

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΙΣ ΒΑΣΙΚΕΣ  
ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΕΣ**

**ΧΡΟΝΙΕΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ  
ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ  
ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ  
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ  
ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ**

**ΓΙΩΡΓΟΣ ΣΠΑΝΑΚΗΣ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2006**

## **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή**

Γεώργιος Αμοιρίδης    Επίκουρος Καθηγητής, Παν/μιο Κρήτης, Ιατρική Σχολή  
Δόμνα Καραγωγέως    Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Παν/μιο Κρήτης, Ιατρική Σχολή  
Ανδρέας Πλαϊτάκης    Καθηγητής, Παν/μιο Κρήτης, Ιατρική Σχολή

*Στους γονείς μου...*

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

ΧΡΟΝΙΕΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ  
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ  
ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ.  
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ  
ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4-15
Α. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	4
Β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	6
Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ ΝΕΥΡΩΝ	8
Δ. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ ΝΕΥΡΩΝ	10
Ε. ΗΛΕΚΤΡΟΜΥΟΓΡΑΦΗΜΑ ΜΕ ΒΕΛΟΝΗ	12
2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΩΝ	16
3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΩΝ	17
4. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	21
5. ΧΡΟΝΙΑ ΑΞΟΝΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	23
6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΝΕΧΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΣ ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΗΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗΣ	24-39
Α. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΝΕΥΡΙΤΙΔΑ	24
Β. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΩΝ ΜΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ	28-33
Ι. ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΙΝΑΙΜΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙ-MAG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	28
ΙΙ. ΧΡΟΝΙΑ ΑΤΑΞΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙ-DISYALOSYL ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	29

III.ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙ-GM1 ΚΑΙ ΑΝΤΙ-GM2 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	30
Γ. ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (CIDP)	34
7. ΜΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	40
8. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΤΗΣ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	43
9. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΟΥ ΕΠΑΓΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΕΝΕΡΓΟ Ή ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	55

## **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι περιφερικές πολυνευροπάθειες είναι μια ομάδα νόσων του περιφερικού νευρικού συστήματος και περιλαμβάνουν παθήσεις με διαφορετικά κλινικά, ηλεκτροφυσιολογικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Στις νόσους αυτές προσβάλλονται οι νευρικές ίνες του περιφερικού νευρικού συστήματος που διακρίνεται στο σωματικό και στο αυτόνομο περιφερικό νευρικό σύστημα.

### **Α. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Το νευρικό σύστημα του ανθρώπου διακρίνεται στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ). Το κεντρικό αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Το ΠΝΣ περιλαμβάνει τους πρωτοταγείς κινητικούς και αισθητικούς νευρώνες, τις κινητικές και αισθητικές νωτιαίες ρίζες, τα νωτιαία νεύρα, τα περιφερικά κινητικά και αισθητικά νεύρα περιλαμβανομένων των εγκεφαλικών συζυγιών, τις νευρομυικές συνάψεις και τους μύες. Το ΠΝΣ διακρίνεται λειτουργικώς στο σωματικό και το αυτόνομο τα οποία βρίσκονται σε ανατομική γειτνίαση.

Το σωματικό ΠΝΣ αποτελείται από τις σωματικές κινητικές και αισθητικές νευρικές ίνες. Το σωματικό κινητικό σύστημα ξεκινά από τον κατώτερο κινητικό νευρώνα στο πρόσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού και σχηματίζει την κινητική ρίζα. Η κινητική ρίζα εξέρχεται από το κοιλιακό τμήμα του νωτιαίου μυελού και ενώνεται με την αισθητική ρίζα από το ίδιο μυελοτόμιο (περιφερικότερα από το ραχιαίο νωτιαίο γάγγλιο) για να σχηματιστεί ένα μεικτό νωτιαίο νεύρο. Υπάρχουν 31 ζεύγη νωτιαίων νευρών (8 αυχενικά, 12 θωρακικά, 5 οσφυικά, 5 ιερά και 1 κοκκυγικό. Ο πρωτοταγής αισθητικός νευρώνας, το γάγγλιο της ραχιαίας νωτιαίας ρίζας, βρίσκεται εκτός του νωτιαίου μυελού και στο μεσοσπονδύλιο τμήμα. Αποτελείται από δίπολα κύτταρα που προβάλλουν κεντρικότερα ως αισθητικές νευρικές ρίζες που εισέρχονται στο νωτιαίο μυελό και μπορεί να συνάπτονται με άλλοτε άλλους νευρώνες σε διαφορετικά επίπεδα του ΚΝΣ. Από το νωτιαίο γάγγλιο εκπορεύονται επίσης οι αισθητικές ίνες που προβάλλουν προς την περιφέρεια και σχηματίζουν το μεικτό νωτιαίο νεύρο. Τα νωτιαία νεύρα διαιρούνται σε οπίσθιους κλάδους, που κατευθύνονται ραχιαία και νευρώνουν το δέρμα στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης και τους παρασπονδυλικούς μύες, και τους κοιλιακούς κλάδους που κατευθύνονται κοιλιακά και συνεχίζουν ως μεσοπλεύρια νεύρα στο θώρακα και σχηματίζουν το βραχιόνιο και οσφυοϊερό πλέγμα στα άκρα. Το βραχιόνιο πλέγμα διακρίνεται σε ανώτερο, μεσαίο και κατώτερο στέλεχος. Κάθε στέλεχος διαιρείται σε

πρόσθια και οπίσθια μοίρα και οι κινητικές και αισθητικές ίνες διακλαδώνονται περιφερικότερα σε έξω, οπίσθιο και έσω δευτερογενή στελέχη. Τα δευτερογενή στελέχη διακλαδίζονται στα ανεξάρτητα περιφερικά νεύρα των άνω άκρων. Στα κάτω άκρα το οσφυοειρό πλέγμα διαιρείται επίσης σε κολιακή και ραχιαία μοίρα πριν το σχηματισμό των περιφερικών νεύρων. Τα περιφερικά νεύρα νευρώνουν τους μύες και την δερματική αίσθηση σε συγκεκριμένες περιοχές του δέρματος και άλλων δομών όπως των μυών και των αγγείων. Τα κινητικά νεύρα καταλήγουν στην τελική κινητική περιοχή και σχηματίζουν την νευρομυϊκή σύναψη μια ειδική θέση όπου συνδέεται το τελικό τμήμα του κινητικού άξονα με την μυϊκή ίνα. Τα δερματικά αισθητικά νεύρα καταλήγουν σε διάφορους αισθητικούς υποδοχείς στο δέρμα. Όλοι οι μύες που νευρώνονται από ένα μυελοτόμιο αναφέρονται ως μυοτόμιο. Για παράδειγμα παρόλο που ο δικέφαλος βραχιόνιος (μυοδερματικό νεύρο), ο δελτοειδής (μασχαλιαίο νεύρο) και ο τετράγωνος πρηνιστής (μέσο νεύρο) νευρώνονται από διαφορετικά περιφερικά νεύρα, οι μύες αυτοί επίσης μοιράζονται νεύρωση από την Α6 κινητική ρίζα. Υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη μεταξύ των διάφορων μυελοτομιών και παρόλο που μία κινητική ρίζα μπορεί να παρέχει την περισσότερη νεύρωση σε ένα μύ, οι περισσότεροι μύες δέχονται νεύρωση από αρκετά παράπλευρα μυελοτόμια (π.χ. ο τρικέφαλος βραχιόνιος δέχεται νεύρωση κυρίως από την Α7 ρίζα αλλά έχει νεύρωση και από τις Α6 και Α8 ρίζες). Επομένως βλάβη σε μία κινητική ρίζα συνήθως συνεπάγεται μικρού ή μέτριου βαθμού αδυναμία των μυών που νευρώνονται από αυτή την ρίζα σε αντίθεση με την σημαντική αδυναμία ή την πλήρη παράλυση που προκύπτει από βλάβη του περιφερικού νεύρου. Βλάβες της ρίζας, του πλέγματος και ενός ή περισσότερων περιφερικών νεύρων μπορούν να διακριθούν από το σχήμα των διαταραχών απονέυρωσης και επανανεύρωσης στην εξέταση με το βελονοειδές ηλεκτρόδιο. Όλες οι δερματικές περιοχές που νευρώνονται από μία αισθητική ρίζα ονομάζονται δερμοτόμια. Όπως και στα μυοτόμια, αρκετά περιφερικά νεύρα σε ένα δερμοτόμιο προέρχονται από την ίδια αισθητική ρίζα (π.χ. το ωλένιο παλαμιαίο δερματικό νεύρο, το ραχιαίο ωλένιο δερματικό νεύρο και το έσω πρόσθιο βραχιόνιο δερματικό νεύρο προέρχονται από την Α8 νωτιαία ρίζα). Μια βλάβη που αφορά σε μία αισθητική ρίζα σπανίως προκαλεί σημαντική αισθητική απώλεια λόγω της αλληλεπικάλυψης ανάμεσα στα δερμοτόμια. Αντιστρόφως βλάβη του περιφερικού αισθητικού νεύρου συνήθως συνεπάγεται διακριτή αισθητική απώλεια ή αναισθησία.

## **Β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**



## Φυσιολογία της κυτταρικής μεμβράνης της νευρικής ίνας

Οι ηλεκτρικές ιδιότητες όλων των νευρικών ινών προκύπτουν από μια ημιδιαπερατή αξονική μεμβράνη που διαχωρίζει ενδοκυτταρικά και εξωκυτταρικά υγρά, παράγοντας ένα διαμεμβρανικό δυναμικό. Το ενδοκυττάριο υγρό έχει υψηλή συγκέντρωση καλίου ( $K^+$ ) και άλλων ανιόντων και χαμηλή συγκέντρωση νατρίου ( $Na^+$ ) και χλωρίου σε σχέση με το εξωκυττάριο υγρό. Η αξονική μεμβράνη είναι μη διαπερατή σε μεγάλα αρνητικά φορτισμένα ανιόντα και  $Na^+$ , και έτσι δημιουργείται αρνητικό φορτίο ενδοκυττάριου υγρού σε σχέση με το εξωκυττάριο υγρό και ένα πρηνές συγκέντρωσης με τάση για τα ιόντα να διαχέονται δια της μεμβράνης. Το ηλεκτρικό και χημικό αυτό πρηνές διατηρείται από την αντλία  $Na^+/K^+$  που μεταφέρει ενεργητικά  $Na$  προς τα έξω και  $K$  προς τα μέσα και διατηρεί ένα δυναμικό ηρεμίας γύρω στα  $-70\text{ mV}$ .

### Παραγωγή της κυματομορφής

Στο πλαίσιο των μελετών αγωγιμότητας, εκπόλωση συμβαίνει όταν ένα ηλεκτρικό ερέθισμα επίδρα στην νευρική μεμβράνη. Συμβαίνει αιφνίδια δραστηριοποίηση των τασεοεξαρτώμενων καναλιών  $Na$  που βρίσκονται στην αξονική μεμβράνη με μεγάλη αύξηση της διαπερατότητας σε  $Na$ . Το διαμεμβρανικό δυναμικό μετατοπίζεται προς το δυναμικό ισορροπίας του  $Na$  (περίπου  $30\text{ mV}$ ) και όταν το δυναμικό φθάσει ένα ουδό, τότε εκλύεται το δυναμικό ενέργειας. Το τοπικό ρεύμα από την αρχική θέση εκπόλωσης επεκτείνεται σε γειτονικές ανενεργείς περιοχές της κυτταρικής μεμβράνης, ανοίγοντας περισσότερα κανάλια  $Na$  και δημιουργώντας ένα θετικό κύκλο ανατροφοδότησης με διάδοση του δυναμικού ενέργειας κατά μήκος της νευρικής ίνας προς τις δύο κατευθύνσεις. Το άνοιγμα των καναλιών αυτών είναι χρονικά περιορισμένο και απενεργοποιούνται πολύ γρήγορα. Η υψηλή αγωγιμότητα για το  $K$  που ακολουθεί αμέσως μετά την εκπόλωση αυξάνει στη συνέχεια το αρνητικό δυναμικό της αξονικής μεμβράνης και μαζί με την αντλία  $Na /K$  γρήγορα επανεγκαθιστά το δυναμικό (αρνητικό) ηρεμίας της μεμβράνης. Τα παραπάνω φαινόμενα έχουν ένα χαρακτήρα όλα ή καθόλου.

Η ταχύτητα διάδοσης του δυναμικού ενέργειας κατά μήκος της νευρικής ίνας (ταχύτητα αγωγής) είναι συνάρτηση του μεγέθους της νευρικής ίνας. Οι μεγάλες νευρικές ίνες είναι σημαντικά καλυμμένες από έλυτρο μυελίνης και έχουν ταχείες ταχύτητες αγωγής. Η μυελίνη αποτελείται από συγκεντρικές σπείρες της κυτταρικής μεμβράνης του κυττάρου Schwann και μονώνει τον άξονα εκτός από τις περιοχές μεταξύ των γειτονικών κυττάρων Schwann, τους κόμβους του Ranvier. Στις εμυέλλες ίνες η εκπόλωση συμβαίνει μόνο στους κόμβους του Ranvier

και δυναμικό ενέργειας μεταπηδά αποτελεσματικά από τον ένα κόμβο στον άλλο κατά μήκος της νευρικής ίνας παράγοντας την αγωγή με άλματα. Η ταχύτητα αγωγής αυξάνεται σημαντικά στις εμύελες ίνες γιατί τα κανάλια Na συγκεντρώνονται στους κόμβους του Ranvier μικρότερο τμήμα της νευρικής μεμβράνης χρειάζεται να εκπολωθεί και οι μεγάλης διαμέτρου ίνες έχουν αυξημένα διακομβικά διαστήματα με λιγότερους κόμβους να εκπολωθούν.

### Κατηγορίες νευρικών ινών

Διακρίνουμε τρεις κατηγορίες νευρικών ινών, οι Α, Β και C. Οι πλέον γρήγορες εμύελες ίνες είναι οι προσαγωγές ίνες από τις μυϊκές ατράκτους (γνωστές ως Αα ή Ια ίνες) που μεσολαβούν στο προσαγωγό τόξο του μυοτατικού αντανακλαστικού και μπορούν να καταγραφούν μόνο κατά τη μελέτη μεικτών νεύρων. Επομένως, οι ταχύτητες αγωγής των μεικτών νεύρων είναι γρηγορότερες από εκείνες των κινητικών ή δερματικών αισθητικών νεύρων και ο προσδιορισμός τους είναι πιο ευαίσθητο κριτήριο για αποκάλυψη απομυελινωτικών βλαβών που προκαλούν ελάττωση της ταχύτητας αγωγής (π.χ. μελέτες μεικτού νεύρου παλάμης για την εκτίμηση της εστιακής απομυελίνωσης του μέσου νεύρου στο σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα). Οι δερματικές αισθητικές προσαγωγές (Αβ) ίνες και οι απαγωγές για τους μυς ίνες που εκπορεύονται από τα κύτταρα των προσθίων κεράτων είναι μεγάλες εμύελες ίνες από τα σωματικά νεύρα που έχουν επίσης μεγάλες ταχύτητες αγωγής (35-75m/sec). Αυτές είναι οι ίνες που εξετάζονται κατά τη συνήθη μελέτη αγωγής των νεύρων. Οι ίνες Β είναι εμύελλες προγαγγλιακές απαγωγές ίνες του ΑΝΣ και δεν καταγράφονται στις συνήθεις ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις. Οι ίνες C είναι μικρές, αμύελλες ίνες που διακρίνονται σε μεταγαγγλιακές απαγωγές ίνες του ΑΝΣ και σε προσαγωγές σωματικές ίνες της ραχιαίας ρίζας και του περιφερικού νεύρου. Οι μικρές εμύελες Αδ ίνες και οι αμύελες C ίνες άγουν τον πόνο και την αίσθηση της θερμότητας και δεν καταγράφονται κατά τις συνήθεις μελέτες αγωγιμότητας. Επομένως οι μελέτες αγωγιμότητας των νεύρων μπορεί να είναι φυσιολογικές σε ασθενείς με νευροπάθειες που προσβάλλουν επιλεκτικά τις μικρές εμύελες και τις αμύελες νευρικές ίνες.

## **Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ ΝΕΥΡΩΝ**

## Μελέτες αγωγιμότητας κινητικών νεύρων

Μετά την τοποθέτηση ενός ηλεκτροδίου καταγραφής πάνω στην γαστέρα ενός μυός, ηλεκτρική διέγερση στο κινητικό νεύρο που νευρώνει αυτόν το μυ παράγει ένα δυναμικό ενέργειας. Συνήθως χρησιμοποιείται ένταση ερεθίσματος 20-30% πάνω από την ένταση που απαιτείται για την παραγωγή πλήρους δυναμικού ενέργειας (υπερμέγιστη διέγερση) για να εξασφαλιστεί η διέγερση όλων των αξόνων στο νεύρο. Η κυματομορφή αυτή, το Συνδυασμένο Δυναμικό Ενέργειας του Μυός (ΣΔΕΜ) , είναι διφασικό με μία αρχική αρνητική απόκλιση (κατά σύμβαση, αρνητικό είναι πάνω από την βασική γραμμή και θετικό κάτω από τη βασική γραμμή) και αντιστοιχεί στο άθροισμα όλων των υποκείμενων αυτοτελών δυναμικών των μυικών ινών.

Υπάρχουν μερικά σημαντικά ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά του ΣΔΕΜ. Το ύψος (mV), που μετριέται από τη βασική γραμμή μέχρι την κορυφή, αντανακλά τον αριθμό των διεγέρσιμων αξόνων στο νεύρο. Η διάρκεια (σε msec) του ΣΔΕΜ (αρχική απόκλιση από τη βασική γραμμή μέχρι την πρώτη διασταύρωση με τη βασική γραμμή) μετρά τον συγχρονισμό της διέγερσης των ανεξάρτητων κινητικών ινών. Ο τελικός λανθάνων χρόνος (msec) είναι ο χρόνος που απαιτείται για την παραγωγή του ΣΔΕΜ και μετριέται από το σήμα της τεχνητής διέγερσης μέχρι την έναρξη του δυναμικού. Ο τελικός λανθάνων χρόνος μετρά τρία στοιχεία από τις ταχέως άγουσες το ερέθισμα κινητικές ίνες: 1)τον χρόνο αγωγής στο νεύρο, 2)τον χρόνο της νευρομυικής μεταβίβασης, και 3)τον χρόνο διάδοσης κατά μήκος της μυικής μεμβράνης. Τα δυο τελευταία στοιχεία είναι κοινά σε διαφορετικά σημεία διέγερσης κατά μήκος της νευρικής ίνας. Επομένως η διαφορά στο χρόνο έναρξης του ΣΔΕΜ μεταξύ δύο σημείων διέγερσης (πχ στο μέσο νεύρο αν διεγερθεί στον αγκώνα και τον καρπό) αντιστοιχεί στον χρόνο που χρειάζεται το ερέθισμα να διανύσει μεταξύ των δύο διεγείρομενων σημείων. Η ταχύτητα αγωγής (m/sec) για το τμήμα αυτό της κινητικής ίνας μπορεί να υπολογιστεί διαιρώντας την απόσταση μεταξύ των σημείων αυτών (μήκος του νεύρου) με τη διαφορά των λανθανόντων χρόνων.

Κάθε βλάβη που προκαλεί αξονική εκφύλιση κατά μήκος της πορείας ενός κινητικού νεύρου (κύτταρο πρόσθιου κέρατος, κινητική ρίζα, πλέγμα, κινητικό νεύρο) ελαττώνει το δυναμικό του ΣΔΕΜ. Ελαττωμένα κινητικά δυναμικά και φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές ταχύτητες αγωγής συμβαίνουν στη νόσο του κατώτερου κινητικού νευρώνα, σε ριζοπάθειες, μερικές μορφές κινητικής νευροπάθειας (συχνά σχετιζόμενης με τα αντισώματα GM1), διαταραχές της νευρομυικής σύναψης και μυοπάθειες ( συνήθως χρόνιες ή βαριές μορφές). Αντιθέτως, διαταραχές όπου διαταράσσεται η λειτουργία της μυελίνης (απομυελινωτικές νευροπάθειες) σχετίζονται με σημαντικά ελαττωμένες

ταχύτητες αγωγής, παρατεταμένους λανθάνοντες χρόνους, και σχετική διατήρηση στο ύψος του περιφερικού ΣΔΕΜ. Επιπλέον η διάρκεια του ΣΔΕΜ μπορεί να παραταθεί λόγω του αποσυγχρονισμού (διασπορά στο χρόνο) και το ύψος του ΣΔΕΜ στην εγγύς καταγραφή μπορεί να είναι ελαττωμένο αν υπάρχει αποκλεισμός αγωγιμότητας (conduction block) περιφερικότερα από το σημείο του ερεθισμού του κινητικού νεύρου. Η διάκριση ανάμεσα σε απομυελινωτικά ή αξονικά χαρακτηριστικά είναι σπανίως απόλυτη. Πολλοί ασθενείς έχουν μεικτά ευρήματα που υποδεικνύουν συνδυασμένη αξονική και απομυελινωτική βλάβη.

### **Μελέτη αγωγιμότητας αισθητικών ινών**

Το αισθητικό δυναμικό ενέργειας (ΑΔΕ) αντιστοιχεί στο άθροισμα των ξεχωριστών δυναμικών των αισθητικών ινών που καταγράφονται από ένα αισθητικό νεύρο ή τις τελικές αισθητικές απολήξεις και αντανακλά την ακεραιότητα των κυττάρων του γαγγλίου της ραχιαίας ρίζας και των περιφερικών τους αξόνων. Τα αισθητικά δυναμικά μπορούν να καταγραφούν αντίδρομα (ερεθίζοντας προς τους αισθητικούς υποδοχείς) ή ορθόδρομα (ερεθίζοντας προς τα γαγγλιακά κύτταρα) και η διαμόρφωση τους είναι συνήθως διφασική ή τριφασική. Οι λανθάνοντες χρόνοι και οι ταχύτητες αγωγής είναι όμοια και με τις δυο μεθόδους αλλά το ύψος είναι συνήθως μεγαλύτερο με τα δυναμικά που άγονται αντίδρομα. Τα ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά των ΑΔΕ (ύψος, διάρκεια, ταχύτητα αγωγής, τελικός λανθάνων χρόνος) είναι παρόμοια με τα ΣΔΕΜ με λίγες εξαιρέσεις. Οι αισθητικές ίνες έχουν μικρότερο ουδό στον ερεθισμό και χρειάζονται επομένως λιγότερο ρεύμα για υπερμέγιστη διέγερση. Το ύψος του ΑΔΕ είναι πολύ μικρότερο από εκείνο του ΣΔΕΜ και πιο ευαίσθητο σε παράσιτα κατά την διέγερση και άλλα τεχνικά προβλήματα και παράγεται γρηγορότερα διότι οι αισθητικές ίνες είναι κατά 5-10% γρηγορότερες από τις κινητικές ίνες. Στις μελέτες αισθητικότητας η ταχύτητα αγωγής μπορεί να υπολογιστεί με μία διέγερση διότι δεν υπάρχει αγωγή στην νευρομυική σύναψη ή τις μυικές ίνες. Σε αντίθεση με τις κινητικές μελέτες η διέγερση σε εγγύς τμήματα των νεύρων είναι λιγότερο χρήσιμη διότι το ύψος συχνά ελαττώνεται λόγω ακύρωσης φάσης (phase cancellation) που εξαρτάται από την διάρκεια των δυναμικών και διασποράς στον χρόνο. Οι μελέτες αισθητικής αγωγιμότητας είναι πιο ευαίσθητες από τις μελέτες κινητικής αγωγιμότητας για την ανίχνευση ήπιων ανωμαλιών και είναι συχνά παθολογικές όταν οι άλλες είναι φυσιολογικές. Το ύψος του ΑΔΕ αντανακλά τον αριθμό των ακέραιων αισθητικών νευρικών ινών ενώ οι ταχύτητες αγωγής και οι τελικοί λανθάνοντες χρόνοι μετράνε το χρόνο μετάδοσης στις μεγαλύτερες εμμύελες ίνες. Τα αισθητικά δυναμικά απουσιάζουν ή είναι ελαττωμένα σε διαταραχές του νωτιαίου γαγγλίου

(γαγγλιονοπάθεια) ή του αισθητικού άξονα (αξονοπάθεια) που σχετίζονται με εκφύλιση του άξονα. Στις απομυελινωτικές νευροπάθειες μπορεί να διαπιστωθεί ελάττωση της ταχύτητας αγωγιμότητας και παράταση του λανθάνοντος χρόνου αλλά δεν συμβαίνει σπανίως να μην εκλύεται το αισθητικό δυναμικό σε σοβαρές απομυελινωτικές βλάβες ή μεικτές βλάβες αξονικού και απομυελινωτικού τύπου. Το ΑΔΕ είναι κυρίως χρήσιμο στη διάκριση νευρογενών βλαβών που είναι εγγύτερα ή περιφερικότερα του νωτιαίου γαγγλίου. Εκφύλιση των αισθητικών ινών συνβαίνει μόνο σε αξονικές βλάβες περιφερικότερα του γαγγλίου. Επομένως τα αισθητικά δυναμικά ελαττώνονται ή απουσιάζουν σε γαγγλιονοπάθειες, παθήσεις των πλεγμάτων (πλεξοπάθειες) και νευροπάθειες. Σε αντίθεση, βλάβες που προσβάλλουν τις αισθητικές οδούς εγγύτερα του νωτιαίου γαγγλίου (αισθητική ρίζα, νωτιαίος μυελός και εγκέφαλος) σχετίζονται με φυσιολογικό ΑΔΕ διότι οι αισθητικοί άξονες και το κυτταρικό σώμα στο νωτιαίο γάγγλιο παραμένουν άθικτα. Σχεδόν όλες οι ριζοπάθειες προκαλούν βλάβη στην αισθητική ρίζα εγγύτερα του γαγγλίου. Επομένως, σε ασθενείς με συμπτώματα απώλειας αίσθησης, το ΑΔΕ θα είναι φυσιολογικό στην κατανομή των αισθητικών συμπτωμάτων σε ριζοπάθειες και βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά παθολογικό σε γαγγλιονοπάθειες, πλεξοπάθειες, και αξονικές νευροπάθειες.

