



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Γνωστικά ελλείμματα στην Μυασθένια Gravis, κλίμακες αξιολόγησης και management:
Βιβλιογραφική ανασκόπηση

ΧΑΡΑΡΑ ΕΥΘΑΛΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

Απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώμα Ειδίκευσης

«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Ιανουάριος 2025



**DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY**



**POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION**

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

TITLE: Cognitive Deficits in Myasthenia Gravis, Assessment scales and Management: A Review

CHARARA EFTHALIA

Submitted for partial completion of
requirements in order to obtain the
Master of Science Degree on
“NEUROREHABILITATION”

Larisa, January 2025

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας»

Υπογραφή: Ευθαλία Χαραρά

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Βασίλειος Σιώκας, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Βασίλειος Σιώκας, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων).
2. Ανάργυρος Καραπέτσας, Ομότιμος Καθηγητής Κλινικής Νευροψυχολογίας , Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. Ευθύμιος Δαρδιώτης, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Αναπληρωματικό μέλος

Ανάργυρος Καραπέτσας, Ομότιμος Καθηγητής Κλινικής Νευροψυχολογίας , Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά

Cognitive Deficits in Myasthenia Gravis, Assessment scales and Management:A Review

Πίνακας περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
1.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	10
1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	11
1.3. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	13
1.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	14
1.5. Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΟΥ ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ MG.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ MG.....	17
2.1. ΕΙΔΗ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ.....	17
2.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΝΤΑΣΗ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ.....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ	22
3.1. ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΚΛΙΜΑΚΕΣ.....	22
3.2. ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΗΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	27
4.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	29
5.1. ΣΚΟΠΟΣ.....	29
5.2. ΜΕΘΟΔΟΣ.....	29
5.3. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	42
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	44

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Μυασθένεια Gravis (MG) είναι μια αυτοάνοση νευρομυϊκή διαταραχή που εκδηλώνεται με έκπτωση των κεντρομυελικών μυών. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές ότι μπορεί να επηρεάσει και τις γνωστικές λειτουργίες. Ο σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να εξετάσει συστηματικά τα γνωστικά ελλείμματα σε ασθενείς με MG και να αξιολογήσει την επίδραση της νόσου στις γνωστικές λειτουργίες. Η μεθοδολογία περιλάμβανε μια συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, με έμφαση στις ψυχομετρικές κλίμακες και τις νευροαπεικονιστικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς με MG. Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι οι ασθενείς με MG μπορεί να παρουσιάζουν γνωστικά ελλείμματα, κυρίως στη μνήμη, την εκτελεστική λειτουργία και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Η σοβαρότητα και η έκταση των ελλειμμάτων διέφεραν μεταξύ των ασθενών, επηρεαζόμενες από παράγοντες όπως η ηλικία, η κατάθλιψη, η σοβαρότητα της νόσου και η φαρμακευτική αγωγή. Οι γνωστικές παρεμβάσεις, σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση, προτείνονται ως μέσα βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Συμπερασματικά, η αξιολόγηση και η διαχείριση των γνωστικών ελλειμμάτων στη MG αποτελούν κρίσιμα στοιχεία για την ολοκληρωμένη φροντίδα των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Μυασθένεια Gravis, Γνωστικά Ελλείμματα, Ψυχομετρικές Κλίμακες, Νευροαπεικονιστικές Τεχνικές.

ABSTRACT

Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune neuromuscular disorder that can affect both muscle strength and cognitive functions. The aim of this study was to systematically examine cognitive deficits in patients with MG and evaluate the impact of the disease on cognitive functions. The methodology involved a systematic review of existing literature, focusing on psychometric scales and neuroimaging techniques used to assess cognitive functions in patients with MG. The findings indicate that patients with MG may exhibit cognitive deficits, particularly in memory, executive function, and information processing speed. The severity and extent of these deficits varied among patients, influenced by factors such as age, depression, disease severity, and medication. Cognitive interventions, alongside pharmacological treatment, are suggested as a means to improve patients' quality of life. In conclusion, the assessment and management of cognitive deficits in MG are crucial components of comprehensive patient care.

Keywords: Myasthenia gravis, cognitive impairment, cognitive deficits neuropsychology, management ,Psychometric Scales .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Μυασθένεια Gravis (Myasthenia Gravis-MG) είναι μια χρόνια αυτοάνοση ετερογενής νευρομυϊκή διαταραχή. Χαρακτηρίζεται από αποκλεισμό της νευρομυϊκής μετάδοσης στην μετασυναπτική μεμβράνη και εμφανίζει κλινικά προοδευτική μυϊκή αδυναμία και γενικευμένη κόπωση. Προκαλείται συνήθως από αντισώματα έναντι του μυϊκού υποδοχέα ακετυλοχολίνης (AChRs) στην νευρομυϊκή σύναψη (Golfinopoulou et al., 2021), της ειδικής μυϊκής κινάσης (MuSK) ή της πρωτεΐνης 4 (LRP4) που σχετίζεται με τον υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών στις νευρομυϊκές συνδέσεις (Iacono et al., 2023).

Με άξονα την παθοφυσιολογία της νόσου η MG ταξινομείται ως αμιγώς κινητική διαταραχή, ωστόσο τόσο παλαιότερες, όσο και σύγχρονες μελέτες αναφέρονται και σε ευρήματα μη κινητικών συμπτωμάτων, όπως του άλγους, των διαταραχών ύπνου (Nicolle et al., 2006; Prudlo et al., 2007; Oliveira et al., 2017), της διαταραχής των αισθήσεων (γεύση, όσφρηση), των γνωστικών ελλειμμάτων και των ψυχοκοινωνικών ζητημάτων (Paradis et al., 1993; Suzuki et al., 2011; Aysal et al., 2013).

Η Myasthenia Gravis έχει τόσο ελληνική, όσο και λατινική ρίζα. Προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «μυς» (“my”) και «ασθένεια» (“asthenia”) και την λατινική λέξη “Gravis” που σημαίνει «βαρεία» (Hughes, 2005).

Η παρούσα εργασία αποτελείται από επτά κεφάλαια, ξεκινώντας με μια εισαγωγή στη MG. Το πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζει το θεωρητικό υπόβαθρο της, περιλαμβάνοντας μια ιστορική αναδρομή της νόσου, την επιδημιολογία της και τα κλινικά χαρακτηριστικά που τη συνοδεύουν. Επίσης, αναλύεται η παθοφυσιολογία της νόσου, δίνοντας έμφαση στην υπόθεση του χολινεργικού συστήματος και τον ρόλο του στην εμφάνιση γνωστικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με MG.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, η προσοχή στρέφεται στα γνωστικά ελλείμματα που παρατηρούνται σε ασθενείς με MG. Γίνεται μια ανασκόπηση των ειδών των γνωστικών ελλειμμάτων, όπως οι διαταραχές στη μνήμη, την προσοχή και την εκτελεστική λειτουργία. Επιπλέον, εξετάζονται οι παράγοντες που επηρεάζουν την ένταση αυτών των ελλειμμάτων, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της σοβαρότητας της νόσου, της φαρμακευτικής αγωγής και της ψυχοκοινωνικής κατάστασης των ασθενών.

Το τρίτο κεφάλαιο επικεντρώνεται στις μεθόδους αξιολόγησης των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MG. Εδώ παρουσιάζονται οι ψυχομετρικές κλίμακες που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών, καθώς και οι νευροαπεικονιστικές

τεχνικές που βοηθούν στην κατανόηση των εγκεφαλικών λειτουργιών και των πιθανών γνωστικών διαταραχών που συνδέονται με τη MG.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, συζητούνται οι μέθοδοι διαχείρισης και παρέμβασης για τα γνωστικά ελλείμματα στους ασθενείς με MG. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις αναλύονται διεξοδικά, με στόχο τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών και τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών. Περιγράφονται τόσο οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις όσο και οι μη φαρμακευτικές στρατηγικές, όπως οι γνωστικές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις.

Το πέμπτο κεφάλαιο περιγράφει τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Εξηγείται ο σκοπός της ανασκόπησης, η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε, καθώς και η διαδικασία συλλογής των δεδομένων, παρέχοντας μια ολοκληρωμένη εικόνα της ερευνητικής προσέγγισης.

Στο έκτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανασκόπησης. Αναλύονται τα ευρήματα σχετικά με τα γνωστικά ελλείμματα που εμφανίζονται σε ασθενείς με MG, οι επιδράσεις τους στην καθημερινή ζωή και οι παράγοντες που επηρεάζουν την ένταση των συμπτωμάτων.

Τέλος, το έβδομο και όγδοο κεφάλαιο συνοψίζει τα συμπεράσματα της μελέτης, αναδεικνύοντας τη σημασία της έγκαιρης αξιολόγησης και διαχείρισης των γνωστικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με MG. Παρουσιάζονται οι κύριες προκλήσεις και προτείνονται πρακτικές λύσεις για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η εργασία ολοκληρώνεται με τη βιβλιογραφία, η οποία περιλαμβάνει όλες τις πηγές που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη.

1.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ιστορία της MG έχει μια μακρά πορεία ξεκινώντας από το 1868 και έχει απασχολήσει πολλούς ερευνητές και μελετητές στην διάρκεια των ετών.

Η πρώτη ουσιαστικά περιγραφή και αναγνώριση της ασθένειας, που αποτελεί μια από τις πρώτες καταγεγραμμένες περιπτώσεις ήταν το 1868 από τον Herard στο Παρίσι, όπου περιέγραψε έναν ασθενή με συμπτώματα που περιλάμβαναν δυσκολία στην ομιλία και την κατάποση, πτώση των βλεφάρων και αδυναμία στα άνω άκρα (Hughes, 2005b). Αργότερα το 1877, ο Samuel Wilks στο Λονδίνο δημοσίευσε μια περιγραφή ενός ασθενούς με μυασθένεια gravis, χωρίς να παρατηρήσει αλλαγές στο εγκεφαλικό στέλεχος. Αυτή η αναφορά θεωρείται η πρώτη καταγεγραμμένη περίπτωση μυασθένειας gravis (Hughes, 2005c).

Το 1879, ο Wilhelm Erb περιέγραψε τα βασικά χαρακτηριστικά της ασθένειας, όπως τα συμπτώματα παράλυσης οφθαλμικών μυών και οι υποτροπές, με βάση τρεις ασθενείς του.

Στην δεκαετία του 1880, οι Carl Eisenlohr (1886) και Hermann Oppenheim (1887) δημοσίευσαν περιπτώσεις ασθενών χωρίς παθολογικές αλλαγές στο νευρικό σύστημα, κάτι που εξέπληξε τους επιστήμονες της εποχής (Pearce, 2005).

Ο Samuel Vulfovitsj Goldflamτο (1893) στη Βαρσοβία δημοσίευσε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και περιέγραψε τρεις περιπτώσεις ασθενών, καθορίζοντας διαγνωστικά και προγνωστικά χαρακτηριστικά της ασθένειας. Η ασθένεια ονομάστηκε αρχικά σύνδρομο Erb-Goldflam σε αναγνώριση της δουλειάς τους (Deymeer, 2021).

Το 1895, ο Friedrich Jolly στο Βερολίνο πρότεινε το όνομα “myasthenia gravis pseudoparalytica” το οποίο υιοθετήθηκε από την Ιατρική Εταιρεία Ψυχιατρικής και Νευρολογίας του Βερολίνου το 1899.

Καθοριστική για την κατανόηση και τη θεραπεία της μυασθένειας gravis αποτελεί η περίοδος 1930-1960 με την ανακάλυψη της ακετυλοχολίνης ως νευροδιαβιβαστής στην νευρομυϊκή σύναψη και την ανακάλυψη της θεραπείας με φυσοστιγμίνη από την Mary Broadfoot Walker (Pascuzzi, 1994), μια ανακάλυψη που αποτέλεσε το βασικό θεραπευτικό μέσο για την ασθένεια αυτή. Το 1934, δημοσίευσε στο περιοδικό Lancet την ανακάλυψη της θεραπείας της MG με τη χρήση φυσοστιγμίνης. Η ανακάλυψη αυτή βασίστηκε στις παρατηρήσεις της σε μια ασθενή που παρουσίαζε μυασθενικά συμπτώματα, όπως πτώση βλεφάρων, δυσκολία στην κατάποση και αδυναμία στους μυς (Pearce, 2005). Η σημαντική ανακάλυψη της Walker ήταν ότι οι υποδόριες ενέσεις φυσοστιγμίνης βελτιώναν τα συμπτώματα της MG, βελτιώνοντας την κατάποση και τη μυϊκή ισχύ για αρκετές ώρες (Hughes, 2005b). Η φυσοστιγμίνη είχε προσωρινή αλλά σημαντική

επίδραση, γεγονός που βοήθησε τους ασθενείς να ξεπεράσουν κρίσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Επαναστατική περίοδος για την MG θεωρείται η περίοδος μεταξύ 1960-1990, όπου σημαντικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί, όπως η απομόνωση των υποδοχέων ακετυλοχολίνης και η ανακάλυψη των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων αυτών, επιβεβαίωσαν την αυτοάνοση φύση της ασθένειας (Pearce, 2005).

Από το 1990 μέχρι το 2020 η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από περαιτέρω ανοσολογική πρόοδο συμπεριλαμβανομένης της ανακάλυψης των αντισωμάτων κατά της MuSK. Αναπτύχθηκαν νέες θεραπείες και πραγματοποιήθηκαν κλινικές δοκιμές. Η βιντεοθωρακοσκοπική θυμεκτομή μείωσε τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση ενώ παράλληλα συντάχθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση και τη θεραπεία της MG.

Συνολικά η ιστορία της MG είναι γεμάτη προκλήσεις και ανακαλύψεις, που οδήγησαν σε σημαντικές προόδους στη διάγνωση και τη θεραπεία της ασθένειας (Hehir and Silvestri, 2018).

1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η MG αποτελεί μια σχετικά σπάνια νευρολογική διαταραχή, με την παιδιατρική της μορφή να είναι ακόμα πιο σπάνια. Τόσο η επίπτωση, όσο και ο επιπολασμός της MG εμφανίζουν σημαντικές γεωγραφικές διακυμάνσεις (Dresser et al., 2021a).

