



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κυτταρική και μοριακή φυσιολογία της πολλαπλής
σκλήρυνσης

GRADUATE THESIS

Cellular and molecular physiology of Multiple Sclerosis



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ /NAME OF STUDENT

Δήμητρα Βλάχου
Dimitra Vlachou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Ευστάθιος Μιχαλόπουλος
Efstathios Michalopoulos

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO

2024



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



GRADUATE THESIS
Cellular and molecular physiology of Multiple Sclerosis

Dimitra Vlachou
Registration Number:13127

FIRST SUPERVISOR
Efstathios Michalopoulos

SECOND SUPERVISOR
Chrysanthi Vogiatzaki

THIRD SUPERVISOR
Beloukas Apostolos

AIGALEO
2024

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: **18/07/2024**

Ονόματα εξεταστών

1^{ος} Εξεταστής Efstathios Michalopoulos

2^{ος} Εξεταστής Chrysanthi Vogiatzaki

3^{ος} Εξεταστής Beloukas Apostolos

Δήλωση συγγραφέα διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Δήμητρα Βλάχου του Σπυρίδωνα, με αριθμό μητρώου 13127, φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα Φοιτήτριας

Δήμητρα Βλάχου

Υπογραφή φοιτητριας

ΔΒ

Ευχαριστίες

Για την πτυχιακή μου εργασία θα ήθελα να ευχαριστήσω, από καρδιάς, τον Καθηγητή μου Ευστάθιο Μιχαλόπουλο για τις πολύτιμες συμβουλές του, την υπομονή του, την καθοδήγησή του και κυρίως για την ευκαιρία που μου πρόσφερε να αποκτήσω γνώση σε ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για τη σημαντική βοήθεια και τη στήριξη τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	7
2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	10
3. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ	11
4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	15
5. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	19
5.1. Έκθεση στον ήλιο και βιταμίνη D	19
5.2. Ιογενείς λοιμώξεις και πολλαπλή σκλήρυνση	20
5.3. Κληρονομικότητα και οικογενειακό ιστορικό	21
5.4. Η καπνιστική συνήθεια	22
5.5. Η παιδική/εφηβική παχυσαρκία.....	23
6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	25
6.1. Κλινικές εκδηλώσεις	25
6.2. Ταξινόμηση της νόσου	25
6.2.1. Το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (CIS-Clinical Isolated Syndrome)	25
6.2.2. Η υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis)	26
6.2.3. Η πρωτοπαθής προοδύουσα πολλαπλή σκλήρυνση (Progressive Relapsing Multiple Sclerosis)	27
6.2.4. Οι υποτροπές της νόσου.....	28
7. ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ- ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ.....	30
8. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	32
8.1. Η μαγνητική τομογραφία	33
8.2. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.....	33
8.3. Διαφορική διάγνωση	36
10. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	38
10.1. Φαρμακευτική διαχείριση της νόσου	38
10.2. Συμπτωματική διαχείριση της νόσου	40

10.2.1.Νευρο-Ψυχιατρικά συμπτώματα.....	41
10.2.2. Η κόπωση	42
10.2.3.Ο πόνος	43
10.2.4.Η δυσφαγία και δυσαρθρία	46
10.3. Εναλλακτικές θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση	48
10.4. Η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων στη θεραπεία της πολλαπλής Σκλήρυνσης.....	49
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	53
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	54

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η σκλήρυνση κατά πλάκας ή πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια προοδευτική νευρολογική νόσος που προσβάλλει το νευρικό σύστημα. Περιγράφεται ως αυτοάνοση ασθένεια, που έχει σαν χαρακτηριστικά τη φλεγμονή, την απομυελίνωση και το νευροεκφυλισμό της λευκής ουσίας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Σε πολλές χώρες αποτελεί την κύρια αιτία αναπηρίας για τους νέους ανθρώπους.

Σκοπός: Η παρούσα εργασία επιχειρεί να παρουσιάσει τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, όπως παρουσιάζονται σε έγκυρες και τεκμηριωμένες μελέτες, σχετικά με το θέμα της πολλαπλής σκλήρυνσης, αναλύοντας ειδικότερα την κυτταρική και μοριακή φυσιολογία της νόσου.

Υλικό και μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στους ιστότοπους Pubmed και GoogleScholar με τη χρήση των λέξεων κλειδιών: πολλαπλή σκλήρυνση, μυελίνη, νευροεκφυλισμός, έξαρση, αναπηρία. Επιλέχθηκαν μελέτες κυρίως της τελευταίας δεκαετίας, οι οποίες αποτέλεσαν τη σύνθεση της παρούσας ανασκόπησης.

Αποτελέσματα: Οι εκτιμήσεις επιπολασμού της πολλαπλής σκλήρυνσης ποικίλλουν γεωγραφικά. Συνήθως διαγιγνώσκεται μεταξύ 20 και 40 ετών και θεωρείται στη σύγχρονη εποχή ως η πιο κοινή αιτία επίκτητης νευρολογικής αναπηρίας μεταξύ των γυναικών. Αν και η αιτία της νόσου παραμένει άγνωστη, πιστεύεται ότι το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και καταστρέφει το έλυτρο της μυελίνης, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η μετάδοση των νευρικών ώσεων. Η νόσος κατηγοριοποιείται από τέσσερα κοινά πρότυπα. Τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης περιλαμβάνουν κόπωση, ανισορροπία, σπαστικότητα, χρόνιο πόνο, γνωστική εξασθένηση, δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης και του εντέρου, διαταραχές της όρασης και της ομιλίας, αισθητηριακές διαταραχές και μειωμένη κινητικότητα. Τα συμπτώματα και οι εμπειρίες των ατόμων ποικίλλουν ευρέως και είναι μοναδικά για κάθε άτομο. Στη σύγχρονη εποχή η νόσος αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση ειδικών φαρμάκων, που αποσκοπούν στη βελτίωση των συμπτωμάτων, στην επιβράδυνση των επιπτώσεων της νόσου και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Δυστυχώς, αρκετά από τα φάρμακα συνδέονται με μια σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως απάντηση στις υπάρχουσες ανεπιθύμητες ενέργειες γνωστών

φαρμάκων, πολλά άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση επιλέγουν εναλλακτικές μεθόδους για τη θεραπεία και τη διαχείριση των συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων μορφών σωματικής και ψυχο-θεραπευτικής ενίσχυσης.

Συμπεράσματα: Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί μια νόσο που έχει μελετηθεί σε σημαντικό βαθμό τα τελευταία χρόνια και έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της θεραπείας της νόσου. Ωστόσο δεν έχει επιτευχθεί ακόμα η ίαση και αυτή η προσπάθεια συνεχίζεται.

Λέξεις κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, μυελίνη, νευροεκφυλισμός, έξαρση, αναπηρία.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis or multiple sclerosis is a progressive neurological disease that affects the nervous system. It is described as an autoimmune disease characterized by inflammation, demyelination and neurodegeneration of the white matter of the brain and spinal cord. In many countries it is the leading cause of disability for young people.

Purpose: This work attempts to present the literature data, as presented in valid and documented studies, on the subject of multiple sclerosis, analyzing in particular the cellular and molecular physiology of the disease.

Material and method: A literature review was performed on the Pubmed and Google Scholar websites using the keywords: multiple sclerosis, myelin, neurodegeneration, exacerbation, disability. Studies mainly from the last decade were selected, which formed the composition of the present review.

Results: Prevalence estimates of multiple sclerosis vary geographically. It is usually diagnosed between the ages of 20 and 40 and is considered in modern times to be the most common cause of acquired neurological disability among women. Although the cause of the disease remains unknown, it is believed that the immune system attacks and destroys the myelin sheath, preventing the transmission of nerve impulses. The disease is categorized by four common patterns. Symptoms of multiple sclerosis include fatigue, imbalance, spasticity, chronic pain, cognitive impairment, bladder and bowel dysfunction, vision and speech disorders, sensory disturbances, and decreased mobility. Individuals' symptoms and experiences vary widely and are unique to each individual. In modern times, the disease is treated with the administration of special drugs, which aim to improve the symptoms, slow down the effects of the disease and improve the quality of life. Unfortunately, several of the drugs are associated with a number of side effects. In response to existing side effects of known medications, many people with multiple sclerosis choose alternative methods of treatment and symptom management, including various forms of physical and psychotherapeutic support.

Conclusions: Multiple sclerosis is a disease that has been extensively studied in recent years and significant progress has been made in understanding the pathophysiology and treatment of the disease. However, a cure has not yet been achieved and this effort continues.

Key words: multiple sclerosis, myelin, neurodegeneration, exacerbation, disability.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο παλαιότερος όρος «σκλήρυνση κατά πλάκας» ή ο σύγχρονος όρος της νόσου ως «πολλαπλή σκλήρυνση» αναφέρονται στη φλεγμονώδη νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος, που συνήθως ξεκινά με μια υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε δευτερογενή προϊούσα μορφή και τελικά καταλήγει σε μια μόνιμη κατάσταση αναπηρίας. Ωστόσο, η φυσική πορεία της νόσου είναι εξαιρετικά μεταβλητή, που κυμαίνεται από ήπιες έως πολύ επιθετικές μορφές (Klineova&Lublin, 2018).