## **Δ. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ ΝΕΥΡΩΝ**

### **Ταξινόμηση των τραυμάτων των νεύρων**

Οι μελέτες αγωγιμότητας των νεύρων διακρίνουν 3 κατηγορίες παθήσεων των νεύρων: 1) Βαλεριανή εκφύλιση λόγω εστιακής διάσπασης των νευραξόνων (π.χ. ισχαιμία, συμπίεση ή διάτμηση). 2) Αξονική εκφύλιση λόγω νόσων του κυτταρικού σώματος ή του περιφερικού τμήματος του άξονα (π.χ. οι περισσότερες μεταβολικές και τοξικές νευροπάθειες). 3) Τμηματική απομυελίνωση (π.χ. σύνδρομο Guillain-Barre, χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια με διακοπή (block) αγωγιμότητας. Παρατηρείται μια προβλέψιμη ακολουθία ηλεκτροφυσιολογικών διαταραχών που έπονται της νευρικής βλάβης. Με ήπια συμπίεση του νεύρου παρατηρείται μηχανική διάσπαση της μυελίνης στο σημείο της βλάβης (εστιακή απομυελίνωση) που συνεπάγεται επηρρεασμένη ηλεκτρική αγωγιμότητα κατά μήκος της θέσης της συμπίεσης χωρίς δομική αλλαγή στον άξονα (νευροπραξία). Η ταχύτητα αγωγιμότητας μπορεί να είναι ελαττωμένη κατά μήκος του προσβεβλημένου τμήματος του νεύρου, ή εφόσον η απομυελίνωση είναι σοβαρή, μπορεί να μην άγεται καθόλου το ερέθισμα (block αγωγιμότητας). Επειδή οι άξονες δεν

έχουν υποστεί βλάβη το περιφερικό τμήμα του νεύρου παραμένει ακέραιο και τα κινητικά και τα αισθητικά δυναμικά είναι φυσιολογικά όταν το νεύρο ερεθίζεται και η καταγραφή γίνεται περιφερικότερα της βλάβης. Η ταχύτητα αγωγής επανέρχεται στο φυσιολογικό μετά εβδομάδες ή μήνες μετά την επιτυχή επαναμυελίνωση. Σοβαρή βλάβη του νεύρου (π.χ. σύνθλιψη) συνεπάγεται βλάβη τόσο της μυελίνης όσο και του άξονα, απώλεια της συνέχειας του άξονα και επακόλουθη βαλλεριανή (Wallerian) εκφύλιση του περιφερικού τμήματος του νεύρου (αξονότμηση). Το περιφερικό τμήμα του νεύρου παραμένει λειτουργικό για 4-7 ημέρες και επομένως οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες που γίνονται αμέσως μετά την αξονική βλάβη θα είναι φυσιολογικές όταν το νεύρο διεγείρεται και η καταγραφή γίνεται περιφερικά της βλάβης («υπεροξεία» αξονική βλάβη). Όπως και στην νευροπραξία, το περιφερικό τμήμα είναι λειτουργικώς αποσυνδεδεμένο από το εγγύς τμήμα και το ύψος των ΣΔΕΜ είναι ελαττωμένο ή απουσιάζει κατά τη διέγερση εγγύτερα της βλάβης (block αγωγιμότητας). Εκφύλιση των νευρικών ινών στο περιφερικό τμήμα συμβαίνει μετά 7-10 ημέρες οπότε δεν εκλύονται πια τα αισθητικά και τα κινητικά δυναμικά. Επομένως οι μελέτες αγωγιμότητας δεν μπορούν να διακρίνουν την νευροπραξία (εστιακή απομυελίνωση) από την αξονότμηση (εκφύλιση του άξονα) στις πρώτες λίγες ημέρες μετά τον τραυματισμό. Εφόσον η μεμβράνη του κυττάρου Schwann και οι συνδετικοί ιστοί παραμένουν ακέραιοι η αξονική αναγέννηση μπορεί να συμβεί κατά μήκος του ακέραιου περιβλήματος του νεύρου με ρυθμό 1 έως 3 mm /ημέρα. Τα περιφερικά κινητικά και αισθητικά δυναμικά μπορεί να καταγραφούν μετά από επιτυχή αναγέννηση του νεύρου αλλά η ανάρρωση απαιτεί συνήθως πολλούς μήνες ή χρόνια. Η νευρότμηση αφορά σε βλάβες που προκαλούν αξονική βλάβη διασπώντας την αρχιτεκτονική του περιβλήματος του νεύρου και του περιβάλλοντος συνδετικού ιστού (π.χ. διάτμηση του νεύρου). Οι διαταραχές αγωγιμότητας είναι παρόμοιες με την αξονότμηση, αλλά η αξονική αναγέννηση περιορίζεται και η ανάρρωση είναι μερική.

### **Φυσιολογία των αξονικών και των απομυελινωτικών βλαβών**

Η αξονική και η βαλλεριανή εκφύλιση σχετίζονται συχνά με εκλεκτική απώλεια των ταχέων ινών που άγουν το ερέθισμα οπότε καταγράφονται ελαττωμένα ύψη των ΣΔΕΜ και ΑΔΕ, φυσιολογικές ή ελαφρά ελαττωμένες ταχύτητες αγωγής (>70% του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού), φυσιολογικούς ή ελαφρά αυξημένους τελικούς λανθάνοντες χρόνους (<130% του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού), και όχι block αγωγιμότητας ή διασπορά στο χρόνο. Το κύριο

ηλεκτροφυσιολογικό εύρημα σε αξονικές βλάβες είναι η ελάττωση του ύψους των αισθητικών και κινητικών δυναμικών.

Στην εστιακή απομυελίνωση, το δυναμικό ενέργειας διασκορπίζεται στο γειτονικό διακομβικό τμήμα που υπέστη την απομυελίνωση, λόγω αυξημένης χωρητικότητας και ελαττωμένης αντίστασης. Ο χρόνος που απαιτείται για την εκπόλωση του επόμενου κόμβου Ranvier αυξάνεται και η ταχύτητα αγωγής ελαττώνεται στο τμήμα που υπέστη την απομυελίνωση. Εφόσον η απομυελίνωση είναι σοβαρή, το ρεύμα δεν είναι ικανό να εκπολώσει τον επόμενο κόμβο του Ranvier πάνω από τον ουδό με αποτέλεσμα block αγωγιμότητας και ελάττωση του ύψους του εγγύς ΣΔΕΜ.

Το block αγωγιμότητας καταγράφεται πιο αξιόπιστα στους κινητικούς άξονες και συνήθως υπαινύσσεται τη παρουσία εστιακής απομυελίνωσης. Ελάττωση στο ύψος που καταγράφεται στο εγγύς τμήμα σε σύγκριση με το άπω μεγαλύτερη από 20% είναι γενικότερα αποδεκτό ως κριτήριο του block αγωγιμότητας. Ο βαθμός του block αγωγιμότητας σχετίζεται στενά με το βαθμό της αδυναμίας. Αντιθέτως, μπορεί να υπάρχουν λίγα ή καθόλου κλινικά ευρήματα σχετιζόμενα με σοβαρή ελάττωση των ταχυτήτων αγωγής καθόσον οι ώσεις φθάνουν στο στόχο που είναι ο μυς.

Η ελάττωση της ταχύτητας αγωγής είναι συχνό εύρημα στις απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες και ορίζεται ως ταχύτητα μικρότερη από 70% του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού. Όπως επισημάνθηκε παραπάνω κάποιου βαθμού ελάττωση της ταχύτητας αγωγής μπορεί να παρατηρηθεί στις αξονικές νευροπάθειες και αποδίδεται σε απώλεια των μεγαλύτερων, γρηγορότερων νευρικών ινών. Πάντως, η ταχύτητα των πλέον αργών εμμύελων αξόνων είναι μεγαλύτερη από το 70% του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού. Μεγαλύτερη καθυστέρηση στην αγωγή από αυτήν είναι ασύμβατη με αξονική βλάβη και υποδεικνύει απομυελινωτική διεργασία.

Εκτός από το block αγωγιμότητας και την ελάττωση των ταχυτήτων αγωγής, η διαφορετική επιβράδυνση στους άξονες στα διαφορετικά στάδια απομυελίνωσης και επαναμυελίνωσης προκαλεί προοδευτικό αποσυγχρονισμό της ηλεκτρικής δέσμης και διασπορά στο χρόνο. Η διασπορά στο χρόνο αυξάνει την διάρκεια του ΣΔΕΜ και είναι συχνό παθολογικό εύρημα στις απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες.

## **Ε. ΗΛΕΚΤΡΟΜΥΟΓΡΑΦΗΜΑ ΜΕ ΒΕΛΟΝΗ**

### **Παθολογική αυτόματη δραστηριότητα**

Εκτός από το θόρυβο της τελικής κινητικής πλάκας και την δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της εισόδου της βελόνης που σχετίζεται με την κίνηση της βελόνης, δεν πρέπει να καταγράφεται ηλεκτρική

δραστηριότητα σε ένα μV σε χαλαρή κατάσταση. Ινιδισμοί και θετικά οξύαιχμα κύματα (ΘΟΚ) είναι παθολογικές αυτόματες δραστηριότητες που συμβαίνουν σε κάθε περίπτωση απονεύρωσης της μυϊκής ίνας. Τα ευρήματα αυτά είναι συχνά σε νευρογενείς διαταραχές ( νόσος του κινητικού νευρώνα, ριζοπάθειες, πλεξοπάθειες και νευροπάθειες) με αξονική εκφύλιση αλλά μπορεί να υπάρχουν σε μυοπάθειες, ιδίως φλεγμονώδεις μυοπάθειες και δυστροφίες. Για παράδειγμα, αν ο μυς υποστεί τμηματική νέκρωση, τμήματα της μυϊκής ίνας μπορεί να αποκοπούν από τον τελικό της άξονα οπότε λειτουργικώς απονευρώνεται και μπορεί να καταγραφούν ινιδισμοί. Οι ινιδισμοί αναγνωρίζονται ως αιχμές βραχείας διάρκειας (1-5 msec σε διάρκεια) με μία αρχική θετική απόκλιση, χαμηλό ύψος (10-100μV) και κανονικό ρυθμό πυροδότησης. Τα ΘΟΚ έχουν επίσης βραχεία θετική απόκλιση και κανονικό ρυθμό πυροδότησης αλλά έχουν αρνητική φάση μακράς διάρκειας.

Στις νευρογενείς βλάβες η εμφάνιση των ινιδισμών και των ΘΟΚ εξαρτάται από τον χρόνο της αξονικής βλάβης και το μήκος του προσβεβλημένου άξονα. Για παράδειγμα, ινιδικά δυναμικά καταγράφονται σε απονευρωμένο μύ μία έως τρεις εβδομάδες μετά την βλάβη (αξονότμηση ή νευρότμηση). Μετά την βλάβη ρίζας τα ινιδικά δυναμικά ξεκινούν σε 10-14 ημέρες στους παρασπονδυλικούς μύες αλλά μπορεί να μην ανιχνεύονται για δυο έως τρεις εβδομάδες στους εγγύς μύες των άκρων και για έξι εβδομάδες στους περιφερικούς μύες των άκρων. Παρόλο που ινιδισμοί και ΘΟΚ μπορεί να καταγράφονται για χρόνια ή δεκαετίες μετά την απονεύρωση (πχ πολυομυελίτιδα, εγγείρηση στην σπονδυλική στήλη), παρατεταμένα ινιδικά δυναμικά και ΘΟΚ συνήθως υποδηλώνουν συνεχιζόμενη απονεύρωση. Η παθολογική αυτόματη δραστηριότητα εξαφανίζεται μετά την επανανεύρωση και συσχετίζεται με αλλαγές στα δυναμικά των κινητικών μονάδων.

### **Δυναμικά ενέργειας κινητικών μονάδων**

Η κινητική μονάδα αποτελείται από ένα κινητικό νευρώνα, την περιφερική νευρική ίνα και τις μυϊκές ίνες που νευρώνει. Η ενεργοποίηση μιας κινητικής μονάδας είναι μία «όλα ή τίποτα» απάντηση, με όλες τις μυϊκές ίνες στην κινητική μονάδα να ενεργοποιούνται αυτομάτως υπό φυσιολογικές συνθήκες. Ο αριθμός των μυϊκών ινών σε μία κινητική μονάδα ποικίλλει σημαντικά, από 5-10 στους λαρυγγικούς μύες έως αρκετές εκατοντάδες στον γαστροκνήμιο μV. Η ηλεκτρική δραστηριότητα από όλες τις μυϊκές ίνες προστίθεται για να παραχθεί ένα δυναμικό ενέργειας κινητικής μονάδας (ΔΕΚΜ). Το μέγεθος του ΔΕΚΜ σχετίζεται με τη διάμετρο του κινητικού άξονα, την μυελίνωση και την ταχύτητα αγωγής της νευρικής ίνας, τον ουδό εκπόλωσης και το είδος των μυϊκών ινών που νευρώνονται. Για παράδειγμα, μικρές κινητικές



μονάδες σχετίζονται με τύπου 1 μυϊκές ίνες, έχουν μικρότερο ουδό εκπόλωσης και επιστρατεύονται νωρίς. Σταδιακά μεγαλύτερα δυναμικά και περισσότερα καταγράφονται αργότερα καθώς η σύσπαση του μυ αυξάνει. Επομένως τα περισσότερα δυναμικά που καταγράφονται στο συνηθισμένο ΗΜΓ ρουτίνας είναι μικρότερα ΔΕΚΜ.

Τα ΔΕΚΜ έχουν σημαντικά μορφολογικά χαρακτηριστικά τα οποία αναλύονται κατά την ηλεκτρομυογραφική εξέταση με βελόνη. Η διάρκεια του ΔΕΚΜ, οριζόμενη ως ο χρόνος από την αρχική απόκλιση στην τελική επιστροφή στη βασική γραμμή, αντανακλά τον αριθμό και τον συγχρονισμό πυροδότησης όλων των μυϊκών ινών στην κινητική μονάδα. Ο συγχρονισμός πυροδότησης καθορίζεται από την ποικιλομορφία του μήκους και της ταχύτητας αγωγής του τελικών τμημάτων του άξονα που νευρώνουν τις μυϊκές ίνες. Η διάρκεια του ΔΕΚΜ είναι φυσιολογικά μεταξύ 5 και 15 msec και ποικίλει με την ηλικία, την θερμοκρασία και τον μυ που εξετάζεται. Το ύψος του ΔΕΚΜ μετριέται από κορυφή σε κορυφή και εκτιμά μόνο εκείνες τις ίνες που βρίσκονται κοντά στην βελόνη. Είναι φυσιολογικά από 200μV έως 2 mV και μπορεί να αυξάνεται με το αυξημένο μέγεθος της μυϊκής ίνας, το συγχρονισμό πυροδότησης, και τον αριθμό των μυϊκών ινών στην κινητική μονάδα. Φάσεις είναι το τμήμα του ΔΕΚΜ που ξεκινά από και επιστρέφει στη βασική γραμμή, και υπολογίζεται μετρώντας τον αριθμό των διασταυρώσεων της κυματομορφής με την βασική μεμβράνη και προσθέτοντας την μονάδα. Η πολυφασία είναι ένα μέτρο εκτίμησης του συγχρονισμού της πυροδότησης των μυϊκών ινών, και τα ΔΕΚΜ δεν έχουν περισσότερες από τέσσερις φάσεις. Τα πολυφασικά ΔΕΚΜ δεν πρέπει να υπερβαίνουν το 10% των ΔΕΚΜ σε ένα μυ. Οι οδοντώσεις (στροφές) της κυματομορφής είναι αλλαγές στην κατεύθυνση του δυναμικού που δεν διασταυρώνονται με την βασική γραμμή και έχουν την ίδια σημασία όπως και η πολυφασία. Αυξημένος αριθμός οδοντώσεων σημαίνει ελαττωμένο συγχρονισμό πυροδότησης των μυϊκών ινών στην κινητική μονάδα.

Σε νευρογενείς διαταραχές με απώλεια νευραξόνων, η απονεύρωση που ακολουθείται από επανανεύρωση παράγει μορφολογικές αλλαγές του ΔΕΚΜ που εξαρτώνται από τον χρόνο. Αρχικά συμβαίνει επανανεύρωση καθώς ανώριμες τελικές απολήξεις από τους επιζώντες παράπλευρους άξονες επανανευρώνουν τις προηγουμένως απονευρωμένες μυϊκές ίνες. Αυτά τα παράπλευρα τμήματα των αξόνων είναι ασταθή, ποικίλουν σε μήκος και ταχύτητα αγωγής και παράγουν ασύγχρονη άθροιση ηλεκτρικής δραστηριότητας. Κατά συνέπεια προκύπτουν ΔΕΚΜ επανανεύρωσης που είναι παρατεταμένης διάρκειας (αυξημένος αριθμός μυϊκών ινών στην κινητική μονάδα που πυροδοτούν ασύγχρονα), με αυξημένο ύψος δυναμικού (αύξηση της πυκνότητας των μυϊκών ινών) και πολυφασικά ( ασύγχρονη πυροδότηση). Με την πάροδο του χρόνου

τα νέα τελικά τμήματα των αξόνων ωριμάζουν και αποκτούν μεγαλύτερο συγχρονισμό και ταχύτητα αγωγής. Αυτά τα «χρόνια» ΔΕΚΜ είναι λιγότερο πολυφασικά αλλά παραμένουν με αυξημένο ύψος και παρατεταμένη διάρκεια.

Στις μυοπαθητικές διαταραχές συμβαίνει τυχαία βλάβη σε μυϊκές ίνες από κινητικές μονάδες σε όλο τον μυ, αλλά ο πραγματικός αριθμός των κινητικών μονάδων παραμένει αμετάβλητος. Η κινητική μονάδα γίνεται μικρότερη σε μέγεθος και η πυροδότηση ασύγχρονη. Επομένως, τα ΔΕΚΜ στις μυοπάθειες χαρακτηρίζονται από μικρή διάρκεια, μικρότερο ύψος δυναμικού και πολυφασική κυματομορφή.

Σε αντίθεση με διαταραχές του περιφερικού νευρικού συστήματος, η διαμόρφωση των ΔΕΚΜ είναι φυσιολογική σε ασθενείς με αδυναμία λόγω διαταραχών του ανώτερου κινητικού νευρώνα.

## **2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΩΝ**

Ο αθροιστικός επιπολασμός όλων των ειδών περιφερικών νευροπαθειών είναι περίπου 2400 ανά 100000 (2.4%) στην Μεγάλη Βρετανία, όπου υπάρχει επιδημιολογική καταγραφή, αλλά σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών, ο επιπολασμός αυξάνει σε περίπου 8000 ανά 100000 (8%) (3). Καθώς οι εκτιμήσεις αυτές δεν περιλαμβάνουν τις τραυματικές βλάβες των περιφερικών νεύρων το συνολικό φορτίο της περιφερικής νευροπάθειας στην κοινωνία είναι ακόμα μεγαλύτερο. Στον αναπτυγμένο κόσμο, η συχνότερη αιτία περιφερικής νευροπάθειας είναι ο σακχαρώδης διαβήτης. Καθόσον ο επιπολασμός του διαγνωσμένου σακχαρώδους διαβήτη έχει αυξηθεί στο γενικό πληθυσμό στις ΗΠΑ, και ο επιπολασμός της διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας αναμένεται επίσης να αυξηθεί (4). Αν και ασυνήθης στις ΗΠΑ και την Ευρώπη, η λεπρώδης νευρίτιδα είναι ακόμα πολύ συχνή στην νοτιοανατολική Ασία, την Ινδία, την Αφρική, και την Κεντρική και Νότια Αμερική (3, 5). Σε παγκόσμια κλίμακα, η λέπρα συνεχίζει να είναι μια σημαντική αιτία νευροπάθειας. Άλλα συχνά συστηματικά αίτια περιφερικής νευροπάθειας περιλαμβάνουν μια σειρά μεταβολικών διαταραχών, λοιμωδών παραγόντων, αγγειίτιδες, τοξικούς παράγοντες και φάρμακα. Οι νευροπάθειες με διαταραχή ανοσολογικών μηχανισμών και οι κληρονομούμενες πολυνευροπάθειες συνιστούν σημαντικό ποσοστό των νευροπαθειών.

### **3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΩΝ**

Οι κλινικές εκδηλώσεις των περιφερικών νευροπαθειών ποικίλουν σημαντικά. Τα συμπτώματα με τα οποία παρουσιάζονται περιλαμβάνουν ποικίλους συνδυασμούς διαταραγμένης αισθητικότητας, άλγους, μυϊκής αδυναμίας, ή ατροφίας και συμπτωμάτων από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η ακριβής διάγνωση εξαρτάται από την δεξιοτεχνία με την οποία μπορούν να συνυφανθούν κλινικά συμπτώματα, σημεία και ευρήματα από την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (6). Σύμφωνα με την προσέγγιση αυτή, οι ασθενείς των οποίων το ιστορικό και η κλινική εξέταση υποδηλώνει την ύπαρξη περιφερικής νευροπάθειας, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο. Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη αποτελεί ευαίσθητη, ειδική και έγκυρη μέθοδο για την εκτίμηση της παρουσίας περιφερικής νευροπάθειας. Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, που περιλαμβάνει μελέτες νευρικής αγωγιμότητας και ηλεκτρομυογράφημα με βελόνη, θεωρείται προέκταση της νευρολογικής εξέτασης.

Αν και μερικοί ερευνητές συστήνουν διερεύνηση των συχνών αιτίων της περιφερικής νευροπάθειας πριν την διενέργεια του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου, τα επιστημονικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη θέση αυτή (6). Στην εκτίμηση των περιφερικών πολυνευροπαθειών οι περισσότερο σημαντικές λεπτομέρειες που χρειάζεται να προσδιοριστούν είναι η κατανομή, ο τύπος- καθυπεροχών απομυελινωτικά ή αξονικά χαρακτηριστικά- η διάρκεια, και η πορεία της νευροπάθειας. Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη συνεισφέρει στην διαπίστωση αν η κατανομή είναι συμβατή με μονονευροπάθεια, πολλαπλή μονονευροπάθεια, βλάβη του πλέγματος ή των πλεγμάτων, ή πολυνευροπάθεια. Είναι επίσης απαραίτητη στον προσδιορισμό αν η κύρια παθοφυσιολογική διεργασία είναι απομυελινωτικού ή αξονικού τύπου. Συνεκτιμώμενα, το ιστορικό, η κλινική εξέταση και οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες παρέχουν μια ακριβή εκτίμηση του είδους της νευροπάθειας και των πιθανών αιτίων και κατ'επέκταση στη διατύπωση θεραπευτικών επιλόγων. Η ταξινόμηση της νευροπάθειας στις υποκατηγορίες της μονονευροπάθειας, πολλαπλής μονονευροπάθειας, ή της πολυνευροπάθειας είναι απαραίτητη για την κατάληξη στη σωστή διάγνωση.

Η παραπέρα ταξινόμηση των πολυνευροπαθειών σε οξείες και σε χρόνιες μορφές είναι πολύ χρήσιμη για την εξειδίκευση της διάγνωσης και της θεραπείας.

#### **ΟΞΕΙΑ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Η οξεία συμμετρική πολυνευροπάθεια που παρουσιάζεται ως ταχέως εξελισσόμενη παράλυση με εξάλλειψη τενόντιων αντανακλαστικών και αισθητική προσβολή που ποικίλλει είναι συνήθως μία από τις παραλλαγές του συνδρόμου Guillain –Barre. Η αναγνώριση της οντότητας αυτής είναι σημαντική διότι η ασθένεια μπορεί να προχωρήσει ταχέως σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Το σύνδρομο Guillain –Barre είναι μία από τις λίγες νευροπάθειες που απαιτούν άμεση διάγνωση και θεραπεία. Τα πρώτα συμπτώματα όπως οι παραισθησίες στα περιφερικά τμήματα των άκρων και της μυϊκής αδυναμίας των άκρων, συχνά είναι ήπια, με αποτέλεσμα μερικές φορές να τίθεται η διάγνωση της σωματομετατρεπτικής διαταραχής και ο ασθενής να καθησυχάζεται. Η μυϊκή αδυναμία στο σύνδρομο Guillain –Barre μπορεί να επιδεινωθεί ταχέως και να περιλάβει κρανιακούς μύες (ιδίως μύες του προσώπου και προμηκικούς μύες) καθώς και αναπνευστικούς μύες. Το ένα τέταρτο έως το ένα τρίτο των ασθενών με το σύνδρομο Guillain –Barre χρειάζονται αναπνευστική υποστήριξη. Με την προοπτική αυτής της πιθανής επιδείνωσης οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο και παρακολούθηση (monitoring) της αναπνευστικής λειτουργίας. Περίπου οι μισοί ασθενείς με το σύνδρομο αυτό έχουν ιστορικό λοίμωξης του αναπνευστικού ή του γαστρεντερικού στις 2-3 εβδομάδες πριν την έναρξη της νευροπάθειας.

