, Heraklion, Crete, Greece.

Abstract

Cortical interneurons constitute a highly diverse group of neurons accounting for 50 or more subtypes expressing γ -aminobutyric acid (GABA), the inhibitory neurotransmitter. Interneurons control brain function, as they contribute to the balance between excitation and inhibition, an equilibrium crucial for the maintenance of brain connectivity. Interneurons have recently been spotlighted due to their myelination pattern. Indeed, technological advances allowed the detailed study of interneuron myelination, which revealed differences both in composition but also in distribution along the axon and as a consequence, in function. In this review we aim to present recent work on interneuron myelination and its implication in brain disorders including multiple sclerosis, autism, epilepsy and schizophrenia. Although the contribution of both interneurons and myelination in the generation or progression of various brain disorders is widely known, the extent to which myelination of interneurons may underlie the etiology of such pathologies remains debatable. The investigation of the role of interneuron myelination in diseases, is an emerging active area of research in neurosciences.

Key words: Interneuron myelination, multiple sclerosis, schizophrenia, autism, epilepsy

Introduction

Interneurons (INs) (also known as GABAergic neurons) account for approximately 20-30% of cortical neurons and they demonstrate characteristic variety [1]. They express the inhibitory neurotransmitter GABA (γ -aminobutyric acid). Together with projection neurons, interneurons are responsible for the equilibrium between excitation and inhibition (E/I), two opposite forces underlying the proper establishment of cortical circuitry and, consequently, of brain function [2]. Given the fact that interneurons form synapses with high numbers of neurons [3], their dysfunction is strictly correlated with neurological diseases. Indeed, INs are implicated in disorders such as schizophrenia, bipolar disorder, depression, and epilepsy [4-7]. These pathologies are attributed to E/I imbalance due to both genetic (loss of function mutations and deletions) and non-genetic reasons (environmental and physiological processes such as epigenetic changes) [8]. Interestingly, recent studies demonstrated that E/I balance is disrupted due to hypomyelination of interneurons in the A1 cortical circuits [9]. The extent of IN myelination has been appreciated recently thus it has come to the forefront of research aimed at understanding the role of myelination in cortical interneurons as well as investigating its role in brain disorders. In this review we will summarize important information firstly about cortical interneuron myelina-

tion and secondly on its implication in neurological diseases namely multiple sclerosis, schizophrenia, autism and epilepsy.

Myelination of cortical interneurons in the central nervous system (CNS)

Cortical interneurons exhibit characteristic diversity which permits their classification in discrete categories based on a) morphology, b) molecular components such as the expression of calcium-binding proteins (calbindin, calretinin, parvalbumin), or neuropeptides (neuropeptide-Y, vasoactive intestinal peptide, cholecystokinin and somatostatin) and/or other molecules and c) physiological parameters including their intrinsic features, in particular their firing properties [10, 11]. Although cortical interneuron classification and nomenclature remain still debatable, almost all cortical interneurons would either express the Ca^{2+} binding protein, parvalbumin (PV^+), or the neuropeptide somatostatin (SST^+), or the ionotropic serotonin receptor 5HT3a (5HT3aR) [12].

Among those, parvalbumin (PV^+) and somatostatin (SST^+) expressing INs have recently been spotlighted because their axons have found to be myelinated [13]. Despite the fact that interneuron myelination has first mentioned back in the 1980s [14, 15], technological advances enabled its detailed study only recently.



Myelination of interneurons differs within the different brain areas. In the somatosensory cortex of mice, namely in layers II/III, approximately 50% of myelin is attributed to parvalbumin interneurons (PV⁺ INs), while in the hippocampus this percentage reaches 80%. On the contrary, SST⁺ and VIP⁺ INs myelination levels are significantly lower [13, 16]. Myelinated GABAergic axons are found not only in the cortex and hippocampus but also in the rat medial septum [17] and the entorhinal cortex [18]. In humans, myelinated interneurons are found in the cortex [16, 19, 20], but overall, interneuron myelination is of lower density when compared to the mouse cortex, except for the superficial layer [16].

Myelin of interneurons differs from that of excitatory neurons in composition, as myelin basic protein (MBP) is found to be 20% higher in GABA-expressing neurons (while proteolipid protein (PLP) is similar), and in molecular organization [21-23]. Additionally, myelinated interneurons are richer in cytoskeletal elements such as neurofilaments rather than in microtubules while myelinated segments of INs are located close to the cell body compared to more distal parts of the axon [13, 16]. Interestingly, different interneuron subtypes show individual patterns of myelination, which is in accordance with the assumption that oligodendrocytes (OLs) can recognize the uniqueness of their interneuron axonal targets [24].

Such differences raise many questions in the field and render interneuron myelination a scientific area of high interest. Scientists have been focusing again on interneuron myelination since 2016 aiming to determine the significance of myelin for these neurons.

Myelin serves as a core structure for the fast propagation of action potentials. Myelin also supports metabolically fast spiking interneurons so that they can meet their high energy demands [13]. This notion is supported by the high number of mitochondria and the strong expression of 2'-3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNP) within their axons [19]. Recent work revealed the implication of myelin in both axonal conduction and neurotransmission of interneurons. Indeed, myelination of PV⁺ basket cells increases conduction velocity to an important level [25] and dysfunctional myelin affects IN firing suggesting that their maturation is impaired. Importantly, myelination impairment through perturbation of PV-OL communication disrupts neuronal connectivity and as a consequence inhibits sensory processing [26]. Additionally, Dubey and colleagues, using demyelination and dysmyelination models, noticed reduced presynaptic terminals in PV-expressing interneurons, and increased signal transduction impairments. Interestingly, interneuron myelination strengthens pyramidal neuron inhibition and adjusts local connectivity synchronization [27].

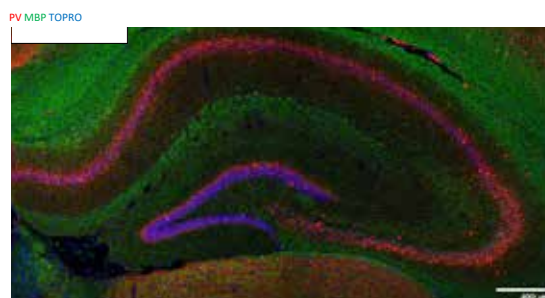


Figure 1: Immunohistochemistry of the Hippocampal Formation (HPF) in adult (2mo) mice: Staining for PV-INs (Red), Myelin Basic Protein (MBP) (green), TOPRO (blue). Scale bar 400 μ m.

Cortical Interneuron myelination in neurological diseases

As mentioned above, cortical interneurons are implicated in diverse pathologies of the nervous system. Deficits in processes such as migration, development, physiology of interneurons are considered crucial in a number of neurodevelopmental pathologies including epileptic encephalopathies. This causative interneuron profile contributed to the generation of the term “interneuropathies” [28]. These pathologies are split into two subcategories, namely primary and secondary interneuropathies. In the former, scientists are referring to pathologies preferentially targeting interneurons, while in the latter interneuron dysfunction is thought to be the consequence of the disease process [29]. In recent years, interneuropathies have been expanded not only to include epilepsies but also to other neurodevelopmental disorders, such as autism spectrum disorder (ASD), schizophrenia [29] and multiple sclerosis (MS).

MULTIPLE SCLEROSIS

MS is the most common autoimmune disorder causing neurodegeneration. It is characterized by both inflammation and demyelination and it accounts for 2.3 million cases globally [30]. Importantly, in the motor cortex of patients with MS, motor dysfunction is related to increased excitatory and reduced inhibitory transmission, possibly leading to variable consequences [31]. The effectiveness of MRI scans enabled the detection of excitatory neuron demyelination not only in the white matter (WM), but also in the grey matter (GM) [32, 33]. Interestingly, different neuronal populations, settled in both WM and GM, have different myelination patterns (complete or discontinuous myelination) [13, 16, 19, 34] suggesting selective or assorted susceptibility to demyelination and degeneration later on [35]. Currently, single-nucleus RNA sequencing studies not only in WM but also in GM





of patients with MS, revealed differences in gene expression among cellular populations. Of note, CUX-2-expressing excitatory neurons located in the upper cortical layers were mostly affected by inflammation compared to other cell populations such as interneurons [36]. Contrary to that, detailed investigation of GM myelination in post-mortem tissue from patients with secondary progressive MS and healthy individuals, showed reduced Parvalbumin (PV+) and Somatostatin (SST+)-expressing Interneuron (IN) density and decreased number of inhibitory synapses as well [35].

SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia (SZ) is a highly heterogenous and complex brain disorder that implicates both behavioral and cognitive dysfunction [37] while approximately 1% of the population suffers from this devastating condition. There are many hypotheses proposed as possible underlying causes for SZ and among those, IN dysfunction is a prominent one [38]. Results from genetic [39], postmortem [40-42], *in vivo* electrophysiological analysis in human tissue together with translational studies in rodents [43] render interneuron dysfunction a sufficient reason for the generation and progression of the disease. At the same time, myelin abnormalities have also been reported in patients with SZ [44, 45]. The precise propagation of action potentials (APs), energy supplies that support the demanding IN activity and their labyrinthine arborization are important characteristics that are strictly correlated with IN myelination and, consequently, with the formation and functionality of inhibitory networks especially those generated among cortex, thalamus and striatum [46].

Studies in the medial prefrontal cortex (mPFC) in rat models of SZ showed cognitive behavior impairments together with a decrease in the number of myelinating oligodendrocytes and myelinated parvalbumin axons. Although PV-INs have been found to be hypomyelinated in mPFC during development, environmental enrichment is capable of restoring hypomyelination and cognitive disabilities [47]. Interestingly, the first detailed study on grey matter (GM) cortical myelination, mainly composed of inhibitory neurons, in first-episode treatment-naïve patients with schizophrenia (FES) shows remarkable differences in the level of myelination within the sub-areas of cerebral cortex. More precisely, high myelin content was detected in distinct areas of the parietal and temporal lobes, while lower in the cingulate and insular cortices [48].

AUTISM SPECTRUM DISORDER

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a heterogenous neurodevelopmental brain disorder that affects 1.6%

[49] of children worldwide. Both INs and myelin formation along the axons could be the etiology of ASD or autism-related syndromes such as Fragile X syndrome (FXS). Impaired IN function and as a consequence, E/I imbalance, play a key role in the development of ASD [50]. Besides INs, in patients with ASD, distinct brain areas present different myelin volumes either increased or decreased which can be attributed to defects in oligodendrogenesis [51].

Despite these advances, direct involvement of IN myelination in the pathology of ASD remains to be elucidated. Nevertheless, in many ASD models, such as in PV-deficient mice [52] or upon deletion of methyl CpG binding protein 2 (Mecp2) from PV-INs [53], autism-like behavior is observed.

EPILEPSY

Epilepsy is a complex brain disorder caused by different factors. References indicate that approximately 70 million cases have been listed in the world, affecting their everyday life [54]. They expose different response to drugs, which may lead to pharmaco-resistance [55].

Epilepsy is more likely the result of distinct etiologies and pathologies rather than one single pathology. Additionally, in epilepsy, brain networks are characterized by extreme concurrent activity and excitability [56]. Impaired neurotransmission in either excitation or inhibition leads to excitability in epileptic seizures. PV+ expressing INs are important regulators of this balance due to their intrinsic characteristics, namely the inhibition of adjacent, excitatory cells and their firing at different oscillatory frequencies [57].

Recently, Knowles and colleagues, focusing on absence epilepsy by using rodent models, investigated increased oligodendrogenesis and subsequent myelination within epileptic networks, highlighting the significance of myelin plasticity on progressive increases of seizures in absent epilepsy [58]. IN myelination in epilepsy has recently been appreciated. Dubey and colleagues have used demyelination and dysmyelination models and among their findings, *in vivo* ECoG and LFP recordings show synchronized interictal epileptic discharges during behaviors of quiet wakefulness [27].

CONCLUSIONS

IN proper function is crucial for normal brain development, connectivity and survival. Their intrinsic characteristics fine tune E/I equilibrium and as a consequence, any disruption of any of the above processes could lead to neurological disorders. Although recent research has highlighted the significance of INs in disease generation and progression, the exact involvement of IN myelination in such disorders remains largely unknown. Efforts



have been made to elucidate the significance of interneuron myelination not only in disease but also in the physiology of INs, but still many questions remain unanswered. Disorders, namely MS, SCZ, ASD and epilepsy, are among the brain pathologies highly correlated with INs. The elucidation of how demyelination of INs affects the progression or generation of these pathologies is expected to contribute to the understanding of the pathophysiological mechanisms underlying these disorders. Lastly, these studies will enable the generation of new therapies, or the amelioration of the already existing ones and as a consequence, will lead to more directed treatments.

REFERENCES

- [1] Kelsom, C. and W. Lu, *Development and specification of GABAergic cortical interneurons*. Cell Biosci, 2013. 3(1): p. 19.
- [2] Paterno, R., M. Casalia, and S.C. Baraban, *Interneuron deficits in neurodevelopmental disorders: Implications for disease pathology and interneuron-based therapies*. Eur J Paediatr Neurol, 2020. 24: p. 81-88.
- [3] Sik, A., et al., *Hippocampal CA1 interneurons: an in vivo intracellular labeling study*. J Neurosci, 1995. 15(10): p. 6651-65.
- [4] Chiapponi, C., et al., *GABA System in Schizophrenia and Mood Disorders: A Mini Review on Third-Generation Imaging Studies*. Front Psychiatry, 2016. 7: p. 61.
- [5] Knopp, A., et al., *Loss of GABAergic neurons in the subiculum and its functional implications in temporal lobe epilepsy*. Brain, 2008. 131(Pt 6): p. 1516-27.
- [6] Luscher, B., Q. Shen, and N. Sahir, *The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder*. Mol Psychiatry, 2011. 16(4): p. 383-406.
- [7] Nakazawa, K., et al., *GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology*. Neuropharmacology, 2012. 62(3): p. 1574-83.
- [8] Rubenstein, J.L. and M.M. Merzenich, *Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems*. Genes Brain Behav, 2003. 2(5): p. 255-67.
- [9] de Carvalho Borges, B., et al., *Hypomyelination reduces parvalbumin interneuron density and auditory cortex inhibitory function*. 2022: p. 2020.06.23.167833.
- [10] Ascoli, G.A., et al., *Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex*. Nat Rev Neurosci, 2008. 9(7): p. 557-68.
- [11] DeFelipe, J., et al., *New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons*. Nat Rev Neurosci, 2013. 14(3): p. 202-16.
- [12] Rudy, B., et al., *Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons*. Dev Neurobiol, 2011. 71(1): p. 45-61.
- [13] Micheva, K.D., et al., *A large fraction of neocortical myelin ensheathes axons of local inhibitory neurons*. Elife, 2016. 5.
- [14] Somogyi, P., et al., *The section-Golgi impregnation procedure. 2. Immunocytochemical demonstration of glutamate decarboxylase in Golgi-impregnated neurons and in their afferent synaptic boutons in the visual cortex of the cat*. Neuroscience, 1983. 9(3): p. 475-90.
- [15] Somogyi, P., et al., *Synaptic connections of morphologically identified and physiologically characterized large basket cells in the striate cortex of cat*. Neuroscience, 1983. 10(2): p. 261-94.
- [16] Stedehouder, J., et al., *Fast-spiking Parvalbumin Interneurons are Frequently Myelinated in the Cerebral Cortex of Mice and Humans*. Cereb Cortex, 2017. 27(10): p. 5001-5013.
- [17] Gärtner, U., et al., *Immunofluorescence and immunoelectron microscopic evidence for differences in myelination of GABAergic and cholinergic septohippocampal fibres*. Int J Dev Neurosci, 2001. 19(3): p. 347-52.
- [18] Schmidt, H., et al., *Axonal synapse sorting in medial entorhinal cortex*. Nature, 2017. 549(7673): p. 469-475.
- [19] Micheva, K.D., et al., *Distinctive Structural and Molecular Features of Myelinated Inhibitory Axons in Human Neocortex*. eNeuro, 2018. 5(5).
- [20] Stedehouder, J., et al., *Local axonal morphology guides the topography of interneuron myelination in mouse and human neocortex*. Elife, 2019. 8.
- [21] Freeman, S.A., et al., *Acceleration of conduction velocity linked to clustering of nodal components precedes myelination*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. 112(3): p. E321-8.
- [22] Pinatel, D., et al., *Inhibitory axons are targeted in hippocampal cell culture by anti-Caspr2 autoantibodies associated with limbic encephalitis*. Front Cell Neurosci, 2015. 9: p. 265.
- [23] Bonetto, G., et al., *Selective Axonal Expression of the Kv1 Channel Complex in Pre-myelinated GABAergic Hippocampal Neurons*. Front Cell Neurosci, 2019. 13: p. 222.
- [24] Zonouzi, M., et al., *Individual Oligodendrocytes Show Bias for Inhibitory Axons in the Neocortex*. Cell Rep, 2019. 27(10): p. 2799-2808.e3.
- [25] Micheva, K.D., et al., *Conduction Velocity Along the Local Axons of Parvalbumin Interneurons Correlates With the Degree of Axonal Myelination*. Cereb Cortex, 2021. 31(7): p. 3374-3392.
- [26] Benamer, N., et al., *Myelination of parvalbumin interneurons shapes the function of cortical sensory inhibitory circuits*. Nat Commun, 2020.





- 11(1): p. 5151.
- [27] Dubey, M., et al., *Myelination synchronizes cortical oscillations by consolidating parvalbumin-mediated phasic inhibition*. *Elife*, 2022. 11.
- [28] Kato, M. and W.B. Dobyns, *X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy"*. *J Child Neurol*, 2005. 20(4): p. 392-7.
- [29] Katsarou, A.M., S.L. Moshé, and A.S. Galanopoulou, *INTERNEURONOPATHIES AND THEIR ROLE IN EARLY LIFE EPILEPSIES AND NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS*. *Epilepsia Open*, 2017. 2(3): p. 284-306.
- [30] *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. *Lancet*, 2016. 388(10053): p. 1545-1602.
- [31] Vucic, S., et al., *Cortical dysfunction underlies disability in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2012. 18(4): p. 425-32.
- [32] Bø L., et al., *Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003. 62(7): p. 723-32.
- [33] Junker, A., et al., *Extensive subpial cortical demyelination is specific to multiple sclerosis*. *Brain Pathol*, 2020. 30(3): p. 641-652.
- [34] Tomassy, G.S., et al., *Distinct profiles of myelin distribution along single axons of pyramidal neurons in the neocortex*. *Science*, 2014. 344(6181): p. 319-24.
- [35] Zoupi, L., et al., *Selective vulnerability of inhibitory networks in multiple sclerosis*. *Acta Neuropathol*, 2021. 141(3): p. 415-429.
- [36] Schirmer, L., et al., *Neuronal vulnerability and multilineage diversity in multiple sclerosis*. *Nature*, 2019. 573(7772): p. 75-82.
- [37] Owen, M.J., A. Sawa, and P.B. Mortensen, *Schizophrenia*. *Lancet*, 2016. 388(10039): p. 86-97.
- [38] Gonzalez-Burgos, G., R.Y. Cho, and D.A. Lewis, *Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia*. *Biol Psychiatry*, 2015. 77(12): p. 1031-40.
- [39] Pocklington, A.J., et al., *Novel Findings from CNVs Implicate Inhibitory and Excitatory Signaling Complexes in Schizophrenia*. *Neuron*, 2015. 86(5): p. 1203-14.
- [40] Hashimoto, T., et al., *Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia*. *Am J Psychiatry*, 2008. 165(4): p. 479-89.
- [41] Thompson, M., et al., *Decreased glutamic acid decarboxylase(67) mRNA expression in multiple brain areas of patients with schizophrenia and mood disorders*. *J Psychiatr Res*, 2009. 43(11): p. 970-7.
- [42] Pietersen, C.Y., et al., *Molecular profiles of parvalbumin-immunoreactive neurons in the superior temporal cortex in schizophrenia*. *J Neurogenet*, 2014. 28(1-2): p. 70-85.
- [43] Uhlhaas, P.J. and W. Singer, *Oscillations and neuronal dynamics in schizophrenia: the search for basic symptoms and translational opportunities*. *Biol Psychiatry*, 2015. 77(12): p. 1001-9.
- [44] Uranova, N.A., et al., *Ultrastructural alterations of myelinated fibers and oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia: a postmortem morphometric study*. *Schizophr Res Treatment*, 2011. 2011: p. 325789.
- [45] Chavarria-Siles, I., et al., *Myelination-related genes are associated with decreased white matter integrity in schizophrenia*. *Eur J Hum Genet*, 2016. 24(3): p. 381-6.
- [46] Stedehouder, J. and S.A. Kushner, *Myelination of parvalbumin interneurons: a parsimonious locus of pathophysiological convergence in schizophrenia*. *Mol Psychiatry*, 2017. 22(1): p. 4-12.
- [47] Maas, D.A., et al., *Interneuron hypomyelination is associated with cognitive inflexibility in a rat model of schizophrenia*. *Nat Commun*, 2020. 11(1): p. 2329.
- [48] Wei, W., et al., *Depth-dependent abnormal cortical myelination in first-episode treatment-naïve schizophrenia*. *Hum Brain Mapp*, 2020. 41(10): p. 2782-2793.
- [49] Elsabbagh, M., et al., *Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders*. *Autism Res*, 2012. 5(3): p. 160-79.
- [50] Nomura, T., *Interneuron Dysfunction and Inhibitory Deficits in Autism and Fragile X Syndrome*. *Cells*, 2021. 10(10).
- [51] Galvez-Contreras, A.Y., et al., *Role of Oligodendrocytes and Myelin in the Pathophysiology of Autism Spectrum Disorder*. *Brain Sci*, 2020. 10(12).
- [52] Wöhr, M., et al., *Lack of parvalbumin in mice leads to behavioral deficits relevant to all human autism core symptoms and related neural morphofunctional abnormalities*. *Transl Psychiatry*, 2015. 5(3): p. e525.
- [53] Chao, H.T., et al., *Dysfunction in GABA signaling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes*. *Nature*, 2010. 468(7321): p. 263-9.
- [54] Singh, A. and S. Trevick, *The Epidemiology of Global Epilepsy*. *Neurol Clin*, 2016. 34(4): p. 837-847.
- [55] Löscher, W., et al., *Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options*. *Pharmacol Rev*, 2020. 72(3): p. 606-638.
- [56] Cossart, R., C. Bernard, and Y. Ben-Ari, *Multiple*



- facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsies.* Trends Neurosci, 2005. 28(2): p. 108-15.
- [57] Fishell, G. and A. Kepecs, *Interneuron Types as Attractors and Controllers.* Annu Rev Neurosci, 2020. 43: p. 1-30.
- [58] Knowles, J.K., et al., *Maladaptive myelination promotes generalized epilepsy progression.* Nat Neurosci, 2022. 25(5): p. 596-606.