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η πρόβλεψη της πορείας της πολλαπλής σκλήρυνσης επί του παρόντος δεν είναι διαθέσιμη. Σε σχέση με την πορεία και την εξέλιξη της νόσου, έχουν προταθεί μια σειρά από κλινικά, γενετικά, περιβαλλοντικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά που πιθανώς καθορίζουν τη φυσική εξέλιξη της νόσου. Ειδικότερα η μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη και το άρρεν φύλο έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας μακροπρόθεσμα. Το οικογενειακό ιστορικό πολλαπλής σκλήρυνσης φαίνεται να αποτελεί παράγοντα μετατόπισης της νόσου στη δευτερογενή προϊούσα μορφή. Περιβαλλοντικοί και τροποποιήσιμοι παράγοντες, όπως η καπνιστική συνήθεια και ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος, συμβάλλουν σε βλάβες, που επιταχύνουν την πορεία προς την αναπηρία, αφού συνδέονται με κινητικά προβλήματα ή διαταραχές της ψυχικής υγείας, όπως η κατάθλιψη. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με χειρότερη έκβαση. Η κακή πρόγνωση συσχετίζεται επίσης με υψηλό ετήσιο ποσοστό υποτροπής, ιδιαίτερα κατά τη θεραπεία, με βράχυνση του διαστήματος μεταξύ της έναρξης της νόσου και της πρώτης υποτροπής, με ατελή ανάκαμψη από την πρώτη υποτροπή ή με πολυσυμπτωματική έναρξη. Η έναρξη με κινητικές διαταραχές και η πρώιμη παρεγκεφαλιδική συμμετοχή έχουν συσχετιστεί με ταχύτερη αύξηση της αναπηρίας, ενώ η αισθητηριακή έναρξη και η οπτική νευρίτιδα έχουν περιγραφεί ως ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας. Ως επιβαρυντικοί ακτινολογικοί προγνωστικοί δείκτες περιγράφονται ο υψηλός αριθμός βλαβών T2(η ακολουθία T2 στη μαγνητική τομογραφία δίνει εικόνες υψηλής ανάλυσης και αντίθεσης και επιτρέπει την ακριβή απεικόνιση των ανατομικών ζωνών), η ατροφία ολόκληρου του εγκεφάλου και της φαιάς ουσίας, όπως απεικονίζονται στα πρώτα στάδια, η παρουσία βλαβών στην παρεγκεφαλίδα και στο εγκεφαλικό στέλεχος και ο αυξημένος αριθμός βλαβών μέσα

στα πρώτα 2 χρόνια. Ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει ότι η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά τη στιγμή της διάγνωσης προβλέπει χειρότερη πρόγνωση, με περισσότερο εκτεταμένη αναπηρία (Seccia et al., 2020).

Παρά τις παραπάνω επιβαρυντικές υποθέσεις, τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, η πρόοδος της διαγνωστικής τεχνολογίας, τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια, η βελτιωμένη πρόσβαση σε εξειδικευμένη υγειονομική περίθαλψη και η διαθεσιμότητα των φαρμακευτικών επιλογών για τη θεραπεία της νόσου, έχουν αυξήσει την αναγνώριση και τη διάγνωση της συγκεκριμένης νόσου. Επίσης είναι σημαντικό ότι η νόσος αναγνωρίζεται από τα πρώιμα στάδια και από την απαρχή της νόσου ο ασθενής υποβάλλεται στις προτεινόμενες θεραπείες (Wallin et al., 2019),

Σε μια τέτοια προσέγγιση, πολλές προληπτικές θεραπείες τροποποίησης της πορείας της νόσου είναι διαθέσιμες στη σύγχρονη εποχή. Αυτές οι θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν σαν στόχο την εξομάλυνση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς και την κάλυψη των αναγκών του, σε μια εξατομικευμένη προσέγγιση. Λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό κόστος και το μεταβαλλόμενο προφίλ ασφαλείας των θεραπευτικών επιλογών, θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο να υπάρχουν όσο το δυνατόν ακριβέστερες προγνώσεις, για να αποφευχθεί η υποθεραπεία των ασθενών με επιθετικές μορφές νόσου ή να χορηγούνται υπερβολικές θεραπείες σε ασθενείς με ήπια μορφή της νόσου (Straus Farber et al., 2016).

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

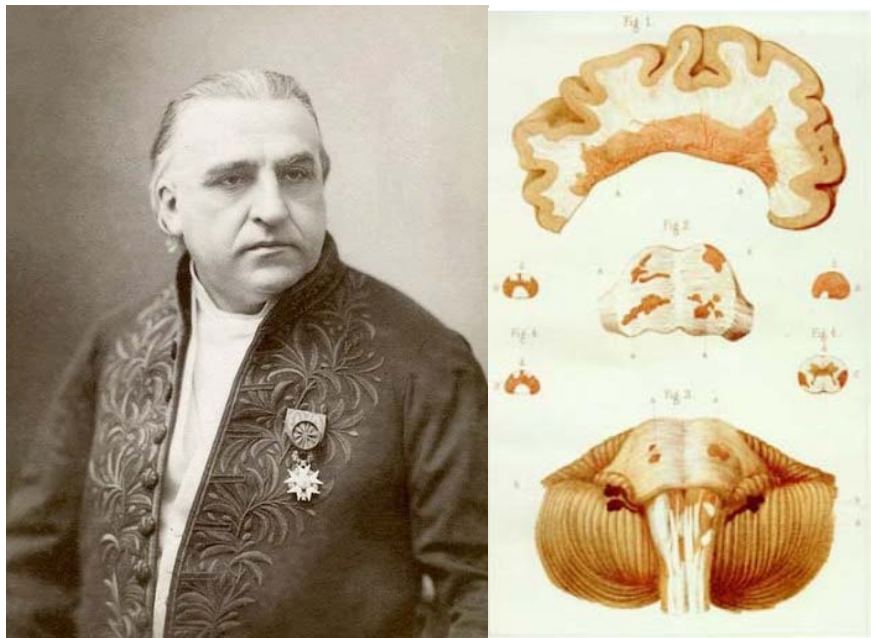
Ως τις αρχές του 19^{ου} αιώνα, η ιατρική αναγνώριζε μια γενική τάξη «νευρικών διαταραχών», που καλύπτουν τα νοσήματα που αντιμετωπίζονται σήμερα από τη νευρολογία και την ψυχιατρική. Σταδιακά αυτές οι «νευρικές διαταραχές» διαφοροποιήθηκαν και περιγράφηκαν ως διαφορετικές οντότητες, όπως η αποπληξία, η επιληψία, η νευροσύφιλη, η παραπληγία, η συγγενής «ηλιθιότητα» και ο εγκεφαλικός πυρετός. Αυτό που σήμερα είναι γνωστό ως πολλαπλή σκλήρυνση ταξινομήθηκε στην τάξη των παραπληγιών (Kumar et al., 2011).

Ο διαγνωστικός προσδιορισμός μεμονωμένων ασθενειών, κατέστη δυνατός με την εξέλιξη της νευροπαθολογίας και της συστηματικής διερεύνησης του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, στο πλαίσιο της νεκροτομικής αυτοψίας. Η πρώτη περιγραφή των πλακών στο νευρικό σύστημα παρουσιάστηκε από τον Robert Carswell στη Σκωτία, ο οποίος δημοσίευσε μια απεικόνιση αυτής της εικόνας στην Παθολογική Ανατομία του το 1838. Στα ίδια περίπου χρόνια, ο Jean Cruveilhier στη Γαλλία έκανε παρόμοιες παρατηρήσεις σε τέσσερις αυτοψίες και παρείχε κλινική περιγραφή μιας από αυτές τις περιπτώσεις, σε μια γυναίκα που είχε αναπτύξει προοδευτική αδυναμία των άκρων, με δυσκολίες στην κατάποση και οπτικές διαταραχές, οι οποίες αποδόθηκαν σε βλάβες του νωτιαίου μυελού (Murray, 2009).

Μία από τις πιο σαφείς πρώιμες περιγραφές της πολλαπλής σκλήρυνσης αποδίδονται στον Γερμανό παθολόγο Friedrich von Frierichs κατά το έτος 1849. Ο εν λόγω ερευνητής περιέγραψε για πρώτη φορά την «Hirnsklerose» (σκλήρυνση του εγκεφάλου). Αυτή η κατάσταση συνδέθηκε κλινικά με μια σειρά από νευρολογικά συμπτώματα και ιστολογικά με τις χαρακτηριστικές σκληρωτικές βλάβες, όπως διαχέονται σε όλο το νευρικό σύστημα. Ο Von Frierich ήταν ο πρώτος που διέγνωσε την «Hirnsklerose» σε ζώντες ασθενείς. Ωστόσο, δεν αναγνωρίστηκε το έργο του την εποχή εκείνη και η περιγραφή της νόσου συνδέθηκε με τον Charcot.

Ο άνθρωπος στον οποίο αποδίδεται η πρώτη περιγραφή της πολλαπλής σκλήρυνσης ήταν ο Jean-Martin Charcot. Ως κλινικός ιατρός, ο Charcot ενδιαφερόταν για την διερεύνηση των συμπτωμάτων στο νευρικό σύστημα. Ως εξαιρετικός καλλιτέχνης πραγματοποίησε λεπτομερείς εικονογραφήσεις της μικροσκοπικής παθολογίας των διαφόρων νευρολογικών ασθενειών σε αυτοψίες που διενήργησε σε νεκροτομικά

δείγματα. Έτσι το 1858 ο Jean Martin Charcot παρουσίασε την πρώτη λεπτομερή περιγραφή της σκλήρυνσης κατά πλάκας (lascléroseenplaques), συνοδευόμενη μάλιστα από τα πρώτα σχέδια, που απεικονίζουν τις επεκτάσεις των βλαβών από τις κοιλίες στα εγκεφαλικά ημισφαίρια (Zalc, 2018). Οι τρεις πιο αξιόπιστοι δείκτες της σκλήρυνσης κατά πλάκας—τρόμος, νυσταγμός και ομιλία σάρωσης—έγιναν γνωστοί ως η τριάδα του Charcot. Η ανάλυση εκείνη την εποχή, των πρώτων αναφορών ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, συνδέθηκε με στοιχεία έντονης θρησκευτικότητας, μυστικισμού, ιστριονικής συμπεριφοράς και σε ορισμένες ακραίες περιπτώσεις με εικόνες αυτο-ακρωτηριασμού, καταδεικνύοντας μια στενή σχέση μεταξύ της πολλαπλής σκλήρυνσης και της νευροψυχιατρικής (Tauil et al., 2019).