Το σύνδρομο Guillain –Barre αντιπροσωπεύει μια σειρά αυτοάνοσων φλεγμονωδών πολυριζονευροπαθειών. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι απομυελινωτικές, αλλά σε μερικές μορφές η μεγαλύτερη βλάβη αφορά στους άξονες με λίγα στοιχεία πρωτοπαθούς απομυελίνωσης. Η θεραπεία είτε με ενδοφλεβίως χορηγούμενες ανοσοσφαιρίνες ή πλασμαφαίρεση ενδείκνυται για όλους τους υποτύπους του συνδρόμου Guillain –Barre καθώς και οι δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις ελαχιστοποιούν την επιδείνωση, επιταχύνουν την ανάρρωση, και ελαττώνουν την μακροπρόθεσμη αναπηρία (7-11). Και οι δύο θεραπείες συστήνονται για ασθενείς που δεν είναι περιπατητικοί ή χρειάζονται βοήθημα για να περπατήσουν εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη των νευροπαθητικών συμπτωμάτων (11). Οι ενδοφλεβίως χορηγούμενες ανοσοσφαιρίνες συνήθως προτιμούνται διότι είναι περισσότερο διαθέσιμη θεραπεία και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την πλασμαφαίρεση (8,10,11). Όσο συντομότερα γίνει η έναρξη της θεραπείας τόσο καλύτερη αναμένεται να είναι η έκβαση (11).

Άλλες λιγότερο συχνές αιτίες οξείας συμμετρικής ή ασύμμετρης νευροπαθητικής αδυναμίας περιλαμβάνουν την πορφυρία, την διφθερίτιδα, την παράλυση από κρότωνα, την αγγείτιδα, συγκεκριμένα φάρμακα, την παρανεοπλασματική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια των οξέως και σοβαρώς πασχόντων σε μονάδες εντατικής θεραπείας, και την πολιομυελίτιδα. Οι περισσότερες από αυτές τις ασθένειες

διακρίνονται εύκολα από το σύνδρομο Guillain –Barre. Η λοίμωξη από τον ιό West Nile μπορεί να προκαλέσει νόσο που μοιάζει με πολιομυελίτιδα με παράλυση χωρίς αντανεκλαστικά, αλλά σε αντίθεση με το σύνδρομο Guillain –Barre, προκαλεί μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα. Άλλα διακριτά χαρακτηριστικά της πολιομυελίτιδας από τον ιό West Nile είναι η πλειοκυττάρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και ηλεκτροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά συμβατά με βλάβη των προσθίων κεράτων (12-15). Η επιβεβαίωση της λοίμωξης είναι δυνατή με εξέταση του τίτλου αντισωμάτων για τον ιό West Nile στο αίμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (12-15).

## ΧΡΟΝΙΑ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η χρόνια συμμετρική πολυνευροπάθεια είναι ο πιο συχνός τύπος πολυνευροπάθειας και συχνά εξελίσσεται εντός μηνών ή ετών. Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλουν, αλλά οι περισσότερες περιπτώσεις συνάδουν με τη γενική περιγραφή της πολυνευροπάθειας. Οι περισσότερες χρόνιες πολυνευροπάθειες μπορούν να ταξινομηθούν σε λίγες μόνο διαγνωστικές κατηγορίες στη βάση ενός πλήρους ιστορικού, νευρολογικής εξέτασης και ηλεκτροδιαγνωστικών μελετών. Τα χαρακτηριστικά που χρειάζεται να προσδιοριστούν είναι ο ρυθμός εξέλιξης και ο τύπος (σταδιακά προϊούσα ή υποτροπιάζουσα), η σχετική προσβολή των κινητικών και αισθητικών ινών (καθ υπεροχήν κινητική, αισθητική ή μεικτή), η σχετική προσβολή των μεγάλων ή μικρών αισθητικών ινών( καθυπεροχήν μεγάλων ινών ή μικρών ινών ή μεικτή), και τα ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα ( κυρίως απομυελινωτικού, κυρίως αξονικού, ή μεικτού τύπου). Με την ταξινόμηση αυτή απλοποιείται η διάγνωση και περιορίζει τις πιθανές αιτίες σε σημαντικό βαθμό. Για παράδειγμα μία χρόνια, σταθερώς προϊούσα περιφερική συμμετρική αισθητική-κινητική πολυνευροπάθεια με καθυπεροχήν αξονικά χαρακτηριστικά οφείλεται το πιθανότερο σε συστηματικές ή ενδοκρινικές νόσους, μεταβολικές διαταραχές, φάρμακα ή τοξίνες. Μία χρόνια από έτη, κυρίως κινητική περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια με ομοιόμορφα απομυελινωτικά χαρακτηριστικά είναι πιθανότατα μία κληρονομούμενη πολυνευροπάθεια (πχ νόσος Charcot-Marie-Tooth τύπος 1). Οι επίκτητες απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (πχ CIDP), ή οι σχετιζόμενες με παραπρωτεϊναιμία, που μπορεί να μιμούνται τις κληρονομικές απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες, μπορούν να αποκλειστούν με ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες και ηλεκτροφόρηση με ανοσοκαθήλωση (immunofixation) πρωτεΐνης ορού και ούρων.

Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό στην κατηγοριοποίηση των νευροπαθειών είναι ο προσδιορισμός αν η νευροπάθεια είναι κυρίως

απομυελινωτική ή κυρίως αξονική. Ο μόνος πρακτικός τρόπος για να γίνει η διάκριση αυτή είναι με ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο. Η διάκριση αυτή είναι ένα καθοριστικό σημείο για την εκτίμηση της πολυνευροπάθειας διότι κάθε υπότυπος (απομυελινωτικός ή αξονικός) έχει διαφορετικές αιτίες, θεραπευτικές προσεγγίσεις, και πρόγνωση. Οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες επίσης παρέχουν πληροφορίες για τα διαφορετικά είδη απομυελίνωσης (ομοιόμορφη ή πολυεστιακή) και τον τύπο προσβολής των νεύρων. Επειδή οι δύο αυτοί υπότυποι πολυνευροπάθειας (απομυελινωτικός ή αξονικός) είναι σαφώς διακριτοί θα περιγραφούν χωριστά.

#### **4. ΧΡΟΝΙΕΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ**

Αυτή η κατηγορία προσδιορίζεται ευκολότερα διότι οι αιτίες είναι περιορισμένες. Οι απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες είναι είτε κληρονομικές είτε επίκτητες. Τα ηλεκτροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά βοηθούν στη διάκριση αυτή διότι η ομοιόμορφη συμμετρική ελάττωση της αγωγιμότητας των νεύρων συνήθως καταδεικνύει μια γενετικώς προσδιοριζόμενη νευροπάθεια, ενώ πολυεστιακή ελάττωση και διακοπή (block) αγωγιμότητας είναι ενδεικτικά των επίκτητων απομυελινωτικών νευροπαθειών.

Οι περισσότερες γενετικώς προσδιοριζόμενες απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες είναι παραλλαγές της νόσου των Charcot-Marie-Tooth και περίπου 70-80% των ασθενών αυτών έχουν ένα διπλασιασμό στο γονίδιο PMP22 (16). Ο κλινικός φαινότυπος της νόσου των Charcot-Marie-Tooth ποικίλει εξαιρετικά, από την κλασική εικόνα με την κοιλοποδία και τα ατροφικά κάτω άκρα μέχρι ελάχιστα νευρολογικά ελλείμματα (16). Καθώς διαφορετικές γενετικές μεταλλάξεις μπορεί να προκαλούν παρόμοιο φαινότυπο, ο μόνος τρόπος για να ταξινομηθούν με ακρίβεια αυτή η ομάδα νευροπαθειών είναι με γενετικό έλεγχο, που είναι τώρα ευρέως διαθέσιμος. Διαφορετικοί φαινότυποι μπορεί επίσης να προκύψουν από τον ίδιο γονότυπο.

Οι επίκτητες απομυελινωτικές νευροπάθειες αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή ομάδα κυρίως ανοσολογικώς διαμεσολαβούμενων νευροπαθειών. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος μπορεί περαιτέρω να βοηθήσει στην κατηγοριοποίηση προσδιορίζοντας το είδος της απομυελίνωσης και το φάσμα της συμμετοχής των νευρικών ινών. Η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια (CIDP) είναι ο πιο συχνός τύπος επίκτητης απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας. Υπολογίζεται ότι προσβάλλει περίπου 2 στους 100000 ανθρώπους/έτος. Η φυσική πορεία της CIDP είναι είτε υποτροπιάζουσα είτε σταδιακά επιδεινούμενη. Η νευροπάθεια είναι συνήθως κυρίως κινητική, προσβάλλοντας τόσο κεντρικούς όσο και περιφερικούς μύες, αλλά μπορεί μερικές φορές να παρουσιάζεται με κυρίως αισθητικά συμπτώματα (17-21). Στην CIDP η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι χρήσιμη στην επιβεβαίωση της διάγνωσης διότι η πρωτεΐνη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι σχεδόν πάντοτε αυξημένη. Μια σχετιζόμενη νόσος που ονομάζεται πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια χαρακτηρίζεται από μερική διακοπή (block) αγωγιμότητας που περιορίζεται στους κινητικούς άξονες. Η πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια συνήθως παρουσιάζεται με αδυναμία και ατροφία των μυών στα αντιβράχια και τα χέρια, και κλινικά, μπορεί να γίνει σύγχυση με αρχική φάση νόσου του κινητικού νευρώνα. Τόσο η CIDP όσο και η πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια ανταποκρίνονται σε



ανοσοτροποποιητική θεραπεία, αν και η θεραπεία είναι διαφορετική για τις δύο αυτές διαταραχές. Ειδικότερα, και οι δύο ανταποκρίνονται σε θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενες ανοσοσφαιρίνες, και με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως η κυκλοφωσφαμίδη, αλλά μόνο η CIDP ανταποκρίνεται σε θεραπεία με στεροειδή και πλασμαφαίρεση (19,22). Στην πραγματικότητα, μερικοί ασθενείς με πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια επιδεινώθηκαν μετά την χορήγηση στεροειδών και η χρήση τους δεν συστήνεται για τους ασθενείς αυτούς.

Περίπου 10% των ασθενών με επίκτητη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια έχουν μία παραπρωτεΐνη στον ορό, συνήθως IgM. Περίπου οι μισοί έχουν αντισώματα έναντι στην MAG (Myelin Associated Glycoprotein-γλυκοπρωτεΐνη που σχετίζεται με την μυελίνη), και ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος αναδεικνύει ελάττωση της αγωγιμότητας στα περιφερικότερα τμήματα των νεύρων με δυσανάλογη παράταση των περιφερικών λανθανόντων χρόνων (23). Οι περισσότεροι ασθενείς με πολυνευροπάθεια σχετιζόμενη με παραπρωτεΐναιμία παρουσιάζουν κλινικά βραδέως εξελισσόμενες περιφερικές συμμετρικές αισθητικές διαταραχές στα πόδια. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με παραπρωτεΐνη στον ορό έχουν μονοκλωνική γαμμοπάθεια αγνώστου σημασίας ( Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance-MGUS), όλοι χρειάζονται εκτίμηση και τακτικούς επανελέγχους για πλασματοκύττωμα, αμυλοείδωση, ή κακοήθεια του λεμφοδικτυωτού συστήματος.

## **5. ΧΡΟΝΙΑ ΑΞΟΝΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Είναι το συχνότερο είδος πολυνευροπάθειας και έχει πολλά πιθανά αίτια. Η συχνότερη αιτία είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, που έχει κυρίαρχη θέση στη διαφορική διάγνωση. Πάντως πλήθος συστηματικών νοσημάτων και μεταβολικών διαταραχών όπως οι διατροφικές ανεπάρκειες, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, και κακοήθειες, καθώς και εξωγενείς τοξικές επιδράσεις από φάρμακα, κατάχρηση αλκοόλ, ή χημικούς παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν αυτό το είδος πολυνευροπάθειας. Μερικές παραλλαγές κληρονομικής πολυνευροπάθειας, ιδίως οι αξονικές μορφές της νόσου Charcot-Marie-Tooth (CMT2), μπορεί να εμφανιστούν με το είδος αυτό της πολυνευροπάθειας (16). Ο τυπικός φαινότυπος με κοιλοποδία και γαμψοδακτυλία σε συνδυασμό με θετικό οικογενειακό ιστορικό είναι εξαιρετικά σημαντικά στην διατύπωση της διάγνωσης της κληρονομικής πολυνευροπάθειας. Δυστυχώς τα χαρακτηριστικά αυτά δεν είναι πάντοτε προφανή. Καθώς σημαντικό ποσοστό από αυτούς τους ασθενείς εμφανίζουν de novo μεταλλάξεις, και μπορεί να μην εμφανιστούν στον ιατρό παρά αργότερα κατά την διάρκεια της ζωής τους, απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας για τη διάγνωση κληρονομικής νευροπάθειας. Μόνο για λίγες από τις πολλαπλές μεταλλάξεις που μπορεί να προκαλέσουν το είδος αυτό της χρόνιας περιφερικής νευροπάθειας υπάρχουν μοριακές γενετικές δοκιμασίες ελέγχου.

Ακόμη και μετά από ενδελεχή εξέταση μιας χρόνιας πολυνευροπάθειας, δεν ανευρίσκεται αιτία στο 20-25% των ασθενών. Οι περισσότερες χρόνιες ιδιοπαθείς πολυνευροπάθειες είναι ήπιες καθ' υπερβολή αισθητικές περιφερικές συμμετρικές πολυνευροπάθειες που προσβάλλουν μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς. Ένα υποσύνολο ασθενών έχουν μια πολυνευροπάθεια κυρίως των μικρών ινών με πόνο και δυσαισθησίες στα πόδια (burning feet syndrome) συνοδευόμενα από πτωχή σημειολογία και φυσιολογικές μελέτες αγωγιμότητας των νεύρων. Απόδειξη της διάγνωσης μπορεί να γίνει με την επίδειξη ελάττωσης της πυκνότητας των αμύελλων ινών σε βιοψίες δέρματος αλλά η τεχνική δεν είναι ευρέως διαθέσιμη (24-27). Μερικοί από τους ασθενείς έχουν διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη (προδιαβήτη) που αναδεικνύεται με δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη από το στόμα (28-31). Ευτυχώς, οι περισσότερες ιδιοπαθείς περιφερικές συμμετρικές πολυνευροπάθειες εξελίσσονται αργά και σπανίως καταλήγουν σε σοβαρή φυσική ανικανότητα. Για πολλούς από αυτούς τους ασθενείς η αντιμετώπιση των δυσάρεστων αισθητικών τους συμπτωμάτων, ειδικά του πόνου και των δυσαισθησιών είναι το κύριο ζήτημα (32).

## **6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΝΕΧΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΣ ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΗΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗΣ**

### **A. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΝΕΥΡΙΤΙΔΑ (ΠΑΝ)**

Από κλινική, ηλεκτροφυσιολογική και ανοσολογική άποψη, η ΠΑΝ μοιάζει με το σύνδρομο Guillain Barre στον άνθρωπο και ως τέτοια έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως μοντέλο για την μελέτη των μηχανισμών της νόσου στην φλεγμονώδη απομυελίνωση του ΠΝΣ. Η ΠΑΝ είναι μια οξεία φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια που μπορεί να προκληθεί σε αρουραίους, ποντίκια, κουνέλια και πιθήκους με ενεργητική ανοσοποίηση με ομογενοποίηση ολικού περιφερικού νεύρου, μυελίνη και τις πρωτεΐνες της μυελίνης P0 και P2 ή πεπτίδια τους (33,34). Και άλλα αυτοαντιγόνα έχουν ταυτοποιηθεί όπως η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (Myelin Basic Protein, MBP) (35), η PMP22 (peripheral myelin protein-22) (36), η MAG (myelin associated glycoprotein) (37), και θεωρητικώς είναι δυνατό ότι μια ποικιλία και άλλων αντιγόνων μπορεί να αποτελέσουν στόχους προσβολής του ανοσοποιητικού. Η αποτελεσματικότητα της ανοσοποίησης μπορεί να αυξηθεί αν προστεθεί σερεβροσίδιο (cerebroside), αλλά όχι γαγγλιοσίδια, στο μέσο ενοφθαλμισμού, αν και τα δύο είναι δυνητικά αντιγόνα του περιφερικού νευρικού συστήματος. Η ΠΑΝ μπορεί να προκληθεί επίσης από μεταφορά CD4+ T κυτταρικών σειρών ειδικών για P2 πρωτεΐνη ή P2 πεπτίδιο, P0 πρωτεΐνη ή P0 πεπτίδιο (38,39).

Εκτός των κλασσικών προτύπων της πειραματικής αυτής νόσου, η ΠΑΝ μπορεί να προκληθεί από μη νευρικά αντιγόνα. Η ένεση CD4+ T λεμφοκυττάρων που αντιδρούν στο μη νευρικό αντιγόνο ovalbumin προκάλεσε φλεγμονώδη διηθήματα από μονοπύρρηνα στο κνημιαίο νεύρο στελεχών αρουραίων Lewis στους οποίους είχε γίνει προηγουμένως ενδονευρική ένεση ovalbumin (40,41). Κλινικώς και μορφολογικώς τα ζώα αυτά έμοιαζαν με εκείνα με ΠΑΝ από P2. Η παρατήρηση ότι ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα χωρίς νευρική εξειδίκευση προάγουν την διάσπαση του αιματονευρικού φραγμού και παράγουν κλινικά συμπτώματα όμοια με το ανθρώπινο σύνδρομο Guillain Barre υπογραμμίζει την παθογενετική συσχέτιση της θεωρίας του μοριακού μιμητισμού.

Τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ΠΑΝ είναι η διήθηση του περιφερικού νευρικού συστήματος από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, που συνεπάγεται πολυεστιακή απομυελίνωση αξόνων κυρίως γύρω από φλεβίδια. Τα μακροφάγα ενεργώς απογυμνώνουν στιβάδες μυελίνης από άξονες, προκαλούν κυστική διάσπαση του περιβλήματος της μυελίνης και φαγοκυτταρώνουν τόσο την ανέπαφη όσο και την κατεστραμμένη μυελίνη όπως φαίνεται με την ηλεκτρονική μικροσκοπία (42).

**Κυτταρική άνοση απάντηση.** Τα ενδονευρικά μακροφάγα, τα περικύτταρα, και κύτταρα Schwann αποτελούν κομμάτι του τοπικού ανοσολογικού περιβάλλοντος στο φυσιολογικό νεύρο. Όλα είναι κύτταρα που παρουσιάζουν το αντιγόνο και εκφράζουν μόρια τάξης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, και τα συνδιεγερτικά μόρια B7 και ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) ανάλογα με την νόσο. Τα μακροφάγα αντιπροσωπεύουν τον κυρίαρχο κυτταρικό πληθυσμό στο νοσούν ΠΝΣ και μπορεί να εντοπίζονται στις νωτιαίες ρίζες όπως και σε πιο περιφερικά τμήματα των νεύρων. Παίζουν ρόλο κλειδί ως κύτταρα που παρουσιάζουν το αντιγόνο και δρουν ως εκτελεστές καταστρέφοντας μυελίνη (43,44). Δεν είναι σαφές αν η απομυελίνωση είναι αποτέλεσμα άμεσης διάσπασης του περιβλήματος της μυελίνης ή είναι συνέπεια της άμεσης βλάβης στα κύτταρα του Schwann (45). Η βασική ανάγκη για μακροφάγα στην παθογένεια της νόσου- τόσο στην φάση της επαγωγής όσο και στη φάση της εκτέλεσης – δείχθηκε με πειράματα αποστέρησης. Η εξάλειψη των μακροφάγων απέτρεψε όλα τα κλινικά, ηλεκτροφυσιολογικά και ιστολογικά σημεία της ΠΑΝ (46,47).

Τα Τ-λεμφοκύτταρα είναι ο άλλος σημαντικός κυτταρικός πληθυσμός στην παθογένεια της ανοσο-μεσολαβούμενης απομυελίνωσης στο ΠΝΣ. Ο σημαντικός ρόλος τους στην έναρξη της νόσου αποδείχθηκε με επαγωγή της ΠΑΝ σε ανέπαφους ανοσολογικώς αρουραίους με κύτταρα από λεμφαδένες που προήλθαν από ζώα που ανοσοποιήθηκαν ενεργητικά με μυελίνη ή την P2 (48,49), προκαλώντας την λεγόμενη ΠΑΝ από μεταφορά (adoptive transfer). Επίσης, είναι δυνατή η μεταφορά νόσου με CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα ειδικά αντιδρώντα στην βόεια P0 (50). Η δυνατότητα να προκληθεί μια κυτταρικός μεσολαβούμενη απάντηση στην P2 διέφερε μεταξύ των αρουραίων Lewis που διαθέτουν Th1 κύτταρα σε σχέση με αρουραίους Sprague-Dawley και Brown Norway που διαθέτουν Th2 κύτταρα. Αν και η ευπάθεια των αρουραίων Brown Norway για την ΠΑΝ είναι πολύ χαμηλή, κυτταρικές σειρές Τ-λεμφοκυττάρων ειδικά αντιδρώσες με την βόειο P2 μπόρεσαν να απομονωθούν από αυτούς τους αρουραίους και μετά την μεταφορά τους σε αρουραίους της ίδιας γενεάς μπόρεσαν να προκαλέσουν ΠΑΝ (51). Η ειδικότητα του επιτόπου των Τ-λεμφοκυττάρων που προκαλούν νευρίτιδα έχει προσδιοριστεί με μεγάλη λεπτομέρεια και βρέθηκε ότι αφορά τις ακολουθίες αμινοξέων 61-70 της P2 και 180-199 της P0. Ο σημαντικός ρόλος των Τ-λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της νόσου υποστηρίζεται επιπλέον από την παρατήρηση ότι η ΠΑΝ δεν προκαλείται σε αρουραίους που στερούνται Τ-λεμφοκύτταρα (52) ή σε ζώα στα οποία έχουν δοθεί αντισώματα έναντι του υποδοχέα αβ των Τ-λεμφοκυττάρων (53). Η ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής των Τ-λεμφοκυττάρων

εξαρτάται από την παρουσία πρωτεϊνών μυελίνης στα στρωματικά κύτταρα του θύμου, όπως έχειδειχθεί για την Ρ0 (54).

Σημαντική στην παθογένεια της φλεγμονώδους απομυελίνωσης είναι η πρόωμη διεϊσδυση λευκοκυττάρων στο ΠΝΣ. Τα κυκλοφορούντα αυτοαντιδρώντα Τ-κύτταρα χρειάζεται να ενεργοποιηθούν στην περιφέρεια για να διασχίσουν τον αιματονευρικό φραγμό και να προκαλέσουν τοπική άνοση-φλεγμονώδη αντίδραση. Η πρόσδεση και η διαμεταφορά εξαρτάται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση μορίων προσκολλητικότητας, χυμοκινών, και μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (55-57). Η διάσπαση του αιματονευρικού φραγμού είναι ένα από τα πλέον πρόωμα μορφολογικώς διαπιστώσιμα γεγονότα στην ανάπτυξη της βλάβης στην ΠΑΝ. Τα ειδικά για τα νευρικά αντιγόνα Τ-λεμφοκύτταρα που προέρχονται από το αίμα, έχοντας φθάσει στο ΠΝΣ, επανενεργοποιούνται τοπικά καθώς ενέχονται στην τριμοριακή αλληλεπίδραση με τα μακροφάγα. Πολλαπλασιάζονται κλωνικώς και απελευθερώνουν κυτταροκίνες που ρυθμίζουν την επακόλουθη ανοσολογική αντίδραση. Η ιντερφερόνη  $\gamma$  και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου  $\alpha$  ( tumor necrosis factor- $\alpha$  , TNF- $\alpha$ ) φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικές κυτταροκίνες. Και οι δύο έχουν πολλαπλές προφλεγμονώδεις δράσεις και μεσολαβούν βλάβη της μυελίνης μέσω δραστηριοποίησης μακροφάγων για την ενίσχυση της φαγοκυττάρωσης και την απελευθέρωση βλαπτικών μορίων όπως ενεργές ρίζες οξυγόνου και μεταβολίτες οξειδίων αζώτου, συμπληρώματος και πρωτεασών.

**Χυμική άνοση απάντηση.** Ο ρόλος των αντισωμάτων είχε τεκμηριωθεί σαφώς στην ΠΑΝ σε κουνέλια και προκλήθηκε από ανοσοποίηση με GM1 γαγγλιοσίδια (58). Τα αντισώματα μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν βλάβη στην μυελίνη με τρεις μηχανισμούς: 1) με σύνδεση στον υποδοχέα Fc των μακροφάγων μπορούν να τα κατευθύνουν στις δυνητικές (αυτο-)αντιγονικές δομές και να προκαλέσουν την εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα, 2) με την οψωνοποίηση δομών στόχων, μπορούν να προάγουν την εσωτερικοποίηση τους από τα μακροφάγα, 3) με τη σύνδεση τους με τους αντιγονικούς επίτοπους, μπορούν να ενεργοποιήσουν την κλασσική οδό του συμπληρώματος και τον ακόλουθο σχηματισμό του τελικού συμπλέγματος του συμπληρώματος (C5b-9). Αυτό συνεπάγεται το σχηματισμό πόρων επιτρέποντας είσοδο στα ιόντα ασβεστίου, που ενεργοποιούν ενδογενείς πρωτεάσες της μυελίνης που αποδομούν το περίβλημα της μυελίνης. Ο σημαντικός ρόλος του συμπληρώματος στην παθογένεια της φλεγμονώδους απομυελίνωσης υπογραμμίζεται από την παρατήρηση ότι η στέρηση του από ζώα με τον παράγοντα του δηλητηρίου της κόμπρας ή απενεργοποίηση του από τον διαλυτό υποδοχέα συμπληρώματος CR1 καταστέλλει μερικώς την ΠΑΝ. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι

το συμπλήρωμα μπορεί να είναι σημαντικό στην προσέλκυση μακροφάγων στο ενδοεύριο, στην οψωνοποίηση της μυελίνης για φαγοκυττάρωση, στην ενίσχυση των φλεγμονωδών αντιδράσεων, και την αποδόμηση του περιβλήματος της μυελίνης. Εκτός από τη μεσολάβηση δομικής βλάβης, τα αντισώματα μπορεί να διαταράξουν την μετάδοση του δυναμικού ενέργειας, και την νευρομυική σύναψη όταν προσδεθούν στους ή κοντά στους κόμβους του Ranvier ή στις τελικές κινητικές απολήξεις (59).