MYELIN AND GLIA PATHOLOGY IN ALZHEIMER'S DISEASE

Stella Angeli^{1,†}, Maria Pechlivanidou^{2,†}, Ioanna Kousiappa³, Kleopas A Kleopa^{4,5,6, *}

¹ Medical School, University of Nicosia, Nicosia 2414, Cyprus

² Tzartos NeuroDiagnostics, Athens 11523, Greece

³ Neurobiology Department, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia 2371, Cyprus

⁴ Neuroscience Department, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia 2371, Cyprus

⁵ Center for Neuromuscular Disorders, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia 2371, Cyprus

⁶ Center for Multiple Sclerosis and Related Disorders, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia 2371, Cyprus

* Correspondence: kleopa@cing.ac.cy

† These authors contributed equally to the work

Abstract

Gap junctions are specialized transmembrane channels assembled by connexin hemichannels that facilitate neuroglial crosstalk in the central nervous system (CNS). Previous studies confirmed the crucial role of glial GJs in neurodegenerative disorders with dementia or motor dysfunction, including Alzheimer's disease (AD). The aim of the present review is to shed light on the complex interplay between glial cells contributing to AD pathology and highlight the fact that the differential expression of the oligodendrocytic Cx47 in the brain and spinal cord might be attributed to a region-specific variability in the oligodendrocyte population. Overall, our review provides novel insights into the altered glial GJ expression in the brain and the spinal cord of the 5xFAD model of AD and the implicated role of GJ pathology in neurodegeneration and demyelination. Further investigation to understand the functional consequences of these extensive alterations in oligodendrocyte–astrocyte (O/A) GJ connectivity is warranted.

Keywords: Alzheimer's disease, gap junctions, neurodegeneration, 5xFAD, demyelination

1. Introduction

In the central nervous system (CNS), glial cells and neurons are organized into complex networks that interact to form the pan-glial syncytium [1, 2]. Microglia, astrocytes, and oligodendrocytes are the three main types of glial cells [1-3]. Astrocytes outnumber neurons in the CNS and their function includes the support and nourishment of neurons, the neurotransmitter recycling, and the formation of the blood–brain barrier (BBB) [4]. Along with microglia, they play an important role in the CNS homeostasis and immune defense [4] while oligodendrocytes produce the essential myelin sheath, the lipid bilayer which surrounds and protects the axons [5]. Intercellular Gap junctions (GJs) are channels between the plasma membranes of adjacent glial cells (and neurons) and are composed of two opposing hemichannels (HCs) which are comprised by hexamers of connexin (Cx) proteins [6-8]. GJs play a vital role in the intercellular dialogue between neurons and glial cells, they are involved in the diffusion of ions and cytoplasmic small molecules up to ~1 kDa and contribute to intercellular signaling [9], growth con-

trol, cellular differentiation and electrical coupling [1, 3, 10].

The functional crosstalk between astrocytes and oligodendrocytes is crucial for the maintenance of myelin, neuronal homeostasis, and synaptic neurotransmission [7] and is facilitated through the GJs formation between astrocytes to astrocytes (A/A), oligodendrocytes to oligodendrocytes (O/O), and astrocytes to oligodendrocytes (A/O) [6, 11]. Inter-astrocytic A/A GJ coupling is mediated via homotypic Cx43/Cx43 and Cx30/Cx30 channels, with the latter found mostly in grey matter (GM) [1, 2, 11]. Cx47 facilitates the majority of intercellular O/O coupling via homotypic Cx47/Cx47 channels [11, 12] and couples with its astrocytic partner Cx43 in the O/A GJs [11, 13]. Cx43/Cx47 coupling is essential for the homeostasis of myelin, since it forms the majority of A/O GJs in the white matter (WM) [14, 15]. Moreover, Cx32 participates through Cx32/Cx32 channels in oligodendrocyte cell [14] bodies and processes in GM and WM [1, 6, 16, 17] and couples with Cx30 in the O/A GJs [11, 13]. In addition, Cx32 forms reflexive GJs within the myelin sheath along the long-myelinated



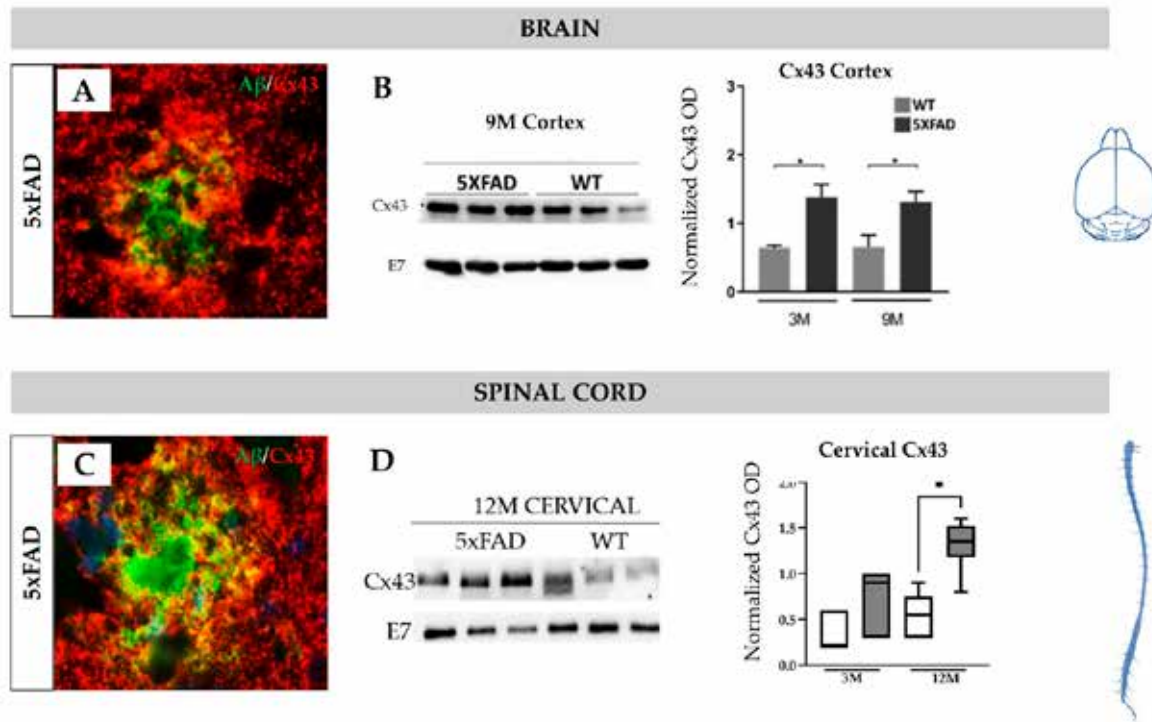


Figure 1. Increased Cx43 immunoreactivity in the brain and spinal cord of 5xFAD mice. Cx43 (red) increased expression was observed in the microenvironment of Aβ plaques (clone 6E10, green) in 5xFAD mice in cortical (A) and spinal cord (C) cryosections. (B,D) Quantification of immunoblots of cortical and spinal cord samples from aged 5xFAD mice confirmed the increased expression of Cx43 protein compared to their WT aged-matched controls. Images were modified from [31, 32].

fibers found in neural tracks of the spinal cord and other CNS WM areas [6, 11].

Mutations in Cx genes cause inherited CNS or peripheral nervous system (PNS) neurodegenerative diseases such as the X-linked form of Charcot-Marie-Tooth (CMT1X) PNS disease caused by mutations in *GJB1* (Cx32) [18]. Furthermore, primary or secondary Cx dysfunctions can cause acquired disorders, like Multiple Sclerosis (MS) [7]. There is compelling evidence that glial GJs may play a role in the progressive neurodegeneration of the most common form of dementia, Alzheimer's disease (AD). The hallmarks of AD include the extracellular deposition of aggregated amyloid-β (Aβ) peptides in senile plaques and intracellular neurofibrillary tangles formed by the aggregates of hyperphosphorylated tau proteins in specific regions of brain and spinal cord [19-21]. These aggregates induce inflammatory responses, which are driven by activated microglia and astrocytes, and are increased over time as the disease progresses resulting in neurodegeneration and neuronal death [22]. As a clinical consequence, AD patients have a progressive loss of their cognitive function and memory, abnormal behavior, and mobility problems [23].

Recent studies showed that in post-mortem AD brain samples as well as in the APP/PS1 mouse model of AD, astrocytic Cx30 and particularly Cx43

were expressed in reactive astrocytes, accumulated significantly around β-amyloid plaques [24, 25], and overactivation of Cx43 HCs has been linked to excessive ATP and glutamate release with toxic consequences for neurons [25-27].

The present review aims to provide a concise overview of the current glial and myelin pathology in AD by highlighting important findings of altered astrocytic and oligodendrocytic GJs in the CNS of the 5xFAD mouse model of familial AD. This transgenic model overexpresses high levels of mutant human APP and PSEN1 mutations leading to a rapid development of Aβ pathology that appears at 3 months of age in the brain cortex (layer V) and thalamus [28] and in the spinal cord [29]. Aβ deposition gradually increases with age in 5xFAD mice, along with neuronal loss, hippocampal impairment, increased astrogliosis/microgliosis, and memory and sensorimotor deficits [28, 29]. The expression profiles of astrocytic (Cx43, Cx30) and oligodendrocytic (Cx47, Cx32) GJ proteins, as well as the integrity of myelin sheath were investigated at the microenvironment of Aβ plaques in the cortical and thalamic regions of the brain and also in the GM of cervical and lumbar spinal cord regions of 5xFAD mice.

2.1 Glial Gap Junction Pathology in AD

2.1.1 Astrocytic connexins in the CNS of 5xFAD mice

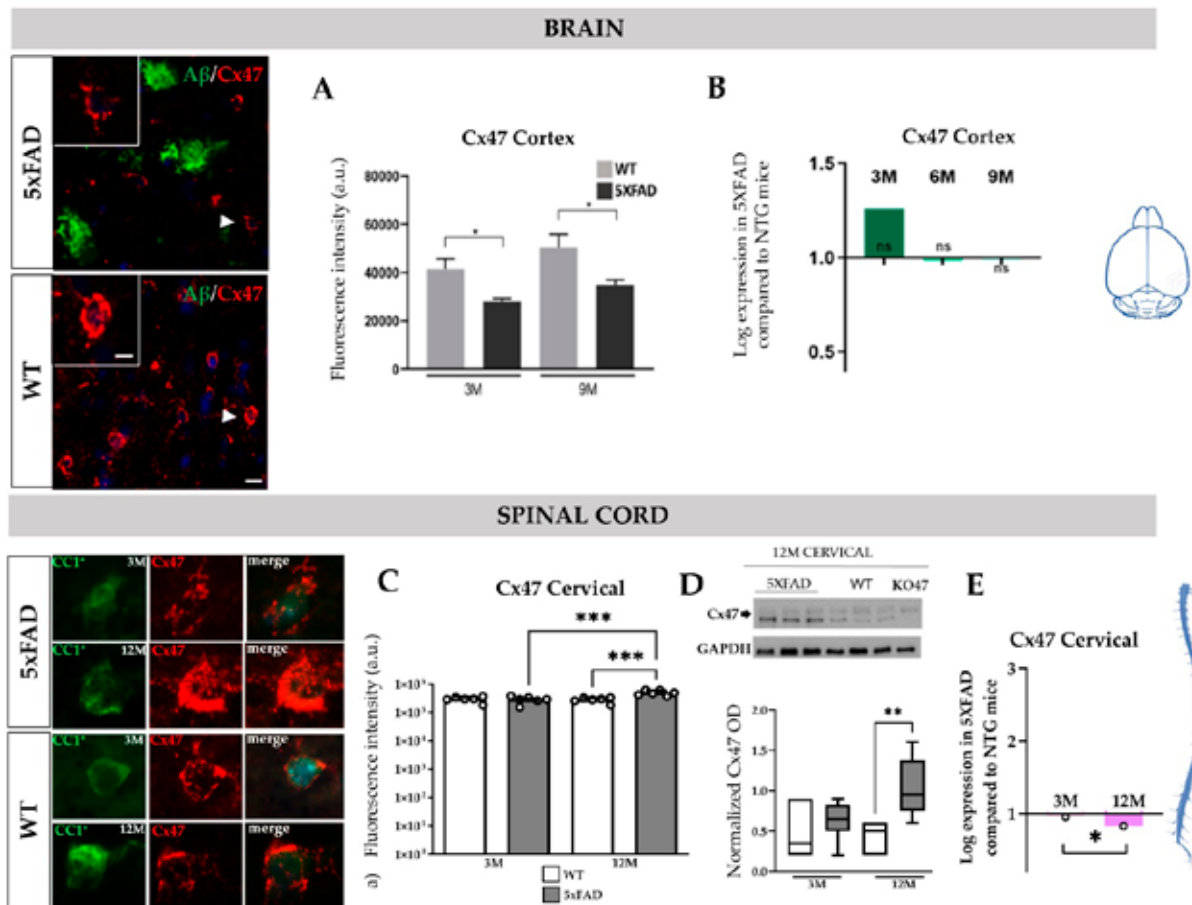


Figure 2. Differential expression of Cx47 in the brain and spinal cord of 5xFAD mice in A β -rich regions. (A,B) Cx47 (red) immunoreactivity was decreased in the brain of 5xFAD mice compared to their WT age-matched controls, while mRNA levels were unchanged. (C,D,E) In the contrary, Cx47 immunoreactivity was shown to be increased in the spinal cord of 5xFAD mice compared to their WT age-matched controls and this was also confirmed by the quantification of Cx47 immunoblots. Cx47 mRNA levels were shown to be decreased in 12-month-old compared to the 3-month-old 5xFAD mice, while the levels between 5xFAD and control mice were unchanged. Images were modified from [31, 32].

Cx43 and Cx30 are the dominant connexins expressed by astrocytes, and their expression patterns are region-specific [2, 24, 30]. Interestingly, in the cortical layer V and thalamus of 9-month-old 5xFAD mice astrocytic Cx43 and Cx30 displayed significantly high immunoreactivity levels around the microenvironment of the amyloid plaques as opposed to age-matched WT controls (**Figure 1A**) [31]. Additionally, the same astrocytic connexins were similarly affected by A β -induced inflammation and gliosis in the cervical and lumbar spinal cord segments of 12-month-old 5xFAD mice (**Figure 1C**) [32]. This resonates to the fact that in older mice, A β plaques are larger, the inflammatory response is higher and generally the pathology is more severe. This finding is in concordance with other studies, previously performed in postmortem human samples and mouse models of AD [24, 33]. Immunoblot analysis also confirmed increased overall protein levels of Cx43 in the cortex and thalamus of 9-month-old 5xFAD mice and in the spinal cord of 12-month-old 5xFAD mice in comparison with their aged matched WT controls (**Figure**

1B, D) [31, 32]. However, immunoblot findings show similar levels of Cx30 protein in the brain and spinal cord of 5xFAD mice compared to their controls. This discrepancy could be explained by the fact that Cx30 is diffusely distributed in the GM where it is dominantly expressed [34] revealing a local expression of the protein around A β plaques, that could not be distinguished in the immunoblots. These findings suggest that Cx43 is more strongly related with the evolution of AD than Cx30. This is also supported by the fact that *GJA1* (Cx43) gene expression in post-mortem AD brains was strongly involved with A β pathology and cognitive functions [35].

Upregulated A/A GJ connectivity mediated by the overexpression of Cx43 GJs upon astroglial gliosis in neurodegenerative diseases has been linked to neuronal excitotoxicity via excessive calcium signaling and diminished homotypic Cx43/Cx43 GJ coupling, which leads to the overactivation of Cx43 HCs [36]. In more detail, A β -induced-astroglial gliosis possibly causes activated elevation of Cx43 HCs through a cascade involving inter-astrocytic Ca²⁺ activation and HC-



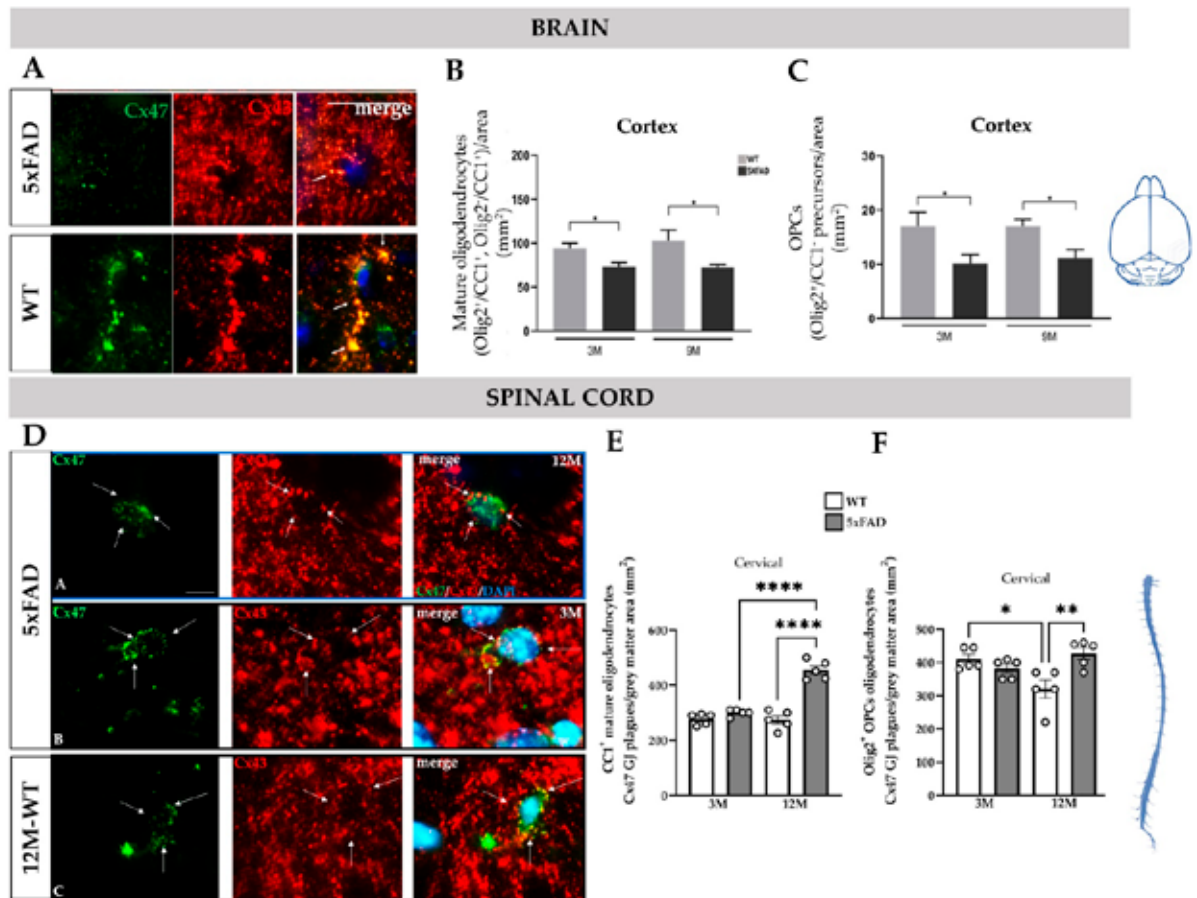


Figure 3. Loss of Cx47/Cx43 coupling and differential expression of OPCs and mature oligodendrocytes in the brain and spinal cord of 5xFAD mice. (A) Reduced colocalization of Cx47/Cx43 GJ plaques in the brain of 5xFAD mice indicating loss of O/A GJs. There was also decrease in the numbers of OPCs (C) and mature CC1+ oligodendrocytes (B) in the brain of 5xFAD mice compared to their WT age-matched controls. In contrast, in the spinal cord region (D) the upregulation of Cx47 GJ plaques on mature oligodendrocytes together with the loss of Cx47/Cx43 coupling indicates the reestablishment of Cx47/Cx47 O/O GJ connectivity. In addition, increased numbers of OPCs (F) and mature CC1+ oligodendrocytes (E) were observed in the spinal cord of 5xFAD mice compared to their controls. Images were modified from [31, 32].

mediated gliotransmitter release, leading to elevated glutamate and ATP levels contributing to neuronal dysfunction [37]. It is known that the activation of astrocytes in a neuroinflammatory environment might cause the shift of Cx43 expression from GJs to HCs to open [38]. The combination of TNF- α and IL-1 β in astrocyte cultures of mice, caused the reduction of GJs and the upregulation of Cx43 HC activity [25, 38-41]. Prolonged activation of Cx43 HCs in the presence of A β plaques, was reported in astrocytes of the APP/PS1 mouse model and especially those near plaques [25]. Our results could indicate a pathological pathway in the CNS of the 5xFAD mouse model of AD, involving the opening of Cx43 HCs, but this requires further investigation.-

Interestingly, astrocytic Cx43 was upregulated in chronic astroglial plaques in biopsy samples from Balo's disease and Neuromyelitis Optica spectrum disorders (NMOsds) [42-44]. Additionally, in a model of CNS manifestations of CMT1X, immunoblot, and qPCR analysis demonstrated a reduction in the ex-

pression levels of Cx43 accompanied by diffused activated microglia and significant impairments in motor performance [45]. Spitale *et al* reported increased expression of Cx43 and high HC activity associated with reactive astrocytes and depletion of motor neurons in toxin-based model of motoneuronal depletion recapitulating ALS [46]. Moreover, in a mouse model of experimental spinal cord injury, depletion of Cx43 resulted in augmentation of astrogliosis and microgliosis, significant reduction in ATP release accompanied by marked motor recovery while control mice displayed increased post-traumatic ATP release [47].

These findings highlight a differential role of astrocytic GJs in various inflammatory demyelinating diseases, and give emphasis to the crucial role of Cx43 in the progression of CNS inflammation, illuminating the potential neuroprotective effects arising upon Cx43 regulated-deletion [48].