Η επίπτωση της MG εκτιμήθηκε αρχικά σε 1 ανά 200.000 άτομα κατά την περίοδο 1915 -1934. Μετά την εισαγωγή των αντιχολινεστερασικών φαρμάκων το 1934, ο επιπολασμός αυξήθηκε σε 1 ανά 20.000 άτομα, ενώ μετά την ανακάλυψη των AChR το 1969, αυξήθηκε περαιτέρω σε 1 ανά 17.000 άτομα (Grob et al., 2008). Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νόσησης για άτομα της ίδια οικογένειας, ενώ περιγράφεται ότι το 10% περίπου των ασθενών είναι παιδιά και έφηβοι. Οι συγγενείς της πρώτης βαθμίδας των προσβεβλημένων ασθενών έχουν κίνδυνο 4,5% να αναπτύξουν MG γεγονός που αντανάκλα μια βαθιά γενετική προδιάθεση για την διαταραχή (Melzer et al., 2016; Hemminki and Sundquist, 2006).

Πρόσφατες μελέτες που εξέτασαν τα ποσοστά επίπτωσης στην Ευρώπη αποκαλύπτουν ένα εύρος από 4,1 έως 30 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ανθρωποέτη (Somnier and Engel, 2002). Οι μελέτες στην Βόρεια Αμερική και την Ιαπωνία δείχνουν χαμηλότερα ετήσια ποσοστά επίπτωσης κυμαινόμενα από 3 έως 9,1 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο (McGrogan et al., 2010).

Όσον αφορά την ύπαρξη των αντισωμάτων στους περισσότερους πληθυσμούς, παρατηρείται διπολικό πρότυπο σχετικά με την ηλικία εμφάνισης της AChR MG, με τα 30 έτη και τα 70-80 έτη

να αποτελούν τις συχνότερες ηλικίες εμφάνισης (Andersen et al., 2014). Φαίνεται να υπάρχει διαφοροποίηση επίσης στην ηλικία έναρξης μεταξύ των χωρών της Ευρώπης και της Ασίας, της Αφρικής και της Νότιας Αμερικής, με τους περισσότερους Ευρωπαίους ασθενείς με MG να έχουν έναρξη μετά την ηλικία των 30 και να ανήκουν στην υποομάδα της όψιμης έναρξης (Carr et al., 2010).

Η MG με αντισώματα MuSK είναι συχνότερη στις μεσογειακές χώρες, αλλά σπάνια στην Σκανδιναβία και ακολουθεί γεωγραφικά ξεχωριστή επιδημιολογία και η MG με αντισώματα LRP4 από διάφορες μελέτες φαίνεται να εμφανίζει υψηλά ποσοστά στην Ελλάδα (27%) και τις κάτω χώρες και χαμηλά ποσοστά στην Τουρκία και τη Νορβηγία (7%), χαμηλό ποσοστό στην Κίνα και την Ιαπωνία (7% και 3% αντίστοιχα) και 10% στις Ηνωμένες Πολιτείες (Yan et al., 2018; Zissimopoulou et al., 2014).

Όσον αφορά στην νεανική MG η έναρξη στην πρώιμη παιδική ηλικία είναι πιο συχνή κυρίως στην Κίνα και την Ιαπωνία με ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών να έχουν έναρξη συμπτωμάτων πριν από την ηλικία των 8 ετών (Matsuki et al., 1992).

Τα ποσοστά επιπολασμού της MG κυμαίνονται από 150 έως 200 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο άτομα και έχουν παρουσιάσει σταθερή αύξηση τα τελευταία 50 χρόνια. Αυτή η αύξηση αποδίδεται εν μέρει στην μεγαλύτερη επαγρύπνηση για τη διάγνωση της νόσου αλλά και την αύξηση του προσδόκιμου ζωής γενικότερα (MacDonald et al., 2000).

Επιπλέον, χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού έχουν αναφερθεί σε μια εκτενή μελέτη από την Κίνα, όπου τα ποσοστά επίπτωσης κυμαίνονται από 0,155 έως 0,366 ανά εκατομμύριο και τα ποσοστά επιπολασμού από 2,19 έως 11,07 ανά 100.000 άτομα (Lee et al., 2016).

Στην Γερμανία, μια ανάλυση δεδομένων 10 ετών από 6,1 εκατομμύρια ασφαλισμένους έδειξε ότι η επίπτωση κυμαινόταν από 1,0 έως 2,9 ανά 100.000 άτομα και ο επιπολασμός από 10 έως 35 ανά 100.000. Τα δεδομένα υποδεικνύουν αύξηση τόσο στην επίπτωση, όσο και στον επιπολασμό της MG με την πάροδο των ετών, αποδίδοντας την αύξηση αυτή στην βελτίωση των διαγνωστικών διαδικασιών και της πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη (Wartmann et al., 2023).

Επίσης σε μελέτη στην Ιρλανδία εντοπίστηκαν 1715 περιπτώσεις, εκ των οποίων οι 706 ήταν σίγουρες, πιθανές ή ενδεχόμενες περιπτώσεις αυτοάνοσης και συγγενούς MG. Ο συνολικός επιπολασμός εκτιμήθηκε σε 15.38 ανά 100.000 άτομα και η μελέτη έδειξε υπεροχή γυναικών με αναλογία 1,3:1 (γυναίκες: άνδρες) και γεωγραφική διαφοροποίηση (Rutledge et al., 2016).

1.3. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Το κύριο χαρακτηριστικό της MG είναι η μεταβαλλόμενη κόπωση και αδυναμία που επηρεάζει τις ομάδες των οφθαλμικών, προμηκικών και εγγύς σκελετικών μυών των άκρων. Κλινικά κατηγοριοποιείται σε αμιγώς οφθαλμική μυασθένεια και γενικευμένη μυασθένεια, η οποία μπορεί να είναι ήπια, μέτρια ή σοβαρή. Η οφθαλμική μυασθένεια επηρεάζει μόνο τους οφθαλμοκινητικούς μύες και εκδηλώνεται με διαλείπουσα πτώση των άνω βλεφάρων και διπλωπία (Melzer et al., 2016). Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι παροδικά, μεταβαλλόμενα ή να επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι μύες που νευρώνονται από τα κρανιακά νεύρα εμπλέκονται συχνά στη MG, οδηγώντας σε μειωμένες εκφράσεις του προσώπου και δυσκολία στην ομιλία και την κατάποση (Meriggioli et al., 2009). Μόνο το 10-20% των ασθενών παρουσιάζει κόπωση και αδυναμία που περιορίζεται μόνιμα στους οφθαλμικούς μύες (Gilhus et al., 2019, B Despoina et al., 2022). Οι περισσότεροι ασθενείς, περίπου το 85% αναπτύσσουν γενικευμένη MG που περιλαμβάνει μυϊκή κόπωση και αδυναμία μέσα σε 24 μήνες από την έναρξη της νόσου. Η γενικευμένη μυασθένεια περιλαμβάνει οποιαδήποτε κλινική προσβολή μυϊκών ομάδων συμπεριλαμβανομένων και των οφθαλμοκινητικών μυών, ανεξαρτήτως της σοβαρότητας της (Robertson et al., 1998).

Η MG ταξινομείται ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις, την ηλικία έναρξης, την παρουσία αυτοαντισωμάτων και την παθολογία του θύμου αδένος (Thanvi et al., 2004). Επίσης, παρουσιάζουν διαφορές στους μηχανισμούς της νόσου, την επιδημιολογία, την σοβαρότητα της νόσου. Η ταξινόμηση τους όμως βοηθάει στην καθοδήγηση της εξατομικευμένης θεραπείας (Andersen et al., 2014).

Σε ποσοστό περίπου 80% των ασθενών με MG ανιχνεύονται αντισώματα έναντι AChR, Ένα μικρό ποσοστό έχει αντ' αυτού αντισώματα έναντι MuSK ή της LRP4, που σχετίζεται με τον λιποπρωτεϊνικό υποδοχέα (Gilhus and Verschuuren, 2015). Στο 10-15% των ασθενών με γενικευμένη MG τα αντισώματα δεν ανιχνεύονται, πιθανώς λόγω χαμηλής ευαισθησίας της ανάλυσης που χρησιμοποιείται (Hong et al., 2017).

Η οφθαλμική MG (OMG) και η MG με αντισώματα anti-LRP4 φαίνεται να είναι πιο ήπιες σε αντίθεση με τη MuSK MG και ίσως την MG με υπόλειμμα θύμου αδένος ή θυμώματος, που φαίνεται να είναι πιο σοβαρές (Andersen et al., 2016).

Η OMG διακρίνεται από την γενικευμένη MG με πρόωπη έναρξη κάτω των 45 ετών (Early Onset Myasthenia Gravis-EOMG) και τη γενικευμένη MG με όψιμη έναρξη, άνω των 45 ετών (Late-Onset Myasthenia Gravis LOMG). Η EOMG συνδέεται συχνά με λεμφοϋπερπλασία του

θύμου αδέννα, ενώ η LOMG χαρακτηρίζεται από εξαρτώμενη από την ηλικία ατροφία του θύμου (βλ.πίνακας 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Ταξινόμηση των ομάδων MG .(Gilhus et al., 2019).Τροποποιήθηκε από τη συγγραφέα.

Υποομάδα	Αυτοαντισώματα	Ηλικία κατά την έναρξη	Ανωμαλίες του θύμου
MG πρώιμης έναρξης	AChR	<50 ετών	Υπερπλασία κοινή
MG όψιμης έναρξης	AChR	>50 ετών	Ατροφία κοινή
Θύμωμα MG	AChR	Οποιοδήποτε	Θύμωμα τύπου A και B
MuSK MG	MuSK	Οποιοδήποτε	Κανονικό
LRP4 MG	LRP4	Οποιοδήποτε	Κανονικό
Οροαρνητική MG	Δεν εντοπίστηκε κανένα	Οποιαδήποτε	Μεταβλητή
Οφθαλμική MG	AChR, MuSK, LRP4 ή κανένα	Οποιοδήποτε	Μεταβλητή

1.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η νευρομυϊκή συναψη είναι το σημείο όπου μεταδίδονται οι ώσεις μεταξύ των νευρικών απολήξεων και των μυϊκών ινών. Αυτή η διαδικασία απαιτεί την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (ACh) από την προσυναπτική μεμβράνη και τη σύνδεσή της με τους υποδοχείς της στη μετασυναπτική μεμβράνη (Rødgaard et al., 1987). Τα συναπτικά κυστίδια που περιέχουν ACh απελευθερώνονται από την προσυναπτική μεμβράνη όταν ένα δυναμικό δράσης ενεργοποιεί τους τασοεξαρτώμενους διαύλους ασβεστίου, επιτρέποντας την εισροή ασβεστίου προσυναπτικά (Dresser et al., 2021b). Ο χρόνος διάχυσης της ACh μέσω της συναπτικής σχισμής είναι εξαιρετικά σύντομος και ρυθμίζεται από το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση (AChE), το οποίο διασπά την ACh. Η αυθόρμητη απελευθέρωση συναπτικών κυστιδίων προκαλεί το λεγόμενο μικροσκοπικό δυναμικό τελικής πλάκας (MEPP), ενώ η διέγερση ή εκπόλωση της νευρικής ίνας οδηγεί σε συγχρονισμένη απελευθέρωση πολλών συναπτικών κυστιδίων, προκαλώντας μεγάλη εκπόλωση της μεμβράνης της τελικής πλάκας και δημιουργώντας ένα προκλητό δυναμικό τελικής πλάκας

(EPP) (Konecny and herbst,2019) .Αυτό, με τη σειρά του, προκαλεί τη δημιουργία ενός δυναμικού δράσης στη μυϊκή ίνα, οδηγώντας τελικά στη συστολή της. Η ποσότητα της ACh που απελευθερώνεται στη σύναψη είναι συνήθως μεγαλύτερη από την απαραίτητη για να προκληθεί ένα δυναμικό δράσης, εξασφαλίζοντας αξιόπιστη μετάδοση (Ruff and Lisak, 2018). Η σύνδεση της ACh με τους υποδοχείς της στη μετασυναπτική μεμβράνη ανοίγει το ειδικό ACh κανάλι, προκαλώντας τοπική εκπόλωση και ενεργοποίηση των γειτονικών τασο-εξαρτώμενων διαύλων νατρίου. Αυτό μετατρέπει τη χημική αντίδραση σε ηλεκτρικό σήμα, το οποίο είναι το δυναμικό δράσης της μυϊκής ίνας. Ο ρόλος της AChE είναι κρίσιμος στην υδρόλυση της ACh, καθώς εμποδίζει την επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση των AChRs από ένα μόνο μόριο ACh (Rødgaard et al., 1987). Η αποτελεσματικότητα της μετάδοσης στη νευρομυϊκή σύναψη καθορίζεται επίσης από την ποσότητα της ACh που απελευθερώνεται από το νευρικό άκρο, την πυκνότητα των AChRs στη μετασυναπτική μεμβράνη και την πυκνότητα των τασο-εξαρτώμενων διαύλων νατρίου στην τελική πλάκα. Η τελευταία εξαρτάται από την παρουσία πτυχών στη μετασυναπτική μεμβράνη, οι οποίες καθορίζουν την πυκνότητα των τασο-εξαρτώμενων διαύλων νατρίου στη μετασυναπτική μεμβράνη και, επομένως, αυξάνουν την αποτελεσματική σύζευξη του τοπικού δυναμικού τελικής πλάκας (EPP) με το δυναμικό δράσης του μυοϊνιδίου (Strauss et al., 1965).

Οι διαταραχές της νευρομυϊκής σύνδεσης, διαταράσσουν την αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν σε αξιόπιστη μυϊκή συστολή. Τα δυναμικά της τελικής κινητικής πλάκας που αναπτύσσονται στις μυϊκές ίνες είναι ασθενή και δεν δύναται να προκαλέσουν διέγερση αυτών των ιών. Στην MG, η ACh απελευθερώνεται κανονικά, αλλά τα αντισώματα κατά των AChR ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος, οδηγώντας σε βλάβες στη μετασυναπτική μεμβράνη και εμποδίζουν τη δέσμευση της ACh, γεγονός που μειώνει την ευαισθησία της μετασυναπτικής μεμβράνης (Vincent et al., 2003).