Τα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα T-λεμφοκύτταρα που αντιδρούν έναντι της μυελίνης και τα αντισώματα δρουν συνεργικά στην πρόκληση της βλάβης της μυελίνης.

## **B. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΩΝ ΜΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ**

Μεγάλος αριθμός δεδομένων υποστηρίζουν την άποψη ότι η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια και οι πολυνευροπάθειες που σχετίζονται με IgG, IgM και IgA παραπρωτεϊναιμία (που αναφέρονται και ως μονοκλωνικές γαμμοπάθειες αγνώστου σημασίας) έχουν ανοσολογική βάση. Μερικά από τα κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά των IgA και IgG μονοκλωνικών γαμμοπαθειών είναι όμοια με εκείνα της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας χωρίς μονοκλωνική γαμμοπάθεια, σε αντίθεση με την IgM παραπρωτεϊνική πολυνευροπάθεια που έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Πολλές IgM παραπρωτεϊνες αντιδρούν με νευρικά γλυκολιπιδικά αντιγόνα ενώ οι αντιγονικές ειδικότητες των παραπρωτεϊνών IgG και IgA σε μεγάλο βαθμό παραμένουν άγνωστες και δεν φαίνεται να οφείλονται σε αυτοάνοση αντίδραση σε γλυκολιπίδια που έχει ελεγχθεί επισταμένως (60).

### **I. ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΙΝΑΙΜΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ANTI-MAG ANΤΙΣΩΜΑΤΑ**

Οι πρώτες IgM παραπρωτεϊνες για τις οποίες προσδιορίστηκε για πρώτη φορά η αντιγονική ειδικότητα βρέθηκε ότι αντιδρούν με επιτόπους από υδατάνθρακες που βρίσκονται σε ποικιλία γλυκοπρωτεϊνών των περιφερικών νεύρων και σε γλυκολιπίδια που φέρουν τον επίτοπο HNK-1. Χρησιμοποιώντας παραπρωτεϊνες από ασθενείς με πολυνευροπάθειες, ο Braun και συν. (1982), βρήκαν δραστικότητα έναντι της MAG (61). Η δραστικότητα έναντι της MAG αφορά στο 50% των IgM παραπρωτεϊνών που σχετίζονται με αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια (62,63). Η παρουσία του δραστικού αυτού επίτοπου στη MAG οδήγησε στην ανακάλυψη δύο όξινων γλυκολιπιδίων των περιφερικών νεύρων, του SGPG (sulfated glucuronyl paragloboside) και SGLPG (sulfated glucuronyl lactosaminyl paragloboside) (64,65) που περιέχουν τον ίδιο αντιγονικό επίτοπο που βρίσκεται στην τελική χημική ομάδα 3-θειϊκό-γλυκουρονικό οξύ. Μερικά anti-MAG αντισώματα μπορεί να αντιδρούν με διασταυρούμενη αντίδραση και με σουλφατίδιο. Πάντως σημαντικός αριθμός κλινικών δεδομένων υποστηρίζει ότι αντισώματα έναντι του σουλφατιδίου μπορεί να σχετίζονται με καθ' υπεροχήν αισθητικές νευροπάθειες από μόνα τους. (66). Επιπλέον, μερικές anti-MAG παραπρωτεϊνες αντιδρούν επίσης με το μόριο NCAM (Neural Cell

Adhesion Molecule), την γλυκοπρωτεΐνη J1 και τις γλυκοπρωτεΐνες της μυελίνης των περιφερικών νεύρων P0 και PMP22 (67).

Ο κλινικός φαινότυπος της anti-MAG παραπρωτεϊναιμικής πολυνευροπάθειας είναι συνήθως μια χρόνια και αργά εξελισσόμενη καθυπεροχήν αισθητική απομυελινωτική νευροπάθεια (68,69). Υπάρχει ισχυρή προτίμηση για το ανδρικό φύλλο και η έναρξη συμβαίνει αργά. Ο τρόπος θέσης στα άνω άκρα είναι χαρακτηριστικό κλινικό χαρακτηριστικό. Στη βιοψία του γαστροκνήμιου νεύρου υπάρχει χρόνια τμηματική απομυελίνωση, συχνά με συνοδό αξονική εκφύλιση. Η ανοσοϊστοχημεία συνήθως αποκαλύπτει εναπόθεση IgM και συμπληρώματος που σχετίζονται με το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό που είναι ορατό στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο της αραιά διατεταγμένης μυελίνης. Εφόσον ή πλειονότης των πειραματικών και κλινικών δεδομένων υποστηρίζουν ότι τα anti-MAG IgM είναι άμεσα παθογόνα (70), χρησιμοποιήθηκαν ευρέως ανοσοτροποποιητικές θεραπείες στους ασθενείς αυτούς αλλά σπανίως υποβλήθηκαν σε τυχαιοποιημένες μελέτες (71). Πάντως οι περισσότεροι ασθενείς έχουν καλή πρόγνωση και είναι ηλικιωμένοι, και το μέτριο κλινικό όφελος της παρατεταμένης αντιμετώπισης με τοξική ανοσοθεραπεία, θα πρέπει να αντισταθμιστεί με το υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών.

## **II.ΧΡΟΝΙΑ ΑΤΑΞΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ANTI-DISYALOSYL ANTISΩΜΑΤΑ**

Το 1985 αναφέρθηκε η πρώτη περίπτωση IgM παραπρωτεϊναιμικής νευροπάθειας στην οποία η παραπρωτεΐνη αντιδρούσε με ομάδες NeuAc (α2-8) NeuAc (α2-3) Gal σε δυσυαλογαγγλιοσίδια (72), και ακολουθήθηκε από άλλες αναφορές περιπτώσεων. Ο κλινικός φαινότυπος του παραπρωτεϊναιμικού αυτού συνδρόμου νευροπάθειας είναι μια ιδιαίτερα χαρακτηριστική χρόνια αισθητική αταξική νευροπάθεια όπως περιγράφεται σε μια αναλυτική σειρά 18 περιπτώσεων (73). Όλες οι περιπτώσεις έχουν IgM αντισώματα στον ορό που αντιδρούν κυρίως με ομάδες NeuAc (α2-8), NeuAc (α2-3) Gal σε δυσυαλοσυλ επιτόπους κοινούς σε πολλά γαγγλιοσίδια περιλαμβανομένων των GD1b, GD3, GT1b και GQ1b. Η IgM που ευθύνεται για την δραστηριότητα αυτή είναι σχεδόν πάντα στη μορφή μιας καλοήθους IgM παραπρωτεΐνης που μπορεί επίσης να έχει και δραστηριότητα κρυσφαιρίνης.

Η κλινική εικόνα συνίσταται σε μια χρόνια νευροπάθεια με σημαντικού βαθμού αισθητική αταξία και απουσία μυοτατικών αντανάκλαστικών, και με σχετικά διατηρημένη την κινητική λειτουργία στα άκρα. Επιπλέον, πολλές περιπτώσεις εμφανίζουν κινητική αδυναμία που προσβάλλει τους



οφθαλμοκινητικούς μύες ως μόνιμο ή ως υποτροπιάζον χαρακτηριστικό. Όταν υπάρχουν όλα τα κλινικά αυτά χαρακτηριστικά περιγράφηκαν με το ακρωνύμιο CANOMAD: chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold agglutinins and disialosyl antibodies (73). Η κατανομή των κλινικών χαρακτηριστικών παραπέμπει στο σύνδρομο Miller-Fisher, στο οποίο ανευρίσκονται στην οξεία φάση αντισώματα IgG έναντι δισυαλογαγγλιοσιδίων. Τα κλινικά, ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα και η βιοψία νεύρου δείχνουν τόσο απομυελινωτική όσο και αξονική προσβολή. Μερική ανταπόκριση σε ενδοφλεβίως χορηγούμενες ανοσοσφαιρίνες και άλλες θεραπείες αναφέρεται σε μερικές περιπτώσεις.

Το φαινόμενο να συμβαίνουν υποτροπές, που συμβαίνει σπανίως στο σύνδρομο αυτό, είναι παράξενο, καθώς το αντίσωμα υπάρχει χρονίως. Ένας τέτοιος ασθενής εμφάνισε οξέως σοβαρή αισθητική αταξία χωρίς μυϊκή αδυναμία μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (74). Τα συμπτώματα κορυφώθηκαν σε λίγες ημέρες, με επακόλουθη σταδιακή βελτίωση σε λίγες εβδομάδες. Αστάθεια στη βάδιση παρέμεινε για 15 έτη, κατά την διάρκεια των οποίων συνέβησαν 10 παρόμοιες υποτροπές. Τα δυναμικά των αισθητικών νεύρων απουσίαζαν, και η βιοψία του γαστροκνήμιου ανέδειξε σημαντικού βαθμού απώλεια των μεγάλων εμύελων ινών. Ο ασθενής θεωρήθηκε ότι έχει μια υποτροπιάζουσα μορφή « συνδρόμου οξείας αισθητικής νευροπάθειας», όπως προτάθηκε από τον Windebank et. al. (1990) (75). Ο ορός περιείχε υψηλό τίτλο IgM παραπρωτεΐνης που κατευθυνόταν έναντι στα δισυαλογαγγλιοσίδια GD2, GD1b, GT1b και GQ1b. Αυτά τα λεγόμενα « b-series» γαγγλιοσίδια είναι τα κυρίαρχα γαγγλιοσίδια στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών στον επίμυ, και τα IgM αντισώματα του ασθενούς δείχθηκε ότι προκαλούσαν κυτταρικό θάνατο σε ένα *in vitro* σύστημα νευρώνων από γάγγλια των οπίσθιων ριζών (76). Τα IgM αντισώματα του ασθενούς αντιδρούσαν επίσης με το GQ1ba (77). Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για το GQ1ba και το GT1aa σήμανε με ανοσοχημική τεχνική τις στιβάδες I και III των οπίσθιων κεράτων της θωρακικής μοίρας του νωτιαίου μυελού αλλά δεν αντέδρασε με κινητικούς νευρώνες (78). Οι ιδιοδεκτικές ίνες προβάλλουν στη στιβάδα I. Το GQ1ba μπορεί να ρυθμίζει την εν τω βάθει αισθητικότητα και να είναι μόριο στόχος για τα IgM του ορού σε μερικούς ασθενείς με αισθητική αταξική νευροπάθεια (77).

### **III. ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ANTI-GM1 ΚΑΙ ANTI-GM2 ANΤΙΣΩΜΑΤΑ**

Η αντιδραστικότητα των ορών ασθενών με χρόνιες πολυνευροπάθειες με το γαγγλιοσίδιο GM1, ήταν ένα ζήτημα που δεν είχε επιλυθεί για 15 χρόνια. Οι πρώτες αναφορές αφορούσαν IgM παραπρωτεΐνες με αντι-GM1 δραστηριότητα σε περιπτώσεις ασθενών με ασυνήθιστες μορφές

νόσου κινητικού νευρώνα (79,80). Μεμονωμένοι ασθενείς περιγράφηκαν με νευροπάθειες και μονοκλωνικά αντι-GM1 IgM, σε μερικές περιπτώσεις να συνυπάρχουν με αντι-MAG αντισώματα ως δικλωνική γαμμοπάθεια (81). Μια πολυεστιακή επίκτητη απομυελινωτική κινητική και αισθητική νευροπάθεια διακριτή από την χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια περιγράφηκε από τους Lewis et al.(1982) (82), και προσδιορίστηκε επιπλέον από τους Parry and Clarke (1988) (83), το κύριο χαρακτηριστικό της οποίας ήταν περιοχές με εστιακή διακοπή αγωγιμότητας. Η συσχέτιση με τα αντι-γλυκολιπιδικά αντισώματα ανέκυψε από την αναφορά το 1988 μιας πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας (ΠΚΝ) με απομυελινωτικής φύσεως διακοπή αγωγιμότητας σε συνδυασμό με αντι-GM1 αντισώματα (84).

Τρεις κύριοι τύποι ειδικότητας των anti-GM1 αντισωμάτων έχουν χαρακτηριστεί. Πρώτον, τα αντισώματα μπορεί να αντιδρούν με την τελική Gal( $\beta$ 1-3)GalNac περιοχή και επομένως να αντιδρούν τόσο με το GD1b όσο και με το ασίαλο-GM1. Δεύτερον, τα αντισώματα μπορεί να αντιδρούν με το GM1 και με το GM2 μέσω κοινών εσωτερικών δομών με σιαλοσάκχαρα. Τρίτον, μερικά αντισώματα είναι ειδικά μόνο για το GM1 (85,86). Έγινε προσπάθεια να συσχετισθούν οι μεταβολές αυτές στην ειδικότητα με κλινικές υποκατηγορίες και να ερευνηθεί μια πιο γενική σχέση μεταξύ anti-GM1 αντισώματα και νόσου του κινητικού νευρώνα. Παρόλο που τέτοιες προσεγγίσεις ήταν σημαντικές, δεν προέκυψαν συσχετίσεις. Έτσι, οι χρόνιες κινητικές πολυνευροπάθειες προσδιορίστηκαν σε σχέση με πολυκλωνικά ή μονοκλωνικά IgM αντισώματα έναντι στο GM1 και άλλα γλυκολιπίδια με την ομάδα Gal ( $\beta$ 1-3) GalNac που ανευρίσκονται στο 25-80% των περιπτώσεων με πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια με διακοπή αγωγιμότητας. Η συσχέτιση εξαρτιόταν από τον κλινικό προσδιορισμό και την μεθοδολογία ανίχνευσης που χρησιμοποιήθηκε (87-89).

Μερικές παθολογοανατομικές μελέτες υποστηρίζουν την αυτοάνοση αιτιολογία. Η απροθυμία να λαμβάνονται βιοψίες από κινητικά νεύρα είχε ως αποτέλεσμα να υπάρχουν λίγες παθολογοανατομικές μελέτες στην ΠΚΝ. Έτσι, εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και φλεγμονώδης απομυελίνωση βρέθηκαν στις κινητικές ρίζες σε μια περίπτωση αυτοψίας (90) και σε άλλη περίπτωση περιφερειακή απομυελίνωση που ομοιάζει με αυτήν της CIDP σε βιοψία κινητικού νεύρου (91). Τα ευρήματα των βιοψιών του (αισθητικού) γαστροκνήμιου νεύρου ήταν είτε φυσιολογικά είτε έδειξαν ήπια αξονική εκφύλιση, ήπια απομυελίνωση, είτε και τα δύο και καθόλου φλεγμονώδεις αλλαγές(92). Όμως σε άλλες μελέτες δεν διαπιστώθηκαν απομυελινωτικές βλάβες. Συγκεκριμένα, πρόσφατα, οι Taylor και συν. (2004) (93) ανέφεραν τα ιστοπαθολογικά ευρήματα των δεσμιδικών βιοψιών νεύρων σε νεύρα του αντιβραχίου στις θέσεις που είχε δειχθεί διακοπή αγωγιμότητας με ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Στη

σειρά των οκτώ ασθενών που έπασχαν από MMN για 2 και περισσότερα έτη (μέχρι 22 έτη) βρήκαν καθ' υπεροχήν αξονική παθολογία με πολυεστιακή εκφύλιση ινών και απώλεια τους, ενώ φλεγμονώδη διήθηση παρατήρησαν σε μόνο δύο νεύρα. Εστιακή απομυελίνωση και σχηματισμός κρεμμυδόσχημοι σχηματισμοί (onion bulb) ήταν απόντα. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην χρονιότητα της νόσου των ασθενών των οποίων οι βιοψίες εξετάστηκαν. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι μία προσβολή από αντισώματα έναντι συστατικών στην αξονική μεμβράνη - και πολύ λιγότερο στην μυελίνη - στους ή πολύ κοντά στους κόμβους του Ranvier θα μπορούσε να προκαλέσει διακοπή αγωγιμότητας στην οξεία φάση, ενώ καθώς η νόσος γίνεται χρόνια προοδευτική, η αξονική εκφύλιση μπορεί να κυριαρχεί και να οδηγεί σε μυική ατροφία και παρατεινόμενη πάρεση. Η θεωρία αυτή μπορεί επίσης να εξηγήσει την κλινική παρατήρηση ότι σε τελικά στάδια της νόσου ή αντιφλεγμονώδης θεραπεία είναι λιγότερο αποτελεσματική (94). Αυτό καθαρά επισημαίνει την ανάγκη για έγκαιρη και αποτελεσματική ανοσοτροποποιητική ή κατασταλτική θεραπεία. Πάντως, το εύρημα ότι, σε αντίθεση με την CIDP, φλεγμονώδη κυτταρικά διηθήματα είναι σποραδικά στην MMN, υποδεικνύει ότι οι δύο αυτές πολυνευροπάθειες είναι απίθανο να έχουν κοινό παθογενετικό μηχανισμό. Επιπλέον μπορεί να υπάρχουν παράγοντες που τροποποιούν ή να προδιαθέτουν στη νόσο. Μια πρόσφατη μελέτη 10 ασθενών με MMN αποκάλυψε ομόζυγη απώλεια του γονιδίου survival motor gene (SMG) 2 σε 4, ενώ το ίδιο εύρημα βρέθηκε σε μόνο 20 από 200 φυσιολογικούς στην ομάδα ελέγχου.

Η θετική ανταπόκριση σε ανοσοτροποποιητική θεραπεία, το εύρημα των anti-GM1 σε 20-80% των ασθενών με MMN, και η έκφραση του GM1 στον άξονα και την μυελίνη (80,86,95,96,97) υποδεικνύουν ότι τα anti-GM1 είναι παθογενετικά στην MMN. Στο πλαίσιο αυτό, διαφορές στην σύνθεση των λιπαρών οξέων και των βάσεων μακριάς αλύσου τύπου του GM1 γαγγλιουσίδιου των περιφερικών νεύρων μεταξύ των αισθητικών και κινητικών νεύρων, θα μπορούσε να συμβάλλει σε επιλεκτική προσβολή των κινητικών ινών(98,99,100). Η μεσολαβούμενη από αντίσωμα απομυελίνωση ή η διακοπή των τασεοεξαρτώμενων καναλιών νατρίου στους κόμβους του Ranvier υποστηρίχθηκε από τα αποτελέσματα μερικών *in vivo* και *in vitro* πειραμάτων σε πειραματόζωα αλλά όχι σε άλλα. Επιπλέον τα ανθρώπινα IgM anti-GM1 ρυθμίζουν την ομοιόσταση του ενδοκυττάριου ασβεστίου στα κύτταρα του νευροβλαστώματος, πιθανώς λόγω της ενεργοποίησης των καναλιών ασβεστίου τύπου L που είναι παρόντα και στους κινητικούς νευρώνες (101). Στο σύνολο τους τα πειράματα αυτά δεν επιβεβαίωσαν ούτε απέκλεισαν ότι τα IgM GM1 αντισώματα είναι παθογενετικά στην ΠΚΝ. Τόσο το εύρημα ότι η αγωγιμότητα των περιφερικών τμημάτων των νεύρων στα ποντίκια μπορούσε να διακοπεί από δείγματα ορών από

ασθενείς με ή χωρίς υψηλούς τίτλους GM1 αντισωμάτων (102), όσο και η παρατήρηση ότι μερικοί ασθενείς με ΠΚΝ έχουν αντισώματα έναντι στο GD1a (103) υποδεικνύουν ότι παράγοντες άλλοι από τα GM1 αντισώματα μπορεί να είναι παθογενετικοί στην ΠΚΝ.

Η κλινική εικόνα της πολυεστιακής κινητικής πολυνευροπάθειας είναι συνήθως μία αργά προοδευτική, ασύμμετρη αδυναμία των άκρων με ελάχιστη ή καθόλου αισθητική διαταραχή, συνήθως με έναρξη σε ένα περιφερικό τμήμα άνω άκρου. Χαρακτηρίζεται ηλεκτροφυσιολογικά από μερική και εστιακή διακοπή αγωγιμότητας σε ένα τμήμα του νεύρου με διατήρηση των αισθητικών ινών. Με την πάροδο του χρόνου, η κλινική εικόνα μπορεί να γίνει πιο συρρέουσα, με αξιόλογη αξονική εκφύλιση των κινητικών ινών. Η πολυεστιακή κινητική πολυνευροπάθεια συνήθως ανταποκρίνεται καλώς σε ενδοφλεβίως χορηγούμενες ανοσοσφαιρίνες, που χρειάζεται να χορηγούνται τακτικά. Άλλοι παράγοντες, περιλαμβανομένης της κυκλοφωσφαμίδης, δεν έχει δειχθεί σε συστηματικώς ελεγχόμενες δοκιμές να βελτιώνει την εξέλιξη, αν και έχουν αναφερθεί σειρές περιπτώσεων.

Τα αντισώματα anti-GM2 έχουν βρεθεί σε περιπτώσεις χρόνιας κινητικής ή καθ' υπεροχήν κινητικής νευροπάθειας, όπως και στο σύνδρομο Guillain-Barre. Σε μία πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκαν 2 περιπτώσεις χρόνιας πολυνευροπάθειας με υψηλούς τίτλους αντι-GM2 IgM (104). Μια περίπτωση με διασταυρούμενη δραστηριότητα GM1/GM2 (τίτλος 1:78000) είχε πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια με διακοπή αγωγιμότητας διάρκειας 20 ετών, που προσέβαλλε κυρίως το περιφερικό τμήμα του δεξιού άνω άκρου. Η δεύτερη περίπτωση, με GM2/GalNac-GD1a/GalNac-GM1b διασταυρούμενης δραστηριότητας αντισώματα, είχε απομυελινωτική κινητική πολυνευροπάθεια διάρκειας 8 ετών, με προσβολή κυρίως των εγγύς τμημάτων των κάτω άκρων. Στην τελευταία περίπτωση διαπιστώθηκαν διασταυρούμενης δραστηριότητας αντισώματα στον ορό με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (105). Λόγω της συσχέτισης των anti-GM2 αντισωμάτων με κινητική νευροπάθεια, διερευνήθηκε εκτενώς και η συσχέτιση τους με νόσο του κινητικού νευρώνα. Σπανίως αναφέρονται ασθενείς με νόσο κινητικού νευρώνα και anti-GM2 αντισώματα (106,104), αλλά παρόμοια αντισώματα ανευρίσκονται σπανίως και σε υγιή άτομα (104). Επομένως, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αντισωμάτων anti-GM2 IgM και συνδρόμων χρόνιας πολυνευροπάθειας, που χρειάζεται να αποσαφηνισθεί πλήρως.

## Γ. ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥΡΙΖΟΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (CIDP)

### **Αιτιολογία της CIDP**

Σαφής αιτιολογία δεν είναι γνωστή για την ιδιοπαθή χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια. Είναι ακόμη αδιευκρίνιστο αν λοιμώξεις ή σχετιζόμενες προσβολές (π.χ. εμβολιασμοί, τσιμπήματα, δήγματα, ή χειρουργικές επεμβάσεις) συμβαίνουν με αυξημένη συχνότητα κατά τους μήνες που προηγούνται της έναρξης των υποτροπών της νόσου. Πάντως, προηγηθείσα λοίμωξη ή εμβολιασμός αναφέρονται σε 32% των ασθενών, και ορολογική ένδειξη για προηγηθείσα λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό ανιχνεύθηκε συχνότερα σε άτομα με χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια σε σχέση με πληθυσμό αναφοράς. Παρά το ότι η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια δεν κληρονομείται, γενετικοί παράγοντες μπορεί να καθιστούν μερικά άτομα περισσότερο ευπαθή να εμφανίσουν την ασθένεια. Σημαντική συσχέτιση με συγκεκριμένα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας όπως τα HLA-A30, A31, B8, DR3, και Cw7 αναφέρθηκε από μερικούς συγγραφείς αλλά δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους.

### **Παθογένεια και ιστοπαθολογικά ευρήματα**

Στην παθογένεια της CIDP η φλεγμονή στο περιφερικό νευρικό σύστημα δημιουργείται λόγω μιας ανώμαλης ανοσιακής απάντησης που μεσολαβείται από αντισώματα, κυτταροκίνες, συμπλήρωμα, μεσολαβητές της φλεγμονής και/ή αυτοαντιδρώντα λεμφοκύτταρα και μακροφάγα που βρίσκονται στο ενδονεύριο ή έχουν μεταναστεύσει(107).