2.1.2 Oligodendrocytic connexins in the CNS



of 5xFAD mice

While astrocytic connexins had a similar expression in the brain and spinal cord around A β plaques, the expression of oligodendrocytic connexins was different in those two parts of the CNS in 5xFAD mice. In the ventral posteromedial (VPM) nucleus of the thalamus and the primary/secondary motor (MOp/MOs) areas of the cortical layer V of the brain in 9-month-old 5xFAD mice, a reduction in Cx47 immunoreactivity in mature oligodendrocytes near A β plaques was noted (**Figure 2A**) [31], which was attributed to severe astrogliosis and AD-induced pathology [3, 31]. The decrease of Cx47 in the brain was associated with a loss of O/A connectivity which was also confirmed by showing less colocalization with Cx43 GJ plaques, in the context of AD pathology [31]. Similar findings were also observed in chronic MS lesions in both WM and GM. More specifically, Cx43 GJ plaques showed increased density but Cx47 GJ plaques were decreased in numbers, while there was a decreased colocalization of Cx47 and Cx43 in the MS normal appearing white matter (NAWM) and in peri-plaque areas [49, 50]. Loss of Cx47 is observed not only in MS [51] but also in other neuroinflammatory disorders including Neuromyelitis Optica and Balo's disease, an MS variant as a result of astrogliosis, which compromises Cx47. Therefore, the disruption of the O/A GJs in the brain due to the pan-glia GJ network disturbing primarily the oligodendrocytes, suggests a possible mechanism for the spreading of the demyelinating disease. These contrasting patterns of Cx47 and Cx43 were also observed in a chronic EAE mouse model of MS, showing that astrocytes are the major determinants for spreading GJ pathology [52]. Also, increased Cx43 and reduced Cx47 immunoreactivity were observed at the progressive end stages of an amyotrophic lateral sclerosis (ALS) mouse model [53]. Therefore, we demonstrated that in the brain of 5xFAD mouse model of AD the increase of Cx43 but not Cx47 immunoreactivity could possibly indicate the presence of Cx43 in A/A and not in O/A channels [31], leading to demyelination, just like in chronic EAE and MS [52]. However, in the spinal cord, particularly in the GM of cervical and lumbar segments, increased immunoreactivity of the Cx47-positive GJ plaques was expressed on cell bodies and proximal processes of CC1-positive mature oligodendrocytes (**Figure 2C**) adjacent to A β plaques in 12-month-old 5xFAD mice which was confirmed by the significantly higher expression of Cx47 at protein levels (**Figure 2D**) [32].

Furthermore, in the cortex and thalamus of 9-month-old 5xFAD mice, mature oligodendrocytes and oligodendrocyte precursor cells (OPCs) were depleted (**Figure 3B, C**), which was linked to O/O GJ loss with neurodegenerative effects [3, 31]. However, both mature oligodendrocytes and

their precursors were increased in 12-month-old 5xFAD mice spinal cord (**Figure 3E, F**) and more specific near the areas of the amyloid deposits (unpublished data), which was in line with the Cx47 upregulation and increased Cx47/Cx47 GJ coupling [32]. Probably the A β -induced reactive astrocytes might have triggered the proliferation of OPCs to restore myelin integrity, and we based this speculation on immunohistochemistry findings that displayed higher number of OPCs in direct contact to hypertrophic and activated GFAP⁺ astrocytes, as astrocyte reactivity seems to influence myelination differently [54], a phenomenon that was also observed in the normal appearing GM in MS patients [55, 56]. It is known since 1998 [57] that physical contact between astrocytes and oligodendrocytes, regulate the maturation of oligodendrocytes. Specifically, astrocytes promoted the oligodendrocyte survival of mouse cells via a cell-contact dependent mechanism involving the interaction of an integrin protein present on oligodendrocytes with laminin on astrocytic membrane [58]. These divergent results may be explained by the fact that the CC1⁺ oligodendrocytes that were upregulated in the 5xFAD spinal cord likely do not share the same cell lineage identity as the CC1⁺ population that was found depleted in the brain of the 5xFAD model and could originate from heterogeneous polydendrocytes with differentiation capacity [59, 60], suggesting that glial cells in the spinal cord encounter different communication dynamics than those in the brain, and in response to peripheral traumatic injuries, they could be triggered to multiply [61]. Oligodendrocytic Cx47 is the only Cx so far that demonstrated a different expression profile in the brain and spinal cord of the 5xFAD model [31, 32], despite the similar pathological conditions originating from A β plaques. These compelling findings indicate that in the 5xFAD model, the oligodendrocytic GJs reflect a complex region-specific behavior that might imply the involvement of different regulatory pathways driven by AD pathology.

In contrast to the increased expression of astrocytic connexins and Cx47, a marked loss of oligodendrocytic Cx32 was detected within the spinal cord of 12-month-old 5xFAD mice compared with the WT controls (**Figure 4F**) [32]. Also, Cx32 showed a diffuse immunoreactivity and decreased expression in the brain of 5xFAD mice as well as disruption within and outside of A β plaques (**Figure 4A**) [31]. In addition, Cx32 GJ plaques were not detectable in the vicinity of amyloid plaques in the GM of this model which displayed additionally reduced Cx32 positive puncta in the WM [32] column that corresponds to the uncrossed corticospinal tract (CST) in rodents (**Figure 4D**) [62] and low protein levels in 12-month-old 5xFAD mice (**Figure 4F**) [32]. These findings in-



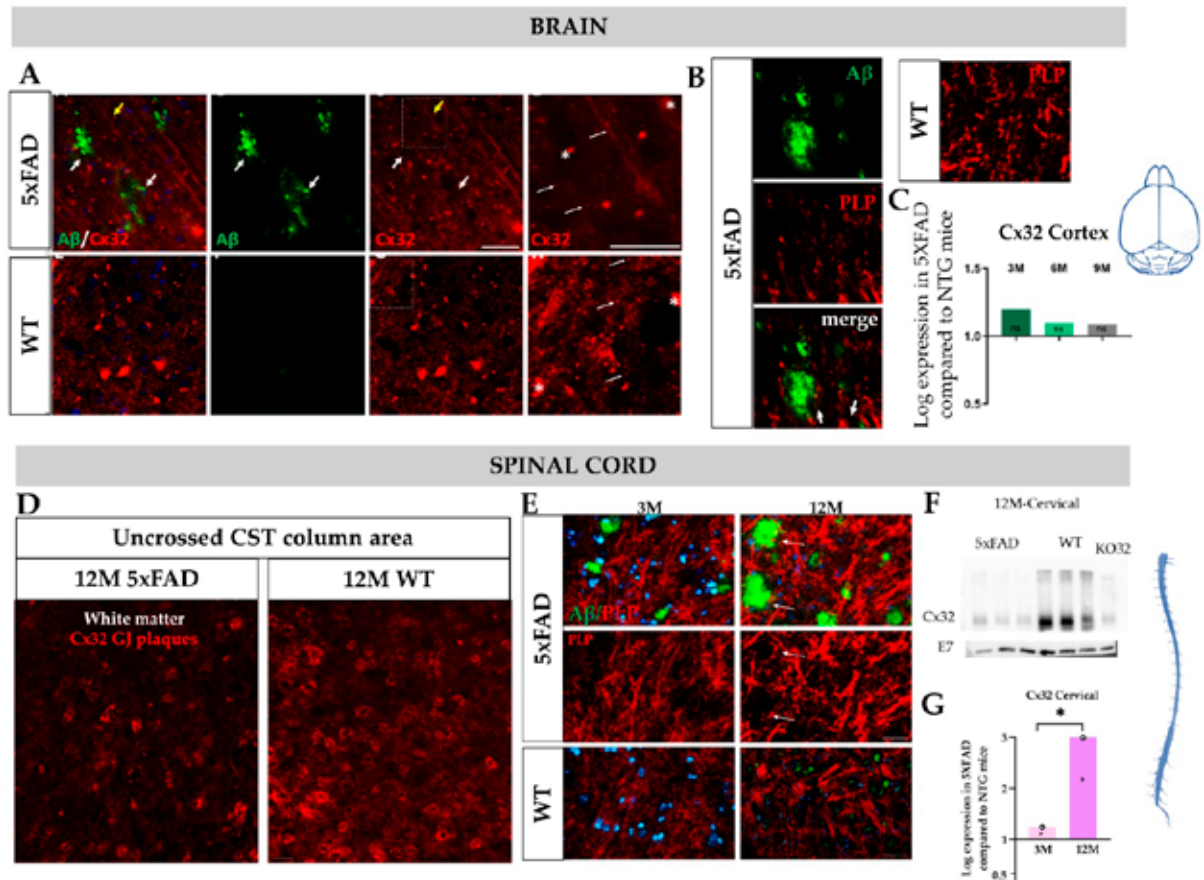


Figure 4. Reduced Cx32 immunoreactivity in A β -rich regions of the brain and spinal cord of 5xFAD mice and myelin deficits around A β plaques. Unchanged levels of Cx32 mRNA were observed in the brain (C), while spinal cord regions of 5xFAD mice depict lower levels of Cx32 at the protein (D,F) and transcriptional level (G), compared to their WT age-matched controls. Myelin deficits (PLP, red) were observed around A β plaques in the brain (B) and spinal cord (E) of 5xFAD mice compared to their controls, in which myelin was shown to be more contact. Images were modified from [31, 32].

dedicate disrupted oligodendrocytic connectivity in the form of intra-myelin and inter-oligodendrocyte Cx32/Cx32 GJs with unknown consequences for the overall spinal cord physiology. Loss of reflexive Cx32 GJs within myelin sheath limits the transport of ions and energy supply to the axon and disrupts the Ca²⁺ and K⁺ homeostasis and axon–glial communication, which enhances neuronal stress. This was previously shown in the GM of MS cases [10, 52, 55] especially by Markoullis *et al* who they reported a decreased immunofluorescent staining of Cx32 in and around MS lesions of postmortem MS brain samples [50]. However, there are no publications documenting the expression status of Cx32 in the brain of the 5xFAD model. Lastly, the exact role of Cx32 in the CNS regarding AD-related pathology is not clear from a molecular perspective.

2.1.3 Disruption of O/A GJ Connectivity in AD

The significance of altered Cx47 expression is highlighted by results coming from the 5xFAD brain and from MS models, which showed loss of Cx47/Cx43 GJs and increased A/A GJ connectivity in the setting of astrogliosis. These findings could represent a

mechanism of the widespread pathology and demyelination in CNS disorders [10, 52, 63]. Loss of Cx47 and its diffusion away from the cell membrane could result in reduced A/O GJ connectivity and may further exacerbate oligodendrocyte dysfunction, as it was documented in the CNS of a model of CMT1X [45]. The reduction of O/A connectivity, reflected by the disconnection of Cx47 from Cx43 in the brain of old 5xFAD (Figure 3A) [31] mice could reveal the necessity of Cx43 existence on the astrocyte membrane for Cx47 expression [64]. However, the upregulation of Cx47 GJ plaques on mature oligodendrocytes and the reestablishment of Cx47/Cx47 O/O GJ connectivity as a molecular event has also been described in a murine model of EAE [65]. The existence of Cx47/Cx43 channels with disproportional GJ coupling in the GM (Figure 3D) [32] may drive in the 5xFAD model the AD-progression through loss of restrictive ionic permeability and directional coupling as well as disordered spatial buffering of K⁺ ions, a mechanism demonstrated through the expression of the Cx47 P90S mutation [63, 66]. Further investigation is warranted to understand the implication of altered Cx47 GJ expression in AD and in other acquired neurode-





generative and inflammatory CNS disorders.

2.2 Myelin Defects in AD

Demyelination might be caused by the failure in restoring injured OPCs and therefore mature myelinating oligodendrocytes could not be produced [67, 68]. In AD mouse models, in the initial stages of the disease, it was observed that mature oligodendrocytes were increased in numbers due to the fact that OPCs were differentiated in higher rates, to restore demyelination [69, 70]. In the cortex, thalamus, and corpus callosum of 9-month-old 5xFAD mice, Angeli *et al* reported the presence of myelin defects in areas surrounding A β plaques attributed to the direct effect of A β oligomer toxicity to the nearby oligodendrocytes (**Figure 4B**) [31]. In addition, it is important to mention that the reduced Cx32 immunoreactivity in combination to the reduction of Cx47, which we showed in the brain of this model, could have affected oligodendrocytes, and contributed to the observed myelin deficits. Additionally, partial myelination deficits in the vicinity of amyloid plaques were detected in the spinal cord of 12-month-old 5xFAD mice, which were displayed by the weak immunoreactivity of myelin markers MBP and PLP and coincided with the loss of Cx32 GJs (**Figure 4E**) [32]. Moreover, lack of MBP immunoreactivity under the areas of Iba1⁺ activated microglia cells [32], revealed a possible link between reactive microgliosis and myelin destruction, a pathological event that has been reported in MS pathology (our unpublished data) [71, 72]. 5xFAD mice at 1 month of age exhibited substantial decrease of myelin basic protein (MBP) in comparison to their controls, suggesting myelin deficits as an initial characteristic of the disease [73]. In addition, 5xFAD mice at 12 months of age showed myelin deficits in the immediate vicinity of A β plaques on the edge of corpus callosum [74]. Similar findings were also detected in Tg2576 and APP/PS1 mice which exhibited demyelination around the core of A β plaques, whereas plaque free areas of the cortex showed no demyelination [75].

Focal demyelination could damage cortical processing and cause axonal abnormalities. Previous publications have demonstrated that the 5xFAD and APP/PS1 AD models display axonal pathology in the brain and spinal cord in the form of axonal swellings with APP aggregates identified via scanning electron microscopy (SEM) [29, 76-78]. Although low immunoreactivity of the NF-H axonal marker around the boundaries of the plaques was reported in the spinal cord tissue of 12-month-old 5x FAD mice [32], the immunoblot analysis did not show significant reduction at the protein level, probably indicating that the axons were largely preserved at those regions. However, myelination requires deeper investigation in 5xFAD mice, since it is not very well discussed in this model. Future research should elucidate whether

the disruption of reflexive Cx32 GJs could be a contributing factor for the reported myelin and axonal swelling or if it is a secondary pathological event.

3. Conclusion

In conclusion, we describe age-dependent alterations of glial GJs in the CNS of the 5xFAD mouse model of early-onset AD with marked memory and motor impairments. The establishment of increased A/A GJs and altered O/O GJ connectivity among glial cells in the brain and the spinal cord of this model might accelerate AD-related pathology and the development of motor dysfunction and dementia. The accumulated A β -induced oligodendrocytic and myelin pathology in the pyramidal and extra-pyramidal pathways in the 5xFAD brain and spine might be the molecular basis of the detected deficits in locomotor activity and motor performance. It remains to be determined whether glial GJ changes are associated with the initiation or/and progression of AD-related neuropathology. Importantly, connexin-mediated chronic inflammation might be the target for novel therapeutic approaches to treat neurodegenerative diseases with shared connexin pathology in different brain and spinal cord regions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- [2] B. M. Altevogt and D. L. Paul, "Four classes of intercellular channels between glial cells in the CNS," *J Neurosci*, vol. 24, no. 18, pp. 4313-23, May 5 2004, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3303-03.2004.
- [3] C. Giaume, A. Koulakoff, L. Roux, D. Holcman, and N. Rouach, "Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions," *Nat Rev Neurosci*, vol. 11, no. 2, pp. 87-99, Feb 2010, doi: 10.1038/nrn2757.
- [4] K. A. Kleopa, J. Orthmann-Murphy, and I. Sargiannidou, "Gap junction disorders of myelinating cells," *Rev Neurosci*, vol. 21, no. 5, pp. 397-419, 2010, doi: 10.1515/revneuro.2010.21.5.397.
- [5] F. Giovannoni and F. J. Quintana, "The Role of Astrocytes in CNS Inflammation," *Trends Immunol*, vol. 41, no. 9, pp. 805-819, Sep 2020, doi: 10.1016/j.it.2020.07.007.
- [6] K. A. Nave, "Myelination and the trophic support of long axons," *Nat Rev Neurosci*, vol. 11, no. 4, pp. 275-83, Apr 2010, doi: 10.1038/nrn2797.
- [7] K. A. Kleopa and I. Sargiannidou, "Connexins, gap junctions and peripheral neuropathy," *Neurosci Lett*, vol. 596, pp. 27-32, Jun 2 2015, doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.033.



- [8] R. Yamasaki, "Connexins in health and disease," *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, vol. 9, pp. 30-36, 2018, doi: 10.1111/cen3.12433.
- [9] J. L. Orthmann-Murphy, M. Freidin, E. Fischer, S. S. Scherer, and C. K. Abrams, "Two distinct heterotypic channels mediate gap junction coupling between astrocyte and oligodendrocyte connexins," *J Neurosci*, vol. 27, no. 51, pp. 13949-57, Dec 19 2007, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3395-07.2007.
- [10] H. Takeuchi and A. Suzumura, "Gap junctions and hemichannels composed of connexins: potential therapeutic targets for neurodegenerative diseases," *Front Cell Neurosci*, vol. 8, p. 189, 2014, doi: 10.3389/fncel.2014.00189.
- [11] K. A. Kleopa, I. Sargiannidou, and K. Markoullis, "Connexin pathology in chronic multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis," *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, vol. 4, pp. 45-58, 2013, doi: 10.1111/cen3.12055.
- [12] J. I. Nagy, A. V. Ionescu, B. D. Lynn, and J. E. Rash, "Coupling of astrocyte connexins Cx26, Cx30, Cx43 to oligodendrocyte Cx29, Cx32, Cx47: Implications from normal and connexin32 knockout mice," *Glia*, vol. 44, no. 3, pp. 205-18, Dec 2003, doi: 10.1002/glia.10278.
- [13] S. K. Wasseff and S. S. Scherer, "Cx32 and Cx47 mediate oligodendrocyte:astrocyte and oligodendrocyte:oligodendrocyte gap junction coupling," *Neurobiol Dis*, vol. 42, no. 3, pp. 506-13, Jun 2011, doi: 10.1016/j.nbd.2011.03.003.
- [14] K. A. Kleopa, J. L. Orthmann, A. Enriquez, D. L. Paul, and S. S. Scherer, "Unique distributions of the gap junction proteins connexin29, connexin32, and connexin47 in oligodendrocytes," *Glia*, vol. 47, no. 4, pp. 346-57, Sep 2004, doi: 10.1002/glia.20043.
- [15] J. L. Orthmann-Murphy, C. K. Abrams, and S. S. Scherer, "Gap junctions couple astrocytes and oligodendrocytes," *J Mol Neurosci*, vol. 35, no. 1, pp. 101-16, May 2008, doi: 10.1007/s12031-007-9027-5.
- [16] R. Basu and J. D. Sarma, "Connexin 43/47 channels are important for astrocyte/ oligodendrocyte cross-talk in myelination and demyelination," *J Biosci*, vol. 43, no. 5, pp. 1055-1068, Dec 2018, doi: 10.1007/s12038-018-9811-0.
- [17] B. Odermatt *et al.*, "Connexin 47 (Cx47)-deficient mice with enhanced green fluorescent protein reporter gene reveal predominant oligodendrocytic expression of Cx47 and display vacuolized myelin in the CNS," *J Neurosci*, vol. 23, no. 11, pp. 4549-59, Jun 1 2003, doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-11-04549.2003.
- [18] D. M. Menichella, D. A. Goodenough, E. Sirkowski, S. S. Scherer, and D. L. Paul, "Connexins are critical for normal myelination in the CNS," *J Neurosci*, vol. 23, no. 13, pp. 5963-73, Jul 2 2003, doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-13-05963.2003.
- [19] L. J. Jeng, R. J. Balice-Gordon, A. Messing, K. H. Fischbeck, and S. S. Scherer, "The effects of a dominant connexin32 mutant in myelinating Schwann cells," *Mol Cell Neurosci*, vol. 32, no. 3, pp. 283-98, Jul 2006, doi: 10.1016/j.mcn.2006.05.001.
- [20] A. Kumar, A. Singh, and Ekavali, "A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update," *Pharmacol Rep*, vol. 67, no. 2, pp. 195-203, Apr 2015, doi: 10.1016/j.pharep.2014.09.004.
- [21] C. Reitz, "Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: a critical review," *Int J Alzheimers Dis*, vol. 2012, p. 369808, 2012, doi: 10.1155/2012/369808.
- [22] R. M. Lorenzi *et al.*, "Unsuspected Involvement of Spinal Cord in Alzheimer Disease," *Front Cell Neurosci*, vol. 14, p. 6, 2020, doi: 10.3389/fncel.2020.00006.
- [23] A. B. Cragolini *et al.*, "Regional brain susceptibility to neurodegeneration: what is the role of glial cells?," *Neural Regen Res*, vol. 15, no. 5, pp. 838-842, May 2020, doi: 10.4103/1673-5374.268897.
- [24] C. A. Lane, J. Hardy, and J. M. Schott, "Alzheimer's disease," *Eur J Neurol*, vol. 25, no. 1, pp. 59-70, Jan 2018, doi: 10.1111/ene.13439.
- [25] X. Mei, P. Ezan, C. Giaume, and A. Koulikoff, "Astroglial connexin immunoreactivity is specifically altered at beta-amyloid plaques in beta-amyloid precursor protein/presenilin1 mice," *Neuroscience*, vol. 171, no. 1, pp. 92-105, Nov 24 2010, doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.001.
- [26] C. Yi *et al.*, "Astroglial connexin43 contributes to neuronal suffering in a mouse model of Alzheimer's disease," *Cell Death Differ*, vol. 23, no. 10, pp. 1691-701, Oct 2016, doi: 10.1038/cdd.2016.63.
- [27] C. Giaume, J. C. Saez, W. Song, L. Leybaert, and C. C. Naus, "Connexins and pannexins in Alzheimer's disease," *Neurosci Lett*, vol. 695, pp. 100-105, Mar 16 2019, doi: 10.1016/j.neulet.2017.09.006.
- [28] S. F. Carter *et al.*, "Evidence for astrocytosis in prodromal Alzheimer disease provided by 11C-deuterium-L-deprenyl: a multitracer PET paradigm combining 11C-Pittsburgh compound B and 18F-FDG," *J Nucl Med*, vol. 53, no. 1, pp. 37-46, Jan 2012, doi: 10.2967/jnumed.110.087031.
- [29] H. Oakley *et al.*, "Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron





- loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation," *J Neurosci*, vol. 26, no. 40, pp. 10129-40, Oct 4 2006, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006.
- [30] T. H. Chu *et al.*, "Axonal and myelinic pathology in 5xFAD Alzheimer's mouse spinal cord," *PLoS One*, vol. 12, no. 11, p. e0188218, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0188218.
- [31] S. Griemsmann *et al.*, "Characterization of Pannalial Gap Junction Networks in the Thalamus, Neocortex, and Hippocampus Reveals a Unique Population of Glial Cells," *Cereb Cortex*, vol. 25, no. 10, pp. 3420-33, Oct 2015, doi: 10.1093/cercor/bhu157.
- [32] S. Angeli *et al.*, "Altered Expression of Glial Gap Junction Proteins Cx43, Cx30, and Cx47 in the 5XFAD Model of Alzheimer's Disease," *Front Neurosci*, vol. 14, pp. 582934, 2020, doi: 10.3389/fnins.2020.582934.
- [33] M. Pechlivanidou *et al.*, "Glial Gap Junction Pathology in the Spinal Cord of the 5xFAD Mouse Model of Early-Onset Alzheimer's Disease," *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 24, Dec 9 2022, doi: 10.3390/ijms232415597.
- [34] J. L. Nagy, W. Li, E. L. Hertzberg, and C. A. Marotta, "Elevated connexin43 immunoreactivity at sites of amyloid plaques in Alzheimer's disease," *Brain research*, vol. 717, no. 1-2, pp. 173-8, Apr 22 1996, doi: 10.1016/0006-8993(95)01526-4.
- [35] J. L. Nagy, D. Patel, P. A. Ochalski, and G. L. Stelmack, "Connexin30 in rodent, cat and human brain: selective expression in gray matter astrocytes, co-localization with connexin43 at gap junctions and late developmental appearance," *Neuroscience*, vol. 88, no. 2, pp. 447-68, Jan 1999, doi: 10.1016/s0306-4522(98)00191-2.
- [36] Y. Kajiwara *et al.*, "GJA1 (connexin43) is a key regulator of Alzheimer's disease pathogenesis," *Acta Neuropathol Commun*, vol. 6, no. 1, p. 144, Dec 21 2018, doi: 10.1186/s40478-018-0642-x.
- [37] G. Chen, C. K. Park, R. G. Xie, T. Berta, M. Nedergaard, and R. R. Ji, "Connexin-43 induces chemokine release from spinal cord astrocytes to maintain late-phase neuropathic pain in mice," *Brain*, vol. 137, no. Pt 8, pp. 2193-209, Aug 2014, doi: 10.1093/brain/awu140.
- [38] J. A. Orellana *et al.*, "ATP and glutamate released via astroglial connexin 43 hemichannels mediate neuronal death through activation of pannexin 1 hemichannels," *J Neurochem*, vol. 118, no. 5, pp. 826-40, Sep 2011, doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07210.x.
- [39] X. Huang *et al.*, "Astroglial Connexins in Neurodegenerative Diseases," *Front Mol Neurosci*, vol. 14, p. 657514, 2021, doi: 10.3389/fnmol.2021.657514.
- [40] L. Xing, T. Yang, S. Cui, and G. Chen, "Connexin Hemichannels in Astrocytes: Role in CNS Disorders," *Front Mol Neurosci*, vol. 12, p. 23, 2019, doi: 10.3389/fnmol.2019.00023.
- [41] Y. Chen *et al.*, "The role of astrocytes in oxidative stress of central nervous system: A mixed blessing," *Cell Prolif*, vol. 53, no. 3, p. e12781, Mar 2020, doi: 10.1111/cpr.12781.
- [42] J. Niu *et al.*, "Connexin-based channels contribute to metabolic pathways in the oligodendroglial lineage," *J Cell Sci*, vol. 129, no. 9, pp. 1902-14, May 1 2016, doi: 10.1242/jcs.178731.
- [43] K. Masaki *et al.*, "Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica," *PLoS One*, vol. 8, no. 8, p. e72919, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0072919.
- [44] K. Masaki *et al.*, "Extensive loss of connexins in Balo's disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction," *Acta Neuropathol*, vol. 123, no. 6, pp. 887-900, Jun 2012, doi: 10.1007/s00401-012-0972-x.
- [45] M. Fang *et al.*, "Connexin 30 Deficiency Attenuates Chronic but Not Acute Phases of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Through Induction of Neuroprotective Microglia," *Front Immunol*, vol. 9, p. 2588, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.02588.
- [46] M. Olympiou *et al.*, "Systemic inflammation disrupts oligodendrocyte gap junctions and induces ER stress in a model of CNS manifestations of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease," *Acta Neuropathol Commun*, vol. 4, no. 1, p. 95, Sep 1 2016, doi: 10.1186/s40478-016-0369-5.
- [47] F. M. Spitale *et al.*, "Increased expression of connexin 43 in a mouse model of spinal motoneuronal loss," *Aging (Albany NY)*, vol. 12, no. 13, pp. 12598-12608, Jun 24 2020, doi: 10.18632/aging.103561.
- [48] C. Huang *et al.*, "Critical role of connexin 43 in secondary expansion of traumatic spinal cord injury," *J Neurosci*, vol. 32, no. 10, pp. 3333-8, Mar 7 2012, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1216-11.2012.
- [49] E. Brand-Schieber *et al.*, "Connexin43, the major gap junction protein of astrocytes, is down-regulated in inflamed white matter in an animal model of multiple sclerosis," *J Neurosci Res*, vol. 80, no. 6, pp. 798-808, Jun 15 2005, doi: 10.1002/jnr.20474.
- [50] "<Markoullis2014_(sos)Oligodendrocyte Gap Junction Loss and Disconnection From Reactive Astrocytes in Multiple Sclerosis Gray Matter. pdf>."



- [51] K. Markoullis *et al.*, "Gap junction pathology in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter," *Acta Neuropathol*, vol. 123, no. 6, pp. 873-86, Jun 2012, doi: 10.1007/s00401-012-0978-4.
- [52] K. Masaki, "Early disruption of glial communication via connexin gap junction in multiple sclerosis, Balo's disease and neuromyelitis optica," *Neuropathology*, vol. 35, no. 5, pp. 469-80, Oct 2015, doi: 10.1111/neup.12211.
- [53] K. Markoullis, I. Sargiannidou, C. Gardner, A. Hadjisavvas, R. Reynolds, and K. A. Kleopa, "Disruption of oligodendrocyte gap junctions in experimental autoimmune encephalomyelitis," *Glia*, vol. 60, no. 7, pp. 1053-66, Jul 2012, doi: 10.1002/glia.22334.
- [54] Y. Cui *et al.*, "Extensive dysregulations of oligodendrocytic and astrocytic connexins are associated with disease progression in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model," *J Neuroinflammation*, vol. 11, p. 42, Mar 6 2014, doi: 10.1186/1742-2094-11-42.
- [55] H. S. Domingues, C. C. Portugal, R. Socodato, and J. B. Relvas, "Corrigendum: Oligodendrocyte, Astrocyte and Microglia Crosstalk in Myelin Development, Damage, and Repair," *Front Cell Dev Biol*, vol. 4, p. 79, 2016, doi: 10.3389/fcell.2016.00079.
- [56] K. Markoullis, I. Sargiannidou, N. Schiza, F. Roncaroli, R. Reynolds, and K. A. Kleopa, "Oligodendrocyte gap junction loss and disconnection from reactive astrocytes in multiple sclerosis gray matter," *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 73, no. 9, pp. 865-79, Sep 2014, doi: 10.1097/NEN.000000000000106.
- [57] J. M. Lawrence, K. Schardien, B. Wigdahl, and M. R. Nonnemacher, "Roles of neuropathology-associated reactive astrocytes: a systematic review," *Acta Neuropathol Commun*, vol. 11, no. 1, p. 42, Mar 13 2023, doi: 10.1186/s40478-023-01526-9.
- [58] Y. Sakurai, D. Nishimura, K. Yoshimura, Y. Tsuruo, C. Seiwa, and H. Asou, "Differentiation of oligodendrocyte occurs in contact with astrocyte," *J Neurosci Res*, vol. 52, no. 1, pp. 17-26, Apr 1 1998, doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19980401)52:1<17::AID-JNR3>3.0.CO;2-N.
- [59] S. M. Corley, U. Ladiwala, A. Besson, and V. W. Yong, "Astrocytes attenuate oligodendrocyte death in vitro through an alpha(6) integrin-laminin-dependent mechanism," *Glia*, vol. 36, no. 3, pp. 281-94, Dec 2001, doi: 10.1002/glia.1116.
- [60] A. Sherafat, F. Pfeiffer, and A. Nishiyama, "Shaping of Regional Differences in Oligodendrocyte Dynamics by Regional Heterogeneity of the Pericellular Microenvironment," *Front Cell Neurosci*, vol. 15, p. 721376, 2021, doi: 10.3389/fncel.2021.721376.
- [61] A. Nishiyama, M. Komitova, R. Suzuki, and X. Zhu, "Polydendrocytes (NG2 cells): multifunctional cells with lineage plasticity," *Nat Rev Neurosci*, vol. 10, no. 1, pp. 9-22, Jan 2009, doi: 10.1038/nrn2495.
- [62] A. P. Coulibaly and L. G. Isaacson, "Increased Cx32 expression in spinal cord TrkB oligodendrocytes following peripheral axon injury," *Neurosci Lett*, vol. 627, pp. 115-20, Aug 3 2016, doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.064.
- [63] Q. Welniarz, I. Dusart, and E. Roze, "The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders," *Dev Neurobiol*, vol. 77, no. 7, pp. 810-829, Jul 2017, doi: 10.1002/dneu.22455.
- [64] C. Papanephytous, E. Georgiou, and K. A. Kleopa, "The role of oligodendrocyte gap junctions in neuroinflammation," *Channels (Austin)*, vol. 13, no. 1, pp. 247-263, Dec 2019, doi: 10.1080/19336950.2019.1631107.
- [65] D. May, O. Tress, G. Seifert, and K. Willecke, "Connexin47 protein phosphorylation and stability in oligodendrocytes depend on expression of Connexin43 protein in astrocytes," *J Neurosci*, vol. 33, no. 18, pp. 7985-96, May 1 2013, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5874-12.2013.
- [66] P. Theotokis *et al.*, "Connexin43 and connexin47 alterations after neural precursor cells transplantation in experimental autoimmune encephalomyelitis," *Glia*, vol. 63, no. 10, pp. 1772-83, Oct 2015, doi: 10.1002/glia.22843.
- [67] I. Fasciani *et al.*, "Directional coupling of oligodendrocyte connexin-47 and astrocyte connexin-43 gap junctions," *Glia*, vol. 66, no. 11, pp. 2340-2352, Nov 2018, doi: 10.1002/glia.23471.
- [68] A. E. Roher *et al.*, "Increased A beta peptides and reduced cholesterol and myelin proteins characterize white matter degeneration in Alzheimer's disease," *Biochemistry*, vol. 41, no. 37, pp. 11080-90, Sep 17 2002, doi: 10.1021/bi026173d.
- [69] M. Sjoberck, M. Haglund, and E. Englund, "Decreasing myelin density reflected increasing white matter pathology in Alzheimer's disease—a neuropathological study," *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 20, no. 10, pp. 919-26, Oct 2005, doi: 10.1002/gps.1384.
- [70] M. K. Desai, M. A. Mastrangelo, D. A. Ryan, K. L. Sudol, W. C. Narrow, and W. J. Bowers, "Early oligodendrocyte/myelin pathology in Alzheimer's disease mice constitutes a novel therapeutic target," *Am J Pathol*, vol. 177, no. 3, pp. 1422-35, Sep 2010, doi: 10.2353/





- ajpath.2010.100087.
- [71] W. Kamphuis *et al.*, "Glial fibrillary acidic protein isoform expression in plaque related astrogliosis in Alzheimer's disease," *Neurobiol Aging*, vol. 35, no. 3, pp. 492-510, Mar 2014, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.035.
- [72] H. Mado, M. Adamczyk-Sowa, and P. Sowa, "Role of Microglial Cells in the Pathophysiology of MS: Synergistic or Antagonistic?," *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 3, Jan 17 2023, doi: 10.3390/ijms24031861.
- [73] C. Luo *et al.*, "The role of microglia in multiple sclerosis," *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 13, pp. 1661-1667, 2017, doi: 10.2147/NDT.S140634.
- [74] D. Wu *et al.*, "LINGO-1 antibody ameliorates myelin impairment and spatial memory deficits in the early stage of 5XFAD mice," *CNS Neurosci Ther*, vol. 24, no. 5, pp. 381-393, May 2018, doi: 10.1111/cns.12809.
- [75] I. Kaya, E. Jennische, S. Lange, A. Tarik Baykal, P. Malmberg, and J. S. Fletcher, "Brain region-specific amyloid plaque-associated myelin lipid loss, APOE deposition and disruption of the myelin sheath in familial Alzheimer's disease mice," *J Neurochem*, vol. 154, no. 1, pp. 84-98, Jul 2020, doi: 10.1111/jnc.14999.
- [76] S. Mitew, M. T. Kirkcaldie, G. M. Halliday, C. E. Shepherd, J. C. Vickers, and T. C. Dickson, "Focal demyelination in Alzheimer's disease and transgenic mouse models," *Acta Neuropathol*, vol. 119, no. 5, pp. 567-77, May 2010, doi: 10.1007/s00401-010-0657-2.
- [77] S. Jawhar, A. Trawicka, C. Jenneckens, T. A. Bayer, and O. Wirths, "Motor deficits, neuron loss, and reduced anxiety coinciding with axonal degeneration and intraneuronal Abeta aggregation in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease," *Neurobiol Aging*, vol. 33, no. 1, pp. 196 e29-40, Jan 2012, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.027.
- [78] O. Wirths, J. Weis, J. Szczygielski, G. Multhaup, and T. A. Bayer, "Axonopathy in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease," *Acta Neuropathol*, vol. 111, no. 4, pp. 312-9, Apr 2006, doi: 10.1007/s00401-006-0041-4.
- [79] Q. Yuan *et al.*, "Association Between Axonopathy and Amyloid Plaques in the Spinal Cord of the Transgenic Mice of Alzheimer's Disease," *Neuroscience*, vol. 409, pp. 152-161, Jun 15 2019, doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.04.037.



ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΦΑΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ, ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJOGREN, ΣΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΜΟG ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ

Ιωάννα Καψάλη¹, Δημήτρης Καραθανάσης¹, Κλειώ Π Μαυραγάνη², Μαρία –Ελευθερία Ευαγγελοπούλου¹

¹1^η Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
²Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Η συμμετοχή του εγκεφαλικού φλοιού στα απομυελινωτικά νοσήματα ΚΝΣ εκτός της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) παραμένει πλημμελώς περιγεγραμμένη. Αν και η παθοφυσιολογία της φλοιώδους προσβολής παραμένει σε μεγάλο βαθμό ασαφής, η τελευταία φαίνεται να συσχετίζεται με γνωσιακά ελλείμματα και ψυχιατρικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ΣΕΛ και σύνδρομο Sjogren. Επιπλέον, η απουσία φλοιικών απομυελινωτικών εστιών σε ασθενείς με οπτική νευρομυελίτιδα σχετίζεται πιθανώς με την απουσία προϊούσας πορείας στην ΟΝΜ. Η παρουσία και η κατανομή των απομυελινωτικών βλαβών πιθανώς να μπορεί να συμβάλει στη διαφορική διάγνωση των απομυελινωτικών νοσημάτων του ΚΝΣ μεταξύ τους αλλή και με την ΠΣ.

Λεξεις κλειδιά: φλοιικές απομυελινωτικές βλάβες, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο Sjogren, οπτική νευρομυελίτιδα, νόσος σχετιζόμενη με αντι-MOG αντισώματα

CORTICAL AND GREY MATTER INVOLVEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, SJOGREN SYNDROME, NEUROMYELITIS OPTICA AND MOG ANTIBODY ASSOCIATE DISEASE

Ioanna Kapsali¹, Dimitris Karathanasis¹, Clio P Mavragani², Maria-Eleftheria Evangelopoulos¹

¹1st Department of Neurology, Demyelinating Diseases Unit, Eginition Hospital, National and Kapodistrian University of Athens
²Department of Physiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

Cortical involvement in CNS demyelinating diseases other than Multiple Sclerosis (MS) remains elusive. Although little is known concerning the pathophysiology of cortical manifestations, it is suggested that the latter is associated with cognitive deficits and psychiatric manifestations in systematic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. Furthermore, the absence of cortical lesions in neuromyelitis optica may correlate with the absence of a progressive course in these patients. The presence and distribution of demyelinating lesions may help differentiate among CNS demyelinating diseases and MS.

Key words: cortical demyelinating lesions, systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, neuromyelitis optica, MOG antibody mediated disease





1. Εισαγωγή

Ιστοπαθολογικά δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη φλοιικών απομυελινωτικών βλαβών σε άνω του 90% ασθενών με χρόνια πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) [1]. Έχουν περιγραφεί τρεις διακριτοί τύποι φλοιικών εστιών απομυελίνωσης στην ΠΣ: τύπος I με φλοιούποφλοιώδεις μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας, τύπος II με διαφλοιώδεις στη φαιά ουσία, συχνά γύρω από μικρά αγγεία και τύπος III με υποχοριοειδείς ("ribbon-like") εστίες στις ανώτερες φλοιικές στιβάδες [2]. Φάνηκε ότι η παρουσία φλοιικών απομυελινωτικών βλαβών σχετίζεται σημαντικά με προοδευτική πορεία στους ασθενείς με ΠΣ [1, 3-6]. Δεδομένου ότι η απομυελίνωση του εγκεφαλικού φλοιού συμβάλλει στη νευρωνική και συναπτική καταστροφή, είναι λογικό να υποθεθεί ότι η προκαλούμενη φλοιική ατροφία μπορεί να αποτελέσει επίσης παράγοντα κινδύνου για προοδευτική νόσο [6-8].

Η απομυελίνωση του εγκεφαλικού φλοιού σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα του ΚΝΣ εκτός της ΠΣ ή συστηματικές αυτοάνοσες διαταραχές περιγράφεται λιγότερο στη βιβλιογραφία, ενώ η σημασία της παρατηρούμενης φλοιικής παθολογίας στην κλινική πορεία αυτών των νοσημάτων παραμένει ασαφής. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζεται η προσβολή του εγκεφαλικού φλοιού στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (ΣΕΛ), το σύνδρομο Sjogren (Sjogren syndrome-SS), την οπτική νευρομυελίτιδα (ONM) και τη νόσο με αντισώματα έναντι της γλυκοπρωτεΐνης μυελίνης ολιγοδενδροκυττάρων Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Antibody Disease (MOGAD).

2. Προσβολή του εγκεφαλικού φλοιού και της φαιάς ουσίας σε συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα

2.1 Προσβολή του εγκεφαλικού φλοιού και της φαιάς ουσίας στον ΣΕΛ

Ο εγκέφαλος είναι από τα συχνότερα προσβαλλόμενα από τον ΣΕΛ όργανα με την προσβολή αυτή να ονομάζεται ως σύνδρομο νευροψυχιατρικός ΣΕΛ (ΝΨΣΕΛ). Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφέρεται η συμμετοχή του εγκεφαλικού φλοιού και της φαιάς ουσίας στον ΝΨΣΕΛ παρουσιάζοντας τα κλινικά, παθογενετικά και απεικονιστικά δεδομένα.

Επιδημιολογία

Η επίπτωση του ΝΨΣΕΛ δεν είναι γνωστή καθώς ποικίλει από 12% έως και 95% μεταξύ διαφόρων μελετών με τις αιτίες της μεγάλης αυτής διακύμανσης να διαφέρουν [9]. Εκτός από το διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών, αποδίδονται κυρίως στη σημαντική δυσκολία ξεκάθαρης διάγνωσης του συνδρόμου καθώς οι εκφάνσεις του ποικίλουν σημαντικά και πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις είναι πολύ συχνές και στο γενικό πληθυσμό. Επίσης, η έως σήμερα απουσία

διαθέσιμων διαγνωστικών εργαλείων (κλινικών, εργαστηριακών, απεικονιστικών) καθώς και διαγνωστικών κριτηρίων για τον ΝΨΣΕΛ βασίζει τη διάγνωση σε μεγάλο βαθμό στη «γνώμη του ειδικού» [10]. Ακόμα όμως και σε μελέτες με αυστηρότερα κριτήρια, οι οποίες εξαιρέσαν ήπια ή μη ειδικά κλινικά σύνδρομα όπως η κεφαλαλγία και η αγχώδης συμπτωματολογία, η επίπτωση του ΝΨΣΕΛ σε ασθενείς με ΣΕΛ υπολογίστηκε κοντά στο 20% [11]. Εκτός της επίπτωσης, η θνησιμότητα του ΝΨΣΕΛ είναι πολύ υψηλή σε ασθενείς με ΣΕΛ και πίσω μόνο από τη νεφρίτιδα του λύκου [9].

Κλινική εικόνα

Σε μία προσπάθεια αποσαφήνισης, το 1999 το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας περιέγραψε 19 κλινικά σύνδρομα του ΝΨΣΕΛ εκ των οποίων τα 12 για το ΚΝΣ και τα 7 για το περιφερικό νευρικό σύστημα [12]. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναφερθούν τα κλινικά νευροψυχιατρικά σύνδρομα του ΚΝΣ και τα οποία παρουσιάζονται σε διάχυτα και εστιακά και τα οποία παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 1 [9]. Τα εστιακά σύνδρομα σχετίζονται κυρίως με φλεβικά ή αρτηριακά, μικροσκοπικά ή μακροσκοπικά θρομβωτικά επεισόδια και σπουδαίο ρόλο στην παθοφυσιολογία τους παίζει η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων [13-15]. Κλινικά σύνδρομα όπως η κεφαλαλγία, οι συναισθηματικές και αγχώδεις διαταραχές και η ήπια γνωσιακή διαταραχή τα οποία είναι πολύ συχνά στο γενικό πληθυσμό τείνουν να αποκλείονται από νεότερες μελέτες για τον ΝΨΣΕΛ με στόχο την αύξηση της ειδικότητας της διαγνωστικής προσέγγισης αυτού [10, 16].