Εικόνα 1. Ο ιδρυτής της σύγχρονης νευρολογίας Jean Martin Charcot και η πρώτη απεικόνιση των βλαβών της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Μισό αιώνα μετά την περιγραφή του Charcot, το 1921, σε μια διεθνή συνάντηση νευρολόγων, αποδόθηκε ένα περίγραμμα για τη νόσο, σε ένα περισσότερο επιστημονικό πλαίσιο. Ο Ernst Leyden υπέθεσε αρχικά την κληρονομική συνιστώσα της νόσου στα μέσα του 19^{ου} αιώνα. Ωστόσο, μόλις στη δεκαετία του 1930 ο Curtius και άλλοι στη Γερμανία άρχισαν να αξιολογούν συστηματικά τη γενετική της πολλαπλής σκλήρυνσης, σύμφωνα με τα δεδομένα εμφάνισης της νόσου στα μέλη της ίδιας οικογένειας (Murray, 2009).

Πριν τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο, οι περιπτώσεις της πολλαπλής σκλήρυνσης ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την ιστολογία, την κλινική εμφάνιση και την πρόγνωση. Κατά το έτος 1935 μια ερευνητική μελέτη συνέταξε 158 θεραπείες για τη νόσο. Σε αυτές εντάχθηκαν η χορήγηση αντιπηκτικών, η απευαισθητοποίηση ισταμίνης, διάφορες δίαιτες, ανοσοποιήσεις και αντικαρκινικά φάρμακα. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ορίστηκαν με μεγαλύτερη ακρίβεια στις δεκαετίες που ακολούθησαν μετά το 1960, με την ακρίβεια της ταξινόμησης των ασθενών και των δεικτών αναπηρίας. Σε αυτό το περισσότερο τεκμηριωμένο ερευνητικό περιβάλλον εξετάστηκαν οι ανοσολογικές μεταβολές, οι γενετικές επιρροές, οι γεωγραφικές διαφορές, ο ρόλος των λοιμώξεων και οι επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων (Ramagopalan et al., 2010).

Ωστόσο η πραγματικές εξελίξεις για τη νόσο έλαβαν χώρα πολλά χρόνια μετά. Το 1981 ο Ian Young στο Λονδίνο, μέσω της μαγνητικής τομογραφίας, ουσιαστικά παρουσίασε τα πρώτα απεικονιστικά ευρήματα της νόσου. Έτσι για πρώτη φορά η δραστηριότητα της νόσου μπορούσε να οπτικοποιηθεί στον ζωντανό εγκέφαλο και να εκτιμηθεί στο πέρασμα του χρόνου, σε μια προοπτική εξέλιξης της νόσου, ακόμα και όταν δεν υπάρχουν συμπτώματα (Young et al., 1981). Αυτή η εξέλιξη αποτέλεσε την αιτία για μια τυποποιημένη ταξινόμηση. Έτσι οι πρώτες αναφορές για την υποτροπιάζουσα διαλείπουσα, δευτερογενή προοδευτική, πρωτοπαθή προοδευτική και προοδευτική υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου προσδιορίζονται κατά το 1995 (Lublin & Reingold, 1996).

2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η πολλαπλή σκλήρυνση ως μια χρόνια, φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) με χαρακτηριστικά απομυελίνωσης και αξονικής εκφύλισης, χαρακτηρίζεται από ετερογένεια στα συμπτώματα, την πορεία της νόσου και τα αποτελέσματα. Εντοπίζεται συνήθως σε άτομα ηλικίας 20-40 ετών και αποτελεί την κύρια αιτία αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη (Tullman, 2013).

Η φλεγμονή, ο νευροεκφυλισμός και η γλοίωση είναι χαρακτηριστικά της νόσου. Η περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση και τα μακροφάγα καταστρέφουν τα περιβλήματα μυελίνης, που περιβάλλουν τους νευρώνες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η κατάσταση περιγράφεται ως υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα, με επεισόδια νευρολογικής φύσης, που υποχωρούν πλήρως ή σχεδόν πλήρως (Rodríguez Murúa et al., 2022).

Η παθοφυσιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά μπορεί να συνδέεται με κληρονομική προδιάθεση και μια υποτιθέμενη μη γενετική πυροδότηση, που οδηγεί σε παρατεταμένη αυτοάνοση νόσο που οδηγεί σε επαναλαμβανόμενες ανοσολογικές προσβολές στο ΚΝΣ (Belbasis et al., 2015).

3. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια ανοσολογική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πορεία στην πλειονότητα των πρώιμων σταδίων της νόσου. Περιγράφεται ως μια πολυπαραγοντική ασθένεια, γεγονός που περιορίζει τις ευκαιρίες που παρέχονται από τις προόδους στη γενετική, στην ανοσολογία και στη νευροβιολογία, δεδομένου ότι είναι δύσκολο να ενσωματωθεί κάθε μεμονωμένη ανακάλυψη στην συνολική παθοφυσιολογία της νόσου (Bordi et al., 2013).

Οι πολυεστιακές ζώνες της φλεγμονής, που οφείλονται σε εστιακές διηθήσεις των Τ-λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων και ο θάνατος των ολιγοδενδροκυττάρων είναι οι κύριες αιτίες καταστροφής του ελύτρου της μυελίνης. Αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών είναι ο σχηματισμός πλακών στο ΚΝΣ, που αποτελούνται από φλεγμονώδη κύτταρα και τα προϊόντα τους, απομυελινωμένους και διατμημένους άξονες και αστρογλοίωση, τόσο στη λευκή όσο και στη φαιά ουσία. Αυτές οι βλάβες διαταράσσουν την ορθή μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων και να τελικά οδηγούν σε νευρωνική δυσλειτουργία. Αυτή η δυσλειτουργία εκφράζεται με αισθητηριοκινητικά ελαττώματα, οπτικές διαταραχές, αταξία, κόπωση, δυσκολίες στη σκέψη και ψυχο-συναισθηματικές διαταραχές (Ghasemi et al., 2017).

Οι αλλαγές στο περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα, η διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και τα εγγενή κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του ΚΝΣ (όπως η μικρογλοία) συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου. Για το λόγο αυτό οι τρέχουσες θεραπευτικές στρατηγικές στοχεύουν σε αυτά τα τρία στοιχεία της παθογένειας. Η οξεία και η χρόνια φλεγμονή καθώς και ο νευροεκφυλισμός εμφανίζονται σε όλη την πορεία της νόσου, με εξέχουσα θέση της οξείας φλεγμονής στην υποτροπιάζουσα φάση της νόσου. Η φλεγμονώδης διαδικασία στην πολλαπλή σκλήρυνση έχει μελετηθεί σε πειραματικά ζωικά μοντέλα αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας. Επίσης εργαστηριακές παρατηρήσεις σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση συνδέουν το ρόλο, τόσο της έμφυτης, όσο και της προσαρμοστικής ανοσολογικής απόκρισης (Loma & Heyman, 2011; Gandhi et al., 2010).

Επί της ουσίας η πολλαπλή σκλήρυνση θεωρείται αυτοάνοση νόσος με τη μεσολάβηση των Τ-λεμφοκυττάρων, αν και αρκετά στοιχεία καταδεικνύουν επίσης

την εμπλοκή των Β κυττάρων στην αιτιολογία της. Τα θυλακιδώδη Τ-βοηθητικά κύτταρα (Tfh) είναι ένας υποπληθυσμός κυττάρων CD4+T απαραίτητος για τη ρύθμιση της χυμικής ανοσίας, εξειδικευμένος στην υποστήριξη της ωρίμανσης των Β-κυττάρων και της παραγωγής ανοσοσφαιρίνης σε δευτερογενή λεμφοειδή όργανα. Τα κύτταρα Tfh περιγράφηκαν για πρώτη φορά ως πληθυσμός που εκφράζει το CXCR5, που εντοπίζεται στην περιοχή της αμυγδαλής του εγκεφάλου. Αλλαγές στη λειτουργία ή στην κατανομή των cTfh έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση πολλών αυτοάνοσων νόσων, συμπεριλαμβανομένης της πολλαπλής σκλήρυνσης, καθώς και με λοιμώδεις νόσους και μονογονιδιακές ανοσοανεπάρκειες (Cunill et al., 2018).

Η προοδευτική έκφραση της πολλαπλής σκλήρυνσης πιθανώς οφείλεται στον αθροιστικό τραυματισμό, λόγω της χρόνιας φλεγμονής και του νευροεκφυλισμού, ως αποτέλεσμα της δράσης πολλαπλών παθολογικών μηχανισμών. Σε αυτούς τους παθολογικούς μηχανισμούς έχουν προταθεί τα ενεργοποιημένα μικρογλοία, οι λεπτομηνιγγικές φλεγμονώδεις διηθήσεις που προκαλούν απομυελίνωση του υποδοχέα και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μαζί με την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από τα μακροφάγα και τα μικρογλοία (Correale et al., 2017).