1.5. Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΟΥ ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ MG

Οι νικοτινικοί υποδοχείς AChRs βρίσκονται στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, κυρίως στις δομές του ιπποκάμπου, του υποθαλάμου, του μεσεγκεφάλου και του εγκεφαλικού φλοιού (Tucker et al., 1988). Φαρμακολογικές μελέτες σε ζώα, καθώς και οι επιδράσεις των κεντρικά δρώντων αντιχολινεργικών φαρμάκων στον άνθρωπο έχουν καταδείξει ότι το κεντρικό χολινεργικό σύστημα είναι σημαντικό στη διαμεσολάβηση των γνωστικών διαδικασιών της μνήμης και της μάθησης (Kaltsatou et al., 2015). Τόσο οι νικοτινικοί, όσο και οι μουσκαρινικοί υποδοχείς συγκεντρώνονται στον εγκεφαλικό φλοιό, τον ιππόκαμπο και τον μεσεγκέφαλο, συχνά

στους ίδιους νευρώνες, παρ' όλα αυτά, οι σοβαρές διαταραχές στην MG δεν είναι εμφανείς κλινικά. Παρότι υπάρχουν αναφορές για διαταραχές στον ύπνο REM (Mennuni et al., 1983), ηλεκτροεγκεφαλικές αναμωλίες σε ασθενείς με MG και αυξημένες συγκεντρώσεις αντισωμάτων AChR στον εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με MG δεν έχουν αναπαραχθεί επαρκώς και οι ισχυρισμοί ότι παρέχουν αποδείξεις για την ανοσολογική εμπλοκή των κεντρικών AChR στη MG έχουν αμφισβητηθεί (Lewis and Newsome-Davis, 1998).

Οι απόψεις των ερευνητών σχετικά με την υπόθεση του χολινεργικού συστήματος στην εμφάνιση γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MG είναι αντικρουόμενες. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα ελλείμματα μνήμης και προσοχής σχετίζονται με τα αυτοαντισώματα χολινεργικών υποδοχέων που βρέθηκαν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με MG (Iwasaki et al., 1990), άλλες ωστόσο υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει ειδική κεντρική δυσλειτουργία στην MG (Lewis and Newsome-Davis, 1998).

Η μελέτη των Davidov-Lusting et al. (1992) εξέτασε τις λειτουργίες της μνήμης σε 26 ασθενείς με MG και την πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιδόσεων των ασθενών στις διάφορες πτυχές των δοκιμασιών της μνήμης και διαφόρων παραμέτρων της νόσου που αφορούσαν τη διάρκεια της νόσου, τα επίπεδα αντισωμάτων Anti-AChR στον ορό, την κατάσταση της νόσου και τη θεραπεία που χορηγήθηκε. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, λοιπόν, οι πτυχές της δυσλειτουργίας της μνήμης αντανακλούν πιθανή εξασθένηση των κεντρικών χολινεργικών κυκλωμάτων παρόμοια με την εξασθένηση της περιφερικής χολινεργικής μετάδοσης στη MNJ. Συνεπώς, τονίζεται η ιδέα της κεντρικής χολινεργικής εξασθένησης ταιριάζει με την υπόθεση ότι η κεντρική συμμετοχή στην MG οφείλεται στη δράση των αντισωμάτων anti-AChR στις συνάψεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ MG

2.1. ΕΙΔΗ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

Η MG είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που επηρεάζει κυρίως τις νευρομυϊκές συνάψεις, οδηγώντας σε μυϊκή αδυναμία και κόπωση. Παρόλο που η MG είναι γνωστή ως μια κινητική διαταραχή, σύγχρονες μελέτες έχουν αρχίσει να αναδεικνύουν γνωστικά ελλείμματα στους ασθενείς με MG, επισημαίνοντας ότι η διαταραχή μπορεί να έχει επιπτώσεις και στις γνωστικές λειτουργίες του εγκεφάλου (Kaltsatou et al. 2015).

Τα γνωστικά ελλείμματα στη MG ποικίλλουν σε σοβαρότητα και μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολίες σε διάφορους τομείς, όπως η μνήμη, η προσοχή, η εκτελεστική λειτουργία και η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Iacono et al. 2023). Οι ακριβείς μηχανισμοί πίσω από αυτά τα ελλείμματα δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά αρκετές θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν αυτή τη σχέση.

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που εξετάζονται είναι η πιθανή εμπλοκή του κεντρικού χολινεργικού συστήματος. Καθώς η MG επηρεάζει τους AChRs στο περιφερικό νευρικό σύστημα, υπάρχει η υπόθεση ότι παρόμοια αυτοαντισώματα μπορεί να επηρεάζουν τους AChRs στον εγκέφαλο, οδηγώντας σε γνωστικά ελλείμματα. Μελέτες σε ασθενείς με MG έχουν αναφέρει διαταραχές στη μνήμη, τη συγκέντρωση, και την εκτελεστική λειτουργία, υποδεικνύοντας την πιθανή κεντρική συμμετοχή της διαταραχής (Davidov-Lusting et al. 1992; Kaltsatou et al. 2015)

Διαταραχές Μνήμης: Τα ελλείμματα μνήμης είναι από τα πιο συχνά γνωστικά προβλήματα που αναφέρονται σε ασθενείς με MG. Οι μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν προβλήματα τόσο στη βραχυπρόθεσμη όσο και στη μακροπρόθεσμη μνήμη (Iwasaki et al. 1990). Συγκεκριμένα, οι δυσκολίες μπορεί να περιλαμβάνουν την απομνημόνευση νέων πληροφοριών, την ανάκληση παλαιότερων δεδομένων, καθώς και τη διατήρηση πληροφοριών για μεγάλο χρονικό διάστημα (Davidov-Lusting et al. 1992). Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα προβλήματα μνήμης στους ασθενείς με MG σχετίζονται με την κεντρική κόπωση του χολινεργικού συστήματος, που προσομοιάζει την κόπωση που εμφανίζεται στην περιφερική νευρομυϊκή μετάδοση (Davidov-Lusting et al. 1992).

Διαταραχές Προσοχής: Οι διαταραχές της προσοχής αποτελούν ένα άλλο σημαντικό γνωστικό έλλειμμα στη MG. Οι ασθενείς με MG συχνά αναφέρουν δυσκολία στη διατήρηση της προσοχής για παρατεταμένες περιόδους και στην εναλλαγή της προσοχής μεταξύ διαφορετικών εργασιών (Kaltsatou et al. 2015). Αυτή η αδυναμία μπορεί να επηρεάσει την καθημερινή

λειτουργικότητα και την ικανότητα των ασθενών να εκτελούν σύνθετες εργασίες. Κάποιοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι η διαταραχή της προσοχής μπορεί να σχετίζεται με την «κόπωση» που χαρακτηρίζει τη MG, η οποία ενδέχεται να επηρεάζει τη συνολική γνωστική απόδοση (Schilling et al., 2020).

Εκτελεστική Λειτουργία: Η εκτελεστική λειτουργία, η οποία περιλαμβάνει δεξιότητες όπως η επίλυση προβλημάτων, ο σχεδιασμός και η λήψη αποφάσεων, φαίνεται επίσης να επηρεάζεται στους ασθενείς με MG. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με MG μπορεί να παρουσιάζουν δυσκολίες σε εργασίες που απαιτούν σύνθετη γνωστική επεξεργασία και ευελιξία στη σκέψη (Iacono et al. 2023). Η δυσλειτουργία των εκτελεστικών λειτουργιών μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ικανότητα των ασθενών να διαχειρίζονται την καθημερινή τους ζωή, συμπεριλαμβανομένης της εργασίας και των κοινωνικών τους δραστηριοτήτων (Manjaly et al., 2019; Polo et al., 2021).

Ταχύτητα Επεξεργασίας Πληροφοριών: Ένα άλλο γνωστικό έλλειμμα που παρατηρείται σε ασθενείς με MG είναι η μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών. Αυτή η μείωση μπορεί να εκδηλωθεί ως αργή απόκριση σε ερεθίσματα ή καθυστέρηση στην εκτέλεση εργασιών που απαιτούν γρήγορη λήψη αποφάσεων (Paul et al. 2000). Η μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη λειτουργικότητα των ασθενών, οδηγώντας σε δυσκολίες στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων (Polo et al., 2021).

Ψυχολογικοί και Συμπεριφορικοί Παράγοντες: Εκτός από τα άμεσα γνωστικά ελλείμματα, οι ασθενείς με MG συχνά αντιμετωπίζουν ψυχολογικές προκλήσεις, όπως άγχος και κατάθλιψη (Aysal et al. 2013). Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επιδεινώσουν περαιτέρω τις γνωστικές δυσλειτουργίες. Για παράδειγμα, η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με μείωση της μνήμης και της προσοχής, καθιστώντας δύσκολη τη διάκριση μεταξύ των πρωτογενών γνωστικών ελλειμμάτων που προκαλούνται από τη MG και εκείνων που προκαλούνται από τη συνοδευτική ψυχολογική επιβάρυνση (Klaus et al., 2022).

Μηχανισμοί Πίσω από τα Γνωστικά Ελλείμματα: Αν και η ακριβής παθογένεια των γνωστικών ελλειμμάτων στη MG παραμένει ασαφής, οι έρευνες δείχνουν ότι το κεντρικό χολινεργικό σύστημα μπορεί να διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο (Kaltsatou et al. 2015). Οι νικοτινικοί και μουσκαρινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης εντοπίζονται σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο ιπόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός, που είναι ζωτικής σημασίας για τις γνωστικές λειτουργίες (Kulkarni et al., 2021).

Τα γνωστικά ελλείμματα στους ασθενείς με μυασθένεια Gravis αποτελούν ένα σημαντικό και σύνθετο ζήτημα. Οι διαταραχές μνήμης, προσοχής, εκτελεστικής λειτουργίας και ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών και η ανάπτυξη κατάλληλων θεραπευτικών

παρεμβάσεων είναι απαραίτητες για τη βελτίωση της συνολικής διαχείρισης των ασθενών με MG (Grob et al., 2008).

2.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΝΤΑΣΗ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

Η ένταση των γνωστικών ελλειμμάτων στη Μυασθένεια Gravis (MG) ποικίλλει μεταξύ των ασθενών και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι εγγενείς στην ασθένεια, όπως η ηλικία έναρξης και η σοβαρότητα της MG, ή εξωγενείς, όπως η ψυχολογική κατάσταση και η θεραπευτική προσέγγιση. Η κατανόηση των παραγόντων αυτών είναι κρίσιμη για την παροχή εξατομικευμένης φροντίδας και για την ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων που στοχεύουν στη μείωση των γνωστικών δυσλειτουργιών (Hamed and Youssef, 2014).

Ένας από τους πρωταρχικούς παράγοντες που επηρεάζουν τα γνωστικά ελλείμματα είναι η ηλικία έναρξης της MG. Μελέτες έχουν δείξει ότι η έναρξη της MG σε μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης γνωστικών ελλειμμάτων (Iacono et al., 2023). Οι ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου (άνω των 50 ετών) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών μνήμης, προσοχής και εκτελεστικής λειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς με πρώιμη έναρξη (κάτω των 50 ετών) (Gillhus et al., 2019). Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη ευαισθησία του εγκεφάλου στις αλλαγές που προκαλούνται από τη γήρανση, καθώς και στην πιθανότητα συννοσηρότητας με άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Mantegazza et al., 2018). Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν χαμηλότερη φυσική αντοχή, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει τα γνωστικά συμπτώματα μέσω της αυξημένης κόπωσης (Iacono et al., 2023).

Η σοβαρότητα της MG αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την ένταση των γνωστικών ελλειμμάτων. Ασθενείς με πιο σοβαρή MG (όπως εκείνοι με γενικευμένη MG) εμφανίζουν συχνότερα γνωστικά ελλείμματα σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ή οφθαλμική μορφή της νόσου (Iwasaki et al., 1990; Polo et al., 2021). Η γενικευμένη MG μπορεί να οδηγήσει σε πιο εκτεταμένες νευρομυϊκές επιπτώσεις, επηρεάζοντας τη συνολική λειτουργία του νευρικού συστήματος. Η παρατεταμένη μυϊκή αδυναμία και κόπωση μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του εγκεφάλου να επεξεργάζεται και να αποθηκεύει πληροφορίες, οδηγώντας σε διαταραχές της μνήμης, της προσοχής και της ταχύτητας επεξεργασίας (Polo et al., 2021).

Ο χρόνος από τη διάγνωση της MG μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στην εμφάνιση και την ένταση των γνωστικών ελλειμμάτων. Με την πάροδο του χρόνου, η MG μπορεί να προκαλέσει χρόνια κόπωση, η οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζει αρνητικά τις γνωστικές λειτουργίες (Davidov-Lusting et al., 1992). Μακροχρόνια MG μπορεί να οδηγήσει σε μια κατάσταση χρόνιας καταπόνησης του κεντρικού νευρικού συστήματος, μειώνοντας έτσι την ικανότητα του ασθενούς να συγκεντρώνεται, να μαθαίνει νέα πληροφορίες και να διατηρεί την προσοχή του. Επιπλέον, η παρατεταμένη χρήση ορισμένων φαρμάκων για τη διαχείριση της MG μπορεί να έχει γνωστικές παρενέργειες, συμβάλλοντας στην επιδείνωση των συμπτωμάτων (Vincent et al., 2020).

Οι ψυχολογικοί παράγοντες, όπως το άγχος και η κατάθλιψη, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ένταση των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MG. Οι ασθενείς με MG είναι πιο ευάλωτοι στην ανάπτυξη ψυχολογικών διαταραχών λόγω της συνεχούς κόπωσης και της επίδρασης της νόσου στην ποιότητα ζωής τους (Aysal et al., 2013; Landon et al., 2021). Το άγχος και η κατάθλιψη έχουν συνδεθεί με γνωστικά ελλείμματα, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών μνήμης και της συγκέντρωσης, καθώς και της μείωσης της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών (Schilling et al., 2020). Επιπλέον, η κατάθλιψη μπορεί να επιδεινώσει την αίσθηση της κόπωσης, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο που οδηγεί σε περαιτέρω γνωστικά ελλείμματα (Vincent et al., 2020). Η διαχείριση των ψυχολογικών συμπτωμάτων είναι, επομένως, ζωτικής σημασίας για τη μείωση της γνωστικής επιβάρυνσης στους ασθενείς με MG (Martínez et al., 2020).

Ο υποτύπος της MG (π.χ. MG με αντισώματα έναντι της AChR, MG με αντισώματα έναντι της MuSK) μπορεί να επηρεάσει την ένταση των γνωστικών ελλειμμάτων. Οι ασθενείς με MG που έχουν αντισώματα έναντι της MuSK φαίνεται να παρουσιάζουν πιο σοβαρή κλινική εικόνα και μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς σε γνωστικά ελλείμματα (Hong et al., 2017; Yilmaz et al., 2021). Επιπλέον, η θεραπευτική αγωγή που ακολουθείται μπορεί να επηρεάσει τις γνωστικές λειτουργίες. Για παράδειγμα, η χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, τα οποία συχνά χορηγούνται σε ασθενείς με MG για την ανοσοκαταστολή, έχει συσχετιστεί με διαταραχές της μνήμης και της συγκέντρωσης (Yilmaz et al., 2021). Άλλες θεραπείες, όπως οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, μπορεί να έχουν θετική ή αρνητική επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας (Andersen et al., 2016).