Παθογένεση – Παθοφυσιολογία

Φραγμοί μεταξύ ανοσοποιητικού συστήματος - ΚΝΣ Ο εγκέφαλος είναι ένα ανοσολογικά προνομιούχο σύστημα καθώς είναι περιχαρακωμένος από υπόλοιπο ανοσοποιητικό σύστημα πίσω από συγκεκριμένους, δύσκολα διαπερατούς φραγμούς με κυριότερο από τους οποίους τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Επιπροσθέτως, η προσβολή του ΚΝΣ από τον ΣΕΛ προϋποθέτει την είσοδο σε αυτό αυτοαντισωμάτων, κυτταροκινών και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι λοιπόν λογικό η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού να λαμβάνει σημαντική θέση στην παθογενετική διαδικασία του ΝΨΣΕΛ σε διάφορες παθοφυσιολογικές θεωρίες της νόσου χωρίς όμως αυτό να έχει αποδειχθεί ακόμα πλήρως αλλά και χωρίς να έχει διευκρινιστεί ο μηχανισμός της διάσπασης αυτής [9, 17]. Εκτός από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, άλλες τρεις περιοχές επικοινωνίας του ΚΝΣ με τα εξωτερικά συστήματα θεωρούνται ως πιθανά σημεία εισροής ενεργοποιημένων συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος σε αυτό: ο φραγμός αίματος-ΕΝΥ στα χοριοειδή πλέγματα, το πρόσφατα αναγνωρισμένο λεμφικό σύστημα του εγκεφάλου



Πίνακας 1. Κλινικά σύνδρομα ΝΨΣΕΛ με προσβολή ΚΝΣ

Κλινικό σύνδρομο	Επίπτωση σε ΣΕΛ (%)	Φλοιϊκή Κατανομή	Διάχυτη/Εστιακή Κατανομή
Γνωσιακή έκπτωση	6.6 – 80.0	Ναι μερικώς	Διάχυτη
Οξεία συγχυτική κατάσταση	0.9 – 7.0	Ναι μερικώς	Διάχυτη
Ψύχωση	0.6 – 11.0	Ναι μερικώς	Διάχυτη
Συναισθηματική διαταραχή	7.4 – 65.0	Ναι μερικώς	Διάχυτη
Αγχώδης διαταραχή	6.4 – 40.0	Ναι μερικώς	Διάχυτη
Επιληπτικές κρίσεις	7.0 – 20.0	Ναι	Εστιακή
Εγκεφαλική αγγειακή νόσος	8.0 – 15.0	Ναι ανά περίπτωση	Εστιακή
Απομυελινωτική νόσος	0.9 – 2.7	Ναι ανά περίπτωση	Εστιακή
Κινητικές διαταραχές (χορεία)	0.9	Όχι (μόνο φαιά)	Εστιακή
Μυελοπάθεια	0.9 – 3.9	Όχι	Εστιακή
Άσπρη μνιγγίτιδα	0.3 – 2.7	Όχι	Εστιακή
Κεφαλαλγία	12.2 – 28.3	Άσφής	Άσφής/Διάχυτη

και ο μνιγγικός φραγμός [9]. Από τις τέσσερις αυτές βασικές περιοχές περιπαράκωσης του ΚΝΣ, ο εγκεφαλικός φλοιός βρίσκεται σε άμεση επαφή με όλες πηλην του φραγμού αίματος-ΕΝΥ και θα μπορούσε να επηρεαστεί άμεσα από τη ρήξη αυτών.

Η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι το πρώτο στάδιο της αυτοάνοσης φλεγμονής του ΚΝΣ στον ΝΨΣΕΛ μετά το οποίο σπουδαίο ρόλο διαδραματίζουν τα αυτοαντισώματα, οι διαμεσοδραβτικές φλεγμονές (κυτταροκίνες και συμπλήρωμα) και η κυτταρική ανοσία στα οποία θα αναφερθούμε συνοπτικά παρακάτω.

Αυτοαντισώματα

Η παραγωγή αυτοαντισωμάτων αποτελεί βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό στον ΣΕΛ και κάποια από αυτά έχουν ενοχοποιηθεί και για την παθογένεση του ΝΨΣΕΛ.

Από όλα τα αυτοαντισώματα που θεωρείται ότι εμπλέκονται στον ΝΨΣΕΛ, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εμπλέκονται άμεσα στην παθογένεση κυρίως των εστιακών συνδρόμων όπως η αγγειακή εγκεφαλική νόσος μέσω αθηροθρομβωτικών μηχανισμών. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων: το αντιπηκτικό του θύκκου, τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και τα αντισώματα αντι-β2-γλυκοπρωτεΐνη Ι (β2GPI) η παρουσία των οποίων σε διαφορετικά χρονικά σημεία στοιχειοθετεί το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ). Όσον αφορά τη συμμετοχή του εγκεφαλικού και της φαιάς ουσίας στο ΑΦΣ, τα εν λόγω αυτοαντισώματα προσβάλλουν και τα δύο μέσω και των δύο παραπάνω οδών. Κλινικά σύνδρομα ΝΨΣΕΛ με συμμετοχή της φαιάς ουσίας όπως επιληπτικές κρίσεις, χορεία αλλήλα και γνωσιακή έκπτωση έχουν συσχετιστεί με θετικούς

τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αυτοαντισωμάτων χωρίς την παρουσία θρόμβωσης [18-21].

Ένας άλλος τύπος αυτοαντισωμάτων του ΣΕΛ που έχει εμπλακεί σε νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις είναι αυτός των έναντι του υποδοχέα N-methyl-D-aspartate (NMDAR). Τα εν λόγω αυτοαντισώματα προσκολλώνται σε περιοχές φαιάς ουσίας όπως ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή και προκαλώντας κυτταρικό θάνατο μέσω εισροής ασβεστίου, δημιουργούν νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις όπως γνωσιακή έκπτωση και συναισθηματικές διαταραχές αντίστοιχα [22-24]. Η παθογονική τους δράση προϋποθέτει την διάσπαση των φραγμών του εγκεφάλου ώστε αυτά να έρθουν σε επαφή με το ΚΝΣ [23].

Τα αντισώματα έναντι της ριβωσωμιακής πρωτεΐνης Ρ (ribosomal-P) είναι πολύ ειδικά για το ΣΕΛ και η παρουσία τους έχει συσχετιστεί με σημαντικές νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις τόσο με συμμετοχή του φλοιού και της φαιάς ουσίας όπως η ψύχωση, η κατάθλιψη και οι επιληπτικές κρίσεις όσο και με συμμετοχή άλλων δομών του ΚΝΣ όπως η άσπρη μνιγγίτιδα και η μυελοπάθεια [25]. Τα αντισώματα anti-ribosomal-P φαίνεται πως ασκούν τη δράση τους με πρόσδεση σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος όπως ο ιππόκαμπος [26].

Τα αντισώματα έναντι της aquaporine-4 (AQP4) που προκαλούν την οπτική νευρομυελίτιδα (ΟΝΜ), μία αυτοάνοση απομυελινωτική νόσο του ΚΝΣ, έχουν ανευρεθεί σε μία μελέτη στο 3% των ασθενών με ΝΨΣΕΛ και στο 27% των ασθενών με ΝΨΣΕΛ που είχαν απομυελινωτικές βλάβες ΚΝΣ [27]. Η συμμετοχή του εγκεφαλικού φλοιού στην ΟΝΜ περιγράφεται λεπτομερέστερα παρακάτω.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι αντισώματα έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων, έναντι της microtubule-





associated protein 2 (MAP2) και έναντι της suprabasin έχουν επίσης ενοχοποιηθεί ως μεσολαβητές στον ΝΨΣΕΛ αλλά ο ρόλος τους δεν έχει αποσαφηνιστεί [9].

Κυτταρική φλεγμονή

Τα περιορισμένα δεδομένα για το ρόλο των κυττάρων του ανοσοποιητικού στον ΝΨΣΕΛ προέρχονται από πειραματόζωα αναδεικνύοντας ότι τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα αλλά και τα ιστικά μακροφάγα του ΚΝΣ, τα μικρογλοιακά κύτταρα, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ως μεσολαβητές και ενισχυτές της φλεγμονής [9].

Κυτταροκίνες

Από τις κυτταροκίνες που έχουν διερευνηθεί ως προς το ρόλο τους στον ΝΨΣΕΛ τόσο στον όρο όσο και στο ΕΝΥ, σημαντική θέση κατέχει η ιντερφερόνη-α [interferon-α (IFN-α)]. Η IFN-α έχει βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα στο ΕΝΥ ασθενών με ΝΨΣΕΛ ενώ σε άλλη μελέτη αντισώματα από το ΕΝΥ ασθενών με ΝΨΣΕΛ βρέθηκαν να επάγουν την παραγωγή αυτής [28, 29]. Αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 έχουν ανευρεθεί στο ΕΝΥ ασθενών με ΝΨΣΕΛ ειδικά με διάχυτα σύνδρομα όπως σύγχυση και ψύχωση και η χρήση της παραπάνω κυτταροκίνης έχει προταθεί ως σχετικός διαγνωστικός δείκτης [30]. Άλλες κυτταροκίνες όπως η ιντερφερόνη-γ, TNF like weak inducer of apoptosis (TWEAK) και ο B cell activating factor (BAFF) έχουν επίσης μελετηθεί στην παθοφυσιολογία του ΝΨΣΕΛ. Σημειώνεται επίσης ότι οι κυτταροκίνες είναι σημαντικοί στόχοι για την ανάπτυξη θεραπειών για τον ΝΨΣΕΛ μελλοντικά [9].

Απεικονιστικά δεδομένα

Όπως προαναφέρθηκε, οι βιοψίες ασθενών με ΝΨΣΕΛ είναι σπάνιες και έτσι τα ιστοπαθολογικά δεδομένα για αυτό το σύμπλεγμα συνδρόμων σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι λίγα. Θα αναφερθούν συνοπτικά δεδομένα που αφορούν στη συμμετοχή του φλοιού και της φαιάς ουσίας από απεικονιστικές μελέτες σε ασθενείς με ΝΨΣΕΛ οι οποίες αναδεικνύουν εστιακές βλάβες με τη μορφή των μικροαγγειακών ή απομυελινωτικών βλαβών καθώς και διάχυτη προσβολή με τη μορφή της ατροφίας.

Ιστοπαθολογικά, οι παρεγχυματικές βλάβες σε ασθενείς με ΝΨΣΕΛ είναι μικροαγγειακής αρχής και πολύ σπανιότερα παρατηρείται καταστροφή μυελίνης σε αντίθεση με την πολλαπλή σκλήρυνση όπου κυριαρχούν οι χαρακτηριστικές πλάκες καταστροφής της μυελίνης με διατήρηση των νευραξόνων [31]. Εντούτοις, στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου οι μικροαγγειακές και οι απομυελινωτικές βλάβες δεν είναι εύκολα διακριτές καθώς αμφότερες παρουσιάζουν υψηλό σήμα σε T2 και fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) ακολουθίες. Επομένως, η μορφολογία και η εντόπιση των βλαβών χρησιμοποιούνται ως έμμεσοι τρόποι διαφοροδιάγνωσης μεταξύ των δυο.

Στον ΝΨΣΕΛ οι βλάβες λευκής ουσίας έχουν εντόπι-

ση κυρίως υποφλοιώδη στη μετωποβρεγματική περιοχή ενώ στην ΠΣ οι βλάβες εντοπίζονται περικοιλιακά, στην εν τω βάθει λευκή ουσία (βασικά γάγγλια) και υποσκληνδιακά. Όσον αφορά το φλοιό, οι Luyendijk και συνεργάτες ανέφεραν ότι σε 74 ασθενείς με ΝΨΣΕΛ που υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου το 12% είχε φλοιικές βλάβες και το 5% είχε συνδυασμό βλαβών λευκής και φαιάς ουσίας (φλοιού) [32]. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι οι βλάβες της φαιάς ουσίας στον ΝΨΣΕΛ συνδυάζονται και με άλλα απεικονιστικά χαρακτηριστικά όπως η σπάνια πρόσληψη σκιαγραφικού, η σπάνια παρουσία ταυτόχρονων μυελικών βλαβών και η συνύπαρξη μικροαιμορραγιών ή παλαιότερων ισχαιμικών εμφράκτων [31].

Αναφορικά με τη μείωση του όγκου (ατροφία) ειδικών περιοχών του εγκεφάλου, σε μία προοπτική μελέτη σύγκρισης ασθενών με ΣΕΛ χωρίς νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις και ασθενών με ΝΨΣΕΛ (ισχαιμικός και φλεγμονώδης υπότυπος) οι Inglese και συνεργάτες ανέφεραν ότι οι ασθενείς με φλεγμονώδη υπότυπο ΝΨΣΕΛ είχαν στατιστικά χαμηλότερο ολικό εγκεφαλικό όγκο και όγκο λευκής ουσίας σε σχέση με τους μη ΝΨΣΕΛ ενώ είχαν και υψηλότερο όγκο βλαβών λευκής ουσίας. Οι διαφορές όμως στον όγκο της φαιάς ουσίας μεταξύ των ομάδων δεν ήταν σημαντικές [33]. Από την άλλη, σε πρόσφατη μετανάλυση οι Cox και συνεργάτες ανέφεραν ότι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν χαμηλότερο όγκο στον ιππόκαμπο, στο μεσολόβιο αλλά και στη συνολική φαιά ουσία συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες [34].

2.2 Προσβολή του εγκεφαλικού φλοιού και της φαιάς ουσίας στο σύνδρομο Sjogren (SS)

Ο επιπολασμός των εκδηλώσεων του ΚΝΣ σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren (Sjogren Syndrome-SS), εμφανίζει ευρεία ετερογένεια (5% - 70%) στη βιβλιογραφία, φαινόμενο που σχετίζεται τόσο με μεθοδολογικές παραμέτρους, όπως η εφαρμογή διαφορετικών ορισμών και κριτηρίων, όσο και πραγματικών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που συσχετίζονται με την αυτοανοσία [35-37].

Η παρουσία αλλοιώσεων της λευκής ουσίας του εγκεφάλου [white matter hyperintensities (WMHs)] υψηλού μαγνητικού σήματος στις T2 και fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) ακολουθίες, τυπικά υποφλοιώδους και παρακοιλιακής εντόπισης και με αμφίβολες κλινικές συσχετίσεις αποτελούν ένα από τα σαφέστερα περιγραφόμενα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της νόσου με ΚΝΣ συμμετοχή [36-40]. Αντίθετα, πολύ σπάνιες είναι οι αναφορές για αλλοιώσεις της φαιάς ουσίας. Οι Hirohata και συνεργάτες περιέγραψαν την περίπτωση ασθενούς με άσηπτη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ως πρώτη εκδήλωση SS, και αυξημένου σήματος εστίες στην ακολουθία FLAIR, στον ινιακό φλοιό και τη νήσο του Reil, που δεν παρουσίαζαν σκιαγραφική ενίσχυση και αναστράφηκαν μετά



τη θεραπεία [41]. Επιπλέον, πρόσφατα, αναφέρθηκε περίπτωση ασθενούς με μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα σε έδαφος SS, που εμφάνισε εστίες χαμηλού σήματος στην T1 και υψηλού σε T2 και FLAIR ακολουθίες, με ήπια σκιαγραφική πρόσληψη, στους έσω κροταφικούς λοβούς αμφοτερόπλευρα [42].

Η παρουσία ατροφίας στον εγκεφαλικό φλοιό ασθενών με SS έχει περιγραφεί από παλαιότερες μελέτες, στις οποίες αυτή διαπιστώθηκε μέσω απλής επισκοπικής εκτίμησης της φλοιικής λέπτυνσης χωρίς τη χρήση αντίστοιχου λογισμικού [40, 43, 44]. Δύο πιο πρόσφατες μελέτες επιχείρησαν μια αντικειμενική ποσοτική εκτίμηση της φλοιικής ατροφίας μέσω της χρήσης της τεχνικής μορφομετρίας ογκοστοιχείων [voxel-based morphometry, (VBM)], με αντιφατικά, ωστόσο αποτελέσματα [45, 46]. Οι Tzarouchi και συνεργάτες διαπίστωσαν σημαντική ελάττωση της φαιάς ουσίας αμφοτερόπλευρα στον εγκεφαλικό φλοιό, κυρίως στον ινιακό, βρεγματικό και μετωπιαίο λοβό, αλλά επίσης στο θάλαμο, τον κερκοφόρο πυρήνα και τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια, σε ασθενείς με SS σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [45]. Αντίθετα, στην πιο πρόσφατη μελέτη των Segal και συνεργατών δεν αναδείχθηκε σημαντική περιοχική ατροφία στη φαιά ουσία ανάμεσα στις δύο ομάδες, συμπέρασμα συμβατό με τα αποτελέσματα που προέκυψαν και από τη χρήση ακολουθιών διάχυσης (diffusion tensor imaging, DTI), με σκοπό την ανίχνευση αλλοιώσεων στη μικροδομή της λευκής ουσίας [47]. Τέλος, ατροφία του ιπποκάμπου διαπιστώθηκε μεταξύ των ασθενών με SS και υγιών μαρτύρων [48].

Η ελάττωση της περιοχικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (regional Cerebral Blood Flow, rCBF) σε ασθενείς με SS είναι ισχυρά τεκμηριωμένη. Αρκετές μελέτες ανέδειξαν περιοχική υποάρδευση στον εγκεφαλικό φλοιό ασθενών με SS, ακόμα και απουσία δομικών αλλοιώσεων στη μαγνητική τομογραφία, με τη χρήση σπινθογραφήματος εγκεφάλου 99mTc-HMPAO SPECT και 99mTc-ECD SPECT [36, 49-53]. Οι LeGuern και συνεργάτες μελετώντας την rCBF anti-Ro (SSA) θετικοί ασθενών με SS, διαπίστωσαν σημαντικά συχνότερη παρουσία φλοιικών περιοχών υποαιμάτωσης, πολλαπλών στο 80% στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με μάρτυρες, καταγράφοντας μάλιστα μια αξιοσημείωτη αριστερή πηλαγίωση [53]. Τα συμπεράσματα αυτά φαίνεται να συσχετίζονται με την παρουσία ανοσολογικά επαγόμενης αγγειοπάθειας των μικρών εγκεφαλικών αγγείων σε anti-Ro (SSA) θετικούς ασθενείς με SS, όπως αυτή έχει προταθεί βάσει αγγειογραφικών και ιστοπαθολογικών δεδομένων [43, 54-56].

Η περιοχική φλοιική υποαιμάτωση φαίνεται πως συμμετέχει στην πιθανολογούμενη απώλεια του όγκου της φαιάς ουσίας στον εγκεφαλικό φλοιό ασθενών με SS [45]. Επιπλέον, η φλοιική ατροφία μπορεί να συσχετιστεί με την παρουσία των WMHs που περιγράφηκε παραπάνω [57-59]. Έχει υποτεθεί ότι WMHs μπορεί να επάγουν δευτεροπαθώς απώλεια φαιάς ουσίας στο

φλοιό ή ότι τα δύο φαινόμενα μπορεί να μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως η μείωση της περιοχικής αιματικής ροής [57-60].

Εκτός από τις δομικές μεταβολές στον εγκεφαλικό φλοιό των ασθενών με Sjogren που αναφέρθηκαν, πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν λειτουργικές διαταραχές, με τη χρήση της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) και ειδικών αναλύσεων. Μεταβολή της λειτουργικής συνδεσιμότητας του ιπποκάμπου με τον ινιακό και κροταφικό λοβό και διαταραχή της εγκεφαλικής δραστηριότητας στον οπτικό φλοιό, την πρόσθια και οπίσθια κεντρική έλικα που αποτελούν την καταβολή των φλοιονωταίων δεματιών έχει καταγραφεί [61-63]. Οι διαταραχές αυτές θα μπορούσαν να αποδοθούν σε ανάδρομη εκφύλιση των φλοιονωταίων δεματιών λόγω περιφερικής νευροπάθειας, σε πρωτοπαθή εκφύλιση και ατροφία του σωματοαισθητικού φλοιού, σε διαταραχή της μικροδομής της λευκής ουσίας λόγω και της παρουσίας των WMHs ή συνδυασμό όλων αυτών των φαινομένων [63]. Πιο πρόσφατα, οι Yan και συνεργάτες περιέγραψαν ανώμαλη λειτουργία των κυκλωμάτων μεταξύ του φλοιού και του μεταιχμιακού συστήματος ασθενών με SS, που είναι μάλιστα πιθανό να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της ξηροφθαλμίας που χαρακτηρίζει τη νόσο [64]. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παρατηρούμενες αυτές διαταραχές της λειτουργικής συνδεσιμότητας των περιοχών του φλοιού φάνηκε να συσχετίζονται με την παρουσία WMHs όχι όμως με τη διάρκεια της νόσου [62-64].

Υπολογίζεται ότι ως και οι μισοί ασθενείς SS εμφανίζουν γνωσιακή έκπτωση [65]. Τα συχνότερα παρατηρούμενα ελλείμματα εντοπίζονται στους τομείς της προσοχής, της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών, τις επιτελικές λειτουργίες, την οπτικοχωρική αντίληψη, τη λεκτική και οπτική μνήμη και ψυχοκινητική ταχύτητα [66-69]. Με τη γνωσιακή έκπτωση έχουν συσχετιστεί τόσο η ευκοπωσία (fatigue) όσο και η κατάθλιψη που συχνά επιπλέκουν την κλινική πορεία της νόσου [38, 66-68]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η παρουσία anti-NR2 αυτοαντισωμάτων στον ορό ασθενών με SS συσχετίστηκε με χειρότερες αποδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και βρέθηκε σε μεγαλύτερη αναλογία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα κατάθλιψη [48].

Ορισμένες μελέτες συσχετίζουν την παρουσία WMHs με τη γνωσιακή λειτουργία σε ασθενείς με SS [65, 66, 69]. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου στην πλειονότητα των ασθενών με γνωσιακά ελλείμματα, αποκάλυψε παθολογικά ευρήματα μετωπιαίας και υποφλοιώδους εντόπισης ή ήταν εντελώς φυσιολογική [70]. Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, ο έλεγχος με SPECT εγκεφάλου ανέδειξε υποαιμάτωση στους βρεγματικούς, κροταφικούς και μετωπιαίους λοβούς σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με SS και νοντική έκπτωση που είχαν





φυσιολογική MRI [70]. Η συσχέτιση αυτή των γνωσιακών ελλειμμάτων με απεικονιστικά χαρακτηριστικά, σε συνδυασμό με έμμεσα ευρήματα, όπως η παρατηρούμενη αριστερή πηλαγίωση της φλοιϊκής υποαιμάτωσης που περιγράφηκε παραπάνω, υπονοούν ότι η νοητική έκπτωση σε ασθενείς με SS δεν αποτελεί αποκλειστικά απότοκο των συναισθηματικών διαταραχών και της ευκοπωσίας, αλλά είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και συσχετίζεται και με την παθολογία του εγκεφαλικού φλοιού που παρατηρείται στη νόσο [53].