Η πρόοδος στην απεικόνιση και τη νευροπαθολογία έχει δείξει ότι τόσο ο νευραξονικός εκφυλισμός, όσο και ο νευρωνικός θάνατος σε ενεργές βλάβες πολλαπλής σκλήρυνσης είναι παρόντες από την έναρξη της νόσου. Η εξέλιξη είναι πιθανό να συμβεί όταν η απώλεια των νευραξόνων υπερβαίνει την αντισταθμιστική ικανότητα του ΚΝΣ, με αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη νευρολογική αναπηρία. Το εάν η φλεγμονή και ο νευροεκφυλισμός είναι πρωτογενείς ή δευτερογενείς διεργασίες και πώς μπορεί να αλληλοεπιδράσουν κατά τη διάρκεια της νόσου, παραμένει ασαφές. Στοιχεία τόσο από την απεικόνιση, όσο και από την παθολογία υποδηλώνουν ότι η φλεγμονώδης απομυελινωτική διαδικασία στην πρώιμη πολλαπλή σκλήρυνση οδηγεί έναν παθογόνο καταρράκτη γεγονότων που προκαλούν νευροεκφυλισμό, ο οποίος με τη σειρά του ενισχύεται περαιτέρω από τη γήρανση του εγκεφάλου, την ενεργοποίηση των μικρογλοίων και τη συσσωρευμένη επιβάρυνση της νόσου (Mahad et al., 2015).

Οι υποτροπές της νόσου αντιπροσωπεύουν κλινικές συσχετίσεις μειωμένης αξονικής αγωγιμότητας, η οποία προκαλείται από εξάρσεις εντοπισμένης αυτοάνοσης διαδικασίας εντός του ΚΝΣ. Η απώλεια της μυελίνης, η οποία είναι το χαρακτηριστικό της αυτοάνοσης προσβολής του νευρικού συστήματος, οδηγεί σε αυξημένη

ηλεκτρική χωρητικότητα των αξόνων και θεωρείται ότι είναι ο πρωταρχικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός. Επιπλέον, αρκετές ουσίες που εμπλέκονται στον καταρράκτη του αυτοάνοσου μηχανισμού αποδείχθηκε ότι παρεμβαίνουν άμεσα στη διεργασία της νευροεκφύλισης. Σε αυτές τις ουσίες περιλαμβάνονται προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (όπως ιντερφερόνη- γ , παράγοντας νέκρωσης όγκου- α), το μονοξειδίο του αζώτου και οι παράγοντες νευροηλεκτρικού αποκλεισμού, που περιέχονται στο κλάσμα IgG του ορού. Εκτός από την πιθανή άμεση αλληλεπίδρασή τους με τα κανάλια ιόντων, ενδέχεται να παρεμποδίσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία ή τη συναπτική μετάδοση (Kalincik, 2015).

Η αναπηρία στην πολλαπλή σκλήρυνση πιστεύεται ότι σχετίζεται με δευτερογενή νευροεκφυλισμό των χρόνιων απομυελινωτικών αξόνων, ο οποίος εικάζεται ότι οφείλεται σε μια σειρά παραγόντων, όπως: (1) η συσσώρευση της φλεγμονής και των συναφών βλαβών, με επακόλουθο ανάδρομο και προοδευτικό εκφυλισμό, (2) η μιτοχονδριακή βλάβη και στη συνέχεια το οξειδωτικό στρες και η υποξία, (3) η επακόλουθη ενίσχυση του οξειδωτικού στρες, (4) ο σχηματισμός δομών που μπορεί να συμβάλλουν στη διατήρηση της παθολογίας του φλοιού και (5) ο νευροεκφυλισμός που σχετίζεται με την ηλικία και τη μειωμένη νευρωνική εφεδρεία (απώλεια της ικανότητας αντιστάθμισης της απώλειας νευραξόνων) (Mahad et al., 2015; Trapp & Stys, 2009).

Η φλεγμονή που προκαλείται από τα λεμφοκύτταρα και η μικρογλοιακή ενεργοποίηση έχει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Οι φλεγμονώδεις πλάκες χαρακτηριστικές της νόσου, περιλαμβάνουν μια ευρεία ποικιλία ανοσολογικών και παθολογικών χαρακτηριστικών. Στα αρχικά στάδια της νόσου, οι οξείες πλάκες είναι ένα κοινό εύρημα. Συνήθως αποτελούνται από ισχυρή φλεγμονώδη διήθηση, με συνοδά στοιχεία απομυελίνωσης. Τα φλεγμονώδη συστατικά σε αυτό το στάδιο είναι κυρίως τα T-λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, και η εισροή τους επικεντρώνεται γύρω από τα αγγεία (περιαγγειακή χωροθέτηση). Τα αφρώδη μακροφάγα μπορεί επίσης να βρεθούν κατανεμημένα σε όλη τη βλάβη, επειδή συμβάλλουν στην ενεργό απομάκρυνση της μυελίνης από τους άξονες (Bou Fakhredin et al., 2016).

Όταν οι πλάκες της νόσου γίνονται χρόνιες, οι βλάβες είναι κυρίως υποκυτταρικές με εμφανείς γλοιακές ουλές και απώλεια μυελίνης. Η φλεγμονώδης εξέλιξη της

πολλαπλής μπορεί να αποσαφηνιστεί με μια πρόσφατη τυποποίηση των βλαβών, με βάση το πρότυπο των λευκοκυτταρικών δεικτών, των πρωτεϊνών μυελίνης, της ανοσοσφαιρίνης και των πρωτεϊνών του συμπληρώματος που υπάρχουν στις βλάβες. Το πρότυπο 1 έχει κυρίαρχο περιεχόμενο φλεγμονωδών κυττάρων T και μακροφάγων. Το πρότυπο 2 έχει διήθηση T-κυττάρων και μακροφάγων με προϊόντα αποδόμησης ανοσοσφαιρίνης και μυελίνης στα μακροφάγα. Το πρότυπο 3 έχει εμφανή απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων στο ενεργό άκρο της βλάβης με απώλεια γλυκοπρωτεΐνης που σχετίζεται με τη μυελίνη. Το πρότυπο 4 έχει δυστροφία ολιγοδενδροκυττάρων και απουσία επαναμυελίνωσης (Keegan et al., 2005).

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ο επιπολασμός της πολλαπλής σκλήρυνσης φαίνεται να έχει αυξητικές τάσεις με την πάροδο του χρόνου, πιθανότατα ως ένα συνδυαστικό αποτέλεσμα της πρόωμης ανίχνευσης και διάγνωσης, της βελτιωμένης διαχείρισης της νόσου και της αύξησης του προσδόκιμου διαβίωσης (MSIF, 2020). Τα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι ο εκτιμώμενος αριθμός ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση παγκοσμίως έχει αυξηθεί στα 2,8 εκατομμύρια για το 2020. Σε σχέση με τις εκτιμήσεις του 2013, με την ίδια μεθοδολογία μέτρησης, τα δεδομένα δείχνουν μια αύξηση κατά 30%. Σύμφωνα με τα ίδια στοιχεία, η αναγνώριση της παιδιατρικής πολλαπλής σκλήρυνσης έχει αυξηθεί σημαντικά με ≥ 30.000 περιπτώσεις, που διαγνώστηκαν σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών, όπως καταγράφηκαν σε δεδομένα από 47 χώρες. Ενδεικτικά για το 2013 είχαν καταγραφεί 7.000 κρούσματα παιδιατρικών ασθενών από δεδομένα σε 34 χώρες (Walton et al., 2020).

Η διακύμανση του ποσοστού εμφάνισης, ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή αποτελεί πλέον ένα τεκμηριωμένο δεδομένο. Η κατανομή της νόσου ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των περιοχών της υφελίου. Χαρακτηριστικά, η νόσος παρουσιάζει υψηλότερο επιπολασμό, ανάλογη με την απόσταση από τον γεωγραφικό ισημερινό της γης (Simpson et al., 2019). Μελέτες έχουν δείξει ότι η Δυτική Ευρώπη και η Βόρεια Αμερική έχουν τον υψηλότερο επιπολασμό, ακολουθούμενες από την Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη, τα Βαλκάνια, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, ενώ η Ασία, η Αφρική και η Μέση Ανατολή παρουσιάζουν χαμηλότερο επιπολασμό. Χωρίς αμφιβολία, τις τελευταίες δεκαετίες, από πολλές μελέτες καταγράφεται μια τάση αύξησης της επίπτωσης και του επιπολασμού της νόσου παγκοσμίως (Qian et al., 2023). Η τελευταία έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το 2020 έδειξε αυξήσεις σε σχέση με το 2013 κατά 87% στην Αμερική, 59% στην Αφρική, 58% στη Νοτιοανατολική Ασία, 38% στην ανατολική Μεσόγειο και 32% στην Ευρώπη, με την Ευρώπη να παρουσιάζει τον υψηλότερο αριθμό κρουσμάτων ανά 100.000 άτομα (Walton, et al., 2020). Ωστόσο αξιοσημείωτα παρατηρείται μια σημαντικά αυξανόμενη τάση της συχνότητας και του επιπολασμού της πολλαπλής σκλήρυνσης σε περιοχές που χαρακτηρίζονται μέχρι σήμερα ως περιοχές χαμηλού επιπολασμού, όπως η Ινδία, η Λατινική Αμερική, το Ιράν, η Ιαπωνία και η Αυστραλία (Lane et al., 2022).

Ο επιπολασμός της νόσου σχετίζεται με τη γεωγραφική κατανομή, καθώς είναι γνωστό ότι αυξάνεται αναλογικά με το γεωγραφικό πλάτος και εντός των εύκρατων ζωνών. Επίσης οι υποτροπές της πολλαπλής σκλήρυνσης έχουν συνδεθεί με εποχιακές διακυμάνσεις, με ιδιαίτερα αυξητικές τάσεις κατά την άνοιξη και το τέλος του φθινοπώρου. Αυτή η ένδειξη υποδηλώνει έντονα μια συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού της πολλαπλής σκλήρυνσης και της έκθεσης στο ηλιακό φως, σε συνάφεια με τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (Magyarí & Sorensen, 2019).