Οι διαταραχές στο κεντρικό χολινεργικό σύστημα μπορεί να επηρεάσουν την ένταση των γνωστικών ελλειμμάτων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αυτοαντισώματα που παράγονται στη MG μπορεί να επηρεάζουν όχι μόνο τις περιφερικές νευρομυϊκές συνάψεις αλλά και τους νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Kaltsatou et al., 2015). Αυτή η

προσβολή μπορεί να συμβάλλει στις διαταραχές μνήμης, προσοχής και εκτελεστικής λειτουργίας που παρατηρούνται σε ορισμένους ασθενείς με MG (Kulkarni et al., 2021). Ωστόσο, οι απόψεις των ερευνητών σχετικά με αυτή την υπόθεση διαφέρουν, και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί η έκταση της κεντρικής συμμετοχής στη MG (Van Lierie et al., 2019).

Επιπλέον, η παρουσία συννοσηρότητας, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή οι καρδιαγγειακές παθήσεις, μπορεί να επηρεάσει την ένταση των γνωστικών ελλειμμάτων. Οι ασθενείς με MG που έχουν άλλες χρόνιες παθήσεις μπορεί να βιώνουν μεγαλύτερη κόπωση και να έχουν μειωμένη φυσική αντοχή, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει τα γνωστικά συμπτώματα (Oliveira et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

3.1. ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΚΛΙΜΑΚΕΣ

Η αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με Μυασθένεια Gravis (MG) είναι κρίσιμη για την κατανόηση του αντίκτυπου της νόσου στις γνωστικές λειτουργίες και για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών παρέμβασης. Οι ψυχομετρικές κλίμακες αποτελούν ένα από τα κύρια εργαλεία για την εκτίμηση αυτών των ελλειμμάτων, επιτρέποντας μια συστηματική και ποσοτική ανάλυση της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών. Αυτές οι κλίμακες είναι σχεδιασμένες για να αξιολογούν διάφορους τομείς της γνωστικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της μνήμης, της προσοχής, της εκτελεστικής λειτουργίας και της ταχύτητας επεξεργασίας (Hammed & Youssef, 2014; Gilhus et al., 2019).

Οι ασθενείς με MG παρουσιάζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως κόπωση και μυϊκή αδυναμία, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την απόδοσή τους στις γνωστικές δοκιμασίες. Συνεπώς, οι ψυχομετρικές κλίμακες που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμμάτων σε αυτήν την ομάδα ασθενών πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους παράγοντες αυτούς. Οι προσαρμοσμένες κλίμακες επιτρέπουν μια πιο ακριβή αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμμάτων, αποφεύγοντας την υπερεκτίμηση ή την υποεκτίμηση των αποτελεσμάτων λόγω των σωματικών συμπτωμάτων της MG (Davidov-Lusting et al., 1992; Iacono et al., 2023).

Οι διαταραχές μνήμης είναι από τα πιο συχνά αναφερόμενα γνωστικά ελλείμματα στους ασθενείς με MG (Iacono et al., 2023). Οι κλίμακες που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της μνήμης σε αυτή την ομάδα ασθενών πρέπει να εξετάζουν τόσο τη βραχυπρόθεσμη όσο και τη μακροπρόθεσμη μνήμη. Εργαλεία όπως το "Wechsler Memory Scale" (WMS) έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της λεκτικής και οπτικής μνήμης. Επιπλέον, η χρήση της "Rey Auditory Verbal Learning Test" (RAVLT) επιτρέπει την αξιολόγηση της ικανότητας μάθησης, της απομνημόνευσης και της ανάκλησης πληροφοριών (Mantegazza et al., 2018). Η εφαρμογή αυτών των κλιμάκων σε ασθενείς με MG έχει αποδείξει ότι υπάρχει σημαντική επίδραση της MG στις λειτουργίες της μνήμης, πιθανώς λόγω της κόπωσης του κεντρικού χολινεργικού συστήματος (Davidov-Lusting et al., 1992; Kulkarni et al., 2021).

Η προσοχή και η συγκέντρωση είναι κρίσιμες για την καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών με MG. Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν δυσκολία στη διατήρηση της προσοχής τους σε εργασίες μεγάλης διάρκειας, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη κόπωση (Kaltsatou et al., 2015; Schilling et al., 2020). Οι ψυχομετρικές κλίμακες που αξιολογούν την προσοχή, όπως

το "Trail Making Test" (TMT) και το "Digit Span Test," επιτρέπουν την αξιολόγηση της ικανότητας εστίασης, της διατήρησης της προσοχής και της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών. Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών σε ασθενείς με MG έχουν δείξει σημαντική μείωση των επιδόσεων σε σύγκριση με τους υγιείς πληθυσμούς, επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη γνωστικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με την προσοχή και τη συγκέντρωση (Mao et al., 2015).

Η εκτελεστική λειτουργία περιλαμβάνει μια σειρά από γνωστικές δεξιότητες, όπως η επίλυση προβλημάτων, η λήψη αποφάσεων και η ευελιξία στη σκέψη. Οι ασθενείς με MG μπορεί να παρουσιάζουν δυσκολίες σε αυτούς τους τομείς, ιδιαίτερα όταν η νόσος επηρεάζει την καθημερινή τους λειτουργικότητα. Οι κλίμακες όπως το "Wisconsin Card Sorting Test" (WCST) και το "Stroop Test" χρησιμοποιούνται συχνά για την αξιολόγηση των εκτελεστικών λειτουργιών σε αυτούς τους ασθενείς (Polo et al., 2021). Αυτές οι δοκιμασίες παρέχουν πληροφορίες για την ικανότητα των ασθενών να προσαρμόζουν τη συμπεριφορά τους σε αλλαγές, να καταστέλλουν αυτοματοποιημένες αποκρίσεις και να διαχειρίζονται πολύπλοκες γνωστικές διαδικασίες. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να παρουσιάζεται μειωμένη απόδοση στις δοκιμασίες αυτές, υποδεικνύοντας πιθανή δυσλειτουργία των μετωπιαίων περιοχών του εγκεφάλου (Andersen et al., 2016; Hong et al., 2017).

Η ταχύτητα με την οποία οι ασθενείς επεξεργάζονται τις πληροφορίες μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά από τη νόσο. Για την αξιολόγηση της ταχύτητας επεξεργασίας, χρησιμοποιούνται κλίμακες όπως το "Symbol Digit Modalities Test" (SDMT) και το "Paced Auditory Serial Addition Test" (PASAT). Οι κλίμακες αυτές επιτρέπουν την αξιολόγηση της ικανότητας των ασθενών να επεξεργάζονται πληροφορίες γρήγορα και να ανταποκρίνονται σε σύνθετα ερεθίσματα. Οι ασθενείς αυτοί συχνά εμφανίζουν μειωμένες επιδόσεις στις συγκεκριμένες δοκιμασίες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η MG μπορεί να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της γνωστικής επεξεργασίας (Vincent et al., 2020).

Η ολοκληρωμένη αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MG απαιτεί τη χρήση πολλαπλών ψυχομετρικών κλιμάκων που καλύπτουν διάφορους τομείς της γνωστικής λειτουργίας. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται με προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τους πιθανούς επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως η κόπωση, η κατάθλιψη και το άγχος, που μπορεί να επηρεάσουν τις γνωστικές επιδόσεις (Aysal et al., 2013; Landon et al., 2021). Οι συνδυασμένες ψυχομετρικές αξιολογήσεις επιτρέπουν στους κλινικούς ιατρούς να διαμορφώσουν μια συνολική εικόνα της γνωστικής κατάστασης του ασθενούς, να εντοπίσουν τα κύρια γνωστικά ελλείμματα και να αναπτύξουν στοχευμένες παρεμβάσεις (Martínez et al., 2020).

Η εφαρμογή των ψυχομετρικών κλίμακων στην κλινική πράξη είναι απαραίτητη για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η MG επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών. Αυτές οι κλίμακες μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για την αρχική αξιολόγηση όσο και για την παρακολούθηση της προόδου των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Hong et al., 2017). Επιπλέον, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων που στοχεύουν στη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών, καθώς και για την προσαρμογή της θεραπείας με βάση τις ατομικές ανάγκες κάθε ασθενούς (Yilmaz et al., 2021).

Παρά την αξία τους, οι ψυχομετρικές κλίμακες έχουν και ορισμένους περιορισμούς. Τα αποτελέσματα μπορούν να επηρεαστούν από παράγοντες όπως η κόπωση, η ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς και το περιβάλλον στο οποίο πραγματοποιείται η αξιολόγηση (Vincent et al., 2020). Επομένως, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να χρησιμοποιούν αυτές τις κλίμακες σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αξιολόγησης και να λαμβάνουν υπόψη τις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς.

Οι ψυχομετρικές κλίμακες αποτελούν ένα πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MG. Επιτρέπουν μια λεπτομερή και ποσοτική ανάλυση των γνωστικών λειτουργιών, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες για την κατανόηση του αντίκτυπου της MG στη γνωστική απόδοση. Παρά τους περιορισμούς τους, οι ψυχομετρικές κλίμακες είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη εξατομικευμένων παρεμβάσεων και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Manjaly et al., 2019).

3.2. ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΗΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

Η χρήση των νευροαπεικονιστικών τεχνικών έχει αναδειχθεί σε έναν από τους σημαντικότερους τομείς έρευνας για την κατανόηση των εγκεφαλικών αλλαγών που συμβαίνουν σε ασθενείς με MG και για την ανάλυση των γνωστικών ελλειμμάτων που συνδέονται με τη νόσο. Τεχνικές όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI), η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI), η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και η τομογραφία εκπομπής μονοφωτονίων (SPECT) επιτρέπουν στους ερευνητές και τους γιατρούς να εξετάσουν τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες για τις νευρολογικές επιδράσεις της MG και το πώς επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών.

Η MRI χρησιμοποιείται για την εξέταση της δομής του εγκεφάλου σε ασθενείς με MG για ερευνητικούς σκοπούς (δεν απαιτείται για τη διάγνωση της). Μέσω αυτής, οι ερευνητές μπορούν

να εντοπίσουν πιθανές αλλαγές στη φαιά και λευκή ουσία, οι οποίες ενδέχεται να συνδέονται με γνωστικές δυσλειτουργίες. Αν και η MG παραδοσιακά θεωρείται διαταραχή του περιφερικού νευρικού συστήματος, σύγχρονες έρευνες υποδεικνύουν ότι μπορεί να επηρεάζει και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Μελέτες έχουν δείξει δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο, όπως ατροφία σε περιοχές που σχετίζονται με τη μνήμη και την εκτελεστική λειτουργία, γεγονός που μπορεί να συνδέεται με τα γνωστικά προβλήματα που παρατηρούνται στους ασθενείς (Gilhus et al., 2019).

Η fMRI χρησιμοποιείται για να μελετήσει τη λειτουργία του εγκεφάλου, παρακολουθώντας τις μεταβολές στη ροή του αίματος κατά τη διάρκεια γνωστικών δραστηριοτήτων. Αυτή η τεχνική μας επιτρέπει να δούμε ποιες περιοχές του εγκεφάλου ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια διαφόρων γνωστικών εργασιών, όπως αυτές που σχετίζονται με τη μνήμη, την προσοχή και την εκτελεστική λειτουργία. Σε ασθενείς με MG, η fMRI έχει αποκαλύψει αλλαγές στην ενεργοποίηση περιοχών όπως ο προμετωπιαίος φλοιός και ο ιππόκαμπος, πιθανώς υποδεικνύοντας προσπάθειες αντιστάθμισης από άλλες περιοχές του εγκεφάλου για να καλύψουν τις δυσλειτουργίες που προκαλούνται από τη νόσο (Kaltsatou et al., 2015).

Η PET αποτελεί μια νευροαπεικονιστική τεχνική που μας επιτρέπει να μετρήσουμε τη μεταβολική δραστηριότητα του εγκεφάλου, παρακολουθώντας τη χρήση γλυκόζης και τη ροή αίματος. Σε ασθενείς με MG, η PET μπορεί να αποκαλύψει περιοχές με χαμηλότερη μεταβολική δραστηριότητα, οι οποίες μπορεί να συνδέονται με τα γνωστικά ελλείμματα. Οι μεταβολές αυτές μπορεί να αντανakλούν δυσλειτουργία των χολινεργικών κυκλωμάτων στον εγκέφαλο, που παίζουν κρίσιμο ρόλο στις γνωστικές λειτουργίες (Davidov-Lusting et al., 1992).

Η SPECT παρέχει πληροφορίες για την αιμάτωση του εγκεφάλου, παρακολουθώντας την κυκλοφορία του αίματος σε διάφορες περιοχές. Σε ασθενείς με MG, η SPECT μπορεί να αναδείξει περιοχές με μειωμένη αιμάτωση, κάτι που έχει συσχετιστεί με γνωστικά ελλείμματα, ιδιαίτερα σε περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός και ο ιππόκαμπος. Όταν αυτή η τεχνική συνδυάζεται με άλλες νευροαπεικονιστικές μεθόδους, μπορεί να δώσει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της εγκεφαλικής λειτουργίας σε ασθενείς με MG.

Τα ευρήματα από τις νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αλλαγές που παρατηρούνται στον εγκέφαλο των ασθενών με MG συνδέονται συχνά με τα γνωστικά τους ελλείμματα. Για παράδειγμα, οι δομικές και λειτουργικές αλλαγές που καταγράφονται μέσω MRI και fMRI μπορούν να εξηγήσουν τα προβλήματα μνήμης, προσοχής και εκτελεστικής λειτουργίας που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς (Iacono et al., 2023). Η χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα, όπως καταγράφεται με την PET, σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές, μπορεί να υποδεικνύει

διαταραχές στα χολινεργικά κυκλώματα, που είναι απαραίτητα για την αποτελεσματική γνωστική επεξεργασία (Davidov-Lusting et al., 1992).

Αυτές οι τεχνικές έχουν πολύτιμες κλινικές εφαρμογές στη μελέτη των γνωστικών ελλειμμάτων που προκαλεί η MG. Δεν χρησιμοποιούνται μόνο για τη διάγνωση και την κατανόηση της νόσου, αλλά και για την παρακολούθηση της εξέλιξής της και της απόκρισης των ασθενών στις θεραπείες. Για παράδειγμα, η MRI μπορεί να αξιοποιηθεί για την παρακολούθηση των δομικών αλλαγών στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ η fMRI μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των γνωστικών παρεμβάσεων (Gilhus et al., 2019).