Άλλα φλοιώδη συμπτώματα, όπως επιληψία, καταγράφονται επίσης, αν και σπανιότερα στο κλινικό φάσμα της ΚΝΣ συμμετοχής του SS [37, 71].

3. Προσβολή του εγκεφαλικού φλοιού και της φαιάς ουσίας σε απομυελινωτικά νοσήματα του ΚΝΣ πηλην της ΠΣ

3.1 Προσβολή του εγκεφαλικού φλοιού και της φαιάς ουσίας στην οπτική νευρομυελίτιδα (ONM)

Η ONM χαρακτηρίζεται τυπικά από την απουσία απομυελινωτικών αλλοιώσεων με εντόπιση στον εγκεφαλικό φλοιό, συμπέρασμα που συχνά συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση από την ΠΣ, όπου οι φλοιϊκές βλάβες συντρέχουν συχνά και μάλιστα αναγνωρίζονται ευχερέστερα με τα σύγχρονα απεικονιστικά μέσα [72-77]. Φλοιϊκές εστίες απομυελίνωσης δεν εντοπίστηκαν ούτε με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας 7 Tesla σε ειδικές ακολουθίες [78, 79].

Επίσης, από ιστοπαθολογικά δεδομένα από 19 ασθενείς με ONM, δεν προέκυψαν ευρήματα συμβατά με φλοιϊκή απομυελίνωση [74]. Πολλύ σπάνιες περιπτώσεις παρουσίας φλοιϊκών αλλοιώσεων σε ασθενείς με ONM έχουν περιγραφεί, με μορφολογικά χαρακτηριστικά διαφορετικά από τις αντίστοιχες της ΠΣ, πιθανή συνυπάρχουσα παρουσία λεπτομηνιγγικής ενίσχυσης και σχετιζόμενες με άτυπες, ενίοτε, κλινικές εκδηλώσεις [80-82].

Η τυπική απουσία φλοιϊκών εστιών απομυελίνωσης, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, δεδομένης και της αποδεδειγμένης παρουσίας της aquaporin-4 (AQP4) στον εγκεφαλικό φλοιό [83, 84]. Μηνιγγικές ημεφοζιδιακές δομές από Β-ημεφοκύτταρα, που χαρακτηρίζουν την ΠΣ και φαίνεται να σχετίζονται με την απομυελίνωση και τη νευροεκφύλιση της νόσου, δεν παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ONM [85]. Επιπλέον, απευαισθητοποίηση της AQP4 της στιβάδας I του εγκεφαλικού φλοιού (με διατήρηση της αντιδραστικότητάς της στις στιβάδες II-VI) προέκυψε από σχετικές παθολογοανατομικές μελέτες [86, 87]. Τέλος, άλλοι παράγοντες, όπως η οργάνωση των αστροκυττάρων, η μικρογλοία αλλά και την έκφραση των διαφορετικών ισομορφών της AQP4, φαίνεται επίσης να εμπλέκονται [72]. Από την άλλη πλευρά, σπανιότατη ανεύρεση φλοιϊκών βλαβών θα μπορούσε να αποδοθεί στη σχετική με την παρουσία της AQP4 στη λεπτομηνιγγα

διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, και την επακόλουθη διήθηση του παρακείμενου φλοιού από φλεγμονώδη κύτταρα [88].

Η συνήθης φυσική ιστορία της ONM, που σπάνια είναι προϊούσα, φαίνεται ότι αποτελεί κλινική έκφραση της απουσίας φλοιϊκής απομυελίνωσης, καθώς η παθολογία του εγκεφαλικού φλοιού έχει συσχετιστεί σημαντικά με προϊούσα πορεία της νόσου σε ασθενείς με ΠΣ [72, 89-93].

Παρά την τυπική απουσία φλοιϊκών απομυελινωτικών εστιών, η συμμετοχή του εγκεφαλικού φλοιού στη νόσο δεν αμφισβητείται. Οι Calabrese και συνεργάτες πρώτοι περιέγραψαν λήπτυνση του εγκεφαλικού φλοιού στην πρόσθια και οπίσθια κεντρική έλικα, καθώς και τον οπτικό φλοιό σε ασθενείς με ΝΜΟ, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [72]. Έκτοτε επιπλέον μελέτες κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα, περιγράφοντας ένα εκλεκτικό πρότυπο περιοχικής φλοιϊκής ατροφίας [94]. Πρόσφατες μελέτες, ωστόσο, υποστηρίζουν την ύπαρξη γενικευμένης απώλειας φαιάς ουσίας που αφορά το σύνολο του εγκεφαλικού φλοιού [80, 89].

Απώλεια της φλοιϊκής φαιάς ουσίας φαίνεται να συντρέχει σε μικρότερο βαθμό στην ONM συγκριτικά με την ΠΣ, αν και ορισμένες μελέτες δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές [80, 89, 94]. Κάποιες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, όπως ο ιππόκαμπος ή η νήσος του Reil, φάνηκε να προσβάλλονται σημαντικά συχνότερα σε ασθενείς με ΠΣ, ενώ, σε άλλες, όπως η παραιποκάμπια έλικα, παρατηρήθηκε σημαντικότερου βαθμού ατροφία σε επίπεδα ανάλογα της αντίστοιχης στην ΠΣ, πιθανώς ως συνέπεια διαφορετικού προτύπου έκφρασης της AQP4 στις περιοχές αυτές ή σε άλλες συνδεδεμένες εγκεφαλικές δομές [94-96]. Οι Eshaghi και συνεργάτες πρότειναν την απώλεια της εν τω βάθει φαιάς ουσίας και ειδικότερα του θαλάμου, ως ακριβέστερο διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο μεταξύ ONM και ΠΣ, συγκριτικά με την ελάττωση της φαιάς ουσίας στο φλοιό [95]. Στην ONM ο θάλαμος φαίνεται να υπόκειται σε ηπιότερες δευτεροπαθείς εκφυλιστικές επιδράσεις [97].

Μια δευτεροπαθής οπισθόδρομη εκφύλιση από την οπτική οδό και το νωτιαίο μυελό στις αντίστοιχες περιοχές του φλοιού, ως αίτιο της φλοιϊκής ατροφίας στην ONM, έχει περιγραφεί εκτενώς [98-100]. Ωστόσο, φάνηκε πως η ηλικία και η διάρκεια της νόσου επηρεάζουν σημαντικά την απώλειας της φαιάς ουσίας του φλοιού, σε αντίθεση με τον ετήσιο ρυθμό υποτροπών (Annualized Relapse Ratio –ARR) ή τις βλάβες του νωτιαίου μυελίου [80, 89]. Τα συμπεράσματα αυτά, σε συνδυασμό με τις ενδείξεις ενός γενικευμένου προτύπου φλοιϊκής ατροφίας, με συμμετοχή περιοχών του φλοιού που δε συνδέονται με την οπτική οδό ή τα μυελικά δεμάτια, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η παλινδρομη αυτή νευροεκφύλιση δεν αποτελεί το μοναδικό παθογενετικό μηχανισμό. Πρωτοπαθείς φλοιϊκές διεργασίες όπως η μη-λυτική αντίδραση των AQP4 αρνητικών αστροκυττάρων της στιβάδας I του



εγκεφαλικού φλοιού και η καταστροφή των αστροκυττάρων/κυττάρων του Muller και επακόλουθη εξεσημασμένη γλοιώωση των στιβάδων II-IV φαίνεται να συμμετέχουν επίσης [90].

Γνωσιακά ελλείμματα, όπως μειωμένη μνήμη, προσοχή και ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ONM [80, 97, 101, 102]. Ορισμένες μελέτες δεν ανέδειξαν σημαντικές συσχετίσεις της γνωσιακής έκπτωσης με περιοχική ή γενικευμένη φλοιική ατροφία [80, 94]. Ωστόσο, ελάττωση της φαιάς ουσίας σε συγκεκριμένες δομές, όπως ο ιππόκαμπος και ο μετωπιαίος λοβός ή διαταραχή των συνδέσεων φλοιικών περιοχών, όπως το προσφηνοειδές λόβιο, με άλλες εγκεφαλικές δομές, όπως φαίνεται πως αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες [97, 102, 103].

3.2 Προσβολή του εγκεφαλικού φλοιού και της φαιάς ουσίας νόσο με αντισώματα έναντι της γλυκοπρωτεΐνης μυελίνης ολιγοδενδροκυττάρων myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody disease (MOGAD)

Η νόσος με αντισώματα έναντι της γλυκοπρωτεΐνης μυελίνης ολιγοδενδροκυττάρων Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Antibody Disease (MOGAD), αποτελεί μια σπάνια αυτοάνοση οντότητα με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που περιλαμβάνουν κυρίως την οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα [acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)], εγκάρσια μυελίτιδα, υποτροπιάζουσα οπτική νευρίτιδα και εκδηλώσεις του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας [104]. Εκτιμάται ότι περίπου το 40% των ασθενών με εκδηλώσεις του φάσματος της NMO, χωρίς AQP4 IgG έχουν MOGAD [105].

Τα δεδομένα για την συμμετοχή του φλοιού στη MOGAD είναι περιορισμένα στη βιβλιογραφία. Μικρός αριθμός περιστατικών με MOGAD, που παρουσίασαν επιληπτικούς σπασμούς με ή χωρίς διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και εμφάνιζαν αλλοιώσεις υψηλού σήματος σε T2 και FLAIR μαγνητικές ακολουθίες φλοιώδους εντόπισης έχουν περιγραφεί [106, 107]. Τα αποτελέσματα από τη βιοψία εγκεφάλου ενός εξ αυτών ανέδειξαν ήπιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις σε φλοιό και υποφλοιό χωρίς απομυελίνωση [106]. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα παθολογοανατομικά δεδομένα των Hochmeister και συνεργατών που διαπίστωσαν πολλαπλές, κυρίως φλοιώδεις εστίες απομυελίνωσης, περιφερικής κατανομής, που χαρακτηρίζονταν από περιφερικό δακτύλιο ενεργοποιημένης μικρογλοίας και μακροφάγων σε ασθενή με MOGAD και κλινική εκδήλωση ADEM, με παράλληλη σχετική διατήρηση των αξόνων [108].

Η φλοιώδης φαιά ουσία/παραφλοιώδης λευκή ουσία αποτέλεσε τη συχνότερη εντόπιση των βλαβών σε ασθενείς με MOGAD μιας αναδρομικής μελέτης που περιελάμβανε 67 ασθενείς με MOGAD, 42% εκ των

οποίων παρουσίαζαν αλλοιώσεις αυτής της εντόπισης [109]. Η φλοιώδης εντόπιση των βλαβών φαίνεται να είναι σημαντικά συχνότερη σε MOGAD ασθενείς σε σχέση με AQP4 IgG θετικούς ασθενείς, ώστε είναι δυνατό να συμβάλει στη διαφοροδιάγνωση των δύο κλινικών οντοτήτων σε ασθενείς με εκδηλώσεις του φάσματος της ONM [110].

4. Συμπεράσματα

Η απομυελίνωση του εγκεφαλικού φλοιού αποτελεί ένα συστηματικό μελετημένο φαινόμενο στην ΠΣ. Φαίνεται ότι τόσο η παρουσία των απομυελινωτικών εστιών, όσο και η λοιπή φλοιώδης παθολογία διαδραματίζει σημαντικό κλινικό ρόλο, προδιαθέτοντας σε προοδευτική πορεία της νόσου. Φλοιικές αλλοιώσεις ανευρίσκονται σε άλλοτε άλλο βαθμό και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, τόσο συστηματικά, όσο και του ΚΝΣ, συμβάλλοντας στη μεταξύ τους διαφοροδιάγνωση και επηρεάζοντας τη φυσική ιστορία των νοσημάτων αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

- [1] Albert M, Antel J, Brück W, Stadelmann C. Extensive cortical remyelination in patients with chronic multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2007;17(2):129-38.
- [2] Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62(7):723-32.
- [3] Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain.* 2005;128(Pt 11):2705-12.
- [4] Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2188-97.
- [5] Dutta R, Chang A, Doud MK, Kidd GJ, Ribaud MV, Young EA, et al. Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2011;69(3):445-54.
- [6] Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;67(6):960-7.
- [7] Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Jorge Cardoso M, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain.* 2018;141(6):1665-77.
- [8] Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol.* 2008;64(3):255-65.





- [9] Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):137-52.
- [10] Carrion-Barbera I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102780.
- [11] Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(6):358-67.
- [12] The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
- [13] Borowoy AM, Pope JE, Silverman E, Fortin PR, Pineau C, Smith CD, et al. Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(2):179-85.
- [14] Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae SC, et al. Cerebrovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(10):1478-87.
- [15] Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, Caniatti L, Casu C, Conti F, et al. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):157-68.
- [16] Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):419-23.
- [17] Stock AD, Gelb S, Pasternak O, Ben-Zvi A, Putterman C. The blood brain barrier and neuropsychiatric lupus: new perspectives in light of advances in understanding the neuroimmune interface. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):612-9.
- [18] Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18005.
- [19] Andrade RM, Alarcón GS, González LA, Fernández M, Apte M, Vilá LM, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):829-34.
- [20] McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64(2):297-303.
- [21] Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2003;30(5):985-92.
- [22] Faust TW, Chang EH, Kowal C, Berlin R, Gazaryan IG, Bertini E, et al. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(43):18569-74.
- [23] Kowal C, DeGiorgio LA, Nakaoka T, Hetherington H, Huerta PT, Diamond B, et al. Cognition and immunity; antibody impairs memory. *Immunity*. 2004;21(2):179-88.
- [24] Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Volpe BT, Diamond B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(3):678-83.
- [25] Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Panou-Pomonis E, Boki KA, Sakarellos-Daitsiotis M, Sakarellos C, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(2):99-104.
- [26] Yoshio T, Masuyama J, Ikeda M, Tamai K, Hachiya T, Emori T, et al. Quantification of antiribosomal P0 protein antibodies by ELISA with recombinant P0 fusion protein and their association with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1995;22(9):1681-7.
- [27] Mader S, Jeganathan V, Arinuma Y, Fujieda Y, Dujmovic I, Drulovic J, et al. Understanding the Antibody Repertoire in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus and Neuro-myelitis Optica Spectrum Disorder: Do They Share Common Targets? *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):277-86.
- [28] Fragoso-Loyo H, Atisha-Fregoso Y, Llorente L, Sanchez-Guerrero J. Inflammatory profile in cerebrospinal fluid of patients with headache as a manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2218-22.
- [29] Santer DM, Yoshio T, Minota S, Möller T, Elkon KB. Potent induction of IFN-alpha and chemokines by autoantibodies in the cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Immunol*. 2009;182(2):1192-201.
- [30] Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, Tokano Y, Hashimoto H. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*.



- 2009;28(11):1319-23.
- [31] Magro Checa C, Cohen D, Bollen EL, van Buchem MA, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Demyelinating disease in SLE: is it multiple sclerosis or lupus? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):405-24.
- [32] Luyendijk J, Steens SC, Ouwendijk WJ, Steup-Beekman GM, Bollen EL, van der Grond J, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):722-32.
- [33] Inglese F, Kant IMJ, Monahan RC, Steup-Beekman GM, Huizinga TWJ, van Buchem MA, et al. Different phenotypes of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus are related to a distinct pattern of structural changes on brain MRI. *Eur Radiol*. 2021;31(11):8208-17.
- [34] Cox JG, de Groot M, Cole JH, Williams SCR, Kempton MJ. A meta-analysis of structural MRI studies of the brain in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 2023;42(2):319-26.
- [35] Moreira I, Teixeira F, Martins Silva A, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int*. 2015;35(2):289-94.
- [36] Massara A, Bonazza S, Castellino G, Caniatti L, Trotta F, Borrelli M, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable--clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1540-9.
- [37] Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(5):280-91.
- [38] Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamelva M, et al. Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1301-5.
- [39] Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, Brito-Zerón P, Pérez-De-Lis M, Bové A, et al. White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome. *Qjm*. 2012;105(5):433-43.
- [40] Alexander EL, Beall SS, Gordon B, Selnes OA, Yannakakis GD, Patronas N, et al. Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med*. 1988;108(6):815-23.
- [41] Hirohata M, Yasukawa Y, Ishida C, Komai K, Yamada M. Reversible cortical lesions in primary Sjögren's syndrome presenting with meningoencephalitis as an initial manifestation. *J Neurol Sci*. 2005;232(1-2):111-3.
- [42] George S, Baby N, Gilvaz P, Thangheswaran H, Poovathingal MA, Baby A. Seronegative limbic encephalitis in association with Sjögren's syndrome: a rare case report. *Pan Afr Med J*. 2022;41:52.
- [43] MatarøM, Escudero D, Ariza M, Sanchez-Ojanguen J, Latorre P, Junqué C, et al. Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren syndrome. *J Neurol*. 2003;250(9):1070-6.
- [44] Pierot L, Sauve C, Leger JM, Martin N, Koeger AC, Wechsler B, et al. Asymptomatic cerebral involvement in Sjögren's syndrome: MRI findings of 15 cases. *Neuroradiology*. 1993;35(5):378-80.
- [45] Tzarouchi LC, Tsifetaki N, Konitsiotis S, Zikou A, Astrakas L, Drosos A, et al. CNS involvement in primary Sjogren Syndrome: assessment of gray and white matter changes with MRI and voxel-based morphometry. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(5):1207-12.
- [46] Lauvsnes MB, Beyer MK, Appenzeller S, Greve OJ, Harboe E, Gøransson LG, et al. Loss of cerebral white matter in primary Sjögren's syndrome: a controlled volumetric magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol*. 2014;21(10):1324-9.
- [47] Segal BM, Mueller BA, Zhu X, Prosser R, Pogatchnik B, Holker E, et al. Disruption of brain white matter microstructure in primary Sjögren's syndrome: evidence from diffusion tensor imaging. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1530-9.
- [48] Lauvsnes MB, Maroni SS, Appenzeller S, Beyer MK, Greve OJ, Kvaloy JT, et al. Memory dysfunction in primary Sjögren's syndrome is associated with anti-NR2 antibodies. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3209-17.
- [49] Belin C, Moroni C, Caillat-Vigneron N, Debray M, Baudin M, Dumas JL, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150(8):598-604.
- [50] Huang WS, Chiu PY, Kao A, Tsai CH, Lee CC. Detecting abnormal regional cerebral blood flow in patients with primary Sjögren's syndrome by technetium-99m ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography of the brain--a preliminary report. *Rheumatol Int*. 2003;23(4):174-7.
- [51] Kao CH, Lan JL, ChangLai SP, Chieng PU. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in Sjögren's syndrome. *J Nucl Med*. 1998;39(5):773-7.
- [52] Chang CP, Shiau YC, Wang JJ, Ho ST, Kao A. Abnormal regional cerebral blood flow on 99mTc ECD brain SPECT in patients with primary Sjögren's syndrome and normal findings





- on brain magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(9):774-8.
- [53] Le Guern V, Belin C, Henegar C, Moroni C, Mailliet D, Lacau C, et al. Cognitive function and 99mTc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjogren syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):132-7.
- [54] Alexander E. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. New insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18(3):637-72.
- [55] Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE, Patronas N, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology.* 1994;44(5):899-908.
- [56] de la Monte SM, Hutchins GM, Gupta PK. Polymorphous meningitis with atypical mononuclear cells in Sjögren's syndrome. *Ann Neurol.* 1983;14(4):455-61.
- [57] DeCarli C, Murphy DG, Trinh M, Grady CL, Haxby JV, Gillette JA, et al. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology.* 1995;45(11):2077-84.
- [58] Wen W, Sachdev P, Shnier R, Brodaty H. Effect of white matter hyperintensities on cortical cerebral blood volume using perfusion MRI. *Neuroimage.* 2004;21(4):1350-6.
- [59] Mayer C, Frey BM, Schlemm E, Petersen M, Engelke K, Hanning U, et al. Linking cortical atrophy to white matter hyperintensities of presumed vascular origin. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41(7):1682-91.
- [60] Wang Y, Yang Y, Wang T, Nie S, Yin H, Liu J. Correlation between White Matter Hyperintensities Related Gray Matter Volume and Cognition in Cerebral Small Vessel Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(12):105275.
- [61] Zhang XD, Zhao LR, Zhou JM, Su YY, Ke J, Cheng Y, et al. Altered hippocampal functional connectivity in primary Sjögren syndrome: a resting-state fMRI study. *Lupus.* 2020;29(5):446-54.
- [62] Xing W, Shi W, Leng Y, Sun X, Guan T, Liao W, et al. Resting-state fMRI in primary Sjögren syndrome. *Acta Radiol.* 2018;59(9):1091-6.
- [63] Andrianopoulou A, Zikou AK, Astrakas LG, Gerolymatou N, Xydis V, Voulgari P, et al. Functional connectivity and microstructural changes of the brain in primary Sjögren syndrome: the relationship with depression. *Acta Radiol.* 2020;61(12):1684-94.
- [64] Yan H, Shan X, Wei S, Liu F, Li W, Lei Y, et al. Abnormal Spontaneous Brain Activities of Limbic-Cortical Circuits in Patients With Dry Eye Disease. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:574758.
- [65] Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Beyer MK, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1541-6.
- [66] Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, Liu H, Sloan J, Rhodus N, et al. Primary Sjogren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(4):272-8.
- [67] Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol.* 2001;248(7):577-84.
- [68] Koçer B, Tezcan ME, Batur HZ, Haznedaroğlu Ö, Göker B, Ökeç C, et al. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: correlations. *Brain Behav.* 2016;6(12):e00586.
- [69] Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, Vento C, et al. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system. *PLoS One.* 2014;9(1):e84605.
- [70] Manzo C, Martinez-Suarez E, Kechida M, Isetta M, Serra-Mestres J. Cognitive Function in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2019;9(4).
- [71] Jamilloux Y, Magy L, Hurtevent JF, Gondran G, de Seze J, Launay D, et al. Immunological profiles determine neurological involvement in Sjögren's syndrome. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):177-81.
- [72] Calabrese M, Oh MS, Favaretto A, Rinaldi F, Poretto V, Alessio S, et al. No MRI evidence of cortical lesions in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2012;79(16):1671-6.
- [73] Ciccarelli O. Do cortical lesions help us to distinguish MS from NMO? *Neurology.* 2012;79(16):1630-1.
- [74] Barletta V, Herranz E, Treaba CA, Mehndiratta A, Ouellette R, Mangeat G, et al. Quantitative 7-Tesla Imaging of Cortical Myelin Changes in Early Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2021;12:714820.
- [75] Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(8):438-44.
- [76] Mainero C, Treaba CA, Barbuti E. Imaging cortical lesions in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2023;36(3):222-8.
- [77] Schmierer K, Parkes HG, So PW, An SF, Brandner S, Ordidge RJ, et al. High field (9.4 Tesla) mag-