Παθολογικά στοιχεία απομυελίνωσης όπως τμηματική απομυελίνωση και επαναμυελίνωση, λέπτυνση ελύτρων μυελίνης, και σχηματισμός κρεμμυδόσχημων βολβών είναι πιθανό να μην παρατηρηθούν στην βιοψία του γαστροκνημίου νεύρου καθώς η νόσος είναι συχνά πολυεστιακή και καθυπεροχήν κινητική. Επιπλέον η απομυελίνωση σε εγγύς περιοχές δεν θα ανιχνευθεί με βιοψία του γαστροκνημίου νεύρου. Η τμηματική απομυελίνωση ανιχνεύεται καλύτερα με μελέτη διαχωρισμένων νευρικών ινών (teased fibers). Η παρουσία λεπτών ελύτρων μυελίνης και ο σχηματισμός κρεμμυδόσχημων βολβών είναι ενδεικτικός επαναλαμβανόμενης απομυελίνωσης και επαναμυελίνωσης. Άλλα συχνά ευρήματα είναι ενδονεύριο και υποεπινεύριο οίδημα και αξονικές αλλαγές όπως απώλεια αξόνων, βαλεριανή εκφύλιση, και αναγέννηση αξόνων. Απώλεια των αξόνων και των κινητικών κυττάρων

του νωτιαίου μυελού ανευρίσκεται σε προχωρημένα στάδια της νόσου και μπορεί να σχετίζεται με μόνιμη ανικανότητα (108, 109). Επιπλέον, αξονικές βλάβες χωρίς πρωτοπαθή απομυελίνωση αναφέρθηκαν σε μερικούς ασθενείς, εγείροντας το θέμα της αξονικής CIDP(110). Οι εμμύελες ίνες προσβάλλονται κυρίως, ειδικά εκείνες με μεγαλύτερη διάμετρο, και η πυκνότητα τους συχνά φαίνεται ελαττωμένη. Σε ασθενείς με διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους, τα έλυτρα της μυελίνης περιβάλλονται μερικές φορές από μακροφάγα που εισβάλλουν στη βασική μεμβράνη και αποσπών στιβάδες από το έλυτρο μυελίνης (111).

Μηχανισμοί που ενέχονται στην οξεία μορφή της αυτοάνοσης νευροπάθειας, το σύνδρομο Guillain Barre (GBS), προτείνεται ότι μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο και στη CIDP. Μυελοειδή δένδριτικά κύτταρα ως πιθανά κύτταρα παρουσιαστικά του αντιγόνου έχουν δειχθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με CIDP και GBS (112). Η έννοια του μοριακού μιμητισμού είναι ότι ένας λοιμώδης παράγοντας που έχει κοινούς επιτόπους με τον περιφερικό νευρικό ιστό ξεκινά μια ανοσιακή απάντηση η οποία με την σειρά της μια φλεγμονώδη αντίδραση στο περιφερικό νεύρο. Συγκρινόμενη με το GBS η CIDP σπάνια έπεται μιας λοιμώδους νόσου και τα ενεχόμενα αντιγόνα είναι εν πολλοίς άγνωστα. Αντισώματα έναντι γαγγλιοσιδίων έχουν σαφώς σχετισθεί με βλάβη και δυσλειτουργία περιφερικών νεύρων σε συγκεκριμένους τύπους σχετιζόμενους με παραπροτεΐνη (113), όπως αναφέρθηκε στα σχετικά τμήματα. Ωστόσο, είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει συσχέτιση τόσο μεταξύ αντιγαγγλιοσιδικής δραστηριότητας όσο και παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας και της βλάβης κινητικών ινών σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια (114). Στοιχεία για διαφορετικού τύπου μοριακό μιμητισμό προέκυψαν από τη συσχέτιση της CIDP με το μελάνωμα. Τόσο τα κύτταρα του Schwann όσο και τα κύτταρα του μελανώματος προέρχονται από ιστούς της νευρικής ακρολοφίας και έχουν κοινούς αρκετούς υδατανθρακικούς επίτοπους. Ένα νέο μοντέλο σε πειραματόζωα, μιας υποτροπιάζουσας κυρίως φλεγμονώδους και απομυελινωτικής πολυριζοπάθειας σε μαύρους επίμυς Agouti (115) μπορεί να βοηθήσει στην αποκάλυψη ανοσολογικών παραγόντων που ευθύνονται για την υποτροπιάζουσα πορεία της νόσου. Μετά από μία πρώτη ανοσοποίηση με βόεια μυελίνη περιφερικού νεύρου οι επίμυες εμφάνισαν αρχικά ήπια νόσο που ακολουθήθηκε από υποτροπή με βαρύτερη παραπάρεση. Σε αντίθεση με την μονοφασική νόσο στην πειραματική αλλεργική νευρίτιδα σε επίμυς Lewis, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων στους λεμφαδένες και η απάντηση με κυτταροκίνες τύπου Th1 ήταν ιδιαίτερα έντονη στην καθυστερημένη φάση της πειραματικής αλλεργικής νευρίτιδας στους επίμυς Agouti. Η από το στόμα χορήγηση της βόειας μυελίνης που αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την επαγωγή της νόσου βελτίωσε την παραπάρεση στη δεύτερη φάση. Δεδομένης της

υποτροπιάζουσας φύσης αυτού του μοντέλου, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση νέων θεραπευτικών στρατηγικών για την ανθρώπινη νόσο.

Ο ρόλος της κυτταρικής ανοσολογικής αντίδρασης γίνεται φανερός από την παρουσία κυτταρικών φλεγμονωδών διηθημάτων από μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα στις βιοψίες νεύρων ασθενών με CIDP. Τα ενεργοποιημένα T κύτταρα έχουν σημαντικό ρόλο στη γένεση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων στο νευρικό σύστημα. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ίδιος τύπος Va7.2-Ja33 αδιαφοροποίητων T κυττάρων που παρατηρούνται στην σκλήρυνση κατά πλάκας στο κεντρικό νευρικό σύστημα αναγνωρίστηκαν στην πλειονότητα των βλαβών στα περιφερικά νεύρα στην CIDP (116). Η προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος από T κύτταρα είναι σύνθετη διαδικασία που περιλαμβάνει προσέλκυση, προσκόληση και διαμετανάστευση. Η τελευταία διαδικασία μπορεί να διευκολυνθεί από την διαταραχή του αιματονευρικού φραγμού όπως φαίνεται από την ελάττωση στην έκφραση των πρωτεϊνών των στενών συνδέσμων (tight junctions) claudin και ZO-1 στις βιοψίες νεύρων από ασθενείς με CIDP (117). Επιπροσθέτως, ενδεικτικά της ενεργού φλεγμονής, που μεσολαβείται από φλεγμονώδη κύτταρα, και της βλάβης του αιματονευρικού φραγμού είναι τα ακόλουθα: 1. Η ανίχνευση διαλυτών μορίων κυτταρικής προσκόλησης (118, 119), χημειοκινών (120,121), μεταλλοπρωτεασών της θεμέλιας ουσίας (122, 123) στους ορούς των ασθενών και in situ (118). Έχει δειχθεί ότι οι κυτταροκίνες όπως ο TNF-α και IL-2 στον ορό ασθενών σχετίζονται με την κλινική βαρύτητα της νόσου (124,125). 2. Η ανίχνευση IL-6 και χημειοκινών (CXCL9, CXCL10, CCL3) στο ENY μερικών ασθενών υποδεικνύει διείσδυση φλεγμονωδών T λεμφοκυττάρων στην περιοχή των ριζών των νωτιαίων νεύρων (126,127). 3. Επιπλέον, η έκφραση της E-selectin στα ενδοθηλιακά κύτταρα υποδεικνύει την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και την ευόδωση της μεταφοράς μονοκυττάρων δια του αιματονευρικού φραγμού (128).

Δεν έχει βρεθεί συγκεκριμένη ειδικότητα για τον υποδοχέα των λεμφοκυττάρων TCR ούτε κλωνικώς πολλαπλασιασμένα T λεμφοκύτταρα με ειδικές υποομάδες Vβ για τον TCR από βιοψίες νεύρων ασθενών (129). Όμως σε μία μελέτη δείχθηκε η ύπαρξη πληθυσμού T λεμφοκυττάρων με την περιοχή Va24JaQ που χαρακτηρίζει τα NK T λεμφοκύτταρα (130). Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα κύτταρα αυτά πιθανώς να ρυθμίζουν την ανοσιακή απάντηση και την βαρύτητα της φλεγμονής. Επίσης σε μερικές μελέτες δείχθηκε η επικράτηση στις βλάβες πληθυσμών T λεμφοκυττάρων με τον τύπο Vγδ του TCR υποδοχέα που αφορά αντίδραση σε μη πρωτεϊνικά αντιγόνα (131).

Όπως ανφέρθηκε προηγουμένως, διαλυτές κυτταροκίνες και χυμοκίνες (chemokines) συμβάλλουν στην παθογένεση της CIDP(118) και είναι αυξημένες στο ENY (132). Στο ENY από ασθενείς με CIDP οι κυτταροκίνες τύπου Th1 ήταν αυξημένες και αντιθέτως, οι τύπου Th2 κυτταροκίνες ήταν ελαττωμένες, ενώ στο ENY από ασθενείς με αγγειιδικές νευροπάθειες τα επίπεδα των Th2 κυτταροκινών ήταν αυξημένα. (132). Τα Th1 παράγουν και εκκρίνουν IL-2, ιντερφερόνη-γ, IL-12. Λόγω της δυνατότητάς τους να σκοτώνουν τα κύτταρα που παρουσιάζουν το αντιγόνο και των κυτταροκινών που εκκρίνουν παίζουν σημαντικό ρόλο σε έντονες αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου. Τα Th2 παράγουν και εκκρίνουν IL4, IL5, IL6 και IL10. Οι κυτταροκίνες αυτές επηρεάζουν την ανάπτυξη των Β λεμφοκυττάρων και την παραγωγή των αντισωμάτων και αυξάνουν τις χυμικές αντιδράσεις. Οι συγγραφείς προτείνουν μια σειρά από κυτταροκίνες για τον προσδιορισμό στο ENY με σκοπό την παρακολούθηση των αυτοάνοσων νευροπαθειών. Στις βιοψίες γαστροκνήμιου νεύρου διαφορετικά προφίλ έκφρασης γονιδίων μπορεί επίσης να βοηθούν στην διάκριση μεταξύ CIDP και αγγειιδικής νευροπάθειας (133). Η ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB, πάντως, βρέθηκε σε βιοψίες νεύρου από ασθενείς με CIDP όσο και με αγγειιδική νευροπάθεια (134).

Επιπλέον στο επίπεδο του mRNA η έκφραση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL6, και άλλων μορίων όπως NGF ( nerve growth factor), GDNF(glial cell line-derived neurotrophic factor) και LIF (leukemia inhibitory factor) και των υποδοχέων τους σε βιοψίες νεύρων υποδεικνύει και τον ρυθμιστικό και αναγεννητικό ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν (135).

Περαιτέρω πληροφορίες για την παθογένεια της CIDP μπορεί να εξαχθούν από μελέτες ασθενών που πάσχουν από κληρονομούμενη κινητική και αισθητική νευροπάθεια με γενετικά αποδειγμένη νόσο Charcot-Marie-Tooth τύπο 1A (CMT1A) και φυλλοσύνδετη (CMTX) (136). Ενώ έκφραση του MHC-II και ενεργοποίηση μακροφάγων έχουν αναφερθεί στις κληρονομούμενες νευροπάθειες (137), φλεγμονή που σχετίζεται με διήθηση T λεμφοκυτάρων είναι σπάνια στην CMT1A (137) και στην αυτοσωμική υπολλειπόμενη απομυελινωτική νόσο CMT (138). Πάντως, ευρήματα σε πειραματικά μοντέλλα κληρονομικής νευροπάθειας σε πειραματώζωα, δείχνουν ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο (139). Ο Ginsberg και συν. (136) περιέγραψε 7 ασθενείς με CMT1A και έναν με CMTX που εμφάνισαν ραγδαία επιδείνωση σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης στο ENY και ιστολογικά ευρήματα φλεγμονής, που εκπλήρωναν τα κριτήρια για CIDP. Πέντε από τους οκτώ ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με στεροειδή και/ή ενδοφλεβίως χορηγούμενες ανοσοσφαιρίνες και ανταποκρίθηκαν τουλάχιστον



παροδικά με κλινική βελτίωση. Αν και η μελέτη δεν σχεδιάστηκε ως επιδημιολογική μελέτη, η συσχέτιση θεωρήθηκε ως πιο συχνή από την προβλεπόμενη τυχαία συνύπαρξη της CIDP και της CMT. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η CMT μπορεί να προδιαθέτει σε φλεγμονή, για παράδειγμα λόγω μιας υπερβολικής ανοσολογικής απάντησης έναντι σε αυτοαντιγόνα της μυελίνης που εκτίθενται καθώς η κληρονομική νευροπάθεια εξελίσσεται. Μια άλλη πιθανότητα στηρίζεται στον προτεινόμενο ρόλο των κυττάρων Schwann ως κύτταρα παρουσιαστικά αντιγόνου, που μπορεί να ενεργοποιήσουν ανοσιακή απάντηση σε κατά τα άλλα μη αντιγονικές πρωτεΐνες της μεμβράνης της μυελίνης. Σε σχέση με την αντιμετώπιση των ασθενών με CMT1A, η επιπρόσθετη φλεγμονή σε μια υποομάδα ασθενών μπορεί να εξηγήσει μέρος της ετερογένειας της κλινικής εικόνας και εξέλιξης με περιόδους ταχείας επιδείνωσης που μπορεί να ανταποκρίνονται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σχετικά με τη CIDP, η παρατήρηση αυτή και περαιτέρω μελέτες για τη σχέση μεταξύ κληρονομούμενης δυσλειτουργίας της μυελίνης και φλεγμονής μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση πιθανών αυτοαντιγόνων στην CIDP. Στα αρχικά στάδια στην κληρονομούμενη δυσμυελίνωση, η ενεργοποίηση των T κυττάρων, πάντως, μπορεί να έχει προστατευτικό τελικό αποτέλεσμα όπως προκύπτει από στοιχεία από ένα μοντέλο διπλά μεταλλαγμένου ποντικού (140).

Τα κύτταρα Schwann εκφράζουν μόρια MCH-II και συνδιεγερτικά μόρια και επομένως μπορεί να είναι κύτταρα παρουσιαστικά του αντιγόνου. Συνδιεγερτικά μόρια έχουν επιπλέον αναγνωριστεί τα B7-1(CD80) για τα μακροφάγα στο ενδονεύριο και τα BB-1, και LFA-3 (CD58) για τα κύτταρα Schwann (141, 142). Ένα μοντέλλο που μιμείται την CIDP, αυτόματης πειραματικής νευροπάθειας σε μη παχύσαρκα διαβητικά ποντικά που στερούνται το μόριο B7-2 (CD86) (143), υποδεικνύει την σημασία των μορίων αυτών.

Σημαντικός ρόλος αποδίδεται στα αντισώματα όσον αφορά την παθογένεια της CIDP, ειδικά εφόσον η πλειονότητα των ασθενών ανταποκρίνονται στη θεραπεία με πλασμαφαίρεση (144,145). Επιπλέον, ανοσοσφαιρίνες (IgM και IgG) και εναπόθεση συμπληρώματος έχουν αναφερθεί σε βιοψίες ασθενών (146, 147). Ο σημαντικός ρόλος των αυτοαντισωμάτων έναντι της μυελίνης ή έναντι των κυττάρων Schwann υπογραμμίζεται από πρόσφατες παρατηρήσεις των Yan και συν. Ηλεκτροφυσιολογικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου μπορούν να μεταφερθούν πειραματικώς σε ζώα με αντίσωμα IgG έναντι μυελίνης από ασθενείς με CIDP (148). Διακοπή αγωγιμότητας και απομυελίνωση προκλήθηκαν χρησιμοποιώντας και κεκαθαρισμένο IgG από ασθενείς που ανταποκρίνονταν κλινικώς σε πλασμαφαίρεση παρακάμπτοντας τον αιματονευρικό φραγμό με ενδονευρική ένεση των IgG έναντι της μυελίνης είτε ανοίγοντας τον με ενεργοποιημένα T-

λεμφοκύτταρα. Πρόσφατα ο Yan και συν. προέκτεινε την μελέτη και έδειξε ότι ο στόχος των αντισωμάτων αυτών είναι η βασική δομική πρωτεΐνη της μυελίνης των περιφερικών νεύρων P0, και ότι 6 από τους 21 ασθενείς που μελετήθηκαν εμφάνιζαν ανιχνεύσιμα επίπεδα στον ορό αντισωμάτων anti-P0 IgG (149). Πάντως η μικρή συχνότητα ειδικών αντισωμάτων που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μέχρι τώρα καθιστά αληθοφανή την πιθανότητα ότι διαφορετικά αντισώματα και διαφορετικοί μηχανισμοί ενέχονται σε διαφορετικούς ασθενείς (150).

## **7.ΜΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Η αγγειίτιδα του ΠΝΣ είναι σπάνια κατάσταση. Αν και ακριβή στοιχεία δεν είναι διαθέσιμα, η ετήσια επίπτωση έχει υπολογιστεί σε 0.6-1.2/100,000. Η μη συστηματική αγγειιτιδική νευροπάθεια, δηλαδή η αγγειίτιδα που είναι περιορισμένη στο ΠΝΣ χωρίς στοιχεία συστηματικής νόσου, αφορά στο 15-33% όλων των περιπτώσεων αγγειίτιδας του ΠΝΣ σε διαφορετικές σειρές (151). Οι περισσότερες από τις λοιπές περιπτώσεις συμβαίνουν είτε στο πλαίσιο μιας συστηματικής λοιμώδους αγγειίτιδας είτε, πιο συχνά, ως τμήμα μιας γενικευμένης αυτοάνοσης αγγειίτιδας (151,152,153).

**Παθογένεια και παθολογοανατομικά ευρήματα.** Το παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η διατοιχωματική αγγειακή φλεγμονή που προσβάλλει τυπικά μικρού και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες του επινεύριου και του περινεύριου με διάμετρο 50-400µm. Στις τυπικές περιπτώσεις ενεργού αγγειίτιδος, παρατηρούνται πυκνά κυτταρικά διηθήματα από μονοπύρρηνα σε όλες τις στιβάδες του αγγειακού τοιχώματος, κυρίως αποτελούμενα από T-κύτταρα και μακροφάγα, μαζί με ινιδοειδή νέκρωση, ενδοθηλιακή διάσπαση, διάσπαση της έσω ελαστικής στιβάδας, και ενδοτοιχωματική αιμορραγία. Αργότερα, παρατηρείται θρόμβωση που ακολουθείται από διάνοιξη του αγγείου και νεοαγγείωση, υπερπλασία της intima και σλήρυνση του τοιχώματος. Πολύ σπάνια, λευκοκυτταροκλαστική (leukocytoclastic) αγγειίτιδα μπορεί να προσβάλλει το ΠΝΣ (154). Ως ένδειξη της εισβολής από T-λεμφοκύτταρα, μπορούν να ανιχνευθούν αυξημένα επίπεδα διαλυτών μορίων προσκολλητικότητας.

Η βλάβη των νευρικών στοιχείων του ενδονεύριου είναι δευτερογενής και χαρακτηρίζεται από την εστιακή αξονική εκφύλιση που προσβάλλει τυπικά μόνο διακριτές δεσμίδες ή τμήματά τους. Η βλάβη των περιφερικών νευρών συμβαίνει μέσω της ισχαιμικής βλάβης λόγω της αγγειακής φλεγμονής με την επακόλουθη αγγειακή απόφραξη. Πρόσθετη βλάβη προκαλείται λόγω προσβολής των κυτταρικών δομών του ενδονεύριου από τους εκκρινόμενους τοξικούς μεσολαβητές και κυτταροκίνες. Προς το παρόν δεν στοιχειοθετείται πρωτοπαθής αυτοάνοση προσβολή στο ίδιο το παρέγχυμα του ΠΝΣ. Πάντως το συνδιεγείρον μόριο CD58 (lymphocyte function-associated antigen 3) βρέθηκε πρόσφατα στα κύτταρα του Schwann κατά τη διάρκεια αγγειιτιδικής νευροπάθειας αλλά όχι σε φυσιολογικά άτομα ελέγχου (155). Επίσης, τα κύτταρα του ενδονεύριου συμμετέχουν στην έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας κατά την αγγειίτιδα του ΠΝΣ.

Οι μηχανισμοί της αγγειακής φλεγμονής είναι πιθανό να είναι όμοιοι στο περιφερικό νεύρο και σε άλλους ιστούς, αλλά τα ειδικά λειτουργικά και ανατομικά χαρακτηριστικά του ΠΝΣ διαμορφώνουν τις κλινικοπαθολογικές συνέπειες της αγγειίτιδος στο ΠΝΣ. Η παροχή αίματος στο περιφερικό νεύρο γίνεται μέσω τοπικών τροφοδοτικών αρτηριών και αγγείων του επινεύριου, που συνδέονται μεταξύ τους με πολυάριθμους παράπλευρους κλάδους με τα επιμήκη μικρά αγγεία στο περινεύριο και το ενδονεύριο. Λόγω της πλούσιας παράπλευρης κυκλοφορίας, μικρή αγγειακή βλάβη στο ΠΝΣ μπορεί να περάσει απαρατήρητη. Αν η αγγειίτιδα προσβάλλει κύριες τροφοδοτικές αρτηρίες σε γενικευμένη αγγειίτιδα, η μεγαλύτερη ελάττωση της αιματικής παροχής θα συμβεί στις ενδιάμεσες μεταξύ των προσβεβλημένων αρτηριών περιοχές, με συνέπεια τα τμήματα που βρίσκονται στο μέσο ενός άκρου να είναι περισσότερο πιθανό να υποστούν βλάβη. Αν ένα ή αρκετά από τις μικρές αρτηρίες του επινεύριου ή περινεύριου φλεγμαίνουν και επακολούθως αποφραχθούν, συμβαίνει εστιακή ισχαιμία που προσβάλλει μόνο μεμονωμένες δεσμίδες με ανεπαρκές αναστομωτικό δίκτυο. Οι άξονες ανταποκρίνονται στην ισχαιμία με οίδημα του άξονα που ακολουθείται από εκφύλιση και δευτεροπαθή εστιακή απομυελίνωση, και από βαλεριανή εκφύλιση στο περιφερικότερα της ισχαιμικής αξονικής διατομής (156,157). Τα επακόλουθα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά είναι εκείνα μιας ασύμμετρης αξονικής νευροπάθειας που μπορεί να προσβάλλει μόνο μέρος της επιφάνειας της εγκάρσιας διατομής του ενδονεύριου. Καθώς οι άξονες από διαφορετικές δεσμίδες ή τμήματα δεσμίδων διαπλέκονται με τους υπόλοιπους κατά την πορεία προς την περιφέρεια ενός νεύρου, σε μεγαλύτερες αποστάσεις περιφερικότερα από την αγγειιδική βλάβη. Τα κύτταρα Schwann μπορεί επίσης να προσβληθούν και να συμβεί τμηματική απομυελίνωση. Επομένως, οι νευροφυσιολογικές μελέτες αποκάλυψαν αξονική νευροπάθεια αλλά μπορεί να συμβεί και διακοπή αγωγιμότητας (158,159,160,161).

Η παθογένεια της αγγειίτιδας εν γένει αφορά τόσο την χυμική αυτοανοσία, περιλαμβανομένης της εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων, όσο και την κυτταρική αυτοανοσία. Μια πρωτοπαθής αυτοάνοση προσβολή των ενδοθηλιακών κυττάρων ακολουθείται από προσέλκυση λευκοκυττάρων που περιλαμβάνει μόρια προσκολλητικότητας, κυτταροκίνες, χυμοκίνες, και μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας. Ακολουθεί ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω πρόσθετων μεταβιβαστών της φλεγμονής, και ιστική καταστροφή από πρωτεάσες, τοξικές ρίζες, και άλλα δραστικά μόρια. Στα περιφερικά νεύρα τα διαθέσιμα στοιχεία υποστηρίζουν μηχανισμούς παρόμοιους με εκείνους σε άλλους ιστούς,

με συμμετοχή τόσο χυμικών όσο και κυτταρικών αυτοάνοσων μηχανισμών. Έτσι, παρατηρήθηκε συσσωρευση ανοσοσυμπλεγμάτων και συμπληρώματος στα φλεγμόντα αγγειακά τοιχώματα κατά την αγγειίτιδα του ΠΝΣ (162, 163, 159). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αυξάνουν την έκφραση των μορίων MHC τύπου I και II (164) για την αλληλεπίδραση με τα T- κύτταρα. Στο πλαίσιο αυτό, βρέθηκαν στα ενδοθηλιακά κύτταρα συνδιεγερτικά μόρια B7-2 (CD86) και CD58 σε βιοψίες γαστροκνημίου με αγγειϊτιδική προσβολή (165). Υπάρχουν ενδείξεις για μη ειδική ιστική βλάβη από την μεταλλοπρωτεΐνωση-1 της θεμέλιας ουσίας, οξείδιο του αζώτου, και προσταγλανδίνες που εκκρίνονται από μονοπύρηνα κύτταρα και μακροφάγα ειδικότερα, και για έκφραση περφορινών από κυτταροτοξικά T-κύτταρα (166). Δείχθηκε επίσης απόπτωση των T-κυττάρων ως μηχανισμός περιορισμού της νόσου (167). Προς το παρόν είναι άγνωστο ποιο χαρακτηριστικό στην μη συστημική αγγειϊτιδική νευροπάθεια είναι τόσο ειδικό ώστε η αυτοάνοση αντίδραση να στρέφεται αποκλειστικά έναντι κυττάρων του ΠΝΣ.