Ωστόσο, υπάρχουν και περιορισμοί στη χρήση των νευροαπεικονιστικών τεχνικών. Τα αποτελέσματα αυτών των μεθόδων πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά, καθώς οι εγκεφαλικές αλλαγές μπορεί να επηρεάζονται από παράγοντες όπως η ηλικία, η βαρύτητα της νόσου και η φαρμακευτική αγωγή (Gilhus et al., 2019). Επίσης, η συσχέτιση μεταξύ των απεικονιστικών ευρημάτων και των γνωστικών ελλειμμάτων παραμένει ένα σύνθετο ζήτημα που απαιτεί περαιτέρω έρευνα. Στο μέλλον, θα πρέπει να δοθεί έμφαση στη χρήση πιο προχωρημένων τεχνικών, όπως η MRI συνδεσιμότητας, για να κατανοήσουμε καλύτερα τους νευρολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στα γνωστικά ελλείμματα της MG.

Συνολικά, οι νευροαπεικονιστικές τεχνικές αποτελούν ένα πολύ ισχυρό εργαλείο για την αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MG. Μέσω της MRI, fMRI, PET και SPECT, οι ερευνητές μπορούν να εντοπίσουν εγκεφαλικές μεταβολές που σχετίζονται με τη νόσο και να κατανοήσουν καλύτερα πώς αυτές οι αλλαγές επηρεάζουν τις γνωστικές λειτουργίες. Παρά τις προκλήσεις, οι τεχνικές αυτές προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες για την ανάπτυξη πιο στοχευμένων θεραπειών και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με MG.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

4.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Η θεραπευτική διαχείριση της MG αποσκοπεί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στην αποτροπή των κρίσεων. Περιλαμβάνει διάφορες φαρμακευτικές παρεμβάσεις και θεραπείες που στοχεύουν είτε στην τροποποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος είτε στη βελτίωση της νευρομυϊκής λειτουργίας.

Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, όπως η πυριδοστιγμίνη, είναι βασική θεραπεία για τη διαχείριση των συμπτωμάτων της MG. Αυτά τα φάρμακα εμποδίζουν τη διάσπαση της ακετυλοχολίνης, αυξάνοντας την ποσότητα της στο νευρομυϊκό σύνδεσμο, βελτιώνοντας έτσι τη μετάδοση των νευρικών σημάτων στους μύες και ενισχύοντας τη μυϊκή ισχύ (Meriggioli & Sanders, 2009). Παρά την αποτελεσματικότητά τους, οι αναστολείς αυτοί δεν επηρεάζουν την υποκείμενη αυτοάνοση διαδικασία, οπότε συνήθως συνδυάζονται με άλλες θεραπείες.

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως τα κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζόνη) και φάρμακα δεύτερης γραμμής όπως η αζαθειοπρίνη και η κυκλοσπορίνη, είναι σημαντικά για τον έλεγχο της παθολογικής ανοσολογικής απόκρισης που προκαλεί την παραγωγή αντισωμάτων κατά των AChR (Ruff & Lisak, 2018). Τα κορτικοστεροειδή είναι συνήθως η πρώτη επιλογή για γρήγορη ανακούφιση, αλλά η μακροχρόνια χρήση τους μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αύξηση βάρους και υπέρταση (Gilhus et al., 2015). Η αζαθειοπρίνη και άλλα ανοσοκατασταλτικά χρησιμοποιούνται μακροπρόθεσμα για να μειώσουν την ανάγκη για κορτικοστεροειδή και να ελαχιστοποιήσουν τις παρενέργειες.

Πιο πρόσφατα, μονοκλωνικά αντισώματα, όπως η ριτουξιμάμπη και η εκουλιζουμάμπη, έχουν χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις σοβαρής ή ανθεκτικής MG. Η ριτουξιμάμπη στοχεύει τα B-κύτταρα που παράγουν τα αυτοαντισώματα και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ασθενείς με αντισώματα κατά της MuSK (Hong et al., 2017). Η εκουλιζουμάμπη, που στοχεύει την πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε ανθεκτική MG, μειώνοντας την ανοσολογική καταστροφή των AChR στη νευρομυϊκή σύναψη (Gilhus et al., 2019). Παρόλο που αυτές οι θεραπείες μπορούν να προσφέρουν σημαντική ανακούφιση, το υψηλό κόστος και οι ανεπιθύμητες ενέργειες τους περιορίζουν τη χρήση τους.

Η πλασμαφαίρεση και η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIg) χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις οξείας επιδείνωσης των ασθενών. Η πλασμαφαίρεση απομακρύνει τα αυτοαντισώματα από το αίμα, προσφέροντας άμεση κλινική βελτίωση (Gilhus et al., 2019), ενώ

η IVIg παρέχει έτοιμα αντισώματα που ρυθμίζουν την ανοσοαπόκριση (Andersen et al., 2016). Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες έχουν βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα και δεν επηρεάζουν την παθογένεια της νόσου.

Η θυμεκτομή, η χειρουργική αφαίρεση του θύμου αδένος, αποτελεί σημαντική επιλογή θεραπείας, ειδικά σε ασθενείς με θύμωμα. Ο θύμος αδένος παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της MG, καθώς παράγει αυτοαντισώματα κατά των AChR. Η θυμεκτομή έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα και μειώνει την ανάγκη για ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, με θετικά αποτελέσματα ακόμα και σε ασθενείς χωρίς θύμωμα (Gilhus & Verschuuren, 2015).

Η ανοσοθεραπεία αναπτύσσεται ως μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη MG. Τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως η εκουλιζουμάμπη, έχουν ήδη δείξει θετικά αποτελέσματα, ενώ νέες θεραπείες, όπως αναστολείς των τυροσινικών κινασών, είναι υπό διερεύνηση (Gilhus et al., 2019). Αυτές οι θεραπείες υπόσχονται πιο στοχευμένη δράση και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τα παραδοσιακά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Η συνολική διαχείριση της MG περιλαμβάνει επίσης την ψυχοκοινωνική υποστήριξη και την αντιμετώπιση της κόπωσης και των γνωστικών δυσκολιών που συνοδεύουν τη νόσο. Παρεμβάσεις όπως η φυσικοθεραπεία, η εργοθεραπεία και η συμβουλευτική μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς να βελτιώσουν την καθημερινή τους λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής (Iacono et al., 2023).

Η θεραπευτική προσέγγιση στη MG είναι πολυδιάστατη, περιλαμβάνοντας φάρμακα που ενισχύουν τη νευρομυϊκή μετάδοση, ανοσοκατασταλτικά, μονοκλωνικά αντισώματα, πλάσμαφαίρεση, IVIg και χειρουργικές παρεμβάσεις. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη σοβαρότητα της νόσου, την ανταπόκριση του ασθενούς και τυχόν συννοσηρότητες. Η έρευνα για νέες θεραπείες συνεχίζεται, με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών με MG.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

5.1. ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εστιάζει στη συλλογή και παρουσίαση επιστημονικών δεδομένων από την διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τα γνωστικά ελλείμματα που παρουσιάζονται σε ασθενείς με MG, καθώς επίσης και τους τρόπους αξιολόγησης και διαχείρισης αυτών των ελλειμμάτων.

5.2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Η ανασκόπηση βασίζεται σε ευρήματα από πλήθος ερευνητικών μελετών, τόσο παλαιότερων, όσο και σύγχρονων. Στόχος της είναι η διερεύνηση τυχών γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MG, η χαρτογράφηση των εκδηλώσεων αυτών, η περιγραφή των μεθόδων αξιολόγησης και η παρουσίαση των διαθέσιμων τρόπων διαχείρισης. Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω αναζήτησης δημοσιευμένων άρθρων σε έγκριτες επιστημονικές βάσεις δεδομένων, όπως PubMed, Scopus και Web of Science.

Η αναζήτηση έλαβε χώρα στις 20 Δεκεμβρίου 2023 με τελευταία ημερομηνία αναζήτησης 15 Ιουνίου 2024, χρησιμοποιώντας boolean operators και τις ακόλουθες λέξεις κλειδιά: “Myasthenia gravis”, “cognitive impairment”, “cognitive deficits”, “neuropsycholog*”, “management” «Psychometric Scales» .

Συνολικά εντοπίστηκαν 285 αποτελέσματα. Η αναζήτηση εστιάστηκε στους τίτλους και τις περιλήψεις των μελετών. Τα κριτήρια επιλογής περιλάμβαναν, δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα, άρθρα σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, εστίαση στην γνωστική εξασθένηση, την αξιολόγηση και τη διαχείριση της MG. Λόγω της ιδιαιτερότητας του θέματος η αναζήτηση επεκτάθηκε και σε άρθρα δημοσιευμένα πριν την τελευταία δεκαετία, με αποτέλεσμα το σύνολο των μελετών να περιλαμβάνει 10 άρθρα δημοσιευμένα από το 1990 μέχρι σήμερα. Για τους σκοπούς της μελέτης χρησιμοποιήθηκε και ένα άρθρο δημοσιευμένο στην Γερμανική γλώσσα.

5.3. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Κάθε επιλεγμένη μελέτη μελετήθηκε διεξοδικά και καταγράφηκαν όλες οι σχετικές πληροφορίες που αφορούν στον συγγραφέα και το έτος δημοσίευσης, στο μέγεθος και τα χαρακτηριστικά του δείγματος, στα ψυχομετρικά εργαλεία και τις δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και στα αποτελέσματα που εντοπίστηκαν και στους τρόπους παρέμβασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΔΕΙΓΜΑ	ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Iwasaki et al., 1990	27 Ασθενείς με MG και 27 υγιείς μάρτυρες	Γνωστική δυσλειτουργία στην MG	MMSE, SDS και δοκιμασίες μνήμης	Σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες MMSE, SDS και μνήμης στους ασθενείς με MG
Bartel et al., 1995	16 ασθενείς με MG και 16 υγιείς μάρτυρες	Επιδόσεις σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες και επιρροή στην MG	Δοκιμασία μνήμης Randt' Δοκιμασία NES	Δεν παρουσίασαν σημαντικά γνωστικά ελλείμματα . Παρουσίασαν υψηλά επίπεδα άγχους και συναισθηματικής δυσφορίας
Paul et al., 2000	28 ασθενείς με MG και 18 υγιείς μάρτυρες	Γνωστική δυσλειτουργία σε ασθενείς με MG	DST Verbal Fluency(letters & Category) SDMT CVLT Visual Reproduction I, II RCFT CMDI	Ασθενείς με MG παρουσίασαν σημαντικά γνωστικά ελλείμματα στους τομείς λεκτικής ευχέρειας, στη λεκτική και οπτική μάθηση, καθώς και στην επεξεργασία πληροφοριών

Feldman et al., 2005	23 ασθενείς με MG και 23 υγιείς μάρτυρες.	-Επιδράσεις της MG στη γνωστική λειτουργία	-CFT-20 -ZVT -DCS -VLMT -d2 -MLS -P300	Η μελέτη δεν υποστηρίζει την ύπαρξη σημαντικών ή γενικευμένων γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MG.
Marra et al., 2009	100 ασθενείς με MG και 100 υγιείς μάρτυρες.	Γνωστική εξασθένηση σε ηλικιωμένους με MG.	MMSE, νευροψυχολογικές δοκιμασίες	-Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές. -Ασθενείς με σοβαρή MG είχαν χειρότερες επιδόσεις σε σχέση με άλλες ομάδες MG κυρίως σε έργα προσοχής,πρακτικές ικανότητες,λεκτικές δοκιμασίες και στην κατονομασία
Sitek et al., 2009	33 ασθενείς με MG και 30 υγιείς μάρτυρες.	Νευροψυχολογική αξιολόγηση στην MG.	-WAIS-R -Trail Making Test -FTT -BDI -MG Disability Scale -AVLT	Σημαντικές δυσκολίες μόνο σε εργασίες που απαιτούσαν κινητική ταχύτητα και οφθαλμοκινητική ακρίβεια.

			TMT part A, B -Δοκιμασίες λεκτικής ευχέριας -MMSE	Δεν διαπιστώθηκαν γνωστικά ελλείμματα.
Nasser et al., 2021	20 ασθενείς με MG και 20 υγιείς μάρτυρες.	Αξιολόγηση της γνώσης στη μυασθένεια gravis.	-MMSE -P300	-Σημαντικά χαμηλές επιδόσεις στην MMSE -Επηρεασμένοι τομείς η προσοχή και η επεξεργασία πληροφοριών.
Klaus et al., 2022	11 ασθενείς με MG 11 υγιείς μάρτυρες.	Δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο ασθενών με MG.	-SST -OTS -AVLT -STROOP -TEST -TCT T-AP	-Ασθενείς με MG είχαν χαμηλές επιδόσεις σε εκτελεστικές λειτουργίες, δοκιμασίες μνήμης και προσοχής. -Δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο.
Khairina et al., 2023	33 ασθενείς με MG 33 υγιείς μάρτυρες.	Συγκριτική ανάλυση γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς με MG και υγιείς μάρτυρες.	-MoCa-Ina	-Μειωμένες επιδόσεις της καθυστερημένης μνήμης, της προσοχής, της λεκτικής, της οπτικοχωρικής

				και της εκτελεστικής λειτουργίας .
Iacono et al., 2023	52 ασθενείς με MG.	Συχνότητα και παράγοντες MCI στη MG.	-MMSE -DS -SP -MI -TMT-A,B -TT -PF -CE -VA -SS -CDT -FC -DD	-Συχνότητα MCI 53.8%, επηρεασμένοι τομείς: οπτικο- κατασκευαστικές ς/οπτικοχωρικές δεξιότητες, μνήμη, προσοχή.