Η εκτιμώμενη επίπτωση της νόσου ακολουθεί ένα ιδιαίτερα αυξητικό μοτίβο, υποδηλώνοντας ότι κάθε 5 λεπτά ένα άτομο διαγιγνώσκεται με πολλαπλή σκλήρυνση κάπου στον κόσμο. Η Ευρώπη παραμένει η περιοχή με την υψηλότερη επίπτωση, καταγράφοντας 6,8 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, ενώ η Αμερική καταγράφει 4,8 και η Νοτιοανατολική Ασία και η Αφρική καταγράφουν τις χαμηλότερες τιμές, με 0,4 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα (Walton, et al., 2020).

Η ηλικία έναρξης της νόσου ακολουθεί ένα παρόμοιο μοτίβο. Η συχνότητα εμφάνισης στην παιδική ηλικία είναι χαμηλή, αλλά αυξάνεται αμέσως μετά την εφηβεία, όπου παρατηρείται κορύφωση μεταξύ των 25 και 35 ετών, η οποία σταδιακά μειώνεται μετά από αυτές τις ηλικίες. Τα ποσοστά επίπτωσης της πολλαπλής σκλήρυνσης στις ηλικιακές ομάδες άνω των 50 ετών παραμένουν σταθερά ή παρουσιάζουν μια ελαφρά αύξηση μεταξύ των λευκών πληθυσμών (Wallin et al., 2019).

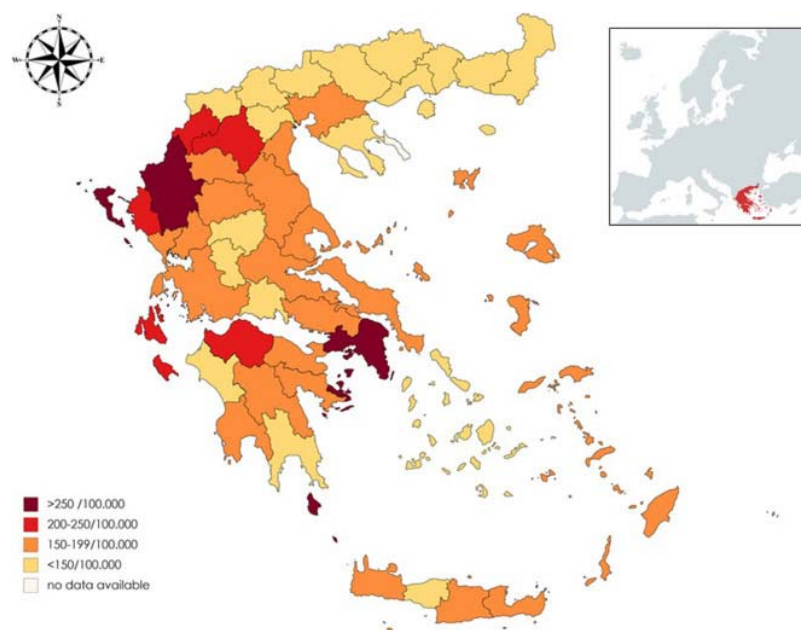
Η αύξηση της συχνότητας της νόσου παγκοσμίως έχει αποδοθεί στην κλιμάκωση της νόσου στις γυναίκες. Οι πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες καταγράφουν ότι η πολλαπλή σκλήρυνση είναι πιο συχνή στις γυναίκες. Ενώ η αναλογία των φύλων ήταν σχεδόν ίση στις αρχές της δεκαετίας του 1990, επί του παρόντος η αναλογία γυναικών προς άντρες κυμαίνεται από 1,5:1 έως 2,5:1, με πρόσφατα στοιχεία να υποδηλώνουν ακόμη και υψηλότερες τιμές. Αυτές οι επιδημιολογικές τάσεις που σχετίζονται με το φύλο, έχουν συνδεθεί με αλλαγές στις συμπεριφορές των γυναικών και ειδικότερα με την αυξημένη τάση του καπνίσματος στο γυναικείο πληθυσμό. Αυτό υποδηλώνει ότι οι γυναίκες θα μπορούσαν να είναι πιο ευαίσθητες στις περιβαλλοντικές αλλαγές από τους άνδρες, όταν πρόκειται να αναπτύξουν συγκεκριμένες νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση (Harboetal., 2013).

Στο ίδιο πλαίσιο, μεταξύ των προεφηβικών παιδιών, ο επιπολασμός της νόσου είναι παρόμοιος στα αγόρια και στα κορίτσια. Κατά την εφηβεία, οι καμπύλες αρχίζουν να αποκλίνουν, με τον επιπολασμό να αυξάνεται περισσότερο στα κορίτσια παρά στα αγόρια. Αυτό το μοτίβο συνεχίζεται περίπου μέχρι το τέλος της έκτης δεκαετίας της ζωής, όταν η αναλογία των φύλων είναι 2:1 υπέρ των γυναικών. Σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, ο επιπολασμός γενικά συνεχίζει να αυξάνεται για τις γυναίκες, αλλά μια αργή εξασθένηση του επιπολασμού παρατηρείται στους άνδρες (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019).

Πίνακας 1. Επιπολασμός της πολλαπλής σκλήρυνσης ανά 100.000 πληθυσμού ανά περιοχή του κόσμου το 2013 και το 2020 (Walton, et al., 2020).

	Αριθμός χωρών	Επιπολασμός 2013 ανά 100.000 πληθυσμού [95% CI]	Επιπολασμός 2020 ανά 100.000 πληθυσμού [95% CI]	Αύξηση επιπολασμού και (%)
Παγκοσμίως	81	29.26 [29.21, 29.30]	43,95 [43,90, 44,01]	14,69 (50%)
Αφρική	6	5,52 [5,41, 5,62]	8,76 [8,64, 8,89]	3,24 (59%)
Αμερική	15	62,89 [62,72, 63,05]	117,49 [117,27, 117,71]	54,6 (87%)
Αν. Μεσόγειος	14	23,91 [23,77, 24,04]	33.00 [32.85, 33.15]	9,09 (38%)
Ευρώπη	35	108,25 [108,01, 108,49]	142,81 [142,53, 143,08]	34,56 (32%)
ΝΑ Ασία	4	5,44 [5,41, 5,48]	8,62 [8,58, 8,66]	3,18 (58%)
Δυτικός Ειρηνικός	7	3,64 [3,61, 3,67]	4.79 [4.75, 4.82]	1,15 (32%)

Στην Ελλάδα, τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την πολλαπλή σκλήρυνση είναι περιορισμένα. Ένας αριθμός μελετών τα προηγούμενα χρόνια έχει προτείνει μια αύξηση του επιπολασμού από 10,2 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού το 1984, σε 29,5 ανά 100.000 πληθυσμού το 1990, σε 38,9 ανά 100.000 πληθυσμού το 1999 και σε περισσότερο από 100 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού το 2008. Η πιο πρόσφατη προσπάθεια συστηματικής καταγραφής των δεδομένων της νόσου πραγματοποιήθηκε από τους Bakirtzis και συν. (2020). Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας έδειξαν 21.218 μεμονωμένες περιπτώσεις πολλαπλής σκλήρυνσης (13.994 ή 65,8% γυναίκες, με αναλογία φύλου 1,93:1). Ο επιπολασμός της νόσου εκτιμήθηκε σε 138,7 περιπτώσεις ανά 100.000 άνδρες και 253,6 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες. Συνολικά, ο επιπολασμός υπολογίστηκε σε 197,8 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. Υψηλότερος επιπολασμός υπολογίστηκε στην ηλικιακή ομάδα 45–49 (371,3 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού). Οι περιπτώσεις ηλικίας κάτω των 18 ετών αντιπροσωπεύουν περίπου το 0,6% των συνολικών εντοπισμένων περιπτώσεων της νόσου. Τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού παρατηρήθηκαν στην περιφέρεια της Αττικής, ακολουθούμενη από τις περιοχές της Δυτικής Ελλάδας, ενώ η περιοχή της Ροδόπης στη Βόρεια Ελλάδα παρουσίασε τα χαμηλότερα ποσοστά επιπολασμού (Bakirtzis et al., 2020).



Εικόνα 2.Χάρτης κατανομής του επιπολασμού της νόσου ανά περιοχή στην Ελλάδα (Bakirtziset al., 2020).

5. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας τεκμηριώνουν ότι η πολλαπλή σκλήρυνση πιθανότατα αιτιολογείται ως το αποτέλεσμα μιας περίπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών, διατροφικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Σαφέστατα ο βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιγράφεται ως μια αυτοάνοση επίθεση στο ΚΝΣ λόγω υπερανοσίας (Roosolaial et al., 2015). Η συγκεκριμένη νόσος φαίνεται να ξεκινά ως μια χρόνια απορρύθμιση της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού συστήματος, που προκύπτει από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και μολυσματικών παραγόντων, οι οποίες οδηγούν σε προφλεγμονώδεις καταστάσεις. Είναι αξιοσημείωτο ότι αρκετοί από αυτούς τους προφλεγμονώδεις παράγοντες δεν έχουν αναδειχθεί ως ισχυροί προγνωστικοί δείκτες, αλλά παραμένουν υπό διερεύνηση και αμφισβήτηση (Waubant et al., 2019).