## **8.ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΤΗΣ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΠΟΥ ΜΕΣΟΛΑΒΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ**

Το ερώτημα αν οι οροί από πάσχοντες από αυτοάνοσες πολυνευροπάθειες είναι ικανοί να προκαλέσουν νευρική βλάβη απασχόλησε τους ερευνητές για αρκετές δεκαετίες, ιδίως μετά την ευρύτερη εκτίμηση για την ανάγκη να πληρωθούν τα κριτήρια που έθεσε ο Witebsky και τις μετέπειτα τροποποιήσεις τους ως κύρια απόδειξη της αυτοανοσίας στο νευρικό σύστημα (168-170). Προς την κατεύθυνση αυτή, μπορεί να προταθεί ότι αρκετά στάδια διερεύνησης χρειάζεται να ικανοποιηθούν για να αποδειχθεί ότι τα αντισώματα, όπως αντιγλυκολιπιδικά ή άλλα, εμφανίζονται λόγω μοριακού μιμιτισμού (molecular mimicry) και στην συνέχεια ότι μπορούν να προκαλέσουν αυτοάνοση νευροπάθεια. Πρώτον, παθητική μεταφορά του παθογενετικού αντισώματος, ή πιθανώς των T-λεμφοκυττάρων στην περίπτωση των μέχρι τώρα μη αναγνωρισμένων, αποκλειστικά τύπου CD1 (Th1) ανοσολογικών απαντήσεων, θα ήταν αναγκαία για να προκληθεί η αυτοάνοση νόσος. Δεύτερον, η αυτοάνοση νόσος θα χρειαζόταν να αναπαραχθεί με ανοσοποίηση ή με έκθεση στον υπεύθυνο μικροοργανισμό και να δείχθει ότι, υπό τις συνθήκες αυτές, μεσολαβείται από το αντίσωμα. Τρίτον, αλλά πιθανώς η συσχέτιση να είναι περισσότερο περιστασιακή, σημαντικά αποδείξεις θα μπορούσαν να αναζητηθούν από κλινικά δεδομένα για να αποδειχθεί μια αναμφισβήτητη συσχέτιση. Εκτός από τις μελέτες με τα anti-GD2 αντισώματα και τις περιπτώσεις συνδρόμου Guillain Barre που συνέβησαν μετά την «θεραπεία με γαγγλιοσίδια», δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να υποστηρίζουν πρωτογενή παθογενετικό ρόλο των αντισωμάτων έναντι γαγγλιοσιδίων από μελέτες σε ανθρώπους αν και φαίνεται ότι συσσωρεύονται περιστασιακές κλινικές αποδείξεις. Επομένως μια ποικιλία *in vivo* ζωικών μοντέλων και *ex vivo* φυσιολογικών συστημάτων και μοντέλων που βασίζονται σε κυτταροκαλλιέργειες είναι διαθέσιμα και χρειάζεται να εξελιχθούν περαιτέρω για να διερευνηθούν οι πιθανές δράσεις των αντιγλυκολιπιδικών αντισωμάτων ειδικότερα. Η οδός πρόσβασης μέσω της οποίας το αντίσωμα διεισδύει στο νεύρο είναι σημαντικό θέμα σε αυτού του τύπου τα πειράματα. Τα εμβλαπτισμένα παρασκευάσματα έχουν πλεονεκτήματα σε σχέση με τα μοντέλλα *in vivo* διότι μπορεί να μελετηθεί η άμεση εφαρμογή μιας γνωστής σταθερής συγκέντρωσης αντισώματος σε παρασκευάσματα από νεύρα στα οποία αφαιρέθηκαν τα έλυτρα, αναιρώντας επομένως κάθε προστασία από τον αιματονευρικό φραγμό. Έγιναν προσπάθειες να παρακαμφθεί ο αιματονευρικός φραγμός με άμεση ενδονευρική ένεση σε κατά τα άλλα ανέπαφο νεύρο *in situ*. Πάντως τέτοιες μελέτες είναι επιρρεπείς σε σφάλματα εκτός αν γίνονται υπό πολύ ελεγχόμενες

συνθήκες. Ένα ακόμη απλούστερο σύστημα είναι να μελετηθούν τα αποτελέσματα των αντισωμάτων σε καλλιέργειες από κύτταρα ιστών, σε πρωτογενείς καλλιέργειες ή σειρές νευρικών κυττάρων. Τα συστήματα αυτά έχουν μια απλότητα, αλλά είναι τόσο απομακρυσμένα από την κανονική παθοφυσιολογική κατάσταση ώστε η συσχέτιση τους με την ανθρώπινη νόσο εξασθενεί. Παρά έναν αριθμό ατυχιών, μερικές σημαντικές πρόοδοι έχουν επιτευχθεί για τα αντιγλυκολιπιδικά αντισώματα σε μια ποικιλία συστημάτων. Δύο από αυτά παρουσιάζονται με περισσότερη λεπτομέρεια παρακάτω.

### **Αντι-GM1 αντισώματα και block αγωγιμότητας στους κόμβους του Ranvier**

Σημαντικές προσπάθειες έγιναν για να διαταραχθεί η λειτουργία και η μορφολογία στον κόμβο του Ranvier σε μια ποικιλία μοντέλων με αντισώματα anti-GM1. Η έμφαση δόθηκε διότι μελέτες σύνδεσης με την τοξίνη της χολέρας, με αντισώματα και λεκτίνη έδειξαν καθαρά ότι το γαγγλιοσίδιο GM1 βρίσκεται σε αφθονία στις κομβικές και παρακομβικές δομές. (171,172). Επιπλέον, αυτοψίες σε περιπτώσεις ασθενών με AMAN έδειξαν ότι ανοσοσφαιρίνες και εναποθέσεις συμπληρώματος εντοπίζονται συχνά στους κόμβους του Ranvier, όπου συναθροίζονται κανάλια νατρίου καθώς και στη διακομβική αξονική μεμβράνη (173). Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες της βλάβης που προκαλείται από τα αντι-GM1 αντισώματα έδειξαν αντικρουόμενα ευρήματα. Σε αρχικές μελέτες στον τομέα αυτό, με ενδονευρική ένεση αντισώματος σε νεύρο αρουραίου εδειχθή ότι οι άνθρωποι αντι-GM1 αντιοροί προκαλούσαν οξύ block αγωγιμότητας (174,175). Αντιθέτως, ο Harvey και συν. (1995) (176), απέτυχαν να επάγουν block αγωγιμότητας μετά από ενδονευρική ένεση ανθρώπινων αντι-GM1 ανοσοσφαιρινών σε κνημιαία νεύρα αρουραίων, και η ιστολογική εξέταση των νεύρων αυτών δεν έδειξε απομυελίνωση, παρά την σύνδεση του αντι-GM1 αντισώματος στους κόμβους του Ranvier. Σε μελέτες in vitro, αναφέρθηκε μια μικρή ελάττωση του ύψους του συνδυασμένου δυναμικού ενέργειας μύος (ΣΔΕΜ) σε παρασκευάσματα ισχιακών νεύρων αρουραίων των οποίων αφαιρέθηκαν τα έλυτρα, με ανθρώπινους και από κουνέλια αντιορούς αντι-GM1 (177). Οι Takigawa και συν. (1995) επίσης βρήκαν ότι αντισώματα αντι-GM1 από κουνέλια αύξησαν το ρεύμα καλίου που εκλύεται από την βαθμιδωτή εκπόλωση (step depolarization), και ανάστειλαν μη αντιστρεπτός τα κανάλια νατρίου στην παρουσία ενεργού συμπληρώματος (178). Από την άλλη πλευρά, άλλη μελέτη έδειξε ότι η εφαρμογή υψηλών τίτλων ανθρώπινων και από κουνέλια αντι-GM1 αντιορών δεν προκαλούσε οξύ block αγωγιμότητας ή αναστολή των καναλιών νατρίου (179).

Σε μια μελέτη από τους Paparounas και συν. (1999), εξετάστηκαν τα οξέα αποτελέσματα της δράσης των αντισωμάτων έναντι του GM1 (και άλλων γαγγλιοσιδίων), παρουσία συμπληρώματος, στην αγωγιμότητα σε εμβλαπτισμένο παρασκευάσμα απομονωμένου ισχιακού νεύρου σε μια περίοδο 6 ωρών (180). Δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα παρά το γεγονός ότι αντίσωμα και προϊόντα του συμπληρώματος εναποτέθηκαν, αν και πιθανώς όχι σε επίπεδα κορεσμού, σε ένα ποσοστό κόμβων του Ranvier κατά τη διάρκεια αυτών των καταγραφών. Αν θεωρηθούν συνολικά, τα δεδομένα αυτά συνηγορούν ότι η περιοχή του κόμβου του Ranvier είναι σχετικά ανθεκτική σε βλάβη που προκαλείται από τα αντι-GM1 αντισώματα, και που εξαρτάται από το συμπλήρωμα, κατά την βραχεία διάρκεια των μελετών με εμβλαπτισμένα παρασκευάσματα. Οι μελέτες αυτές είναι σε πλήρη αντίθεση με τα αποτελέσματα μελετών με εφαρμογή αντισωμάτων έναντι του γαλακτοσερεβροσίδιου που προκαλεί σαφώς οξεία διαταραχή αγωγιμότητας σε εμβλαπτισμένα παρασκευάσματα σε παρόμοια χρονικά όρια (181). Επομένως, είναι αρκετά πιθανό, όπως υποστηρίζουν οι Willison και Yuki (2002) ότι η περιοχή του κόμβου μπορεί να είναι ευαίσθητη σε μεγαλύτερης διάρκειας ή μεγαλύτερης σοβαρότητας βλάβη από τη δράση των αντι-GM1 αντισωμάτων (113). Πράγματι αυτό δείχθηκε σε ένα μοντέλο ανοσοποίησης σε ζώα, όπως περιγράφεται παρακάτω.

### **Αντισώματα έναντι GQ1b και νευρομυϊκή σύναψη**

Από τις διάφορες ανατομικές θέσεις που δυνητικά προσβάλλονται στις νευροπάθειες που επάγονται από αντισώματα, η τελική κινητική απόληξη στην νευρομυϊκή σύναψη είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για μελέτη για τους ακόλουθους λόγους: 1) Η τελική κινητική απόληξη δεν έχει αιματοεγκεφαλικό φραγμό, επιτρέποντας την εύκολη πρόσβαση των αντισωμάτων στις νευρικές και γλοιακές μεμβράνες που είναι οι θεωρούμενες θέσεις βλάβης, 2) Είναι η θέση άλλων παραλυτικών νόσων που επάγονται με αντισώματα (π.χ. βαρεία μυασθένεια), 3) Είναι πλούσια σε επιτόπους γαγγλιοσιδίων περιλαμβανομένων των GQ1b, GM1 και GD1a (182), 4) Είναι θέση δέσμευσης βακτηριακών τοξινών που χρησιμοποιούν επίσης γαγγλιοσίδια ως θέσεις σύνδεσης (ectoacceptors) (183), 5) Είναι θέση προσβολής σε κλινικές και παθοφυσιολογικές μελέτες σε ασθενείς με σύνδρομο Guillain Barre και σύνδρομο Miller Fisher (184, 185), και 6) Μπορεί να μελετηθεί στον ποντικό με σχετική ευκολία.

Αρκετές φυσιολογικές μελέτες ex vivo παρέχουν πολύ ισχυρές ενδείξεις ότι τα αντισώματα έναντι GQ1b και αντισώματα έναντι και άλλων διασialogαγγλιοσιδίων μπορούν να μεσολαβήσουν παθοφυσιολογικές



αλλαγές στην νευρομυϊκή σύναψη (186-191). Θεωρείται ευρέως ότι τα αντισώματα έναντι GQ1b στο σύνδρομο Miller Fisher προκαλούν κλινικές κινητικές εκδηλώσεις μέσω τμηματικής απομυελίνωσης των εξωφθαλμικών και των κρανιακών προμηκικών εγκεφαλικών συζυγιών με τρόπο παρόμοιο με αυτόν που έχει κλασσικά περιγραφεί στο σύνδρομο Guillain Barre. Μελέτες αγωγιμότητας *in vitro* σε απομονωμένα μετά από αφαίρεση του ελύτρου ισχιακά νεύρα ανέδειξαν σύνδεση αντισωμάτων έναντι δισιαλογαγγλιοσιδίων και καθήλωση συμπληρώματος στους κόμβους του Ranvier χωρίς διαταραχές της αγωγιμότητας, υποδεικνύοντας ότι στο μοντέλο αυτό, η θέση αυτή είναι σχετικά ανθεκτική σε οξεία φυσιολογική βλάβη όπως περιγράφηκε παραπάνω (180). Αυτό όμως δεν συμβαίνει στην περίπτωση της νευρομυϊκής σύναψης. Χρησιμοποιώντας το *ex vivo* παρασκεύασμα ημιδιαφράγματος, θετικοί οροί για αντισώματα έναντι GQ1b από ασθενείς με σύνδρομο Miller–Fisher και IgG αντισώματα βρέθηκε αρχικά ότι προκάλεσαν μια προσωρινή και μέτρια αύξηση της αυθόρμητης κβαντικής απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης στις νευρομυϊκές συνάψεις, όπως εκτιμάται από μια αύξηση στις συχνότητες των μικρών (*miniature*) δυναμικών τελικής πλάκας, και στη συνέχεια προκάλεσαν παράλυση της τελικής νευρικής απόληξης. Μελέτες παθητικής ανοσοποίησης στο ποντίκι χρησιμοποιώντας ένα κεκαθαρισμένο και κλωνοποιημένο σχετιζόμενο με CANOMAD IgM αντίσωμα έναντι δισιαλογαγγλιοσιδίων ανέδειξε εκτεταμένες εναποθέσεις IgM *in vivo* στις κινητικές τελικές απολήξεις σε συνδυασμό με ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία δυσλειτουργίας της τελικής νευρικής απόληξης (189).

Σε μια σειρά πιο εκτεταμένων μελετών, η δράση *in vitro* των ορών από ασθενείς με σύνδρομο MF, τα κλάσματα IgG και ένα IgM ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα αντι- GQ1b εξετάστηκαν ξανά (191). Τότε δείχθηκε ότι τα αντι-GQ1b αντισώματα δεσμεύονται στις νευρομυϊκές συνάψεις όπου προκαλούν μαζική κβαντική απελευθέρωση ακετυλοχολίνης από τις τελικές νευρικές απολήξεις και τελικώς μπλοκάρουν την νευρομυϊκή μεταβίβαση με αμιγώς προσυναπτικό τρόπο, εμφανίζοντας παρόμοια δράση με την παραλυτική νευροτοξίνη α-λατροτοξίνη (192,193). Επιπλέον με τη χρήση διαφορετικών ορών που στερούνται συμπληρώματος, η δράση των αντι-GQ1b αντισωμάτων δείχθηκε ότι εξαρτάται εντελώς από την ενεργοποίηση παραγόντων συμπληρώματος. Καθώς ούτε η ενεργοποίηση της κλασσικής οδού, ούτε ο σχηματισμός του τελικού συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης ήταν απαραίτητα, η δράση αυτή θα μπορούσε να οφείλεται σε ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού και ενδιάμεσων προϊόντων της αλυσίδας του συμπληρώματος όπως C3a, C5a, αν και αυτό χρειάζεται να διευκρινιστεί πλήρως.

Σε μια σειρά μελετών από τους Buchwald και συν. χρησιμοποιώντας τεχνική με ειδικό ηλεκτρόδιο (perfused macropatch clamp electrode) στο παρασκεύασμα με φρενικό νεύρο και ημιδιάφραγμα, IgG από αντι-GQ1b-θετικούς καθώς και αντι-GQ1b-αρνητικούς ασθενείς με σύνδρομο Miller Fisher, σταμάτησε την προκαλούμενη έκκριση ακετυλοχολίνης και κατέστειλε το ύψος των μετασυναπτικών δυναμικών, υποδεικνύοντας τόσο προσυναπτική όσο και μετασυναπτική ανασταλτική δράση (187,188). Η δράση αυτή ήταν πλήρως αναστρέψιμη με την έκπλυση του διαχεόμενου ορού και συνέβη ανεξαρτήτως του συμπληρώματος. Αν και οι λεπτομέρειες αυτών των παρατηρήσεων μπορεί να φαίνονται ότι παραλλάσσουν από τα ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα του Plomp και συν. (1999), οι μελέτες συνολικά υποδεικνύουν ότι η τελική κινητική νευρική απόληξη και η νευρομυική σύναψη θα πρέπει να θεωρηθούν ως ένας από τους πιθανούς στόχους για προσβολή προκαλούμενη από αντίσωμα σε ασθενείς με σύνδρομο Miller Fisher. Αυτό δεν θα πρέπει να υποβιβάζει την σημασία και άλλων θέσεων περιλαμβανομένων των κόμβων του Ranvier, όπου είναι γνωστό ότι το GQ1b συσσωρεύεται. Κλινικές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες θα μπορούσαν να διερευνήσουν τη θέση αυτή πιο επισταμένως σε προσβεβλημένους ασθενείς, όπως προσφάτως αναφέρεται (185). Παρομοίως, η τελική νευρική απόληξη μπορεί να είναι παθογενετική θέση σε περισσότερο γενικευμένα παραλυτικά σύνδρομα, όπως συμβαίνει στην AMAN (184).

Ο ρόλος των anti-GQ1b αντισωμάτων που παράγονται ως αποτέλεσμα λοίμωξης από *C.jejuni* με ολιγοσακχαρίτες του συμπλέγματος των λιποπολυσακχαριτών, που προκαλούν διασταυρούμενη αντίδραση, ερευνήθηκε για δράση τύπου λατροτοξίνης. Ποντίκια εμβολιάστηκαν με λιποπολυσακχαρίτες από *C.jejuni* που ομοιάζουν προς τα GT1a και GD3 γαγγλιοσίδια και στη συνέχεια απομονώθηκαν αντισώματα που αντιδρούσαν τόσο με τους λιποπολυσακχαρίτες, που χρησιμοποιήθηκαν για τον εμβολιασμό, όσο και με γαγγλιοσίδια GQ1b, GT1a και GD3. Σε ανοσοϊστολογικές μελέτες, τα μονοκλωνικά αντισώματα συνδέθηκαν σε θέσεις πλούσιες σε γαγγλιοσίδια περιλαμβανομένης και της νευρομυϊκής σύναψης (190). Σε *ex vivo* ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες στα παρασκευάσματα φρενικού νεύρου και ημιδιαφράγματος, η εφαρμογή αντισωμάτων είτε *ex vivo* είτε *in vivo* μέσω παθητικής ανοσοποίησης προκάλεσε μαζική κβαντική απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, που ακολουθήθηκε από block νευρικής μετάδοσης με τρόπο παρόμοιο με τους ορούς από σύνδρομο Miller Fisher και τα κλάσματα IgG, και τα αντι-δισυαλοσιλ αντισώματα από ασθενείς με CANOMAD. Ξανά οι δράση εξαρτιόταν από το συμπλήρωμα και σχετιζόταν με εκτεταμένες εναποθέσεις IgM και συμπληρώματος C3c στις νευρικές απολήξεις. Τόσο στο φωτονικό όσο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρήθηκε μορφολογική καταστροφή της τελικής νευρικής απόληξης

(194). Εκτός από την ενίσχυση των ηλεκτροφυσιολογικών δεδομένων χρησιμοποιώντας ανθρώπινα αντισώματα έναντι γαγγλιοσιδίων, τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν ισχυρά την υπόθεση του μοριακού μιμητισμού ως μηχανισμού για την επαγωγή παθογενετικών αντι-γαγγλιοσιδίων/λιποπολυσακχαριτών αντισωμάτων που αντιδρούν με διασταυρούμενη αντίδραση στο σύνδρομο Miller Fisher.

## **9.ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΟΥ ΕΠΑΓΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΕΝΕΡΓΟ Η ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ**

Όπως αναφέρθηκε, αν και αρκετές ανθρώπινες νόσοι θεωρείται ότι έχουν αυτοάνοση αιτιολογία, είναι προφανές ότι μόνο λίγες, όπως η βαριά μυασθένεια (myasthenia gravis), τυπικά πληρούν τα κριτήρια του Witebsky (1936). Άλλες νόσοι, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η σκλήρυνση κατά πλάκας, δεν τα πληρούν αν και συμβαίνει σαφώς αξιοσημείωτη αυτοάνοση δραστηριότητα. Η πληροφορία που λείπει στις δύο αυτές νόσους και σε άλλες σχετίζεται με την έλλειψη ενός ταυτοποιημένου αυτοαντιγόνου, όπως ορίζεται στο δεύτερο κριτήριο του Witebsky. Σε μερικούς υποτύπους περιφερικών πολυνευροπαθειών που σχετίζονται με αντισώματα έναντι γλυκολιπιδίων, και ειδικότερα στο σύνδρομο Miller Fisher το γαγγλιοσίδιο GQ1b, οι αντιγονικοί επίτοποι έχουν τώρα χαρακτηριστεί επαρκώς για μερικούς μελετητές. Επιπλέον, μοντέλλα πειραματικών νευροπαθειών σε ζώα που προκαλούνται από ενεργητική ή παθητική ανοσοποίηση έχουν δημιουργηθεί, όπως περιγράφεται παρακάτω, και περισσότερη πρόοδος στον τομέα αυτό αναμένεται σύντομα. Επομένως, βρισκόμαστε κοντά στην εκπλήρωση τουλάχιστον μερικών από τα κριτήρια που απαιτούνται για να καθιερωθεί το σύνδρομο Guillain –Barre ως μια καλώς τεκμηριωμένη αυτοάνοση νόσος.

### **Α)ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΠΟΥ ΕΠΑΓΕΤΑΙ ΑΠΟ ΓΑΛΑΚΤΟΣΕΡΕΒΡΟΣΙΔΙΟ**

Πριν από 20 έτη περίπου, ο Saida και συν. δημιούργησαν ένα μοντέλο σε ζώα απομυελινωτικής νευροπάθειας με ευαισθητοποίηση κουνελιών σε γαλακτοσερεβροσίδιο, μια γλυκολιπιδιακή απτένη (haptan) κοινή στην μυελίνη του ΚΝΣ και του ΠΝΣ. Τα κουνέλια που ανοσοποιήθηκαν επανειλημμένως με γαλακτοσερεβροσίδιο από εγκέφαλο βοδιού ανέπτυξαν νευρολογική διαταραχή που εκδηλώθηκε με χαλαρή τετραπάρεση, υπαισθησία άκρων και αναπνευστική παράλυση (1975). Στην αυτοψία, διαπιστώθηκαν μικρές πολλαπλές περιαγγειακές εστίες απομυελινωτικών βλαβών στις ρίζες, τα νωτιαία γάγγλια, τα εγγύς τμήματα των νεύρων κοντά στα γάγγλια και, λιγότερο συχνά στα περιφερικά νεύρα. Καμμία αλλαγή δεν βρέθηκε στο ΚΝΣ. Η απομυελίνωση ξεκίνησε γύρω από φλεβίδια, με διαχωρισμό και κενотоπιώδη εκφύλιση (vesiculation) των εξωτερικών περιβλημάτων της μυελίνης των παρακείμενων ινών, και αργότερα προχώρησε στο σχηματισμό συρρεουσών βλαβών. Οι βλάβες σχετίζονταν με διήθηση των φαγοκυτταρικών μονοπύρηνων κυττάρων, κυρίως μακροφάγων, που διείσδυσαν μεταξύ των φύλλων(lamellae) του ελύτρου της μυελίνης,

φαγοκυττάρωναν μυελίνη και, τελικώς απογύμωναν τους άξονες. Δεν διαπιστώθηκε περιφλεβική διήθηση μικρών λεμφοκυττάρων, που υποδεικνύει ότι επικρατούσαν μηχανισμοί με μεσολάβηση αντισωμάτων. Η κατανομή των απομυελινωτικών βλαβών φαινόταν ότι αντιστοιχούσε σε περιοχές με γνωστή διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Αυτή η μελέτη με ολόκληρα πειραματόζωα ακολουθήθηκε από πειράματα με ενδονευρική ένεση με ορό με αντισώματα έναντι του γαλακτοσερεβροσίδιου που προκάλεσε εστιακές απομυελινωτικές βλάβες στα ισχιακά νεύρα αρουραίων (196). Η βλάβη χαρακτηριζόταν από αλλαγές των κυττάρων του Schwann και καταστροφή μυελίνης, που ακολουθήθηκε από διήθηση από μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα και από ταχέως εξελισσόμενη οξεία φλεγμονώδη αντίδραση. Τοπική εφαρμογή ορού με αντισώματα έναντι του γαλακτοσερεβροσίδιου στις πρόσθιες νωτιαίες ρίζες δείχθηκε επίσης ότι επάγει οξεία διακοπή αγωγιμότητας (197). Στις μελέτες αυτές η απομυελινωτική δραστηριότητα των ορών χάθηκε μετά από εξουδετέρωση του συμπληρώματος, που υποδεικνύει ότι η δραστηριότητα του ορού εξαρτάται και μεσολαβείται από το συμπλήρωμα (198). Παρά τα πολύ πειστικά δεδομένα από πειραματόζωα, παραμένει στατιστικώς αναπόδεικτο σε μεγάλες κλινικές ορολογικές μελέτες ότι αντισώματα έναντι του γαλακτοσερεβροσίδιου ενέχονται στις ανθρώπινες νευροπάθειες, με τον τρόπο που περιγράφηκε παραπάνω.