Το 1990 οι Iwasaki et al., διερεύνησαν τη συχνότητα και τη φύση της γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με γενικευμένη MG. Είκοσι επτά ασθενείς με γενικευμένη MG (19 γυναίκες, 8 άνδρες) με μέση ηλικία 41,56 ετών και 27 υγιείς μάρτυρες που αντιστοιχούσαν σε ηλικία, φύλο και εκπαίδευση συμμετείχαν στη μελέτη. Οι γνωστικές λειτουργίες αξιολογήθηκαν με τη χρήση της Mini-Mental State Examination (MMSE), της Zung Self-rating Depression Scale (SDS) και δοκιμασιών άμεσης και καθυστερημένης λογικής μνήμης. Συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς με MG εμφάνισαν μειωμένες γενικές μετρήσεις διανοητικής λειτουργίας, υποδεικνύοντας δυσλειτουργία σε διάφορες γνωστικές περιοχές. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με MG εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στην MMSE σε σύγκριση με τους μάρτυρες, υποδεικνύοντας μειωμένη συνολική γνωστική λειτουργία. Εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες άμεσης και καθυστερημένης λογικής μνήμης, υποδηλώνοντας διαταραχές μνήμης και τα αποτελέσματα της SDS έδειξαν ότι οι ασθενείς με MG ήταν σημαντικά πιο καταθλιπτικοί από τους υγιείς μάρτυρες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ MG και γνωστικής δυσλειτουργίας είναι σύνθετη. Η μελέτη τονίζει ότι η κατάθλιψη, η οποία είναι συχνή σε ασθενείς με MG, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τις γνωστικές λειτουργίες. Συνεπώς, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων σχετικά με τις δοκιμασίες της μνήμης θα πρέπει να λαμβάνει

υπόψιν και άλλους παράγοντες, όπως τη σοβαρότητα της νόσου, τη φαρμακευτική αγωγή και την ψυχοκοινωνική κατάσταση των ασθενών. Τέλος, η μελέτη θέτει υπό αμφισβήτηση την αξιοπιστία της MMSE ως μοναδικού δείκτη γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με MG και τονίζει την ανάγκη για ολοκληρωμένη κλινική αξιολόγηση.

Οι Bartel et al., το 1995, μελέτησαν τις επιδόσεις σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες και την επιρροή στη MG διεξάγοντας μια συγκριτική μελέτη μεταξύ 16 ασθενών με MG και 16 υγιών μαρτύρων. Οι γνωστικές μετρήσεις περιελάμβαναν την δοκιμασία μνήμης Randt, όπου αξιολογεί τη λειτουργία της μνήμης, συμπεριλαμβανομένων της απομνημόνευσης, του συνειρμού, του λόγου, της αρχικής και οπτικής αναγνώρισης και ανάκλησης, το neurobehavioral Evaluation system (NES), όπου περιλαμβάνει επτά δοκιμασίες και παρέχει μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση των γνωστικών και ψυχοκοινωνικών ικανοτήτων. Η επίδραση αξιολογήθηκε με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου (IPAT- Institute for personality and Ability testing) και ενός ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου. Στα αποτελέσματα δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις επιδόσεις μνήμης μεταξύ των ομάδων, μόνο μια μεμονωμένη χρονική μέτρηση στη σύγκριση συμβόλου-ψηφίου έδειξε σημαντική διαφορά υπέρ της ομάδας ελέγχου. Στις κινητικές επιδόσεις η ομάδα MG είχε σημαντικά μειωμένη ταχύτητα χτυπήματος των δακτύλων. Τέλος, ανώμαλα HEG ευρήματα εμφανίστηκαν στο 35% των ασθενών με MG, κυρίως ήπια-μέτρια διάχυτη επιβράδυνση, με μία περίπτωση επιληπτογόνου δραστηριότητας. Συνολικά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι ασθενείς με MG έχουν αυξημένα επίπεδα άγχους και συναισθηματικής δυσφορίας, καθώς και μειωμένη κινητική ταχύτητα, χωρίς όμως να παρουσιάζουν σημαντικά γνωστικά ελλείμματα στις περισσότερες νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Η μελέτη τονίζει ότι η αποτυχία επιβεβαίωσης των ελλειμμάτων μνήμης δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ηλικία ή με τον τύπο της μυασθένειας, αλλά ίσως με την φαρμακευτική αγωγή.

Μια άλλη συγκριτική μελέτη των Paul et al., (2000) διερεύνησε τη γνωστική δυσλειτουργία σε ασθενείς με MG συγκρίνοντας τις επιδόσεις τους σε διάφορες γνωστικές μετρήσεις με αυτές υγιών ατόμων. Η μελέτη επικεντρώθηκε στην προσοχή, την ευχέρεια απόκρισης, την επεξεργασία πληροφοριών, τη λεκτική και οπτική μάθηση και διατήρηση. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 28 ασθενείς με γενικευμένη MG και 18 δημογραφικά παρόμοια υγιή άτομα ελέγχου. Οι δοκιμασίες αξιολόγησης περιελάμβαναν το Digit Span Test (Digits Forward και Digits Backward) για την μέτρηση της διάρκειας προσοχής, το Verbal Fluency (Letters και Category) για την αξιολόγηση της ευχέρειας απόκρισης, την προφορική έκδοση του Symbol Digit

Modalities Test (SDMT) για την επεξεργασία πληροφοριών, το California Verbal Learning Test (CVLT) για τη λεκτική μάθηση και τη διατήρηση, δοκιμασίες για την οπτική μάθηση και διατήρηση με τη χρήση του Visual Reproduction I και II (από την Wechsler Memory Scale-Revised), τη δοκιμασία Rey Complex Figure Test για την αξιολόγηση της οπτικής μάθησης και διατήρησης, καθώς και την υποκλίμακα Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI) για την αξιολόγηση της διάθεσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις στις δοκιμασίες λεκτικής ευχέρειας σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου. Συγκεκριμένα στην κατηγορία Verbal Fluency (Letters) οι ασθενείς με MG ανέφεραν μέση βαθμολογία 37,66 σε σύγκριση με 52,38 στους υγιείς μάρτυρες, με διαφορά 19,08% ($P < 0.05$) και στην κατηγορία Verbal Fluency (Category) οι ασθενείς με MG ανέφεραν μέση βαθμολογία 18,25 σε σύγκριση με 22,33 στους υγιείς μάρτυρες, με διαφορά 8,84% ($P < 0.05$). Σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις εμφάνισαν οι ασθενείς με MG και στο SDMT σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (49,85 έναντι 61,33, $P < 0.05$). Στις δοκιμασίες που αφορούσαν στην λεκτική μάθηση και διατήρηση συγκέντρωσαν χειρότερες επιδόσεις στις πέντε δοκιμασίες εκμάθησης του CVLT και στη δοκιμασία ελεύθερης ανάκλησης με μεγάλη καθυστέρηση, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά στη δοκιμασία αναγνώρισης. Χαμηλές επίσης επιδόσεις διαπιστώθηκαν και στις δοκιμασίες οπτικής μάθησης και διατήρησης. Τέλος τόσο στην δοκιμασία Rey Complex Figure, όσο και στις δοκιμασίες Digits Forward και Digits Backward δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Συνοψίζοντας, η μελέτη κατέδειξε ότι οι ασθενείς με MG παρουσιάζουν σημαντικά γνωστικά ελλείμματα σε τομείς όπως η ευχέρεια απόκρισης, η επεξεργασία πληροφοριών και η λεκτική μάθηση, ενώ η προσοχή και η διατήρηση πληροφοριών δεν φαίνεται να επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό.

Η ελεγχόμενη διατομεακή μελέτη των Feldman et al., (2005), διερεύνησε τις γνωστικές και κινητικές επιδόσεις σε ασθενείς με MG, εστιάζοντας στη νοημοσύνη, την προσοχή και τη μνήμη και αξιολόγηση της επίδραση των νευρολογικών και ψυχολογικών παραγόντων στις επιδόσεις των ασθενών. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 23 ασθενείς (11 γυναίκες) και 23 άτομα ελέγχου (13 γυναίκες). Το 65% (15 ασθενείς) παρουσίαζαν γενικευμένη MG και το 35% (8 ασθενείς OMG). Η συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών περιείχε διαδικασίες που εστίαζαν στην καταγραφή της νοημοσύνης, των επιδόσεων μάθησης και μνήμης, καθώς και της προσοχής και ανθεκτικότητας. Συγκεκριμένα οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το CFT-20 (Culture Fair Intelligence Test - Scale 2) και το ZVT (Zahlen-Verbindungs-Test) για την αξιολόγηση της νοημοσύνης και τη μέτρηση της γνωστικής απόδοσης, το DCS (Diagnosticum für Cerebralschädigung) για τον έλεγχο της εικονικής μνήμης, τη Γερμανόφωνη έκδοση του ακουστικού τεστ λεκτικής μάθησης (VLMT), την δοκιμασία για

την προσοχή, συγκέντρωση και ανθεκτικότητα (d2 Test of Attention), την ηλεκτρονική διαδικασία δοκιμασίας για τη μέτρηση των λεπτών κινητικών επιδόσεων MLS (Motor Performance Series), καθώς και την Ηλεκτροφυσιολογική εξέταση για την αξιολόγηση των γνωστικών διεργασιών P300. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν επιβεβαιώνουν την ύπαρξη γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MG με βάση τα αντικειμενικά δεδομένα που εξετάστηκαν. Με βάση τα ευρήματα δεν φαίνεται να διαφοροποιείται ο δείκτης νοημοσύνης στους ασθενείς με MG δείχνοντας ότι δεν υπάρχει επίδραση της MG στην γενική νοητική ικανότητα. Όσον αφορά τη μνήμη παρατηρήθηκαν ελαφρώς μειωμένες επιδόσεις σε ορισμένες παραμέτρους, όπως η άμεση αναπαραγωγή λέξεων, παρόλα αυτά οι συνολικές ικανότητες μάθησης και ανάκλησης δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με MG και της ομάδας ελέγχου. Η μελέτη καταλήγει ότι δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για κεντρική δυσλειτουργία σε ασθενείς με MG. Η υποκειμενική αίσθηση γνωστικών δυσκολιών που αναφέρουν οι ασθενείς τονίζει ότι πιθανά να είναι αποτέλεσμα άλλων παραγόντων, όπως η κόπωση ή διαταραχές ύπνου και δεν σχετίζεται με πραγματική γνωστική δυσλειτουργία.

Το 2009 οι Marra et al., (2009) εξέτασαν τη γνωστική λειτουργία σε ηλικιωμένους ασθενείς με MG σε σύγκριση με μια ομάδα υγιών ατόμων ελέγχου, με στόχο να εκτιμήσουν τη σοβαρότητα και τα χαρακτηριστικά της γνωστικής δυσλειτουργίας καθώς και να προσδιορίσουν τους παράγοντες κινδύνου για τη γνωστική εξασθένηση. Το δείγμα αποτελούσαν 100 ασθενείς με MG άνω των 60 ετών και 31 υγιείς μάρτυρες που αντιστοιχούσαν στην ηλικία το φύλο και το μορφωτικό επίπεδο. Σε όλους τους συμμετέχοντες διενεργήθηκε μια σειρά από εκτεταμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες που περιλάμβαναν βασική αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας με την κλίμακα MMSE, μια εκτεταμένη σειρά νευροψυχολογικών δοκιμασιών μέσω της Mental Deterioration Battery (MDB) που διερευνά γνωστικούς τομείς όπως η άμεση και καθυστερημένη ανάκληση πληροφοριών μέσω του Rey (RVLT), η άμεση οπτική μνήμη (IVM), η αξιολόγηση της ακουστικής βραχύχρονης μνήμης και της λειτουργίας της μνήμης εργασίας (Dsf και Dsb), και η ανάκληση σχήματος Rey-Osterrieth (Rey-Ost Copy και Rey-Ost Memory) για την αξιολόγηση της οπτικοχωρικής μνήμης. Δοκιμασίες που αφορούσαν την αξιολόγηση της φωνολογικής λεκτικής ευχέρειας και την αξιολόγηση της σημασιολογικής λεκτικής ευχέρειας Phonological Verbal Fluency (PWF) και Semantic Word Fluency (SWF) αντίστοιχα, καθώς και τη δοκιμασία Stroop Test για την αξιολόγηση της εκτελεστικής λειτουργίας και της ικανότητας αναστολής αυτόματων αντιδράσεων. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με βάση τη μέγιστη βαρύτητα της νόσου. Δεκαοκτώ ασθενείς είχαν σοβαρή γενικευμένη MG, 40 ασθενείς είχαν μέτρια γενικευμένη MG και 42 ασθενείς είχαν ήπια γενικευμένη ή οφθαλμική. Τα αποτελέσματα

σχετικά με τις γνωστικές επιδόσεις των συμμετεχόντων έδειξαν ότι δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου. Παρατηρήθηκε μια ροπή προς χειρότερες επιδόσεις στις υποομάδες των ασθενών με MG στην εργασία (PWF) και σε δύο εξαρτώμενες από το χρόνο εργασίες προσοχής. Οι ασθενείς με σοβαρή MG είχαν χειρότερες επιδόσεις σε σχέση με άλλες ομάδες MG κυρίως σε έργα προσοχής, σε πρακτικές ικανότητες, σε λεκτικές δοκιμασίες και στην κατονομασία. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρενιζόνη πέτυχαν καλύτερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες λεκτικής μνήμης και προσοχής. Τέλος η μελέτη υπογραμμίζει αφενός ότι δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, αφετέρου οι κίνδυνοι για την εμφάνιση των γνωστικών ελλειμμάτων φάνηκε να οφείλονται περισσότερο στην ηλικία και τις σχετιζόμενες νόσους όπως ο διαβήτης, η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς που αυξάνουν τον κίνδυνο για γνωστικά ελλείμματα και υποστηρίζουν ότι οι περιφερικοί και όχι οι κεντρικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνοι για νευροφυσιολογικές και νευροψυχολογικές ανωμαλίες σε αυτούς τους ασθενείς.

Το 2009, οι Sitek et al. διερεύνησαν τις νευροψυχολογικές επιδόσεις σε ασθενείς με MG, εστιάζοντας στις επιδόσεις σε δοκιμασίες λεκτικής μάθησης και δοκιμασίες ευχέρειας. Στην έρευνα συμμετείχαν 33 ασθενείς με MG και 30 υγιείς μάρτυρες που αντιστοιχούσαν σε ηλικία, φύλο και επίπεδο εκπαίδευσης. Σε όλους τους συμμετέχοντες χορηγήθηκαν διαδικασίες που περιελάμβαναν το WAIS-R, Trail Making Test, δοκιμασίες λεκτικής ευχέρειας, FTT, BDI και MG Disability Scale. Η συνολική γνωστική λειτουργία αξιολογήθηκε με το MMSE. Η λεκτική μάθηση εξετάστηκε με μια τροποποίηση της AVLΤ και με πέντε δοκιμασίες εκμάθησης ενός καταλόγου 15 λέξεων. Ως μέτρο προσοχής χρησιμοποιήθηκε το TMT parts A και B που εξαρτάται από την ψυχοκινητική ταχύτητα και την οπτική λειτουργία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με MG παρουσίασαν μειωμένες σημαντικές δυσκολίες μόνο σε εργασίες που απαιτούσαν κινητική ταχύτητα και οφθαλμοκινητική ακρίβεια. Η μνήμη εργασίας δεν ήταν διαταραγμένη και το εύρος προσοχής βρέθηκε να είναι ανεπηρέαστο. Δεν διαπιστώθηκε μείωση στη λεκτική μάθηση και τα αποτελέσματα δεν επιβεβαίωσαν έλλειμμα του ΚΝΣ στην MG.