5.1. Έκθεση στον ήλιο και βιταμίνη D

Η υπόθεση της σχέσης της βιταμίνης D και της πολλαπλής σκλήρυνσης προήλθε από την παρατήρηση ότι ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται, όσο αυξάνεται η απόσταση από τον Ισημερινό, καθώς η υπεριώδης ακτινοβολία (UVR) που προέρχεται από το ηλιακό φως, γίνεται λιγότερο έντονη προς τους πόλους της γης. Επίσης σημειώνεται ότι σε αυτές τις περιοχές παραδοσιακά, ζουν πληθυσμοί της λευκής φυλής. Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία με τη σειρά της, αποτελεί την κύρια φυσική πηγή βιταμίνης D, που λειτουργεί διεγείροντας την ενδοδερμική σύνθεση. Ως εκ τούτου, η χαμηλή υπεριώδης ακτινοβολία (μακρύτερα από τον Ισημερινό) προκαλεί χαμηλή συγκέντρωση της βιταμίνης D και πιθανώς αυτό το γεγονός σχετίζονται με τη γεωγραφική κατανομή της εν λόγω ασθένειας (Bjørnevik et al., 2014).

Το γεωγραφικό πλάτος θεωρείται ένας καθοριστικός παράγοντας της έκθεσης στον ήλιο και οι περιοχές προς τους πόλους της γης δέχονται χαμηλότερες τιμές έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία. Το κλίμα και οι εποχιακές διακυμάνσεις επηρεάζουν επίσης την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Η εξωτερική θερμοκρασία και ο ηλιόλουστος καιρός είναι επίσης σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες των ανθρώπινων δραστηριοτήτων και συμπεριφορών, που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε έκθεση στον ήλιο. Η έκθεση στον ήλιο ελαχιστοποιείται επίσης ως συνέπεια των εκστρατειών εκπαίδευσης για τη δημόσια υγεία, οι οποίες προωθούν τη χρήση

αντιηλιακών παραγόντων για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του δέρματος (Lucasetal., 2015).

Λόγω της ανεπαρκούς ηλιοφάνειας και της αλλαγής του τρόπου ζωής, η έλλειψη της βιταμίνης D είναι ευρέως διαδεδομένη στις εύκρατες χώρες. Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποδείξει σθεναρά ότι η ανεπάρκεια της ηλιοφάνειας και της βιταμίνης D συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της πολλαπλής σκλήρυνσης σε αυτές τις χώρες. Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης της βιταμίνης D στην εκδήλωση της πολλαπλής σκλήρυνση φαίνεται να λειτουργούν σε ανοσολογικό επίπεδο, εμπλέκοντας διαταραχές των T και B λεμφοκυττάρων στην αυτοάνοση φύση της πολλαπλής σκλήρυνσης (Zivadinon etal., 2013).

5.2.Ιογενείς λοιμώξεις και πολλαπλή σκλήρυνση

Αν και η αιτιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης παραμένει ασαφής, η σχετική έρευνα έχει συνδέσει γενετικές και περιβαλλοντικές μεταβλητές, που έχουν ζωτικό ρόλο στην πρόκληση και την εξέλιξη της νόσου. Η λοιμώδης αιτιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι υπό διερεύνηση για περισσότερο από εκατό χρόνια και μεγάλος αριθμός ιών καθώς και άλλων μολυσματικών παραγόντων έχουν συσχετιστεί με τη νόσο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Ειδικότερα ο ρόλος των μολυσματικών και ιικών παραγόντων παραμένει υπό διερεύνηση, καθώς υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι ορισμένοι ιοί παίζουν ρόλο στην εκδήλωση της νόσου. Η πιο αξιοσημείωτη απόδειξη προέρχεται από τον εντοπισμό των ιικών νουκλεϊκών οξέων ή των αντιγόνων και των αντιϊκών αντισωμάτων σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (Tesini etal., 2014).

Οι ιοί μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλική βλάβη μολύνοντας απευθείας το ΚΝΣ ή μέσω της φλεγμονώδους απόκρισης που ακολουθεί. Οι σχετικές μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε μια σειρά από ιούς, όπως ο ιός Epstein-Barr (EBV), ο ιός του ανθρώπινου έρπητα 6 (HHV-6), ο ανθρώπινος ενδογενής ρετροϊός (HERV), ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο SARS-CoV-2 (COVID-19) και ο ιός της ανεμευλογιάς. Όλοι αυτοί οι ιοί έχουν την ιδιότητα να εισέρχονται στο ΚΝΣ, να προκαλούν οξεία κυτταρική βλάβη και δυσλειτουργία και να παραμένουν σε ηρεμία ή σε λανθάνουσα κατάσταση σε μολυσμένα κύτταρα για μεγάλες περιόδους (Sedighi etal., 2022). Ο μεγαλύτερος όγκος στοιχείων τα τελευταία χρόνια έχει συσσωρευτεί γύρω από τον ιό

Epstein-Barr (EBV) και τον ανθρώπινο ερπητοϊό 6 (HHV-6). Μέχρι σήμερα, κανένας από τους συσχετιζόμενους παράγοντες δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι αιτιολογικός για τη συγκεκριμένη νόσο (Meier et al., 2021).

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι οι ιοί διεγείρουν την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, που οδηγούν στην καταστροφή των νευρώνων και διαταράσσουν την κυτταρική δραστηριότητα με άλλους έμμεσους τρόπους. Η συσχέτιση μεταξύ της ιογενούς λοίμωξης ή των ιικών συστατικών και της εμφάνισης ή επανεμφάνισης των συμπτωμάτων έχει αναγνωριστεί από καιρό. Οι επίμονες λανθάνουσες λοιμώξεις που έχουν κρυφές, σιωπηλές ή λανθάνουσες, ξεφεύγουν από την αντίχνευση από το ανοσοποιητικό σύστημα και αναβιώνουν όταν εκτίθενται σε πολλαπλούς ερεθισμούς. Η τάση τους για το ΚΝΣ και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος εξηγεί την πιθανή καταστροφική τους ιδιότητα στη νευροφλεγμονή και τον νευροεκφυλισμό του ΚΝΣ (Leibovitch & Jacobson, 2018).

5.3.Κληρονομικότητα και οικογενειακό ιστορικό

Ο ρόλος της γενετικής στην αιτιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης προέκυψε τόσο από μελέτες ομαδοποίησης δίδυμων όσο και οικογενειών. Τα μονοζυγωτικά ή πανομοιότυπα δίδυμα φάνηκε να παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό κλινικής συμφωνίας (25%-30%) από τα διζυγωτικά δίδυμα (3%-7%), μια διαφορά που δυνητικά συμβάλλει στη χαμηλή διείσδυση αυτής της νόσου, δηλαδή τη χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης οποιουδήποτε συγκεκριμένου γονιδιώματος (Sawcer et al. 2014).

Το οικογενειακό ιστορικό έχει αναφερθεί στο 15%-20% των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, που εκτιμάται πολύ υψηλότερο από τον επιπολασμό της νόσου στον γενικό πληθυσμό. Ο δια βίου κίνδυνος πολλαπλής σκλήρυνσης σε συγγενείς πρώτου βαθμού εκτιμάται σε 3% (4% για τα αδέρφια, 2% για τους γονείς, 2% για τα παιδιά) ή τριπλάσιο από τον κίνδυνο προσαρμοσμένο στην ηλικία για τους συγγενείς δεύτερου και τρίτου βαθμού (1%) και 10 έως 30 φορές μεγαλύτερος από τον γενικό πληθυσμό (Patsopoulos, 2018). Ο κίνδυνος πολλαπλής σκλήρυνσης είναι σημαντικά υψηλότερος εάν και οι δύο γονείς πάσχουν από τη νόσο και ο κίνδυνος ετεροθαλών αδερφών είναι χαμηλότερος από εκείνον των αμφιθαλών αδερφών, ενώ ο κίνδυνος

για τα θετά αδέρφια και για τα άτομα που υιοθετούνται από οικογένειες με πολλαπλή σκλήρυνση είναι παρόμοιος με τον γενικό πληθυσμό (O'Gorman et al., 2013).

5.4.Η καπνιστική συνήθεια

Το κάπνισμα είναι ένας καλά εδραιωμένος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση πολλαπλής σκλήρυνσης, με σαφή σχέση δόσης-απόκρισης. Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου θεωρείται ένας σημαντικός τροποποιήσιμος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της πολλαπλής σκλήρυνσης, με τις σχετικές επιδημιολογικές μελέτες να αναφέρουν 50% υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Η ηλικία κατά την έναρξη του καπνίσματος δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Hedström et al., 2013). Ωστόσο, η διακοπή του καπνίσματος σχετίζεται με σταδιακή μείωση του υπερβολικού κινδύνου εκδήλωσης της νόσου, στο μηδέν στα 10 χρόνια μετά τη διακοπή, ανεξάρτητα από τη αθροιστική δόση. Η παθητική έκθεση στο κάπνισμα, έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πολλαπλής σκλήρυνσης (Poorelajal et al., 2017).

Ο καπνός περιέχει υψηλές ποσότητες ελεύθερων ριζών. Έχει αναφερθεί ότι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες προκαλεί μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό και εμπλέκεται σε αρκετές νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως η νόσος του Πάρκινσον και η πολλαπλή σκλήρυνση. Το κάπνισμα επίσης θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ο καπνός του τσιγάρου δρα στο κυτταρικό επίπεδο του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη προφλεγμονωδών κυτοκινών. Οι καπνιστές έχουν υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. IL-6), υψηλότερα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ινωδογόνου και υψηλότερα επίπεδα άλλων δεικτών φλεγμονής (O'Gorman et al., 2012).

Επιπρόσθετα έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα NO (πρωτοξειδίου του αζώτου), λόγω της παρουσίας μιας επαγωγίσιμης μορφής συνθάσης μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) σε κύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα αστροκύτταρα. Τα αυξημένα επίπεδα NO μπορεί να προκαλέσουν μιτοχονδριακή βλάβη, ολιγοδενδροκυττάρωση και εκφύλιση των

νευραξόνων, οδηγώντας τελικά σε έκπτωση της αξονικής αγωγιμότητας (Lauer, 2010).