- netic resonance imaging of cortical grey matter lesions in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133(Pt 3):858-67.
- [78] Sinnecker T, Dörr J, Pfueller CF, Harms L, Ruprecht K, Jarius S, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(7):708-14.
- [79] Kister I, Herbert J, Zhou Y, Ge Y. Ultrahigh-Field MR (7 T) Imaging of Brain Lesions in Neuromyelitis Optica. *Mult Scler Int*. 2013;2013:398259.
- [80] Kim SH, Kwak K, Hyun JW, Jeong IH, Jo HJ, Joung A, et al. Widespread cortical thinning in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*. 2016;23(7):1165-73.
- [81] Sun H, Wu L. Teaching NeuroImages: Cortical damage with leptomeningeal enhancement in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2018;91(11):e1087-e8.
- [82] Tahara M, Ito R, Tanaka K, Tanaka M. Cortical and leptomeningeal involvement in three cases of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):e47-8.
- [83] Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L. Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(4):367-78.
- [84] Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006;63(7):964-8.
- [85] Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(4):477-93.
- [86] Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, Fujihara K, Itoyama Y, Misu T. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol*. 2014;24(1):83-97.
- [87] Guo Y, Weigand SD, Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Pittock SJ, et al. Pathogenic implications of cerebrospinal fluid barrier pathology in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2017;133(4):597-612.
- [88] Kim W, Lee JE, Kim SH, Huh SY, Hyun JW, Jeong IH, et al. Cerebral Cortex Involvement in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *J Clin Neurol*. 2016;12(2):188-93.
- [89] Tian DC, Xiu Y, Wang X, Shi K, Fan M, Li T, et al. Cortical Thinning and Ventricle Enlargement in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol*. 2020;11:872.
- [90] Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):137-45.
- [91] Scalfari A, Romualdi C, Nicholas RS, Mattosio M, Magliozzi R, Morra A, et al. The cortical damage, early relapses, and onset of the progressive phase in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(24):e2107-e18.
- [92] Magliozzi R, Reynolds R, Calabrese M. MRI of cortical lesions and its use in studying their role in MS pathogenesis and disease course. *Brain Pathol*. 2018;28(5):735-42.
- [93] Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Perini P, et al. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(3):376-83.
- [94] Liu Y, Xie T, He Y, Duan Y, Huang J, Ren Z, et al. Cortical thinning correlates with cognitive change in multiple sclerosis but not in neuromyelitis optica. *Eur Radiol*. 2014;24(9):2334-43.
- [95] Eshaghi A, Wottschel V, Cortese R, Calabrese M, Sahraian MA, Thompson AJ, et al. Gray matter MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis using random forest. *Neurology*. 2016;87(23):2463-70.
- [96] Duan Y, Liu Y, Liang P, Jia X, Yu C, Qin W, et al. Comparison of grey matter atrophy between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol*. 2012;81(2):e110-4.
- [97] Liu Y, Fu Y, Schoonheim MM, Zhang N, Fan M, Su L, et al. Structural MRI substrates of cognitive impairment in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2015;85(17):1491-9.
- [98] Tian DC, Su L, Fan M, Yang J, Zhang R, Wen P, et al. Bidirectional degeneration in the visual pathway in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Mult Scler*. 2018;24(12):1585-93.
- [99] Balk LJ, Steenwijk MD, Tewarie P, Daams M, Killestein J, Wattjes MP, et al. Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(4):419-24.
- [100] Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, Fraga-Pumar E, Llufríu S, Ortiz S, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75(1):98-107.
- [101] Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, Toyoshima Y, Yokoseki A, Okamoto K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2013;73(1):65-76.
- [102] Wang Q, Zhang N, Qin W, Li Y, Fu Y, Li T, et al. Gray Matter Volume Reduction Is Associated with Cognitive Impairment in Neuromyelitis Optica. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(10):1822-9.
- [103] Zheng F, Li Y, Zhuo Z, Duan Y, Cao G, Tian D,





- et al. Structural and functional hippocampal alterations in Multiple sclerosis and neuro-myelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2022;28(5):707-17.
- [104] Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420945135.
- [105] Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017;264(10):2088-94.
- [106] Ikeda T, Yamada K, Ogawa R, Takai Y, Kaneko K, Misu T, et al. The pathological features of MOG antibody-positive cerebral cortical encephalitis as a new spectrum associated with MOG antibodies: A case report. *J Neurol Sci.* 2018;392:113-5.
- [107] Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(2):e322.
- [108] Hochmeister S, Gattringer T, Asslaber M, Stangl V, Haindl MT, Enzinger C, et al. A Fulminant Case of Demyelinating Encephalitis With Extensive Cortical Involvement Associated With Anti-MOG Antibodies. *Front Neurol.* 2020;11:31.
- [109] Salama S, Khan M, Shanechi A, Levy M, Izbudak I. MRI differences between MOG antibody disease and AQP4 NMOSD. *Mult Scler.* 2020;26(14):1854-65.
- [110] Li Y, Xie H, Zhang J, Zhou Y, Jing L, Yao Y, et al. Clinical and Radiological Characteristics of Children and Adults With First-Attack Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease and Analysis of Risk Factors for Predicting the Severity at Disease Onset in Central China. *Front Immunol.* 2021;12:752557.



ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΦΛΟΙΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Σταυροπούλου Ντε Λορέντζο Σωτηρία, Κωνσταντινίδου Ναταλία, Μπακιρτζής Χρήστος

Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Η ύπαρξη απομυελινωτικών εστιών στη φαιά ουσία του εγκεφάλου ήταν γνωστή από τα ιστολογικά ευρήματα βιοψιών που είχαν ληφθεί από ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση μετά θάνατον. Ωστόσο, μέχρι και πριν λίγα χρόνια, η *in vivo* απεικόνισή τους με τα διαθέσιμα μέσα ήταν ανέφικτη. Επομένως, η μελέτη των απομυελινωτικών εστιών του φλοιού του εγκεφάλου στηριζόταν στα ιστολογικά ευρήματα που αναδεικνύονταν μέσα από βιοψίες. Τα ευρήματα αυτά παρείχαν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που σχετίζεται με τη δημιουργία των εστιών της φαιάς ουσίας του φλοιού, καθώς επίσης χρησιμοποιήθηκαν και για τη δημιουργία ενός συστήματος ταξινόμησης των βλαβών αυτών. Η πρόσφατη όμως δημιουργία υψηλής ευκρίνειας μαγνητικών τομογράφων 7T προσέφερε τη δυνατότητα απεικόνισης των απομυελινωτικών εστιών του φλοιού *in vivo*, δίνοντάς μας τη δυνατότητα να συσχετίσουμε τις βλάβες αυτές με τις διάφορες μορφές της νόσου και κατά συνέπεια, με την πρόγνωσή της. Παράλληλα, ο συνδυασμός ιστολογικών και απεικονιστικών ευρημάτων δύναται να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της Πολλαπλής Σκλήρυνσης και μπορεί να συνδράμει σημαντικά στη δημιουργία νέων, στοχευμένων θεραπευτικών μεθόδων.

Λέξεις κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, απομυελίνωση, απομυελινωτικές εστίες φλοιού, μαγνητικός τομογράφος 7T, φαιά ουσία.

CORTICAL DEMYELINATING LESIONS IN MULTIPLE SCLEROSIS – HISTOLOGICAL AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS

Stavropoulou Di Lorenzo Sotiria, Konstantinidou Natalia, Bakirtzis Christos

Multiple Sclerosis Center, B' Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Histological findings of postmortem brain biopsies from patients with Multiple Sclerosis (MS) had revealed the presence of demyelination in the gray matter. However, until recently, *in vivo* imaging of cortical demyelinating lesions with the currently available magnetic resonance imaging (MRI) techniques was impossible. Consequently, the research of cortical demyelination was based only on histological findings available from brain biopsies. These findings provided valuable information regarding the underlying pathophysiological mechanism implicated in the formation of these lesions and they were further used for the development of a classification system, according to the location of the lesions in the cortex. Recently, *in vivo* imaging of cortical demyelinating lesions has been available with the development of high-resolution MRI 7T. *In vivo* imaging of these lesions together with the concurrent clinical picture enables the conduction of longitudinal studies which can study the correlations between cortical demyelination and the various clinical subtypes of MS, as well as the prognosis of these patients. Moreover, the concomitant assessment of histological and radiological findings can provide significant new information regarding the pathophysiological mechanism of MS which may contribute to the development of new, targeted treatment therapies.

Keywords: multiple sclerosis, demyelination, cortical demyelination, magnetic resonance imaging T7, gray matter.





ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ιστορικά, η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) εθεωρείτο μία νόσος η οποία προσβάλλει κατά βάση τη λευκή ουσία, παρότι σήμερα είναι ευρέως γνωστή η δράση της και στη φαιά ουσία του εγκεφάλου, τόσο μέσω της απομυελίνωσης όσο και της ατροφίας που προκαλεί [1]. Μοιλονότι η ύπαρξη απομυελινωτικών βλαβών στη φαιά ουσία ήταν ήδη γνωστή από βιοψίες ασθενών με ΠΣ μετά θάνατον, μέχρι και πρόσφατα η in vivo απεικόνισή τους δεν ήταν εφικτή [2]. Η εξέλιξη των απεικονιστικών μέσων, σε συνδυασμό με τη συλλογή πληθώρας ιστολογικών ευρημάτων, ανέδειξαν πολυτίμητες πληροφορίες αναφορικά με τις απομυελινωτικές εστίες της φαιάς ουσίας του φλοιού και τη συσχέτισή τους με τις διάφορες μορφές της νόσου, τα νευρολογικά ελλείμματα των ασθενών, καθώς και την πρόγνυσή τους [3]. Νεότερα ευρήματα καταδεικνύουν ότι οι βλάβες του φλοιού αποτελούν πολύ συχνότερο εύρημα και είναι σημαντικά περισσότερα εκτεταμένες από ότι πιστεύαμε παλαιότερα [4]. Επιπρόσθετα, πλήθος μελετών ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου βαθμού των φλοιϊκών βλαβών και του αυξημένου βαθμού αναπηρίας, όπως αυτός προκύπτει από την κλίμακα EDSS (Expanded Disability Status Scale), αλλα ταυτόχρονα και με την εμφάνιση νοητικών ελλειμμάτων, επιληψίας, και κατάθλιψης [5-7]. Απομυελινωτικές εστίες στο φλοιό του εγκεφάλου εμφανίζει το 64% των ασθενών με Υποτροπιάζουσα- Διαλείπουσα ΠΣ, το 70% των ασθενών με Δευτεροπαθή Προϊούσα ΠΣ και το 36,8% των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, ενώ θεωρείται αρκετά συχνή και η εμφάνισή τους στην πρωτοπαθή προϊούσα μορφή [5]. Η χρήση προηγμένων, υψηλής ευκρίνειας μαγνητικών τομογράφων (MT) 7T μας παρέχει τη δυνατότητα να ανιχνεύσουμε τις απομυελινωτικές βλάβες του φλοιού σε ασθενείς με CIS, όπου σε αντίθεση με την προϋπάρχουσα θεώρηση, αναδείχθηκε ότι ακόμη και η πρώτη απομυελινωτική εστία σε ασθενείς με CIS μπορεί να εντοπίζεται στο φλοιό και να μην απεικονίζεται στις συμβατικές MT εγκεφάλου, οι οποίες είναι ευρέως διαθέσιμες στους κλινικούς ιατρούς [8-11]. Συνεπώς, η ανίχνευση της εστίας αυτής επηρεάζει σημαντικά τόσο το θεραπευτικό πλάνο που θα επιλέξει ο θεράπων ιατρός όσο και την ίδια την πρόγνωση του ασθενούς. Ταυτόχρονα, ο εντοπισμός φλοιϊκών βλαβών αποτελεί σημαντικό εργαλείο στη διαφορική διάγνωση, καθώς άλλα νευρολογικά νοσήματα τα οποία μιμούνται την ΠΣ, όπως νόσοι του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD), με τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουμε μέχρι σήμερα, δεν προσβάλλουν σε μεγάλο βαθμό το φλοιό του εγκεφάλου [12]. Τέλος, η μελέτη των απεικονιστικών ευρημάτων σε συνδυασμό με την αξιολόγηση των ιστολογικών ευρημάτων και την κλινική εικόνα των ασθενών μπορεί να δώσει απαντήσεις σε πληθώρα ερωτημάτων που αφορούν στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ΠΣ και να ανοίξει το δρόμο για τη δημιουργία νέων थे-

ραπειών που θα επιβραδύνουν ή θα σταματούν την εξέλιξη της νόσου.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΣΤΙΩΝ ΤΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Το πρώτο σύστημα ταξινόμησης των φλοιϊκών βλαβών, το οποίο προτάθηκε από τους Kidd και συν., χωρίζει τις βλάβες του φλοιού σε 7 τύπους, σύμφωνα με το φλεβικό στέλεχος που παροχέτευε την εμπλεκόμενη περιοχή [13]. Αργότερα όμως, οι Peterson και συν. δημιούργησαν ένα νέο, απλοποιημένο σύστημα ταξινόμησης, το οποίο χωρίζει τις φλοιϊκές βλάβες, ανάλογα με την εντόπισή τους, σε 3 τύπους: υποχοριοειδείς, ενδοφλοιϊκές, και λευκοφλοιϊκές [14]. Στις υποχοριοειδείς βλάβες ανήκουν οι βλάβες που εκτείνονται από την επιφάνεια του φλοιού έως τις βαθύτερες στιβάδες της λευκής ουσίας, χωρίς να προσβάλλουν την υποφλοιώδη λευκή ουσία. Συχνά, οι υποχοριοειδείς βλάβες εκτείνονται σε περισσότερες από μία έλικες, παρουσιάζοντας γενικευμένη υποχοριοειδή απομυελίνωση [12, 15]. Βλάβες οι οποίες εντοπίζονται εντός του φλοιού, χωρίς να προσβάλλουν τη συμβολή μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας, ονομάζονται ενδοφλοιϊκές. Τέλος, οι λευκοφλοιϊκές βλάβες εντοπίζονται στις βαθύτερες στιβάδες της φαιάς ουσίας του φλοιού, περνούν τη συμβολή μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας και επεκτείνονται στη λευκή ουσία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι βλάβες οι οποίες επεκτείνονται και στις 6 στιβάδες της φαιάς ουσίας του εγκεφαλικού φλοιού χαρακτηρίζονται ως υποχοριοειδείς και όχι ως ενδοφλοιϊκές, λόγω της προσβολής της επιφάνειας του φλοιού. Σύμφωνα με το παρόν σύστημα ταξινόμησης, υπάρχουν απομυελινωτικές φλοιϊκές εστίες οι οποίες δεν ταξινομούνται σε κανέναν από τους προαναφερθέντες τύπους, αναδεικνύοντας την ανεπαρκή κατανόησή μας, τόσο ως προς την προέλευση όσο και ως προς την εξέλιξη των βλαβών αυτών [14, 16].

Τα πρώτα ιστολογικά ευρήματα βλαβών του φλοιού από βιοψίες ασθενών με χρόνια, προοδευτική νόσο μετά θάνατον έδειξαν απουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης, εναπόθεσης συμπληρώματος και διαταραχής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, σε σχέση με τις βλάβες που εντοπίζονται στη λευκή ουσία [3, 17-19]. Ταυτόχρονα, οι εστίες αυτές χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη μεγάλου πληθυσμού ενεργοποιημένων μικρογλοίας [20]. Επομένως, είχε διαμορφωθεί η άποψη ότι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο δημιουργούνται οι βλάβες της φαιάς ουσίας είναι διαφορετικός, καθώς οι βλάβες του φλοιού δημιουργούνται σε έδαφος σημαντικά μικρότερου βαθμού φλεγμονής, συγκριτικά με αυτές της λευκής ουσίας και η δημιουργία των εστιών της φαιάς ουσίας έπεται αυτών της λευκής ουσίας, η δημιουργία των οποίων ενεργοποιεί τη μικρογλοία, που στη συνέχεια προκαλεί βλάβες στο φλοιό [20]. Στην πάροδο του χρόνου, η



εξέλιξη της τεχνολογίας και η χρήση νέων μεθόδων, μας έδωσαν τη δυνατότητα να μελετήσουμε τις βλάβες του φλοιού σε ασθενείς με πρώιμη νόσο, αλλά και να συλλέξουμε νέα ιστολογικά ευρήματα. Σύμφωνα με τα νεότερα ιστολογικά ευρήματα, τα οποία συλλέχθηκαν τόσο από τη μελέτη βιοψιών από ασθενείς με χρόνια, προοδευτική μορφή της νόσου, αλλά και από ασθενείς με πρώιμη νόσο, οι βλάβες του φλοιού συσχετίζονται με σημαντικό βαθμού μνηγιγική φλεγμονή, στην οποία συμμετέχουν μακροφάγα, ενεργοποιημένη μικρογλοία, αλλά και λεμφοκύτταρα [1, 21–24]. Επιπρόσθετα, με τη χρήση νέων απεικονιστικών μεθόδων εντοπίστηκαν φλοιϊκές βλάβες σε ασθενείς με πρώιμη νόσο, απουσία βλαβών της λευκής ουσίας [10], ενώ ταυτόχρονα, ιστολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι υποχωροειδείς βλάβες συσχετίζονται με σημαντικότερου βαθμού φλεγμονή έναντι των λευκοφλοιϊκών [25, 26]. Επομένως, το «ρόλο- κλειδί» που κατείχε αρχικά η ενεργοποιημένη μικρογλοία στη δημιουργία απομυελινωτικών εστιών στο φλοιό του εγκεφάλου, έχει πλέον η μνηγιγική φλεγμονή. Τα νέα αυτά ευρήματα αναπόδραστα καθάρισαν την ως τότε επικρατούσα θεωρία και οδήγησαν στη διαμόρφωση μιας νέας θεωρίας, η οποία βασίζεται στη “surface-in” διαβάθμιση [27, 28]. Η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι φλεγμονώδεις παράγοντες, οι οποίοι βρίσκονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ενισχύουν την απομυελίνωση, τόσο στις υποχωροειδείς όσο και στις περικοιλιακές περιοχές, στις οποίες παρατηρείται σημαντική απώλεια νευρώνων, αστροκυττάρων, και ολιγοδενδροκυττάρων, η οποία παρουσιάζει διαβάθμιση και μειώνεται σημαντικά στις βαθύτερες στιβάδες του φλοιού και της λευκής ουσίας. Η θεωρία της “surface-in” διαβάθμισης δεν αφορά μόνο τις απομυελινωτικές εστίες, καθώς τα ευρήματα αυτά παρατηρούνται διάχυτα σε όλο τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό [27–29]. Οι περιοχές του εγκεφάλου ασθενών με χρόνια ΠΣ, οι οποίες χαρακτηρίζονται συχνότερα από εκτεταμένη απομυελίνωση του εγκεφαλικού φλοιού, είναι ο φλοιός του προσαγωγίου, της παρεγκεφαλίδας, του ιππόκαμπου, του μετωπιαίου λοβού, του κροταφικού λοβού και της νήσου. Μελέτες σε ασθενείς με χρόνια νόσο έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ εκτεταμένης απομυελίνωσης και σημαντικής μνηγιγικής φλεγμονής [30].