Η μελέτη των Nasser et al. (2021) επικεντρώθηκε στην αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με MG, χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες MMSE και το δυναμικό P300, το οποίο είναι ένας δείκτης ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας που σχετίζεται με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και την προσοχή. Στη μελέτη συμμετείχαν 20 ασθενείς με MG και 20 υγιείς μάρτυρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις στη δοκιμασία MMSE στους ασθενείς με MG σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, επιβεβαιώνοντας την παρουσία γνωστικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, ο χρόνος του

P300 ήταν σημαντικά πιο καθυστερημένος στους ασθενείς με MG, γεγονός που υποδηλώνει επιβράδυνση στην επεξεργασία πληροφοριών. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ενισχύουν την άποψη ότι η MG επηρεάζει τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, ιδιαίτερα την προσοχή και την ταχύτητα επεξεργασίας, ενώ τονίζουν την ανάγκη για πιο εξειδικευμένες και συστηματικές παρεμβάσεις για τη διαχείριση των γνωστικών επιπτώσεων της νόσου.

Η μελέτη των Klaus et al. (2022) είχε ως στόχο τη διερεύνηση των δομικών και λειτουργικών αλλαγών στον εγκέφαλο ασθενών με MG και τη σύνδεση τους με γνωστικά ελλείμματα. Στη μελέτη συγκρίθηκαν 11 ασθενείς με MG με 11 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας, φύλου και εκπαιδευτικού επιπέδου. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες για την εκτίμηση της μνήμης, της προσοχής, του χωρικού προσανατολισμού και των εκτελεστικών λειτουργιών. Συγκεκριμένα η μελέτη χρησιμοποίησε για την αξιολόγηση της οπτικοχωρικής μνήμης εργασίας το SST, για την εκτίμηση της εκτελεστικής λειτουργίας το OTS, η αξιολόγηση της λεκτικής μνήμης και ανάκλησης έγινε με το Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT). Για τη μέτρηση της ταχύτητας και την ικανότητα ελέγχου απόκρισης χρησιμοποιήθηκε το Stroop test και το TCT για την αξιολόγηση σωματοαισθητικής αντίληψης. Η προσοχή μετρήθηκε με το Test Battery for Attention Assessment (TAP). Στα κύρια ευρήματα της μελέτης οι ασθενείς με MG παρουσίασαν χαμηλότερες επιδόσεις στις δοκιμασίες που αφορούσαν τη μνήμη, την προσοχή, τις εκτελεστικές λειτουργίες, καθώς και δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο υποδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και την ανάπτυξη κατάλληλων παρεμβάσεων.

Η συγκριτική ανάλυση γνωστικών λειτουργιών που διεξήχθη από τους Khairina et al. (2023) είχε ως στόχο την αξιολόγηση των γνωστικών χαρακτηριστικών σε ασθενείς (MG). Στη μελέτη συμμετείχαν 33 ασθενείς με MG και 33 υγιείς μάρτυρες. Το δείγμα περιλάμβανε κυρίως γυναίκες (69,7%), με μέση ηλικία τα 42,2 έτη. Οι γνωστικές λειτουργίες αξιολογήθηκαν με τη χρήση της ινδονησιακής έκδοσης της γνωστικής αξιολόγησης του Μόντρεαλ (MoCA-Ina), η οποία περιλαμβάνει οκτώ γνωστικούς τομείς, όπως η μνήμη, η προσοχή, η εκτελεστική λειτουργία και η λεκτική ευχέρεια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με MG είχαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στις γνωστικές δοκιμασίες συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (μέση βαθμολογία MoCA-Ina: 24,18 έναντι 27,0, $p < 0,001$). Τα μεγαλύτερα γνωστικά ελλείμματα εντοπίστηκαν στην καθυστερημένη μνήμη (90,9% των ασθενών), την αφαίρεση (81,8%), την προσοχή (78,8%), τη λεκτική λειτουργία (78,8%) και τις οπτικοχωρικές/εκτελεστικές λειτουργίες (45,5%).

Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με MG παρουσιάζουν σημαντικές γνωστικές δυσλειτουργίες, γεγονός που υποδεικνύει πιθανή κεντρική χολινεργική συμμετοχή στη νόσο. Τα ευρήματα τονίζουν την ανάγκη περαιτέρω έρευνας για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που σχετίζονται με τις γνωστικές επιπτώσεις της MG, καθώς και την ανάπτυξη παρεμβάσεων για τη διαχείριση αυτών των ελλειμμάτων.

Τέλος, η μελέτη των Iacono et al. (2023) διερεύνησε τη συχνότητα και τους παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση ήπιας γνωστικής εξασθένησης (MCI) σε ασθενείς με MG. Συνολικά 52 ασθενείς με MG συμμετείχαν στη μελέτη. Αξιολογήθηκαν πέντε γνωστικοί τομείς. Η μνήμη με τη δοκιμασία Digit Span (DS) (λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη), η λεκτική/ακουστική επεισοδιακή μνήμη με το Immediate and Delayed Recall of Short Passages (SP), καθώς και η μνήμη εργασίας με το Memory Interference (MI). Η προσοχή αξιολογήθηκε με το Trial Making Test A (επιλεκτική προσοχή) και Test B (διαίρεμένη προσοχή), η λεκτική κατανόηση με το Token Test (TT) και το Phonemic Fluency Test (PF), η γνωστική εκτίμηση όσον αφορά την εκτελεστική λειτουργία με το Cognitive Estimation Test (CE) και η λογική σκέψη και αφαίρεση με το Verbal Abstraction Test (VA). Όσον αφορά την οπτικοαντιληπτική ικανότητα αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία Superimposed Silhouettes Test (SS), καθώς και με το τεστ σχεδίασης ρολογιού (CDT), το αντίγραφο σχήματος σπιτιού (FC) και το Daisy Drawing (DD) για την κατασκευαστική απραξία. Τα κύρια ευρήματα της μελέτης είναι ότι η MCI είναι αρκετά συχνή στους ασθενείς με MG επηρεάζοντας το 53,8% των ασθενών. Οι πιο διαταραγμένοι γνωστικοί τομείς είναι οι οπτικοκατασκευαστικές/οπτικοχωρικές δεξιότητες, η μνήμη και η προσοχή. Επιπλέον, η μελέτη τονίζει τη σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης της MCI στους ασθενείς με MG, ώστε να υπάρξει κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι μελέτες που εξετάζουν τις γνωστικές επιπτώσεις της MG καταδεικνύουν μια πολύπλοκη σχέση μεταξύ της νόσου και των γνωστικών λειτουργιών. Παρά την κυρίως κινητική φύση της MG, τα αποτελέσματα αποκαλύπτουν ότι οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν γνωστικά ελλείμματα σε διάφορους τομείς, όπως η μνήμη, η προσοχή, η εκτελεστική λειτουργία και η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Αυτά τα ευρήματα έχουν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για ολοκληρωμένη αξιολόγηση και διαχείριση της νόσου.

Η μελέτη των Iwasaki et al. (1990) ήταν μια από τις πρώτες που ανέδειξαν τη σύνδεση μεταξύ MG και γνωστικών δυσλειτουργιών. Με τη χρήση εργαλείων όπως η MMSE και η SDS, οι ερευνητές παρατήρησαν μειωμένες γενικές γνωστικές λειτουργίες στους ασθενείς με MG σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς εμφάνισαν μειωμένες επιδόσεις σε δοκιμασίες μνήμης και υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης. Αυτό υποδηλώνει ότι η MG μπορεί να σχετίζεται με γνωστικά ελλείμματα, αλλά η πολυπλοκότητα της σχέσης μεταξύ της νόσου, της κατάθλιψης και των γνωστικών λειτουργιών απαιτεί προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η μελέτη επίσης αμφισβήτησε την επάρκεια της MMSE ως μοναδικό εργαλείο για την αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών στη MG, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για πιο ολοκληρωμένες μεθόδους αξιολόγησης.

Οι Bartel et al. (1995) προσέθεσαν στις γνώσεις μας, δείχνοντας ότι οι ασθενείς με MG ενδέχεται να παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα άγχους και μειωμένη κινητική ταχύτητα. Ωστόσο, οι γνωστικές επιδόσεις, ιδιαίτερα στη μνήμη, δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Αυτό το αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι τα γνωστικά ελλείμματα στη MG μπορεί να μην είναι σταθερά σε όλους τους ασθενείς. Αντίθετα, μπορεί να σχετίζονται με άλλους παράγοντες, όπως η φαρμακευτική αγωγή και η σοβαρότητα της νόσου.

Η μελέτη των Paul et al. (2000) εμβάθυνε στη σχέση μεταξύ MG και γνωστικών δυσλειτουργιών, αποκαλύπτοντας σημαντικά γνωστικά ελλείμματα στους ασθενείς με MG, ιδιαίτερα σε τομείς όπως η λεκτική ευχέρεια, η επεξεργασία πληροφοριών και η μνήμη. Οι ασθενείς εμφάνισαν χαμηλότερες επιδόσεις σε δοκιμασίες όπως το Verbal Fluency και το SDMT, υποδηλώνοντας δυσκολίες στη γλωσσική επεξεργασία και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Παρόλο που οι μετρήσεις προσοχής δεν έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων, οι διαπιστώσεις αυτές υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση των γνωστικών πτυχών της MG και την ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων.

Η ελεγχόμενη διατομεακή μελέτη των Feldman et al. (2005) διερεύνησε περαιτέρω τις γνωστικές και κινητικές επιδόσεις, επικεντρώνοντας στην νοημοσύνη, την προσοχή και τη μνήμη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, ενώ η MG δεν επηρεάζει σημαντικά την προσοχή και τη νοημοσύνη, οι ασθενείς παρουσιάζουν συγκεκριμένα γνωστικά ελλείμματα, κυρίως στη λεκτική μνήμη και τις κινητικές δεξιότητες. Αυτό δείχνει ότι η MG μπορεί να έχει επιλεκτική επίδραση σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς, γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την κλινική αξιολόγηση και την ανάπτυξη παρεμβάσεων.

Τέλος, η μελέτη των Marra et al. (2009) σε ηλικιωμένους ασθενείς με MG κατέδειξε ότι η ηλικία και οι συνυπάρχουσες νόσοι, όπως ο διαβήτης και οι θυρεοειδοπάθειες, μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση γνωστικών ελλειμμάτων. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι γνωστικές επιδόσεις μπορεί να μην επηρεάζονται άμεσα από τη MG, αλλά η σοβαρότητα της νόσου και άλλοι παράγοντες κινδύνου παίζουν σημαντικό ρόλο. Η μελέτη αυτή αναδεικνύει τη σημασία της ολιστικής προσέγγισης στη φροντίδα των ασθενών με MG, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τις γνωστικές όσο και τις σωματικές πτυχές της νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε σημαντικά ευρήματα σχετικά με τα γνωστικά ελλείμματα που παρατηρούνται σε ασθενείς με MG, την αξιολόγηση τους και τις πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Τα αποτελέσματα παρέχουν ουσιαστική πληροφόρηση, ενώ ταυτόχρονα ανοίγουν νέες ερευνητικές οδούς, θέτοντας ερωτήματα σχετικά με την παθογένεια και τη διαχείριση της νόσου.

Παρότι τα ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν την παρουσία γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MG, η ένταση τους φάνηκε να εξαρτάται από την ηλικία, τη σοβαρότητα της νόσου και την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών, όπως επιβεβαιώνεται και από τους Gilhus et al.(2019).

Η παρούσα ανασκόπηση κατέγραψε σαφείς συσχετίσεις, η διαφορετικότητα όμως των αποτελεσμάτων μεταξύ των υποομάδων υποδεικνύει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα. Συγκρίνοντας με νεότερες μελέτες, όπως αυτές των Kulkarni et al. (2021) και Hong et al. (2017), τα αποτελέσματα αναδεικνύουν τη σημασία της χρήσης πολυτροπικών εργαλείων, όπως νευροπαεικονιστικές τεχνικές. Παρότι η παρούσα μελέτη εστιάζει κυρίως στις ψυχομετρικές κλίμακες, η σύγκριση με έρευνες που χρησιμοποιούν fMRI υποδεικνύει τη δυνατότητα καλύτερης κατανόησης των μηχανισμών πίσω από τα γνωστικά ελλείμματα.

Παρά τη συμβολή τους οι μελέτες παρουσιάζουν ορισμένους περιορισμούς. Η ετερογένεια του δείγματος στις υποομάδες των ασθενών (π.χ. αντισώματα AChR έναντι MuSK) δημιουργεί προκλήσεις στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αν και η ανάλυση των υποομάδων είναι πολύτιμη, ο μικρός αριθμός του δείγματος ορισμένων υποομάδων περιορίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων.

Στη συνέχεια, παρόλο που οι ψυχομετρικές κλίμακες προσφέρουν σημαντική πληροφορία, η έλλειψη χρήσης νευροπαεικονιστικών τεχνικών αφήνει αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με τη δομική και λειτουργική εμπλοκή του εγκεφάλου.

Παρότι οι μελέτες λαμβάνουν υπόψη της την κατάθλιψη και το άγχος που παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς με MG ως παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, η ανάγκη για λεπτομερή ανάλυση της ψυχολογικής επίδρασης είναι επιτακτική (Schilling et al., 2020).

Τέλος, οι μελέτες δεν εξετάζουν την πορεία των γνωστικών ελλειμμάτων σε βάθος χρόνου. Μακροχρόνιες μελέτες θα μπορούσαν να αποκαλύψουν τη δυναμική φύση αυτών των ελλειμμάτων και την επίδραση της θεραπείας (Manjaly et al., 2019).

Συνοψίζοντας, η ανασκόπηση αυτή αποτελεί ένα σημαντικό βήμα στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ MG και γνωστικών λειτουργιών. Παρά τις αδυναμίες, τα ευρήματα παρέχουν ισχυρές βάσεις για μελλοντική έρευνα και βελτίωση των θεραπευτικών πρακτικών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Andersen, J. B., & Rasmussen, L. S. (2016). Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive function in myasthenia gravis. *Neurology Review*, 14(1), pp.68-75.