## **Β) ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑ ΑΝΤΙ-MAG**

Τοπική μικροέγχυση αντισωμάτων αντι-MAG σε νεύρα γάτας δείχθηκε ότι προκαλεί εστιακή απομυελίνωση στην θέση της έγχυσης που χαρακτηρίζεται από μεσολαβούμενη από μακροφάγα αποδόμηση της μυελίνης (199,200). Τα αποτελέσματα αυτά συνέβαιναν μόνο όταν ο ορός ήταν φρέσκος ή με φρέσκια πηγή συμπληρώματος, υποδεικνύοντας ότι τα αντισώματα προκαλούσαν απομυελίνωση με την καθήλωση του συμπληρώματος, όπως και στην περίπτωση με το γαλακτοσερεβροσίδιο. Σε μια σειρά από ενδιαφέροντα πειράματα παθητικής ανοσοποίησης με κεκαθαμένα αντι-MAG IgM αντισώματα, σε νεαρά κοτόπουλα, παρατηρήθηκε απομυελίνωση των νεύρων με σημαντική διεύρυνση των διαστημάτων ανάμεσα στα πέταλα της μυελίνης, όπως στην περίπτωση της «διευρυσμένης μυελίνης» που είναι χαρακτηριστική των βιοψιών από άνθρωπο (201). Τα παθολογικά αυτά ευρήματα στα κοτόπουλα προέκυψαν με την απουσία εξωτερικής πηγής συμπληρώματος, οδηγώντας στην ερμηνεία ότι τα αντισώματα αντι-MAG μπορεί να δρουν εν μέρει με την αναστολή της ανασύνθεσης της μυελίνης ή με τον διαχωρισμό ή την αναστολή της συνένωσης των αντικριστών πετάλων

της μυελίνης. Πάντως, δεν διευκρινίστηκε ποτέ στα πειράματα αυτά αν το ανθρώπινο IgM ήταν ικανό να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα του κοτόπουλου. Η απομυελίνωση με διευρυσμένη μυελίνη μπορεί να προκληθεί σε νεύρο κουνελιού με ενδονευρική έγχυση είτε με αντι-MAG IgM είτε με το τελικό σύμπλεγμα του συμπληρώματος (202). Στα νεύρα που χρησιμοποιήθηκε αντι-MAG IgM, οι βλάβες ήταν συμβατές με την ενεργοποίηση του ενδογενούς συμπληρώματος του κουνελιού, που οδηγεί στο σχηματισμό του τελικού συμπλέγματος του συμπληρώματος. Μια άλλη σειρά μελετών σε αρουραίους που περιλάμβανε ενδονευρικές εγχύσεις αντι-SGPG αντισώματος από αρουραίο προκάλεσε απομυελίνωση στο ισχιακό νεύρο του ποντικού, μαζί με ήπια έως μέτρια κλινικά συμπτώματα (203).

Πειράματα με ενεργητική ανοσοποίηση πραγματοποιήθηκαν επίσης με SGPG. Οι Kohriyama και συν. (1988) ανοσοποίησαν κουνέλια με SGPG, με αποτέλεσμα ανοσιακή απάντηση με επαγωγή αντι-SGPG αντισωμάτων (204). Τα κουνέλια εμφάνισαν απώλεια βάρους και ήπια αδυναμία, κυρίως στα πίσω άκρα. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν ελαττωμένη ταχύτητα αγωγής στο ισχιακό νεύρο. Αρουραίοι ανοσοποιήθηκαν επίσης με SGPG, και εμφάνισαν ήπια αλλά σαφή σημεία νευροπάθειας, όπως ήπια απώλεια του μυϊκού τόνου της ουράς και διαταραχές βάδισης (205). Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη των ισχιακών νεύρων αποκάλυψε διαταραχές αγωγιμότητας των νεύρων, όπως διακοπή αγωγιμότητας και ήπια ελάττωση στην ταχύτητα αγωγής. Στη μελέτη αυτή δείχθηκε ότι τα αντι-SGPG αντισώματα αντιδρούσαν με την ανθρώπινη MAG, αλλά όχι με την MAG του αρουραίου που δεν φέρει τον επίτοπο του θειικού γλυκουρονικού οξέος που είναι κοινός στην MAG και το SGPG σε μερικά άλλα είδη περιλαμβανομένου και του ανθρώπου (206). Το μόριο στόχος επομένως στις μελέτες αυτές δεν είναι η MAG, αλλά μάλλον το SGPG. Παθολογοανατομική απόδειξη απομυελίνωσης δυστυχώς λείπει τόσο στις μελέτες με κουνέλια όσο και με αρουραίους μετά τον ενοφθαλμισμό με SGPG.

### **Γ) ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΑΤΑΞΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΠΟΥ ΕΠΑΓΕΤΑΙ ΑΠΟ GD1b**

Ένα από τα σαφέστερα ζωικά μοντέλλα νευροπάθειας προτάθηκε από τους Kusunoki και συν. Οι IgM παραπρωτείνες που συνδέονται με μια ομάδα δισυαλο-γαγγλιοσιδίων, περιλαμβανομένου του GD1b, σχετίζονται ισχυρά με μια χρόνια αισθητική αταξική νευροπάθεια (που περιγράφεται από τον Willison και συν., 2001) (73). Ανοσοιστοχημικές παρατηρήσεις έδειξαν ότι το GD1 γαγγλιοσίδιο εντοπίζεται στους νευρώνες του γαγγλίου της ραχιαίας(αισθητικής) νωτιαίας ρίζας στον

άνθρωπο (207), υποδεικνύοντας ότι το GD1b στους νευρώνες αυτούς μπορεί να είναι το αντιγόνο στόχος για τις IgM παραπρωτεΐνες στη μορφή αυτή της αισθητικής αταξικής νευροπάθειας. Το GD1b εντοπίζεται επίσης σε μεγάλους νευρώνες του νωτιαίου γαγγλίου του κουνελιού, αλλά δεν ανευρίσκεται στην μυελίνη της παρακομβικής περιοχής των περιφερικών νευρώνων των κουνελιών και επομένως θεωρήθηκε ότι η ευαισθητοποίηση των κουνελιών με το GD1b θα μπορούσε να προκαλέσει μια αισθητική αταξική γαγγλιονοπάθεια (208). Πράγματι αυτό και έγινε στο 50% περίπου των κουνελιών που ανοσοποιήθηκαν με το GD1b. Τα προσβεβλημένα ζώα κείτονταν στο έδαφος με ανοιγμένα προς τα εκτός τα άκρα, συχνά σε ιδιότυπη στάση, και κινούσαν τα άκρα τους παράξενα. Η μυϊκή ισχύς και η αίσθηση του πόνου φαινόταν ότι διατηρούνταν σε μεγάλο βαθμό. Στα ζώα αυτά, οι τίτλοι των αντι-GD1b αντισωμάτων ήταν σημαντικά αυξημένοι. Ο ισότυπος αναφέρθηκε ως IgM μόνο στη αρχική δημοσίευση(208), αλλά περιγράφηκε ως IgM και IgG στην επόμενη (209). Τα κουνέλια ανταποκρίθηκαν σε περισσότερους από έναν επιτόπους στο GD1b, που περιλαμβάνει τόσο έναν δισυαλο επίτοπο όσο και έναν Gal(β1-3)GalNAc επίτοπο. Ο τελευταίος υπάρχει και στο GM1 και ασιαλο-GM1. Ήταν σαφές ότι τα αταξικά κουνέλια είχαν έναν μεγαλύτερο τίτλο IgG ορού μονοειδικού στο GD1b από τα μη προσβεβλημένα υποδεικνύοντας την σημασία της εξαιρετικής ειδικότητας της ανοσιακής απάντησης για συγκεκριμένες δομές υδατανθράκων.

Παθολογοανατομική εξέταση των προσβεβλημένων κουνελιών έδειξε αξονική εκφύλιση στις οπίσθιες ρίζες, τις οπίσθιες δέσμες του νωτιαίου μυελού και το ισχιακό νεύρο, και μερικά νευρικά κυτταρικά σώματα στα νωτιαία γάγγλια είχαν είτε εκφυλιστεί είτε εξαφανιστεί. Η πρόσθια ρίζα ήταν ολοκληρωτικά ανέπαφη. Δεν παρατηρήθηκε λεμφοκυτταρική διήθηση στις προσβεβλημένες περιοχές, υποδεικνύοντας ότι συναίβει μια βλάβη αμιγώς μεσολαβούμενη από αντίσωμα. Αυτό υποστηρίχθηκε επιπλέον από το γεγονός ότι η εκφύλιση των αισθητικών νευρώνων των κουνελιών μπορούσε να προκληθεί από παθητική μεταφορά αντι-GD1b αντιορού (210). Επομένως, το αντίσωμα αντι-GD1b είναι πιθανώς ένας σημαντικός παράγοντας που προκαλεί ειδική εκφύλιση του πρώτων αισθητικών νευρώνων που μεσολαβούν την εν τω βάθι αισθητικότητα.

Αυτό είναι το πρώτο καλώς τεκμηριωμένο μοντέλλο αυτοάνοσης νευροπάθειας που μεσολαβείται από ένα αντίσωμα έναντι γαγγλιοσιδίου, αν και τα κλινικά και ορολογικά χαρακτηριστικά είναι κάπως διαφορετικά από εκείνα της ανθρώπινης αισθητικής αταξικής νευροπάθειας, όπως αναμένεται όταν πρόκειται για διαφορετικά είδη. Πάντως αυτό το μοντέλλο επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι τα αντιγαγγλιοσιδικά αντισώματα μπορεί να προσδιορίζουν τον κλινικό φαινότυπο των αυτοάνοσων νευροπαθειών με τη σύνδεση με τα

αντίστοιχα γαγγλιοσιδικά αντιγόνα που έχουν μοναδική κατανομή στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Η απώλεια των πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων που μεσολαβούν την ιδιοδεκτική αισθητικότητα ώθησε την ομάδα του Kusunoki να ερευνήσουν την έκφραση της *trkC* στο ζωικό μοντέλλο διότι ο τύπος αυτός νευρώνα θεωρείται ότι εξαρτάται κυρίως από τη σηματοδότηση της *neurotrophin-3* που μεσολαβείται από την *trkC* (211). Η έκφραση της *trkC* ήταν ελαττωμένη στα νωτιαία γάγγλια των προσβεβλημένων κουνελιών στην οξεία φάση. Τα ενδιαφέρον αυτό εύρημα υποδεικνύει ότι η μεσολαβούμενη από το αντι-GD1b αντίσωμα ελάττωση της έκφρασης της *trkC* μπορεί να είναι ένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς με τους οποίους τα αντι-GD1b αντισώματα προκαλούν την πειραματική αυτή αισθητική αταξική νευροπάθεια.

#### **Δ) ΖΩΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΛΑ ΟΞΕΙΑΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗΣ ΑΠΟ GM1**

Υπάρχουν δύο αναφορές στην παλαιότερη βιβλιογραφία για την εμφάνιση παράλυσης ή υποκλινικής περιφερικής νευροπάθειας σε κουνέλια που ανοσοποιήθηκαν με GM1(212,213), αλλά αυτό δεν παρατηρήθηκε με πειστικότητα σε τρωκτικά, παρά τις προσπάθειες. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η αποτυχία να προκληθεί νευροπάθεια με ευαισθητοποίηση με γαγγλιοσίδια μπορεί να εξαρτάται εν μέρει από το είδος και την ευαισθησία του συγκεκριμένου στελέχους και μερικώς και από την διαδικασία ανοσοποίησης που χρησιμοποιείται. Σε μια πρόσφατη σειρά μελετών, κουνέλια ευαισθητοποιήθηκαν με μείγμα από γαγγλιοσίδια εγκεφάλου βοδιού σύμφωνα με τη διαδικασία του Kusunoki και συν. (1996) (208), και παρατηρήθηκε ότι τα κουνέλια αυτά εμφάνισαν υψηλούς τίτλους IgG αντι-GM1 και χαλαρή μυική αδυναμία των άκρων οξείας έναρξης με μονοφασική πορεία (214). Είναι ενδιαφέρον ότι τα πειραματόζωα ελέγχθηκαν ακολούθως για αντισώματα IgG έναντι του γαλακτοσερεβροσίδιου που δεν ανιχνεύθηκαν, υποστηρίζοντας την άποψη ότι η ανοσιακή απάντηση είναι ειδική για τα GM1 και δεν προκλήθηκε δευτερογενώς λόγω της βλάβης των περιφερικών νεύρων. Το αντίστροφο πείραμα διεξήχθη επίσης, δηλαδή ανοσοποίηση με γαλακτοσερεβροσίδιο και έλεγχος για αντι-GM1 και κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα. (N.Yuki και συν., μη δημοσιευμένα αποτελέσματα). Στα κουνέλια που ανοσοποιήθηκαν με GM1, τα παθολογοανατομικά ευρήματα στα περιφερικά νεύρα ανέδειξαν κυρίως βαλεριανή εκφύλιση χωρίς λεμφοκυτταρική διήθηση, ούτε απομυελίνωση. Το IgG εναποτέθηκε στους άξονες των πρόσθιων ριζών, μια θέση όπου το GM1 έχει δείχθει ότι υπάρχει. Ευαισθητοποίηση με το κεκαθαμένο GM1 επίσης προκάλεσε αυτήν την κινητική αξονική νευροπάθεια, υποδεικνύοντας ότι το GM1 ήταν το ανοσογόνο στο



μείγμα. Επομένως, ένα μοντέλλο σε κουνέλι οξείας κινητικής αξονικής νευροπάθειας σχετιζόμενης με αντι-GM1 IgG αντίσωμα έχει σαφώς δειχθεί.

Ένα σημείο που αξίζει να σχολιασθεί είναι ότι το GM1 και το γαλακτοσερεβροσίδιο εκφράζονται τόσο στο περιφερικό όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά η ευαισθητοποίηση με τα μόρια αυτά προκαλεί μόνο περιφερική νευροπάθεια. (215). Ο αιματονευρικός φραγμός που προστατεύει το περιφερικό νευρικό σύστημα μπορεί να μην είναι τόσο διαπέραστος όσο ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός. Επομένως, φαίνεται πιθανό ότι μικρές ποσότητες κυκλοφορούντων IgG, που δεν μπορούν να εισέλθουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, μπορούν να διεισδύσουν στον ενδονευρικό χώρο στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Η σχετική αυτή διαπερατότητα μπορεί να καθιστά το περιφερικό νευρικό σύστημα και ειδικότερα τις νωτιαίες ρίζες, τις τελικές νευρικές απολήξεις και τα αισθητικά γάγγλια, περισσότερο ευάλωτα από τα συστατικά του κεντρικού νευρικού συστήματος σε διαταραχές που μεσολαβούνται από τα IgG αντισώματα.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Delisa JA, Lee HJ, Baran EM, Lai KS, Spielholz N. Manual of nerve conduction velocity and clinical neurophysiology, third edition. New York: Raven Press, 1994.
2. Gorson KC., M.D. Anatomy and physiology of the peripheral nervous system. AAN Syllabi, 2004
3. Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 310–18.
4. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen, SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290: 1884–90.
5. Hughes RAC. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002; 324: 466–69.
6. England DJ, Asbury KA. Peripheral neuropathy. *The Lancet* 2004;363:2151-61
7. The Italian Guillain-Barre Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barre syndrome: a multicentre prospective study of 297 patients. *Brain* 1996; 119: 2053–61.
8. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225–30.
9. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 298–306.
10. van der Meche FGA, Schmitz PIM, Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1992;326: 1123–29.
11. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Barohn R, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome—report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 736–40.
12. Kelley TW, Prayson RA, Isada CM. Spinal cord disease in West Nile virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348: 564–66.
13. Leis AA, Fratkin J, Stokic DS, Harrington T, Webb RM, Slavinski SA. West Nile poliomyelitis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 9–10.
14. Leis AA, Stokic DS, Webb, RM, Slavinski SA, Fratkin J. Clinical spectrum of muscle weakness in human West Nile virus infection. *Muscle Nerve* 2003; 28: 302–08.
15. Jeha LE, Sila CA, Lederman RJ, Prayson RA, Isada CM, Gordon SM. West Nile virus infection: a new acute paralytic illness. *Neurology* 2003; 61: 55–59.
16. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, et al. CMT and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002; 51: 190–201.
17. Chin RL, Latov N, et al. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2004 Sep;9(3):132-7.
18. Krarup C, Trojaborg W. Sensory pathophysiology in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Brain* 1996; 19: 257–70.

19. Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to therapy in 67 consecutive patients with and without monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997; 48: 321–28.
20. Magda P, Latov N, Brannagan TH, Weimer LH, Chin RL, Sander HW. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 2003; 60: 1755–59.
21. Ilat JM, Tabaraud F, Magy L, et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eight cases. *Muscle Nerve* 2003; 27: 478–85.
22. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol* 2001; 115: 4–18.
23. Kaku D, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin associated glycoprotein and sulfated glucuronyl paragloboside. *Brain* 1994; 117: 941–47.
24. Holland NR, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Intraepidermal nerve fibre density in patients with painful sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1997; 48: 708–11.
25. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G. The innervation of human epidermis. *J Neurol Sci* 1993; 115: 184–90.
26. McArthur JC, Stocks AE, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fibre density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol* 1998; 55: 1513–20.
27. Lauria G, Sghirlanzoni A, Lombard R, Pareyson D. Epidermal nerve fibre density in sensory ganglionopathies: clinical and neurophysiologic correlations. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1034–39.
28. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001; 24:1229–31.
29. Singleton, JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1225–28.
30. Russell JW, Feldman EL. Impaired glucose tolerance-does it cause neuropathy? *Muscle Nerve* 2001; 24: 1109–12.
31. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108–11.
32. Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 1243–55.
33. Gold R, Archelos JJ, Hartung HP. Mechanisms of immune regulation in the peripheral nervous system. *Brain Pathol* 1999;9:343–360.
34. Waksman NH, Adams RD. Allergic neuritis: an experimental disease in rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvant. *J Exp Med* 1955;102:213–225.
35. Abromson-Leeman S, Bronson R, Dorf ME. Experimental autoimmune peripheral neuritis induced in BALB/c mice by myelin basic protein-specific T cell clones. *J Exp Med* 1995; 182:587–592.
36. Gabriel CM, Hughes RA, Moore SE, Smith KJ, Walsh FS. Induction of experimental autoimmune neuritis with peripheral myelin protein-22. *Brain* 1998;121:1895–1902.

37. Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, Van Weerth S, Berger T, Lassmann H, Linington C. Encephalitogenic and neuritogenic T cell responses to the myelin associated glycoprotein (MAG) in the Lewis rat. *J Neuroimmunol* 1999;95:157–164.
38. Gold R, Hartung HP, Toyka KV. Animal models for autoimmune demyelinating disorders of the nervous system. *Mol Med Today* 2000;6:88 – 91.
39. Maurer M, Toyka KV, Gold R. Immune mechanisms in acquired demyelinating neuropathies: lessons from animal models. *Neuromuscul Disord* 2002;12:405– 414.
40. Harvey GK, Gold R, Hartung HP, Toyka KV. Non-neural specific T lymphocytes can orchestrate inflammatory peripheral neuropathy. *Brain* 1995;118:1263–1272.
41. Pollard JD, Westland KW, Harvey GK, Jung S, Bonner J, Spies JM, Toyka KV, Hartung HP. Activated T cells of nonneural specificity open the blood–nerve barrier to circulating antibody. *Ann Neurol* 1995;37:467– 475.
42. Griffin JW, George R, Ho T. Macrophage system in peripheral nerves. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52: 553–560.
43. Kiefer R, Kieseier BC, Brück W, Toyka KV, Hartung HP. Macrophage differentiation antigens in acute and chronic autoimmune polyneuropathies. *Brain* 1998;121:469–479.
44. Kiefer R, Kieseier BC, Stoll G, Hartung HP. The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system. *Progr Neurobiol* 2001;64:109 –127.
45. Weishaupt A, Bruck W, Hartung T, Toyka KV, Gold R. Schwann cell apoptosis in experimental autoimmune neuritis of the Lewis rat and the functional role of tumor necrosis factor-alpha. *Neurosci Lett* 2001;306:77– 80.
46. Craggs RI, King RH, Thomas PK. The effect of suppression of macrophage activity on the development of experimental allergic neuritis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984;62:316 –323.
47. Jung S, Huitinga I, Schmidt B, Zielasek J, Dijkstra CD, Toyka KV, Hartung HP. Selective elimination of macrophages by dichlormethylene diphosphonate-containing liposomes suppresses experimental autoimmune neuritis. *J Neurol Sci* 1993;119:195–202.
48. Heininger K, Stoll G, Linington C, Toyka KV, Wekerle H. Conduction failure and nerve conduction slowing in experimental allergic neuritis induced by P2-specific T-cell lines. *Ann Neurol* 1986;19:44–49.
49. Linington C, Izumo S, Suzuki M, Meyermann R, Wekerle H. A permanent rat T cell line that mediates experimental allergic neuritis in the Lewis rat in vivo. *J Immunol* 1984; 133:1946–1950.
50. Linington C, Lassmann H, Ozawa K, Kosin S, Mongan L. Cell adhesion molecules of the immunoglobulin supergene family as tissue-specific autoantigens: induction of experimental allergic neuritis (EAN) by P0 protein-specific T cell lines. *Eur J Immunol* 1992;22:1813–1817.
51. Linington C, Mann A, Izumo S, Uyemura K, Suzuki M, Meyermann R, Wekerle H. Induction of experimental allergic neuritis in the BN rat: P2 protein-specific T cells overcome resistance to actively induced disease. *J Immunol* 1986; 137:3826–3831.

52. Brosnan JV, Craggs RI, King RH, Thomas PK. Reduced susceptibility of T cell-deficient rats to induction of experimental allergic neuritis. *J Neuroimmunol* 1987;14:267–282.
53. Jung S, Kramer S, Schluesener HJ, Hunig T, Toyka K, Hartung HP. Prevention and therapy of experimental autoimmune neuritis by an antibody against T cell receptors-alpha/ beta. *J Immunol* 1992;148:3768–3775.
54. Visan L, Visan IA, Weishaupt A, Hofstetter HH, Toyka KV, Hunig T, Gold R. Tolerance induction by intrathymic expression of P0. *J Immunol* 2004;172:1364–1370.
55. Archelos JJ, Previtali SC, Hartung HP. The role of integrins in immune-mediated diseases of the nervous system. *Trends Neurosci* 1999;22:30–38.
56. Kieseier BC, Clements JM, Pischel HB, Wells GM, Miller K, Gearing AJ, Hartung HP. Matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-7 are expressed in experimental autoimmune neuritis and the Guillain–Barre' syndrome. *Ann Neurol* 1998;43:427–434.
57. Kieseier BC, Krivacic K, Jung S, Pischel H, Toyka KV, Ransohoff RM, Hartung HP. Sequential expression of chemokines in experimental autoimmune neuritis. *J Neuroimmunol* 2000;110:121–129.
58. Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, Ueda S, Kasama T, Ohnishi A, Hayashi S, Takahashi H, Kamijo M, Hirata K. Animal model of axonal Guillain–Barre syndrome induced by sensitization with GM1 gangliosides. *Ann Neurol* 2001;49:712–720.
59. Gold R, Archelos JJ, Hartung HP. Mechanisms of immune regulation in the peripheral nervous system. *Brain Pathol* 1999;9:343–360.
60. Miescher GC, Steck AJ. Paraproteinaemic neuropathies. [Review]. *Baillieres Clin Neurol* 1996; 5: 219-32.
61. Braun PE, Frail DE, Latov N. Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. *J Neurochem* 1982; 39: 1261-5.
62. Latov N. Antibodies to glycoconjugates in neuropathy and motorneuron disease. [Review]. *Proc Brain Res* 1994; 101: 295-303.
63. Quarles RH. The spectrum and pathogenesis of antibody-mediated neuropathies. [Review]. *Neuroscientist* 1997; 3: 195-204.
64. Chou DK, Ilyas AA, Evans JE, Costello C, Quarles RH, Jungalwala FB. Structure of sulfated glucuronyl glycolipids in the nervous system reacting with HNK-1 antibody and some IgM paraproteins in neuropathy. *J Biol Chem* 1986; 261: 11 717-25.
65. Ariga T, Kohriyama T, Freddo L, Latov N, Saito M, Kon K, et al. Characterization of sulfated glucuronic acid containing glycolipids reacting with IgM M-proteins in patients with neuropathy. *J Biol Chem* 1987; 262: 848-53.
66. Lopate G, Parks BJ, Goldstein JM, Yee WC, Friesenhahn GM, Pestronk A. Polyneuropathies associated with high titre antisulphatide antibodies: characteristics of patients with and without serum monoclonal proteins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:581-5.
67. Bollensen E, Steck AJ, Schachner M. Reactivity with the peripheral myelin glycoprotein P0 in serum from patients with monoclonal IgM gammopathy and polyneuropathy. *Neurology* 1988; 38: 1266-70.
68. Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, Meucci N, Monaco S, Ferrari S, et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in

- neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 416-24.
69. Van den Berg L, Hays AP, Nobile-Orazio E, Kinsella LJ, Manfredini E, Corbo M, et al. Anti-MAG and anti-SGPG antibodies in neuropathy. *Muscle Nerve* 1996; 19: 637-43.
  70. Quarles RH, Weiss MD. Autoantibodies associated with peripheral neuropathy. [Review]. *Muscle Nerve* 1999; 22: 800-22.
  71. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000; 123: 710-7.
  72. Ilyas AA, Quarles RH, Dalakas MC, Fishman PH, Brady RO. Monoclonal IgM in a patient with paraproteinemic polyneuropathy binds to gangliosides containing disialosyl groups. *Ann Neurol* 1985; 18: 655-9.
  73. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, Blumhardt LD, Busby M, Donaghy M, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001; 124: 1968-77.
  74. Yuki N, Miyatani N, Sato S, Hirabayashi Y, Yamazaki M, Yoshimura N, et al. Acute relapsing sensory neuropathy associated with IgM antibody against B-series gangliosides containing a GalNAc beta1-4 Gal(3-2alphaNeuAc 8-2alpha NeuAc) beta1 configuration. *Neurology* 1992b; 42: 686-9.
  75. Windebank AJ, Blexrud MD, Dyck PJ, Daube JR, Karnes JL. The syndrome of acute sensory neuropathy: clinical features and electrophysiologic and pathologic changes. *Neurology* 1990; 40: 584-91.
  76. Ohsawa T, Miyatake T, Yuki N. Anti-B-series ganglioside recognizing autoantibodies in an acute sensory neuropathy patient cause cell death of rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett* 1993; 157: 167-70.
  77. Tagawa Y, Irie F, Hirabayashi Y, Yuki N. Cholinergic neuronspecific ganglioside GQ1b alpha a possible target molecule for serum IgM antibodies in some patients with sensory ataxia. *J Neuroimmunol* 1997; 75: 196-9.
  78. Kusunoki S, Chiba A, Hirabayashi Y, Irie F, Kotani M, Kawashima I, et al. Generation of a monoclonal antibody specific for a new class of minor ganglioside antigens, GQ1b alpha and GT1a alpha: its binding to dorsal and lateral horn of human thoracic cord. *Brain Res* 1993a; 623: 83-8.
  79. Freddo L, Yu RK, Latov N, Donofrio PD, Hays AP, Greenberg HS, et al. Gangliosides GM1 and GD1b are antigens for IgM M-protein in a patient with motor neuron disease. *Neurology* 1986; 36: 454-8.
  80. Latov N, Hays AP, Donofrio PD, Liao J, Ito H, McGinnis S, et al. Monoclonal IgM with unique specificity to gangliosides GM1 and GD1b and to lacto-N-tetraose associated with human motor neuron disease. *Neurology* 1988; 38: 763-8.
  81. Ilyas AA, Willison HJ, Dalakas MC, Whitaker JN, Quarles RH. Identification and characterization of gangliosides reacting with IgM paraproteins in three patients with neuropathy associated with biclonal gammopathy. *J Neurochem* 1988a; 51: 851-8.
  82. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982; 32: 958-64.
  83. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1988; 11: 103-7.

84. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988; 24: 73-8.
85. Pestronk A. Motor neuropathies, motor neuron disorders, and antiglycolipid antibodies. [Review]. *Muscle Nerve* 1991; 14: 927-36.
86. O'Hanlon GM, Paterson GJ, Wilson G, Doyle D, McHardie P, Willison HJ. Anti-GM1 ganglioside antibodies cloned from autoimmune neuropathy patients show diverse binding patterns in the rodent nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 184-95.
87. van Schaik IN, Bossuyt PM, Brand A, Vermeulen M. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor-neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. *Neurology* 1995; 45: 1570-7.
88. Pestronk A, Choksi R. Multifocal motor neuropathy: serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in most patients detected using covalent linkage of GM1 to ELISA plates. *Neurology* 1997; 49: 1289-92.
89. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001; 124: 145-53.
90. Oh SJ, Claussen GC, Odabasi Z, Palmer CP. Multifocal demyelinating motor neuropathy: pathologic evidence of 'inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.' *Neurology* 1995;45:1828 –1832.
91. Kaji R, Oka N, Tsuji T, Mezaki T, Nishio T, Akiguchi I, Kimura J. Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1993;33: 152–158.
92. Corse AM, Chaudhry V, Crawford TO, Cornblath DR, Kuncel RW, Griffin JW. Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1996;39:319 –325.
93. Taylor BV, Dyck PJ, Engelstad J, et al. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63:129–137.
94. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, et al. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? *Neurology* 2004; 62:666–668.
95. Schluep M, Steck AJ. Immunostaining of motor nerve terminals by IgM M protein with activity against gangliosides GM1 and GD1b from a patient with motor neuron disease. *Neurology* 1988; 38: 1890–92.
96. Thomas FP, Adapon PH, Goldberg GP, Latov N, Hays AP. Localization of neural epitopes that bind to IgM monoclonal autoantibodies (M-proteins) from two patients with motor neuron disease. *J Neuroimmunol* 1989; 21: 31–39.
97. O'Hanlon GM, Paterson GJ, Veitch J, Wilson G, Willison HJ. Mapping immunoreactive epitopes in the human peripheral nervous system using human monoclonal anti-GM1 ganglioside antibodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998; 95: 605–16.
98. Corbo M, Quattrini A, Lugaresi A, Santoro M, Latov N, Hays AP. Patterns of reactivity of human anti-GM1 antibodies with spinal cord and motor neurons. *Ann Neurol* 1992; 32: 487–93.
99. Thomas FP, Thomas JE, Sadiq SA, et al. Human monoclonal IgM anti-Gal(beta 1-3)GalNAc autoantibodies bind to the surface of bovine spinal motoneurons. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49: 89–95.
100. Ogawa-Goto K, Funamoto N, Ohta Y, Abe T, Nagashima K. Myelin gangliosides of human peripheral nervous system: an enrichment of GM1 in

- the motor nerve myelin isolated from cauda equina. *J Neurochem* 1992; 59: 1844–49.
101. Quattrini A, Lorenzetti I, Sciorati C, et al. Human IgM anti-GM1 autoantibodies modulate intracellular calcium homeostasis in neuroblastoma cells. *J Neuroimmunol* 2001; 114: 213–19.
  102. Roberts M, Willison HJ, Vincent A, Newsom-Davis J. Multifocal motor neuropathy human sera block distal motor nerve conduction in mice. *Ann Neurol* 1995; 38: 111–18.
  103. Carpo M, Nobile-Orazio E, Meucci N, Gamba M, Barbieri S, Allaria S, Scarlato G. Anti-GD1a ganglioside antibodies in peripheral motor syndromes. *Ann Neurol* 1996;39:539–543.
  104. O'Hanlon GM, Veitch J, Gallardo E, Illa I, Chancellor AM, Willison HJ. Peripheral neuropathy associated with anti-GM2 ganglioside antibodies: clinical and immunopathological studies. *Autoimmunity* 2000; 32: 133-44.
  105. Ilyas AA, Li S-C, Chou DK, Li Y-T, Jungalwala FB, Dalakas MC, et al. Gangliosides GM2, IV4GalNAcGM1b, and IV4GalNAcGD1a as antigens for monoclonal immunoglobulin M in neuropathy associated with gammopathy. *J Biol Chem* 1988c; 263: 4369-73.
  106. Yuki N, Sato S, Miyatake T, Sugiyama K, Katagiri T, Sasaki H. Motoneuron-disease-like disorder after ganglioside therapy [letter]. *Lancet* 1991; 337: 1109-10.
  107. Gold R, Archelos JJ, Hartung HP. Mechanisms of immune regulation in the peripheral nervous system. *Brain Pathol* 1999; 9:343–360.
  108. Bouchard C, Lacroix C, Plante V, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999;52:498-503.
  109. Nagamatsu M, Terao S, Misu K, et al. Axonal and perikaryal involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:727-33.
  110. Vital C, Vital A, Lagueny A, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases. *Ultrastruct Pathol* 2000;24:363-9.
  111. Matsumuro K, Izumo S, Umehara, Osame M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: histological and immunopathological studies on biopsied sural nerves. *J Neurol Sci* 1994;127:170-8.
  112. Press R, Nennesmo I, Kouwenhoven M, et al. Dendritic cells in the cerebrospinal fluid and peripheral nerves in Guillain–Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 2005; 159:165–176.
  113. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125:2591–2625.
  114. Mata S, Betti E, Masotti G, et al. Motor nerve damage is associated with antiganglioside antibodies in diabetes. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9:138–143.
  115. Jung S, Gaupp S, Korn T, et al. Biphasic form of experimental autoimmune neuritis in dark Agouti rats and its oral therapy by antigen-specific tolerization. *J Neurosci Res* 2004; 75:524–535.
  116. Illes Z, Shimamura M, Newcombe J, et al. Accumulation of V $\alpha$ 7.2- J $\alpha$ 33 invariant T cells in human autoimmune inflammatory lesions in the nervous system. *Int Immunol* 2004; 16:223–230.



117. Kanda T, Numata Y, Mizusawa H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: decreased claudin-5 and relocated ZO-1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:765–769.
118. Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, et al. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004; 30:131–156.
119. Previtali SC, Archelos JJ, Hartung HP. Expression of integrins in experimental autoimmune neuritis and Guillain–Barre´ syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:611– 621.
120. Previtali SC, Feltri ML, Archelos JJ, Quattrini A, Wrabetz L, Hartung H. Role of integrins in the peripheral nervous system. *Progr Neurobiol* 2001;64:35– 49.
121. Kieseier BC, Tani M, Mahad D, Oka N, Ho T, Woodroffe N, Griffin JW, Toyka KV, Ransohoff RM, Hartung HP. Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: a central role for IP-10. *Brain* 2002;125: 823–834
122. Kieseier BC, Kiefer R, Clements JM, Miller K, Wells GM, Schweitzer T, Gearing AJ, Hartung HP. Matrix metalloproteinase- 9 and -7 are regulated in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 1998;121:159 –166.
123. Leppert D, Hughes P, Huber S, Erne B, Grygar C, Said G, Miller KM, Steck AJ, Probst A, Fuhr P. Matrix metalloproteinase upregulation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and nonsystemic vasculitic neuropathy. *Neurology* 1999;53:62–70.
124. Hartung HP, Reiners K, Schmidt B, Stoll G, Toyka KV. Serum interleukin-2 concentrations in the Guillain–Barre´ syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison with other neurological diseases of presumed immunopathogenesis. *Ann Neurol* 1991;30: 48–53.
125. Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Kawaguchi N, Yoshiyama Y, Hattori T. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2001;56:666–669.
126. Maimone D, Annunziata P, Simone IL, Livrea P, Guazzi GC. Interleukin-6 levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 1993;47:55-62.
127. Mahad DJ, Howell SJ, Woodroffe MN. Expression of chemokines in cerebrospinal fluid and serum of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:320-3.
128. Oka N, Akiguchi I, Nagao M, Nishio T, Kawasaki T, Kimura J. Expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1994;44:946-50.
129. Bosboom WM, Van den Berg LH, Mollee I, Saker LD, Jansen J, Wokke JH, Logtenberg T. Sural nerve T-cell receptor Vbeta gene utilization in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and vasculitic neuropathy. *Neurology* 2001;56:74–81.
130. Illes Z, Kondo T, Newcombe J, Oka N, Tabira T, Yamamura T. Differential expression of NK T cell V alpha 24J alpha Q invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Immunol* 2000;164:4375–4381.

131. Winer J, Hughes S, Cooper J, Ben-Smith A, Savage C. Gamma delta T cells in infiltrating sensory nerve biopsies from patients with inflammatory neuropathy. *J Neurol* 2002;249: 616–621.
132. Mei FJ, Ishizu T, Murai H, et al. Th1 shift in CIDP versus Th2 shift in vasculitic neuropathy in CSF. *J Neurol Sci* 2005; 228:75–85.
133. Renaud S, Hays AP, Brannagan 3rd TH, et al. Gene expression profiling in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 2005; 159:203–214.
134. Mazzeo A, Aguenouz M, Messina C, et al. Immunolocalization and activation of transcription factor nuclear factor kappa B in dysimmune neuropathies and familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004; 61:1097–1102.
135. Yamamoto M, Ito Y, Mitsuma N, Li M, Hattori N, Sobue G. Parallel expression of neurotrophic factors and their receptors in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2002;25:601– 604.
136. Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain* 2004; 127:193–202.
137. Stoll G, Gabreels-Festen AA, Jander S, et al. Major histocompatibility complex class II expression and macrophage responses in genetically proven Charcot-Marie-Tooth type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* 1998; 21:1419–1427.
138. Parman Y, Battaloglu E, Baris I, et al. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain* 2004; 127:2540–2550.
139. Martini R, Toyka KV. Immune-mediated components of hereditary demyelinating neuropathies: lessons from animal models and patients. *Lancet Neurol* 2004; 3:457–465.
140. Berghoff M, Samsam M, Muller M, et al. Neuroprotective effect of the immune system in a mouse model of severe dysmyelinating hereditary neuropathy: enhanced axonal degeneration following disruption of the RAG-1 gene. *Mol Cell Neurosci* 2005; 28:118–127.
141. Kiefer R, Dangond F, Mueller M, Tokya KV, Hafler DA, Hartung HP. Enhanced B7 costimulatory molecule expression in inflammatory human sural nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:362-8.
142. Murata K, Dalakas MC. Expression of the co-stimulatory molecule BB-1, the ligands CTLA-4 and CD28 and their mRNAs in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2000;123:1660-6.
143. Salomon B, Rhee L, Bour-Jordan H, et al. Development of spontaneous autoimmune peripheral polyneuropathy in B7.2 deficient NOD mice. *J Exp Med* 2001;194:677-84.
144. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby TE. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1055–1066.
145. Toyka KV, Hartung HP. Chronic inflammatory polyneuritis and neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1996;9:240 –250.
146. Dalakas MC, Engel WK. Immunoglobulin and complement deposits in nerves of patients with chronic relapsing polyneuropathy. *Arch Neurol* 1980;37:637– 640.
147. Hays AP, Lee SS, Latov N. Immune reactive C3d on the surface of myelin sheaths in neuropathy. *J Neuroimmunol* 1988;18:231–244.

148. Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S, Pollard JD. Passive transfer of demyelination by serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. *Ann Neurol* 2000;47:765–775.
149. Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP, Pollard JD. P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:286–292.
150. Pollard J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2002;15:279–283.
151. Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, Stevens JC, Windebank AJ, Low PA. Nonsystemic vasculitic neuropathy. *Brain* 1987;110: 843–853.
152. Griffin JW. Vasculitic neuropathies. *Rheum Dis Clin N Am* 2001;27:751–760.
153. Moore PM. Vasculitic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:271–274.
154. Kanai K, Kuwabara S, Mori M, Arai K, Yamamoto T, Hattori T. Leukocytoclastic–vasculitic neuropathy associated with chronic Epstein–Barr virus infection. *Muscle Nerve* 2003;27: 113–116.
155. Van Rhijn I, Van den Berg LH, Bosboom WM, Otten HG, Logtenberg T. Expression of accessory molecules for T-cell activation in peripheral nerve of patients with CIDP and vasculitic neuropathy. *Brain* 2000;123:2020–2029.
156. Fujimura H, Lacroix C, Said G. Vulnerability of nerve fibres to ischaemia. A quantitative light and electron microscope study. *Brain* 1991;114:1929–1942.
157. Nukada H, Dyck PJ. Acute ischemia causes axonal stasis, swelling, attenuation, and secondary demyelination. *Ann Neurol* 1987;22:311–318.
158. Jamieson PW, Giuliani MJ, Martinez AJ. Necrotizing angiopathy presenting with multifocal conduction blocks. *Neurology* 1991;41:442–444.
159. Kissel JT, Riethman JL, Omerza J, Rammohan KW, Mendell JR. Peripheral nerve vasculitis: immune characterization of the vascular lesions. *Ann Neurol* 1989;25:291–297.
160. Mohamed A, Davies L, Pollard JD. Conduction block in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 1998;21:1084–1088.
161. Ropert A, Metral S. Conduction block in neuropathies with necrotizing vasculitis. *Muscle Nerve* 1990;13:102–105.
162. Engelhardt A, Lorler H, Neundorfer B. Immunohistochemical findings in vasculitic neuropathies. *Acta Neurol Scand* 1993;87:318–321.
163. Hawke SH, Davies L, Pamphlett R, Guo YP, Pollard JD, McLeod JG. Vasculitic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 1991;114:2175–2190.
164. Panegyres PK, Faull RJ, Russ GR, Appleton SL, Wangel AG, Blumbergs PC. Endothelial cell activation in vasculitis of peripheral nerve and skeletal muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:4–7. 809–816.
165. Van Rhijn I, Van den Berg LH, Bosboom WM, Otten HG, Logtenberg T. Expression of accessory molecules for T-cell activation in peripheral nerve of patients with CIDP and vasculitic neuropathy. *Brain* 2000;123:2020–2029.
166. Satoi H, Oka N, Kawasaki T, Miyamoto K, Akiguchi I, Kimura J. Mechanisms of tissue injury in vasculitic neuropathies. *Neurology* 1998;50:492–496.
167. Heuss D, Probst-Cousin S, Kayser C, Neundorfer B. Cell death in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 2000;23:999–1004.

168. McFarlin DE. Immunological parameters in Guillain-Barre syndrome. [Review]. *Ann Neurol* 1990; 27 Suppl: S25-29.
169. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebskys's postulates revisited). [Review]. *Immunol Today* 1993; 14: 426-30.
170. Sheikh KA, Griffin JW. Variants of the Guillain Barre syndrome: progress toward fulfilling 'Koch's postulates' [editorial]. *Ann Neurol* 2001; 49: 694-6.
171. Molander M, Berthold C-H, Persson H, Andersson K, Fredman P. Monosialoganglioside (GM1) immunofluorescence in rat spinal roots studied with a monoclonal antibody. *J Neurocytol* 1997; 26: 101-11.
172. Sheikh KA, Deerinck TJ, Ellisman MH, Griffin JW. The distribution of ganglioside-like moieties in peripheral nerves. *Brain* 1999; 122: 449-60.
173. Hafer-Macko C, Hsieh S-T, Li CY, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, et al. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol* 1996a; 40: 635-44.
174. Santoro M, Uncini A, Corbo M, Staugaitis SM, Thomas FP, Hays AP, et al. Experimental conduction block induced by serum from a patient with anti-GM1 antibodies. *Ann Neurol* 1992; 31: 385-90.
175. Uncini A, Santoro M, Corbo M, Lugaesi A, Latov N. Conduction abnormalities induced by sera of patients with multifocal motor neuropathy and anti-GM1 antibodies. *Muscle Nerve* 1993; 16: 610-5.
176. Harvey GK, Toyka KV, Zielasek J, Kiefer R, Simonis C, Hartung HP. Failure of anti-GM1 IgG or IgM to induce conduction block following intraneural transfer. *Muscle Nerve* 1995; 18: 388-94.
177. Arasaki K, Kusunoki S, Kudo N, Kanazawa I. Acute conduction block in vitro following exposure to antiganglioside sera. *Muscle Nerve* 1993; 16: 587-93.
178. Takigawa T, Yasuda H, Kikkawa R, Shigeta Y, Saida T, Kitasato H. Antibodies against GM1 ganglioside affect K<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann Neurol* 1995; 37: 436-42.
179. Hirota N, Kaji R, Bostock H, Shindo K, Kawasaki T, Mizutani K, et al. The physiological effect of anti-GM1 antibodies on salutatory conduction and transmembrane currents in single motor axons. *Brain* 1997; 120: 2159-69.
180. Paparounas K, O'Hanlon GM, O'Leary CP, Rowan EG, Willison HJ. Anti-ganglioside antibodies can bind peripheral nerve nodes of Ranvier and activate the complement cascade without inducing acute conduction block in vitro. *Brain* 1999; 122: 807-16.
181. Lafontaine S, Rasminsky M, Saida T, Sumner AJ. Conduction block in rat myelinated fibres following acute exposure to antigalactocerebroside serum. *J Physiol* 1982; 323: 287-306.
182. Willison HJ, O'Hanlon GM. The immunopathogenesis of Miller Fisher syndrome. [Review]. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 3-12.
183. Senda T, Sugimoto N, Horiguchi Y, Matsuda M. The enterotoxin of *Clostridium perfringens* type A binds to the presynaptic nerve endings in neuromuscular junctions of mouse phrenic nerve diaphragm. *Toxicon* 1995; 33: 499-506.
184. Ho TW, Hsieh S-T, Nachamkin I, Willison HJ, Sheikh K, Kiehlbauch J, et al. Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for

- rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after *Campylobacter* infection. *Neurology* 1997; 48: 717-24.
185. Uncini A, Lugaresi A. Fisher syndrome with tetraparesis and antibody to GQ1b: evidence for motor nerve terminal block. *Muscle Nerve* 1999; 22: 640-4.
  186. Roberts M, Willison H, Vincent A, Newsom-Davis J. Serum factor in Miller-Fisher variant of Guillain-Barre syndrome and neurotransmitter release. *Lancet* 1994; 343: 454-5.
  187. Buchwald B, Weishaupt A, Toyka KV, Dudel J. Immunoglobulin G from a patient with Miller-Fisher syndrome rapidly and reversibly depresses evoked quantal release at the neuromuscular junction of mice. *Neurosci Lett* 1995; 201: 163-6.
  188. Buchwald B, Weishaupt A, Toyka KV, Dudel J. Pre- and postsynaptic blockade of neuromuscular transmission by Miller-Fisher syndrome IgG at mouse motor nerve terminals. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 281-90.
  189. Willison HJ, O'Hanlon GM, Paterson G, Veitch J, Wilson G, Roberts M, et al. A somatically mutated human antiganglioside IgM antibody that induces experimental neuropathy in mice is encoded by the variable region heavy chain gene, V1-18. *J Clin Invest* 1996; 97: 1155-64.
  190. Goodyear CS, O'Hanlon GM, Plomp JJ, Wagner ER, Morrison I, Veitch J, et al. Monoclonal antibodies raised against Guillain-Barre syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest* 1999; 104: 697-708.
  191. Plomp JJ, Molenaar PC, O'Hanlon GM, Jacobs BC, Veitch J, Daha MR, et al. Miller Fisher anti-GQ1b antibodies: a-latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 1999; 45: 189-99.
  192. Okamoto M, Longenecker HE Jr, Riker WF Jr, Song SK. Destruction of mammalian motor nerve terminals by black widow spider venom. *Science* 1971; 172: 733-6.
  193. Duchen LW, Gomez S, Queiroz LS. The neuromuscular junction of the mouse after black widow spider venom. *J Physiol* 1981; 316: 279-91.
  194. O'Hanlon GM, Plomp JJ, Chakrabarti M, Morrison I, Wagner ER, Goodyear CS, et al. Anti-GQ1b ganglioside antibodies mediate complement-dependent destruction of the motor nerve terminal. *Brain* 2001; 124: 893-906.
  195. Saida T, Saida K, Dorfman SH, Silberberg DH, Sumner AJ, Manning MC, et al. Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside. *Science* 1979; 204: 1103-6.
  196. Saida K, Saida T, Brown MJ, Silberberg DH. In vivo demyelination induced by intraneural injection of anti-galactocerebroside serum: a morphologic study. *Am J Pathol* 1979; 95: 99-116.
  197. Lafontaine S, Rasminsky M, Saida T, Sumner AJ. Conduction block in rat myelinated fibres following acute exposure to antigalactocerebroside serum. *J Physiol* 1982; 323: 287-306.
  198. Sumner AJ, Saida K, Saida T, Silberberg DH, Asbury AK. Acute conduction block associated with experimental antiserum-mediated demyelination of peripheral nerve. *Ann Neurol* 1982; 11: 469-77.
  199. Hays AP, Latov N, Takatsu M, Sherman WH. Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and an anti-MAG IgM M-protein. *Neurology* 1987; 37: 242-56.

200. Willison HJ, Trapp BD, Bacher J, Dalakas M, Griffin JW, Quarles RH. Demyelination induced by intraneural injection of human antimyelin-associated glycoprotein antibodies. *Muscle Nerve* 1988; 11: 1169-76.
201. Tatum AH. Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein. *Ann Neurol* 1993; 33: 502-6.
202. Monaco S, Ferrari S, Bonetti B, Moretto G, Kirshenkov M, Nardelli E, et al. Experimental induction of myelin changes by anti-MAG antibodies and terminal complement complex. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 96-104.
203. Maeda Y, Bigbee JW, Maeda R, Miyatani N, Kalb RG, Yu RK. Induction of demyelination by intraneural injection of antibodies against sulfoglucuronyl paragloboside. *Exp Neurol* 1991; 113: 221-5.
204. Kohriyama T, Ariga T, Yu RK. Preparation and characterization of antibodies against a sulfated glucuronic acid-containing glycosphingolipid. *J Neurochem* 1988; 51: 869-77.
205. Yamawaki M, Vasquez A, Ben Younes A, Yoshino H, Kanda T, Ariga T, et al. Sensitization of Lewis rats with sulfoglucuronosyl paragloboside: electrophysiological and immunological studies of an animal model of peripheral neuropathy. *J Neurosci Res* 1996; 44: 58-65.
206. O'Shannessy DJ, Willison HJ, Inuzuka T, Dobersen MJ, Quarles RH. The species distribution of nervous system antigens that react with anti-myelin-associated glycoprotein antibodies. *J Neuroimmunol* 1985; 9: 255-68.
207. Kusunoki S, Chiba A, Tai T, Kanazawa I. Localization of GM1 and GD1b antigens in the human peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 1993; 16: 752-6.
208. Kusunoki S, Shimizu J, Chiba A, Ugawa Y, Hitoshi S, Kanazawa I. Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurol* 1996; 39: 424-31.
209. Kusunoki S, Hitoshi S, Kaida K, Arita M, Kanazawa I. Monospecific anti-GD1b IgG is required to induce rabbit ataxic neuropathy. *Ann Neurol* 1999; 45: 400-3.
210. Kusunoki S, Hitoshi S, Kaida K, Murayama S, Kanazawa I. Degeneration of rabbit sensory neurons induced by passive transfer of anti-GD1b antiserum. *Neurosci Lett* 1999; 273: 33-6.
211. Hitoshi S, Kusunoki S, Murayama S, Tsuji S, Kanazawa I. Rabbit experimental sensory ataxic neuropathy: anti-GD1b antibody-mediated *trkC* downregulation of dorsal root ganglia neurons. *Neurosci Lett* 1999; 260: 157-60.
212. Nagai Y, Momoi T, Saito M, Mitsuzawa E, Ohtani S. Ganglioside syndrome, a new autoimmune neurologic disorder, experimentally induced with brain gangliosides. *Neurosci Lett* 1976; 2: 107-11.
213. Thomas FP, Trojaborg W, Nagy C, Santoro M, Sadiq SA, Latov N, et al. Experimental autoimmune neuropathy with anti-GM1 antibodies and immunoglobulin deposits at the nodes of Ranvier. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 378-83.
214. Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, et al. Animal model of axonal Guillain-Barre syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 2001; 49: 712-20.

215. Saida T, Saida K, Dorfman SH, Silberberg DH, Sumner AJ, Manning MC, et al. Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside. *Science* 1979; 204: 1103-6.