Η έκθεση σε επιβλαβή αέρια όπως το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) επηρεάζει την οξυγόνωση των ιστών και μπορεί να οδηγήσει σε απομυελίνωση. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), που περιέχονται σε σημαντικά βλαπτικές ποσότητες στον καπνό του τσιγάρου, ενισχύουν τη φλεγμονώδη απόκριση και εξασθενούν ορισμένες από τις άμυνες του ανοσοποιητικού με αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις. Αυτές οι αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα εξηγούν μερικούς πιθανούς μηχανισμούς σχετικούς με την αυξημένη ευαισθησία σε ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (Alrouji et al., 2019).

5.5. Η παιδική/εφηβική παχυσαρκία

Αρκετές υψηλής ποιότητας μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει ότι η παχυσαρκία στην εφηβεία και στην πρώιμη ενήλικη ζωή σχετίζεται με περίπου διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης παιδιατρικής και ενήλικης πολλαπλής σκλήρυνσης σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους. Η συσχέτιση έχει επιβεβαιωθεί σε μεγάλο βαθμό στις γυναίκες, ενώ τα στοιχεία είναι ανάμικτα σχετικά με τη συσχέτιση στους άνδρες (Langer-Gould et al., 2013).

Ο βιολογικός μηχανισμός στον οποίο βασίζεται η σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της πολλαπλής σκλήρυνσης παραμένει άγνωστος. Ωστόσο, έχουν προταθεί αρκετές υποθέσεις. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από μια χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη απόκριση και η ενσωμάτωση του μεταβολικού ιστού και των κυττάρων του ανοσοποιητικού συμβάλλει στην παχυσαρκία και τη φλεγμονή. Η φλεγμονή στον λιπώδη ιστό μπορεί να εμφανιστεί ήδη από την παιδική ηλικία. Η παιδική και η εφηβική παχυσαρκία σχετίζονται επίσης με υψηλότερα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ιντερλευκίνης-6 και επίπεδα λεπτίνης, αντανακλώντας μια προφλεγμονώδη κατάσταση που μπορεί να επηρεάσει την παθογένεση της νόσου. Στην πραγματικότητα, τα επίπεδα στον ορό αρκετών αδιποκινών, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και της ρεζιστίνης, έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της πολλαπλής σκλήρυνσης (Gianfrancesco & Barcellos, 2016).

Μια άλλη υπόθεση υπογραμμίζει τον ρόλο της βιταμίνης D, η οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την παθογένεση της νόσου. Οι ενήλικες και τα παιδιά με υψηλή σωματική μάζα λίπους έχουν χαμηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα μεταβολιτών της βιταμίνης D. Τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο και πιο σοβαρή εξέλιξη της νόσου. Έτσι, τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα μπορεί να διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης πολλαπλής σκλήρυνσης σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους. Το εάν η αυξημένη παχυσαρκία οδηγεί σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πολλαπλής σκλήρυνσης αποκλειστικά μέσω της ανεπάρκειας βιταμίνης D ή αν υφίσταται κάποιος άλλος μηχανισμός, παραμένει ακόμα άγνωστο (Schreiner et al., 2021).

6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

6.1.Κλινικές εκδηλώσεις

Η πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να εκδηλωθεί με μια ποικιλία συμπτωμάτων. Έχουν καταγραφεί διαφορετικά συμπτώματα οπτικής νευρίτιδας, ημιπροσωπικού σπασμού, σημείου Lhermitte (βραχείας διάρκειας αίσθηση ηλεκτρικού ρεύματος κατά μήκος του αυχένα και της σπονδυλικής στήλης), εγκάρσιας μυελίτιδας, αδυναμίας των άκρων, μούδιασματος των άκρων, κατακράτησης ούρων, δυσμετρίας (κατακερματισμός της κίνησης, με διαταραχές στο συντονισμό των άκρων και την εκτέλεση εκούσιας κίνησης), τρόμου πρόθεσης, ασυντονισμού, δυσαρθρίας, απώλειας της ακοής, αχρωματοψίας ή και δυσλειτουργίας βάρδισης (Lublin et al., 2014).

Η εν λόγω νόσος περιλαμβάνει ποικίλα συμπτώματα, προερχόμενα από το οπτικό νεύρο (επώδυνη απώλεια όρασης), το νωτιαίο μυελό (δυσλειτουργία του σφιγκτήρα, μονοπάρεση, ημιπάρεση, υπαισθησία, παραισθησία), το εγκεφαλικό στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα (διπλωπία, ίλιγγος, αταξία, τρόμος, αδυναμία προσώπου, ημιορθική αδυναμία) (Oh et al., 2018). Άλλα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση εμφανίζουν γνωστική εξασθένηση, δυσαρθρία, δυσαυτονομία, κατάθλιψη, ανισορροπία, παροξυσμικά συμπτώματα ή κόπωση (Rocca et al., 2016).

6.2.Ταξινόμηση της νόσου

Οι καθορισμένοι κλινικοί υποτύποι ταξινομούνται ως εξής: το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (CIS-Clinical Isolated Syndrome), η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS-Relapsing Remitting Multiple Sclerosis), η πρωτοπαθής προϊούσα σκλήρυνση (PPMS -Progressive Relapsing Multiple Sclerosis) και η δευτερογενής προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (SPMS -Secondary Progressive Multiple Sclerosis) (Klineova & Lublin, 2018).

6.2.1.Το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (CIS-Clinical Isolated Syndrome)

Το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο αναφέρεται σε ένα πρώτο επεισόδιο νευρολογικών συμπτωμάτων, που προκαλούνται από τη φλεγμονή και την απομυελίνωση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα συμπτώματα του CIS διαφέρουν από άτομο σε άτομο, αλλά συνήθως περιλαμβάνουν διαταραχές της όρασης, ίλιγγο,

απώλεια της αισθητικότητας στην περιοχή του προσώπου, αδυναμία στα άκρα ή και διαταραχές της ούρησης. Για να πληροί τον ορισμό του κλινικά απομονωμένου συνδρόμου, το επεισόδιο πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες (Efendi, 2015).

Ένα άτομο με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο έχει μεγάλη πιθανότητα να εκδηλώσει ένα δεύτερο επεισόδιο νευρολογικών συμπτωμάτων και τελικά να τεθεί η διάγνωση της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης, με τη μαγνητική τομογραφία να απεικονίζει εγκεφαλικές βλάβες, που είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στους ασθενείς με πολλαπλής σκλήρυνση. Χωρίς αυτές τις βλάβες, η πιθανότητα διάγνωσης της νόσου είναι πολύ μικρότερη (Klineova & Lublin, 2018). Εν τω μεταξύ, τα άτομα με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο, που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη πολλαπλής σκλήρυνσης, μπορεί να υποβληθούν σε θεραπεία τροποποίησης της νόσου, καθώς σχετικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η έγκαιρη θεραπεία του αυτού του πρώτου επεισοδίου καθυστερεί την εμφάνιση της νόσου (Miller et al., 2012).

6.2.2. Η υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis)

Η υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση είναι η επικρατέστερη μορφή της νόσου, που αφορά το 85% των ασθενών. Χαρακτηρίζεται από συχνές υφέσεις και εξάρσεις. Τα επεισόδια παροδικών παροξύνσεων της νευρολογικής αναπηρίας - γνωστά ως υποτροπές - είναι ένα καθοριστικό χαρακτηριστικό της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό φλεγμονωδών βλαβών στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Σε αυτή τη μορφή της νόσου οι ενεργά απομυελινωτικές πλάκες είναι ο πιο εμφανής τύπος αλλοίωσης και χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη απομυελίνωση και αξονική τομή εντός των βλαβών (Macaron & Ontaneda, 2019). Από κλινική άποψη, οι υποτροπές αντιπροσωπεύουν ένα ουσιαστικό στοιχείο στη διάγνωση της υποτροπής της νόσου. Από κοινωνική άποψη, οδηγούν σε αυξημένη κατανάλωση πόρων υγειονομικής περίθαλψης και συνεπάγονται σημαντικό κόστος (Raimundo et al., 2013; Steinman, 2014).

Οι υποτροπές αντιπροσωπεύουν κλινικές συσχετίσεις της μειωμένης αξονικής αγωγιμότητας που προκαλείται από εξάρσεις εντοπισμένης αυτοάνοσης διαδικασίας

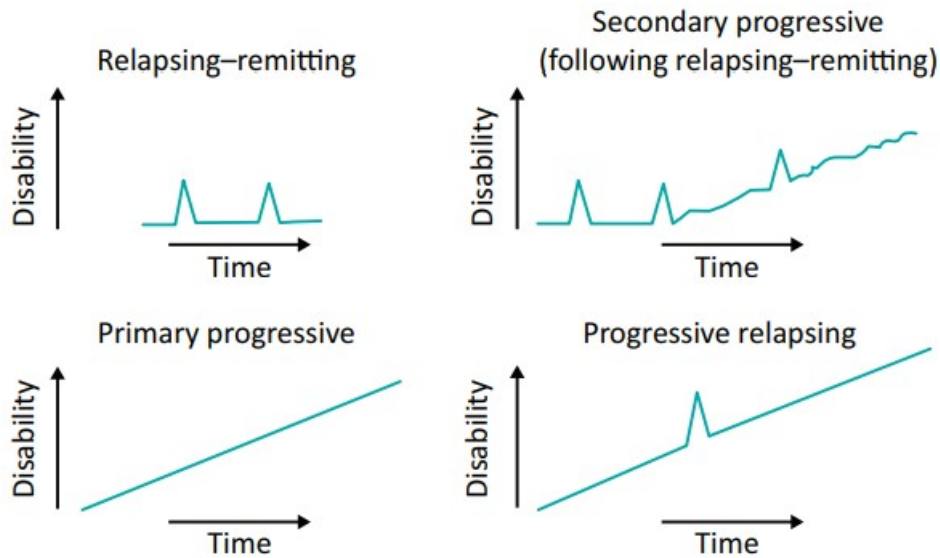
εντός του ΚΝΣ. Η απώλεια της μυελίνης, η οποία είναι το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου, θεωρείται ότι είναι ο πρωταρχικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός (Smith & McDonald, 1999).