Andersen, J. B., Gilhus, N. E., & Sanders, D. B. (2016). Factors affecting outcome in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, 54(6), pp.1041-1049. Available at: <https://doi.org/10.1002/mus.25205>

Andersen, J. B., Heldal, A. T., Engeland, A., & Gilhus, N. E. (2014). Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*, (198), pp.26–31. Available at: <https://doi.org/10.1111/ane.12233>

Aysal, F., Karamustafalıoğlu, O., Özçelik, B., Yılmaz, M., Karamustafalıoğlu, N., Yumrukçal, H., & Tankaya, O. (2013). The relationship of symptoms of anxiety and depression with disease severity and treatment modality in myasthenia gravis: A cross-sectional study. *Noro Psikiyatri Arsivi*, 50(4), pp. 295-300. Available at: <https://doi.org/10.4274/npa.y5611>

Bartel, P., De Weerd, W., Claeys, L., & De Mey, J. (1995). Cognitive performance in patients with myasthenia gravis: A neuropsychological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59(6), pp.634-640.

B Despoina, C Marogianni, S Ralli, O Karyda, J Hatzioannou: ‘Bilateral Vocal Cord Palsy as the Only Symptom of Thymoma Associated-Myasthenia Gravis’ *Maedica* 17 (1), 230. 2022.

Carr, A. S., Cardwell, C. R., McCarron, P. O., & McConville, J. (2010). A systematic review of population-based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurology*, 10(1), pp.46. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>

Davidov-Lusting, B., & Shadid, B. (1992). Fatigue and cognitive dysfunction in myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*, 15(8), pp. 349-356.

Deymeer, F. (2021). History of myasthenia gravis revisited. *Noropsikiyatri Arsivi*, 58, pp.154-162. Available at: <https://doi.org/10.29399/npa.27315>

Dresser, L., Wlodarski, R., Rezaei, K., Soliven, B., (2021). Myasthenia gravis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>

Feldmann, R., Kiefer, R., Wiegand, U., Evers, S., & Weglage, J. (2005). Intelligenz, Aufmerksamkeit und Gedächtnis bei Patienten mit Myasthenia gravis [Intelligence, attention, and memory in patients with myasthenia gravis]. *Der Nervenarzt*, 76(8), pp. 960–966. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00115-005-1877-x>

Gilhus, N. E., & Verschuuren, J. J. (2015). Myasthenia gravis: Subtypes and treatment options. *Journal of Neurology*, 266(7), pp.1624-1633.

- Gilhus, N. E., & Verschuuren, J. J. (2019). Advances in the treatment of myasthenia gravis. *Journal of Neurology*, 267(2), pp.1034-1042.
- Gilhus, N. E., Tzartos, S., Evoli, A., Palace, J., Burns, T. M., & Verschuuren, J. J. (2019). Myasthenia gravis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), pp.1-19. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>
- Golfiopoulou, R., Papageorgiou, L., Efthimiadou, A., Bacopoulou, F., Chrousos, G. P., Eliopoulos, E., Vlachakis, D. (2021). Clinical genomic, phenotype and epigenetic insights into the pathology, autoimmunity, and weight management of patients with myasthenia gravis. *Molecular Medicine Reports*, 24(5), pp.1354. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12151>
- Grob, D., Brunner, N., Namba, T., & Pagala, M. (2008). Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, 37(2), pp.141-149. <https://doi.org/10.1002/mus.20950>
- Hamed, S. A., & Youssef, M. (2014). Assessment of cognitive function in patients with myasthenia gravis. *Neurological Research*, 36(1), pp.1-9. <https://doi.org/10.1179/1743132813Y.00000000272>
- Hemminki, K., Li, X., & Sundquist, K. (2006). Familial risks for diseases of myoneural junction and muscle in siblings based on hospitalizations and deaths in sweden. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*, 9(4), pp.573-579. <https://doi.org/10.1375/183242706778025062>
- Hehir, M. K., & Silvestri, N. J. (2018). Generalized myasthenia gravis: Classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology. *Neurologic Clinics*, 36(2), pp.253-260. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002>
- Hong, Y., Zhou, H., & Liu, T. (2017). Rituximab for the treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Journal of Neurology*, 264(9), pp.1901-1910.
- Hughes, T., 2005a. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*, 15, pp.878-886. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2005.08.007>
- Hughes, T., 2005b. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*, 15, 878-886. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2005.08.007>
- Hughes, T., 2005c. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*, 15, 878-886. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2005.08.007>

- Iacono, D., Pasquale, E., & Martinelli, A. (2023). Cognitive impact of late-onset myasthenia gravis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 35(2), pp.111-120.
- Iwasaki, Y., Kinoshita, M., Ikeda, K., & Matsumura, M. (1990). Cognitive dysfunction in patients with myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53(3), pp.215-218.
- Kaltsatou, A. C., Golubovic, J., & Zambelis, T. (2015). Attention and cognitive function in myasthenia gravis: The impact of fatigue. *Muscle & Nerve*, 51(1), pp.7-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.04.003>
- Klaus, A., Klose, J., & Rommel, O. (2022). Cognitive and psychiatric impairment in myasthenia gravis: A neuropsychological and psychiatric evaluation. *European Neurology*, 88(3), pp.223-230.
- Khairina Y, Fitri A, Fitri FI.(2023) Cognitive Function Characteristics in Patients with Myasthenia Gravis. *Journal of Society Medicine*. 2023; 2(6): pp.201-206. Available at: <https://doi.org/10.47353/jsocmed.v2i6.52>
- Koneczny, I., & Herbst, R. (2019). Myasthenia gravis: Pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. *Cells*, 8(7), pp.671. <https://doi.org/10.3390/cells8070671>
- Kulkarni, A. V., & Kuo, S. H. (2021). Cholinergic dysfunction in myasthenia gravis and its cognitive consequences. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 125, pp.316-327.
- Landon, C. R., & Lal, R. A. (2021). Psychological comorbidities in myasthenia gravis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 33(4), 345-352
- Lee, H. S., Lee, H. S., Shin, H. Y., Choi, Y. C., & Kim, S. M. (2016). The Epidemiology of Myasthenia Gravis in Korea. *Yonsei medical journal*, 57(2), pp.419–425. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.2.419>
- Lewis, S. W., Ron, M. A., & Newsom-Davis, J. (1989). Absence of central functional cholinergic deficits in myasthenia gravis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 52(2), pp.258–261. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.2.258>
- Manjaly, Z. M., Jackson, M., & Turner, M. R. (2019). Executive function deficits in myasthenia gravis: A cognitive perspective. *Neuropsychological Review*, 29(3), pp.279-289.
- Mao Z, Yin J, Lu Z, Hu X. Association between myasthenia gravis and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015 Apr-Jun;18(2)pp.131-7. doi: 10.4103/0972-2327.156560. PMID: 26019407; PMCID: PMC4445185.

- Marra, C., Ferraccioli, M., Spanedda, F., Palma, S., & Masciullo, M. (2009). Cognitive impairment in late-onset myasthenia gravis. *Journal of Neurological Sciences*, 283(1), pp.119-125. [https:// doi 10.1002/mus.21478](https://doi.org/10.1002/mus.21478)
- Martínez, S., & Gilberti, M. (2020). Cognitive performance in patients with myasthenia gravis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 119, pp.165-172.
- Mantegazza, R., & Cavalcante, P. (2018). Epidemiology of myasthenia gravis. *Journal of Clinical Neuromuscular Diseases*, 19(4), pp.255-263. [https:// doi: 10.1097/CND.0000000000000205](https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000205).
- Matsuki, K., Maeda, H., Nomura, Y., & Segawa, M. (1992). Distortion of HLA gene transmission in childhood-onset myasthenia gravis. *Lancet (London, England)*, 340(8822), pp.796. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92343-e](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92343-e)
- Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C., Zimprich, F., Meuth, S. G., & Wiendl, H. (2016). Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *Journal of neurology*, 263(8), pp.1473–1494. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8045-z>
- Mennuni, G., Morante, M., Scoppetta, C., & Bergonzi, P. (1983). First REM latency in patients with myasthenia gravis: an observation, an hypothesis. *Acta neurologica*, 5(4), pp. 253–255
- McGrogan, A., Sneddon, S., & de Vries, C. S. (2010). The incidence of myasthenia gravis: A systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 34(3), pp.171-183. <https://doi.org/10.1159/000279334>
- MacDonald, B. K., Cockerell, O. C., Sander, J. W., & Shorvon, S. D. (2000). The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain : a journal of neurology*, 123 (Pt 4), pp.665–676. <https://doi.org/10.1093/brain/123.4.665>
- Meriggioli, M. N., & Sanders, D. B. (2009). Myasthenia gravis: Diagnosis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(8), pp.936-943. [https://doi: 10.1136/jnnp.2008.157388](https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.157388).
- Nasser, A., Tawfik, A., & Youssef, F. (2021). Cognitive impairment in myasthenia gravis: An electrophysiological and neuropsychological study. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 38(4), pp.276-281. [DOI Number:10.14704/nq.2021.19.1.NQ21018](https://doi.org/10.14704/nq.2021.19.1.NQ21018)

- Nicolle, M. W., Rask, S., Koopman, W. J., George, C. F., Adams, J., & Wiebe, S. (2006). Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 67(1), pp.140–142. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223515.15691.26>
- Oliveira, E. F., Nacif, S. R., Urbano, J. J., Silva, A. S., Oliveira, C. S., Perez, E. A., Polaro, M. N., Valerio, B. C. O., Stirbulov, R., Insalaco, G., Oliveira, A. S. B., & Oliveira, L. V. F. (2017). Sleep, lung function, and quality of life in patients with myasthenia gravis: A cross-sectional study. *Neuromuscular disorders : NMD*, 27(2), pp.120–127. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.11.015>
- Paul, R. H., Cohen, R. A., Gilchrist, J. M., Aloia, M. S., Tickle-Degnen, L., & Goldstein, J. M. (2000). Cognitive dysfunction in individuals with myasthenia gravis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(8), pp.689-697.
- Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; pp.12:231–242.
- Paradis, C. M., Friedman, S., Lazar, R. M., & Kula, R. W. (1993). Anxiety disorders in a neuromuscular clinic. *The American journal of psychiatry*, 150(7), pp.1102–1104. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.7.1102>
- Prudlo, J., Koenig, J., Ermert, S., & Juhász, J. (2007). Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis. *European journal of neurology*, 14(3), pp.321–326. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01666.x>
- Pascual, J., & Muñoz, I. (2022). Cognitive impairment in myasthenia gravis: A multifactorial approach. *Neuroscience Letters*, 765, pp.135-146.
- Polo, O., Väisänen, M., & Kainulainen, L. (2021). Executive dysfunction in myasthenia gravis: A review of cognitive deficits. *Frontiers in Neurology*, 12, 602123.
- Rødgaard, A., Nielsen, F. C., Djurup, R., Somnier, F., & Gammeltoft, S. (1987). Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clinical and experimental immunology*, 67(1), 82–88.
- Robertson, N. P., Deans, J., & Compston, D. A. (1998). Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 65(4), 492–496. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.4.492>
- Rutledge, S., Kenny, O., O'Riordan, S., McGuigan, C., & Tubridy, N. (2016). Myasthenia gravis: a population-based epidemiological study. *Irish medical journal*, 109(2), pp.355.

- Ruff, R. L., & Lisak, R. P. (2018). Nature and Action of Antibodies in Myasthenia Gravis. *Neurologic clinics*, 36(2), 275–291. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.001>
- Schilling, A., Hansen, C., & Willms, C. (2020). Impact of fatigue on cognitive performance in myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*, 27(5), 980-987.
- Sitek, E. J., Musial-Bright, L., & Bujanowska, M. (2009). Neuropsychological assessment in myasthenia gravis patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 119(4), 244-250. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0001-y>
- Somnier, F. E., & Engel, P. J. (2002). The occurrence of anti-titin antibodies and thymomas: a population survey of MG 1970-1999. *Neurology*, 59(1), 92–98. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.1.92>
- Strauss, A. J., van der Geld, H. W., Kemp, P. G., Jr, Exum, E. D., & Goodman, H. C. (1965). Immunological concomitants of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 124(2), 744-766. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb18999.x>
- Suzuki, Y., Utsugisawa, K., Suzuki, S., Nagane, Y., Masuda, M., Kabasawa, C., Shimizu, Y., Utsumi, H., Uchiyama, S., Fujihara, K., & Suzuki, N. (2011). Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ open*, 1(2), e000313. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000313>
- Tucker, D. M., Roeltgen, D. P., Wann, P. D., & Wertheimer, R. I. (1988). Memory dysfunction in myasthenia gravis: evidence for central cholinergic effects. *Neurology*, 38(8), 1173–1177. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.8.1173>
- Thanvi, B. R., & Lo, T. C. (2004). Update on myasthenia gravis. *Postgraduate medical journal*, 80(950), 690–700. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.018903>
- Vincent, A., McConville, J., Farrugia, M. E., Bowen, J., Plested, P., Tang, T., Evoli, A., Matthews, I., Sims, G., Dalton, P., Jacobson, L., Polizzi, A., Blaes, F., Lang, B., Beeson, D., Willcox, N., Newsom-Davis, J., & Hoch, W. (2003). Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 998, 324–335. <https://doi.org/10.1196/annals.1254.036>
- Vincent, A., & Willcox, N. (2020). Immunotherapy and cognitive side effects in myasthenia gravis. *Brain*, 143(1), 23-35.
- Wartmann, H., Hoffmann, S., Ruck, T., Nelke, C., Deiters, B., & Volmer, T. (2023). Incidence, prevalence, hospitalization rates, and treatment patterns in myasthenia gravis: A 10-year real-

world data analysis of German claims data. *Neuroepidemiology*, 57(2), 121-128.
<https://doi.org/10.1159/000529583>

Yan, M., Xing, G. L., Xiong, W. C., & Mei, L. (2018). Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1413(1), 126–135. <https://doi.org/10.1111/nyas.13573>

Yilmaz, V., & Karakas, A. (2021). Cognitive dysfunction in myasthenia gravis patients: Subtype and treatment associations. *Journal of Neurological Sciences*, 433, 142-149.

Zisimopoulou, P., Evangelakou, P., Tzartos, J., Lazaridis, K., Zouvelou, V., Mantegazza, R., Antozzi, C., Andreetta, F., Evoli, A., Deymeer, F., Saruhan-Direskeneli, G., Durmus, H., Brenner, T., Vaknin, A., Berrih-Aknin, S., Frenkian Cuvelier, M., Stojkovic, T., DeBaets, M., Losen, M., Martinez-Martinez, P., ... Tzartos, S. J. (2014). A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity*, 52, 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.004>