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΩΝ ΕΣΤΙΩΝ ΤΟΥ ΦΛΟΙΟΥ

Η απεικόνιση του εγκεφάλου με τη χρήση συμβατικών MT, έως και 3T, δυσχεραίνει σημαντικά την εντόπιση των απομυελινωτικών εστιών του φλοιού του εγκεφάλου, τόσο στις T2-weighted όσο και στις fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) ακολουθίες, και ως προς τον αριθμό τους, αλλά και ως προς την ακριβή εντόπισή τους [28, 29]. Το μεγαλύτερο ποσοστό των απομυελινωτικών εστιών του φλοιού αυτών δεν ανιχνεύεται λόγω του μικρού μεγέθους

τους, την αδυναμία ακριβούς προσδιορισμού του ορίου μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας, καθώς επίσης και της ύπαρξης πιθανών τεχνικών σφαλμάτων (artifacts) που ενδέχεται να δημιουργηθούν λόγω της λευκής ουσίας και του ENY, κυρίως σε βλάβες που εντοπίζονται στην επιφάνεια του φλοιού [33]. Ο μαγνητικός τομογράφος 7T παρέχει αυξημένη χωρική ανάλυση, βελτιστοποιώντας τόσο την ανίχνευση των εστιών του φλοιού, όσο και τη σωστή ταξινόμησή τους [31, 32]. Οι υψηλής ευκρίνειας double inversion recovery (DIR) ακολουθίες είναι αυτές που χρησιμοποιούνται συχνότερα, ενώ ακολουθούν οι phase sensitive inversion recovery (PSIR) ακολουθίες. Οι DIR ακολουθίες μειώνουν το σήμα του ENY και της λευκής ουσίας, διευκολύνοντας την αναγνώριση των βλαβών του φλοιού [36]. Οι Abdelrahman και συν. μελέτησαν και συνέκριναν τη χρήση FLAIR και DIR ακολουθιών ως προς τον εντοπισμό όλων των τύπων φλοιϊκών εστιών, αλλά και εστιών της λευκής ουσίας σε 82 ασθενείς με ΠΣ [36]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, η χρήση των DIR ακολουθιών υπερέχει έναντι των FLAIR ακολουθιών ως προς τον ακριβή εντοπισμό και την ταξινόμηση των φλοιϊκών εστιών σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου τις οποίες διερεύνησαν, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον εντοπισμό βλαβών της λευκής ουσίας μεταξύ των δύο ακολουθιών. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου φορτίου φλοιϊκών εστιών και του αυξημένου EDSS score των ασθενών [37]. Αντίστοιχα αποτελέσματα ανέδειξε και η μελέτη των Ertan και συν., σύμφωνα με την οποία η χρήση των DIR ακολουθιών εντόπισε πενταπλάσιο αριθμό ενδοφλοιϊκών βλαβών από ότι οι FLAIR ακολουθίες και σχεδόν διπλάσιο αριθμό παραφλοιωδών εστιών [38]. Ωστόσο, οι μελέτες των Moraal και συν. και των Vural και συν. κατέληξαν σε αντίθετα αποτελέσματα, ενισχύοντας τη χρήση των FLAIR ακολουθιών για την ανίχνευση παραφλοιωδών βλαβών έναντι των DIR ακολουθιών [36, 37]. Αργότερα, ακολούθησαν μελέτες οι οποίες συνέκριναν τη χρήση DIR και PSIR ακολουθιών για την ανίχνευση παραφλοιϊκών εστιών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, οι PSIR ακολουθίες παρέχουν μεγαλύτερη ακρίβεια ως προς την εντόπιση των λευκοφλοιϊκών εστιών, ενώ στις DIR ακολουθίες οι παραφλοιώδεις βλάβες μπορεί να απεικονίζονται ως λευκοφλοιϊκές [38, 39]. Η ακριβής εντόπιση και ο σωστός χαρακτηρισμός των παραφλοιωδών εστιών είναι ύψιστης σημασίας, καθώς η παρουσία τους χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της ΠΣ, σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια McDonald 2017 [43]. Σημαντικά αποτελέσματα, που αναδείχθηκαν μέσα από μελέτες που συσχετίζουν τα απεικονιστικά ευρήματα που συλλέχθηκαν με τη χρήση υψηλής ευκρίνειας MT 7T και την κλινική εικόνα των ασθενών με ΠΣ, έδειξαν ότι οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΠΣ παρουσιάζουν





αυξημένο ρυθμό εμφάνισης απομυελινωτικών εστιών στη λευκή ουσία του εγκεφάλου σε σχέση με τους ασθενείς με Δευτεροπαθή Προϊούσα ΠΣ, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένο ρυθμό εμφάνισης απομυελινωτικών εστιών στη φαιά ουσία του εγκεφάλου. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τη συσχέτιση μεταξύ των απομυελινωτικών εστιών του φλοιού και τον αυξημένο βαθμό αναπηρίας [26].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανίχνευση των απομυελινωτικών εστιών του φλοιού του εγκεφάλου είναι εξαιρετικά σημαντική, τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Ο εντοπισμός των φλοιϊκών βλαβών μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση των ασθενών με ΠΣ, καθώς το αυξημένο φορτίο φλοιϊκών εστιών σχετίζεται σημαντικά με αυξημένου βαθμού αναπηρία και σοβαρά γνωστικά ελλείμματα, ενώ παράλληλα είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τους ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, καθώς μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την επιλογή του θεραπευτικού πλάνου του ασθενούς. Σε ερευνητικό επίπεδο, ο ακριβής εντοπισμός των βλαβών αυτών μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες, οι οποίες θα βοηθήσουν στην αποσαφήνιση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού που εμπλέκεται στη δημιουργία τους. Η μελέτη των εστιών του φλοιού μπορεί να οδηγήσει τόσο στην ανεύρεση νέων βιοδεικτών στο ENY, οι οποίοι θα χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση των ασθενών με ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο, κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και Πολλαπλή Σκλήρυνση, αλλά και την δημιουργία νέων, στοχευμένων θεραπειών.

REFERENCES

- [1] B. F. Gh Popescu and C. F. Lucchinetti, 'Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis', *BMC Neurol.*, vol. 12, no. 1, p. 11, Dec. 2012, doi: 10.1186/1471-2377-12-11.
- [2] F. Bagnato *et al.*, 'In vivo detection of cortical plaques by MR imaging in patients with multiple sclerosis', *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 27, no. 10, pp. 2161–2167, 2006.
- [3] J. Kolasinski *et al.*, 'A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology', *Brain J. Neurol.*, vol. 135, no. Pt 10, pp. 2938–2951, Oct. 2012, doi: 10.1093/brain/aww242.
- [4] M. Calabrese, M. Filippi, and P. Gallo, 'Cortical lesions in multiple sclerosis', *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 6, no. 8, pp. 438–444, Aug. 2010, doi: 10.1038/nrneurol.2010.93.
- [5] M. Calabrese *et al.*, 'Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis', *Arch. Neurol.*, vol. 66, no. 9, Sep. 2009, doi: 10.1001/archneurol.2009.174.
- [6] M. Calabrese *et al.*, 'Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis', *J. Neurol.*, vol. 255, no. 4, pp. 581–586, Apr. 2008, doi: 10.1007/s00415-008-0752-7.
- [7] N. De Stefano *et al.*, 'Evidence of Axonal Damage in the Early Stages of Multiple Sclerosis and Its Relevance to Disability', *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 1, Jan. 2001, doi: 10.1001/archneur.58.1.65.
- [8] N. Bruschi, G. Boffa, and M. Inglese, 'Ultra-high-field 7-T MRI in multiple sclerosis and other demyelinating diseases: from pathology to clinical practice', *Eur. Radiol. Exp.*, vol. 4, no. 1, p. 59, Dec. 2020, doi: 10.1186/s41747-020-00186-x.
- [9] J. J. G. Geurts *et al.*, 'Does high-field MR imaging improve cortical lesion detection in multiple sclerosis?', *J. Neurol.*, vol. 255, no. 2, pp. 183–191, Feb. 2008, doi: 10.1007/s00415-008-0620-5.
- [10] C. F. Lucchinetti *et al.*, 'Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 23, pp. 2188–2197, Dec. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1100648.
- [11] M. Calabrese and P. Gallo, 'Magnetic resonance evidence of cortical onset of multiple sclerosis', *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 15, no. 8, pp. 933–941, Aug. 2009, doi: 10.1177/1352458509106510.
- [12] A. Junker *et al.*, 'Extensive subpial cortical demyelination is specific to multiple sclerosis', *Brain Pathol. Zurich Switz.*, vol. 30, no. 3, pp. 641–652, May 2020, doi: 10.1111/bpa.12813.
- [13] D. Kidd, F. Barkhof, R. McConnell, P. R. Algra, I. V. Allen, and T. Revesz, 'Cortical lesions in multiple sclerosis', *Brain*, vol. 122, no. 1, pp. 17–26, Jan. 1999, doi: 10.1093/brain/122.1.17.
- [14] J. W. Peterson, L. Bö, S. Mörk, A. Chang, and B. D. Trapp, 'Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions: Cortical Lesions in MS', *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 3, pp. 389–400, Sep. 2001, doi: 10.1002/ana.1123.
- [15] L. Bø C. A. Vedeler, H. I. Nyland, B. D. Trapp, and S. J. Mørk, 'Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients', *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.*, vol. 62, no. 7, pp. 723–732, Jul. 2003, doi: 10.1093/jnen/62.7.723.
- [16] J. W. Peterson, L. Bö, S. Mörk, A. Chang, and B. D. Trapp, 'Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions', *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 3, pp. 389–400, Sep. 2001, doi: 10.1002/ana.1123.
- [17] J. van Horssen, B. P. Brink, H. E. de Vries, P. van



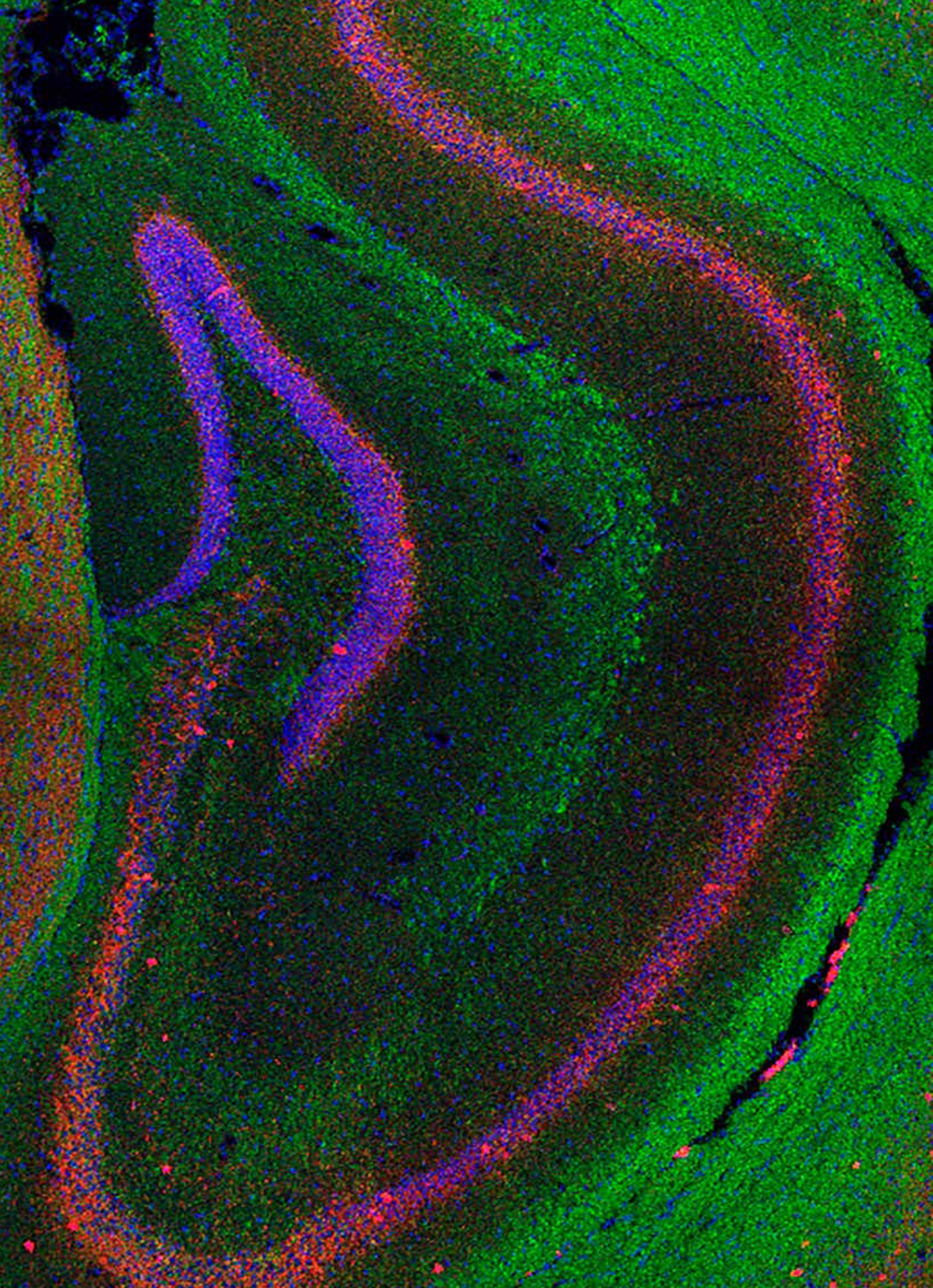
- der Valk, and L. Bø 'The blood-brain barrier in cortical multiple sclerosis lesions', *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 66, no. 4, pp. 321–328, Apr. 2007, doi: 10.1097/nen.0b013e318040b2de.
- [18] B. P. Brink, R. Veerhuis, E. C. W. Breij, P. van der Valk, C. D. Dijkstra, and L. Bö, 'The pathology of multiple sclerosis is location-dependent: no significant complement activation is detected in purely cortical lesions', *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 64, no. 2, pp. 147–155, Feb. 2005, doi: 10.1093/jnen/64.2.147.
- [19] L. Bø C. A. Vedeler, H. Nyland, B. D. Trapp, and S. J. Mørk, 'Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration', *Mult. Scler. J.*, vol. 9, no. 4, pp. 323–331, Aug. 2003, doi: 10.1191/1352458503ms917oa.
- [20] V. H. Perry, J. A. R. Nicoll, and C. Holmes, 'Microglia in neurodegenerative disease', *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 6, no. 4, pp. 193–201, Apr. 2010, doi: 10.1038/nrneurol.2010.17.
- [21] S. Monaco, R. Nicholas, R. Reynolds, and R. Magliozzi, 'Intrathecal Inflammation in Progressive Multiple Sclerosis', *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 21, p. 8217, Nov. 2020, doi: 10.3390/ijms21218217.
- [22] O. W. Howell *et al.*, 'Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis', *Brain J. Neurol.*, vol. 134, no. Pt 9, pp. 2755–2771, Sep. 2011, doi: 10.1093/brain/awr182.
- [23] R. Magliozzi *et al.*, 'Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology', *Brain*, vol. 130, no. 4, pp. 1089–1104, Nov. 2006, doi: 10.1093/brain/awm038.
- [24] B. Serafini, B. Rosicarelli, R. Magliozzi, E. Stigliano, and F. Aloisi, 'Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis', *Brain Pathol. Zurich Switz.*, vol. 14, no. 2, pp. 164–174, Apr. 2004, doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.
- [25] H. Lassmann, 'Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis', *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 3116, Jan. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2018.03116.
- [26] H. Lassmann, 'Cortical lesions in multiple sclerosis: inflammation versus neurodegeneration', *Brain J. Neurol.*, vol. 135, no. Pt 10, pp. 2904–2905, Oct. 2012, doi: 10.1093/brain/awh641.
- [27] R. Magliozzi *et al.*, 'A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis', *Ann. Neurol.*, vol. 68, no. 4, pp. 477–493, Oct. 2010, doi: 10.1002/ana.22230.
- [28] R. Magliozzi *et al.*, 'B-cell enrichment and Epstein-Barr virus infection in inflammatory cortical lesions in secondary progressive multiple sclerosis', *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 72, no. 1, pp. 29–41, Jan. 2013, doi: 10.1097/NEN.0b013e31827bfc62.
- [29] R. Magliozzi *et al.*, 'Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis', *Ann. Neurol.*, vol. 83, no. 4, pp. 739–755, Apr. 2018, doi: 10.1002/ana.25197.
- [30] C P Gilmore, I Donaldson, L Bö, T Owens, J Lowe, and N Evangelou, 'Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord', *J. Neurol. Neurosurg. Amp Psychiatry*, vol. 80, no. 2, p. 182, Feb. 2009, doi: 10.1136/jnnp.2008.148767.
- [31] R. Magliozzi, R. Reynolds, and M. Calabrese, 'MRI of cortical lesions and its use in studying their role in MS pathogenesis and disease course', *Brain Pathol.*, vol. 28, no. 5, pp. 735–742, Sep. 2018, doi: 10.1111/bpa.12642.
- [32] C. Mainero *et al.*, 'In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI', *Neurology*, vol. 73, no. 12, pp. 941–948, Sep. 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b64bf7.
- [33] D. Pitt *et al.*, 'Imaging Cortical Lesions in Multiple Sclerosis With Ultra-High-Field Magnetic Resonance Imaging', *Arch. Neurol.*, vol. 67, no. 7, Jul. 2010, doi: 10.1001/archneurol.2010.148.
- [34] J. Maranzano *et al.*, 'Comparison of Multiple Sclerosis Cortical Lesion Types Detected by Multicontrast 3T and 7T MRI', *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 40, no. 7, pp. 1162–1169, Jul. 2019, doi: 10.3174/ajnr.A6099.
- [35] M. Filippi *et al.*, 'Ultra-high-field MR imaging in multiple sclerosis', *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 85, no. 1, pp. 60–66, Jan. 2014, doi: 10.1136/jnnp-2013-305246.
- [36] A. S. Abdelrahman, N. H. Khater, and M. M. K. Barakat, 'Diagnostic utility of 3D DIR MRI in the estimation of MS lesions overall load with special emphasis on cortical subtypes', *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 1, p. 47, Dec. 2022, doi: 10.1186/s43055-022-00719-x.
- [37] A. Kutzelnigg *et al.*, 'Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis', *Brain J. Neurol.*, vol. 128, no. Pt 11, pp. 2705–2712, Nov. 2005, doi: 10.1093/brain/awh641.
- [38] G. Ertan, O. Arici, S. Ulus, and B. Metin, 'Efficiency of Double Inversion Recovery (DIR) Sequence in the Evaluation of Supratentorial Cortical Lesions in Multiple Sclerosis', *NeuroQuantology*, vol. 16, no. 3, Jan. 2018, doi: 10.14704/nq.2018.16.3.1179.





- [39] B. Moraal *et al.*, 'Multi-contrast, isotropic, single-slab 3D MR imaging in multiple sclerosis', *Eur. Radiol.*, vol. 18, no. 10, pp. 2311–2320, Oct. 2008, doi: 10.1007/s00330-008-1009-7.
- [40] G. Vural, H. D. Keklikodu, Ö. Temel, O. Deniz, and K. Ercan, 'Comparison of Double Inversion Recovery and Conventional Magnetic Resonance Brain Imaging in Patients with Multiple Sclerosis and Relations with Disease Disability', *Neuroradiol. J.*, vol. 26, no. 2, pp. 133–142, Apr. 2013, doi: 10.1177/197140091302600201.
- [41] F. Nelson, A. H. Poonawalla, P. Hou, F. Huang, J. S. Wolinsky, and P. A. Narayana, 'Improved Identification of Intracortical Lesions in Multiple Sclerosis with Phase-Sensitive Inversion Recovery in Combination with Fast Double Inversion Recovery MR Imaging', *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 28, no. 9, pp. 1645–1649, Oct. 2007, doi: 10.3174/ajnr.A0645.
- [42] V. Sethi *et al.*, 'MS Cortical Lesions on DIR: Not Quite What They Seem?', *PLoS ONE*, vol. 8, no. 11, p. e78879, Nov. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0078879.
- [43] A. J. Thompson *et al.*, 'Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria', *Lancet Neurol.*, vol. 17, no. 2, pp. 162–173, Feb. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.





Νευροανοσολογία

Γίνε συνδρομητής

Αν επιθυμείτε να λαμβάνετε το περιοδικό ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ στην έδρα σας ή σε ηλεκτρονική μορφή, συμπληρώστε τα στοιχεία σας στη φόρμα που ακολουθεί και αποστείλετέ τα στο e-mail: journal@helani.gr

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

.....
.....

ΤΟΠΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ:

T.K. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ:

T.K. ΠΕΡΙΟΧΗ

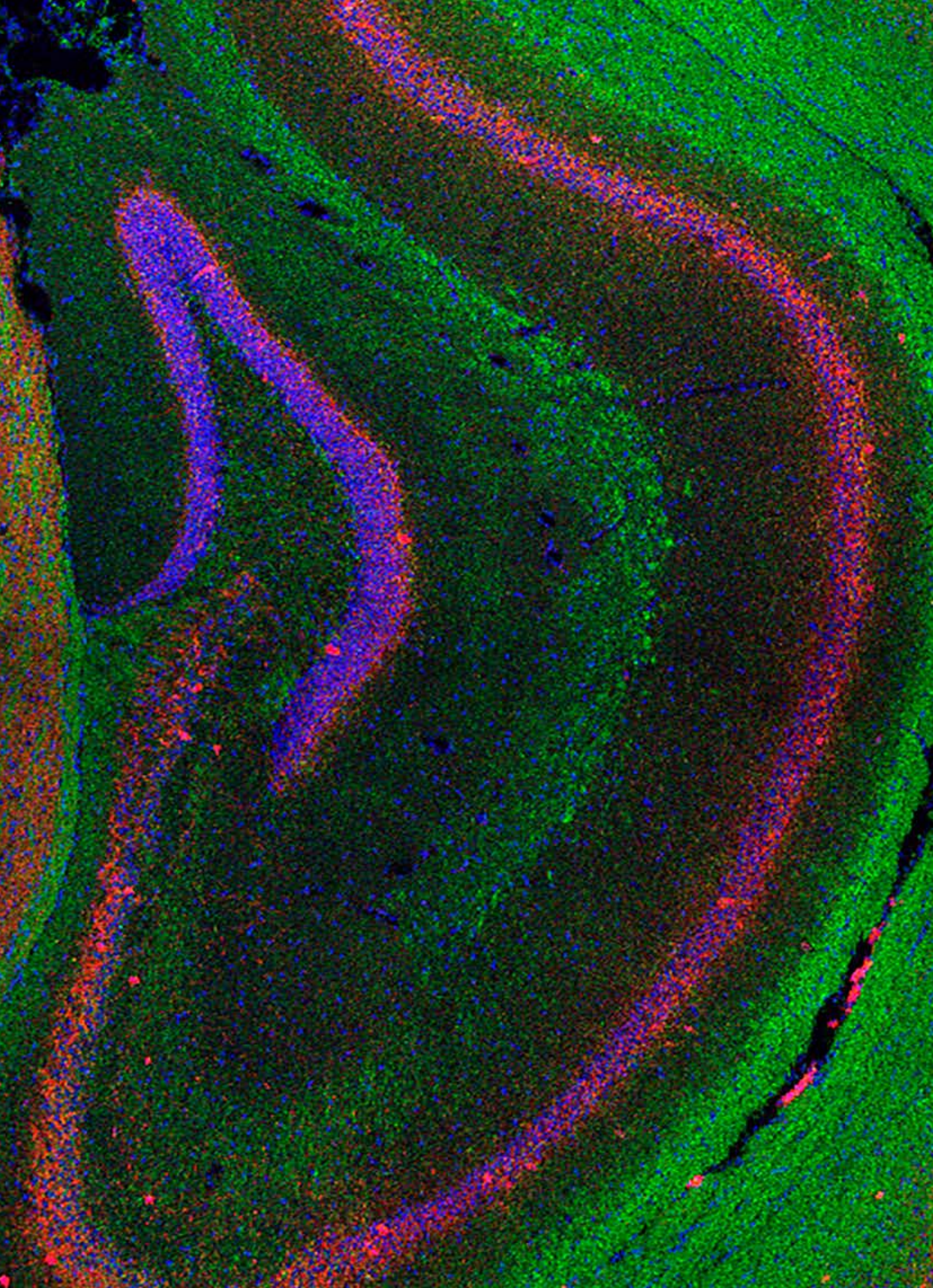
ΤΗΛ.: FAX:

ΚΙΝΗΤΟ:

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

.....







Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό *ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ* κυκλοφορεί κάθε τρεις μήνες και αποτελεί το επίσημο όργανο της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας.

Υψη του Περιοδικού

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

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

Λέξεις-κλειδιά: έως 6 λέξεις κλειδιά.

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

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

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

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



Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

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

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

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

Τίτλος:

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

FAX:

e-mail:

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

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

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στο περιοδικό: *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*.
2. Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.
3. 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).
4. 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)