Τα ποσοστά υποτροπής έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου και το ρυθμό εγκατάστασης της αναπηρίας. Με την πάροδο του χρόνου, οι περισσότεροι ασθενείς με αυτή τη μορφή της νόσου αναπτύσσουν δευτερογενή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση, 50% μέσα σε 10 χρόνια και 80% μέσα σε 20 χρόνια. Η δευτερογενής προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση σχετίζεται με παρατεταμένη εξέλιξη της αναπηρίας και με την απώλεια των διακριτών συμβάντων υποτροπής (Van Le et al., 2019).

6.2.3.H πρωτοπαθής προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ProgressiveRelapsingMultipleSclerosis)

Η πρωτοπαθής προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση αναφέρεται στο 10-15% των ασθενών. Σε αυτή την ομάδα ασθενών η πορεία της νόσου εξελίσσεται σταθερά από την αρχή, χωρίς ή με περιστασιακές υποτροπές (Miller & Leary, 2007). Ενώ η πορεία της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνση δείχνει μια γυναικεία υπεροχή, οι γυναίκες και οι άνδρες επηρεάζονται εξίσου από την πρωτοπαθή προϊούσα μορφή της νόσου. Η μέση έναρξη των συμπτωμάτων εμφανίζεται στην ηλικία των 40 ετών, περίπου 10 χρόνια αργότερα από ό,τι στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή της νόσου (McKay et al., 2015).

Τα κλινικά συμπτώματα κατά την έναρξη αυτής της μορφής της νόσου περιλαμβάνουν δυσκολίες στη βάδιση λόγω μυϊκής αδυναμίας, σπαστικότητα, διαταραχές της ισορροπίας, καθώς και διαταραχές στις λεπτές κινήσεις και στον έλεγχο των σφιγκτήρων. Λόγω του χαμηλού ποσοστού των ασθενών που εμφανίζουν αυτή τη μορφή της νόσου, υπάρχουν λίγες μελέτες. Τα σχετικά δεδομένα παραμένουν περιορισμένα και ετερογενή για τα χαρακτηριστικά των ασθενών και την εξέλιξη των ασθενών προς την αναπηρία (Harding et al., 2015).



Εικόνα 3. Η κλινική πορεία της πολλαπλής σκλήρυνσης (Ford, 2020).

6.2.4. Οι υποτροπές της νόσου

Οι υποτροπές της πολλαπλής σκλήρυνσης ορίζονται τυπικά ως ένα νέο ή επιδεινούμενο νευρολογικό έλλειμμα που διαρκεί 24 ώρες ή περισσότερο, με απουσία πυρετού ή λοίμωξης. Οι υποτροπές είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου και συχνά συνδέονται με σημαντική λειτουργική έκπτωση και μειωμένη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία. Για τη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, οι υποτροπές είναι η μεγαλύτερη ανησυχία που σχετίζεται με τη νόσο (Garg & Smith, 2015).

Οι υποτροπές της πολλαπλής σκλήρυνσης θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν το σχηματισμό της νέας απομυελινωτικής δραστηριότητας ή φλεγμονής οποιασδήποτε προηγουμένως υπάρχουσας απομυελινωτικής βλάβης, που εντοπίζονται σε οποιοδήποτε τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Γενικά, τα πιο συχνά παρατηρούμενα συμπλέγματα συμπτωμάτων σχετίζονται με νέες ή επιδεινούμενες φλεγμονώδεις διεργασίες που αφορούν το οπτικό νεύρο, το νωτιαίο μυελό, την παρεγκεφαλίδα και τον εγκέφαλο. Έτσι, η παρουσίαση συμπτωμάτων μπορεί να ποικίλλει ή μπορεί να είναι συνδυασμός οπτικών διαταραχών, κινητικών και αισθητηριακών βλαβών, προβλημάτων ισορροπίας και γνωστικών ελλειμμάτων (Reponic & Lublin, 2011).

Η φυσική πορεία των περισσότερων παροξύνσεων της νόσου συνήθως ολοκληρώνεται με μια περίοδο αποκατάστασης, που οδηγεί σε κλινική ύφεση και μερικές φορές (ειδικά στην αρχή της πορείας της νόσου) σε πλήρη ανάρρωση. Ωστόσο, το υπολειπόμενο έλλειμμα μετά την υποτροπή της νόσου μπορεί να παραμείνει και να συμβάλει στη σταδιακή εξέλιξη της αναπηρίας. Επομένως, η θεραπεία των υποτροπών της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι σημαντική, καθώς μπορεί να βοηθήσει στη συντόμευση και στη μείωση της αναπηρίας που σχετίζεται με την πορεία τους (Berkovich, 2016).

7. ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ- ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Η πολλαπλή σκλήρυνση συχνά συνδέεται με την αναπηρία, καθώς κατά την πορεία της εγκαθίστανται μια σειρά από μόνιμου χαρακτήρα συμπτώματα, όπως η απώλεια της όρασης, η αταξία, ο τρόμος, η ακράτεια του εντέρου ή της ουροδόχου κύστης, ο πόνος, η κόπωση ή ακόμα και ψυχιατρικές διαταραχές (Battaglia et al., 2022).

Λόγω του ευρέος φάσματος εκδηλώσεων, της εξουθενωτικής φύσης τους και της εμφάνισής τους κατά τα πιο ενεργά και παραγωγικά χρόνια των ασθενών, η πολλαπλή σκλήρυνση έχει τεράστιο αντίκτυπο στη σωματική, ψυχολογική, κοινωνική και οικονομική ευημερία των ασθενών. Αναμφίβολα η νόσος προκαλεί προοδευτική μείωση στις σωματικές και γνωστικές λειτουργίες των ασθενών, εγκαθιστώντας προοδευτικά μια αναπηρία, που συνεπάγεται συνεχή φροντίδα και βοήθεια για αυτούς τους ασθενείς. Εν συνεχεία, αυτά τα φαινόμενα συνδέονται με υψηλή οικονομική επιβάρυνση για το άτομο, την οικογένεια και την κοινωνία, με την ανάδειξη του κεντρικού ρόλου των μη αμειβόμενων φροντιστών στη διαχείριση της νόσου (Ponzio et al., 2015).

Η κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση της νόσου σχετίζεται με το κόστος που δημιουργεί αυτή η ασθένεια εντός και εκτός του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης. Πέρα από το άμεσο κόστος των ιατρικών δαπανών, όπως το κόστος που αφορά τα σύγχρονα και ακριβά φάρμακα, τις ιατρικές επισκέψεις, τις υπηρεσίες αποκατάστασης και φυσικής ιατρικής και την ανάγκη χρήσης ειδικών βοηθημάτων, περιλαμβάνονται οι μη ιατρικές δαπάνες που συνδέονται έμμεσα με την ασθένεια. Σε αυτές τις δαπάνες περιλαμβάνονται η απώλεια της εργασίας, οι απουσίες από την εργασία, η ανάγκη για αλλαγή της εργασιακής θέσης, η μειωμένη παραγωγικότητα και ακόμα οι ανάγκες υποστήριξης και φροντίδας από τυπικούς και άτυπους φροντιστές, καθώς και το κόστος επιβάρυνσης της υγείας αυτών των φροντιστών (Vijayasingham & Mairami, 2018).

Το κοινωνικό κόστος της νόσου είναι σημαντικό και ποικίλλει μεταξύ των χωρών. Σε μια ανάλυση σε ευρωπαϊκές χώρες, το κόστος της νόσου εκτιμήθηκε σε 40.303 € (σε τιμές του 2015), αλλά με αξιοσημείωτη διακύμανση μεταξύ των χωρών ανάλογη του βιοτικού επιπέδου (το υψηλότερο κόστος παρατηρήθηκε σε Δυτική Ευρώπη και το χαμηλότερο στην Ανατολική Ευρώπη) (Paz-Zulueta et al., 2020). Η οικονομική

επιβάρυνση της νόσου επιμερίζεται σε τομείς όπως το κόστος της απώλειας της παραγωγικότητας (που αντιστοιχεί στο 39% του συνολικού κόστους), το κόστος των φαρμάκων (21% του συνολικού κόστους) και το κόστος των άτυπων φροντιστών (15% του συνολικού κόστους) (Kolasa, 2013).

Η κοινωνική και οικονομική διάσταση της πολλαπλής σκλήρυνσης περιλαμβάνει μεμονωμένους ατομικούς παράγοντες και δομικούς καθοριστικούς παράγοντες. Οι ατομικοί παράγοντες περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά όπως το φύλο, τη φυλή και την εθνικότητα που έχουν επίδραση στην υγεία μέσω της αλληλεπίδρασης με δομικές ή κοινωνικές ανισότητες. Οι δομικοί καθοριστικοί παράγοντες αναφέρονται στις κοινωνικές υποδομές που επηρεάζουν την υγεία, όπως η πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη και κοινωνική υποστήριξη (Dobson et al., 2022). Τεκμηριωμένα η κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση της νόσου καθορίζεται από μια σειρά από συναφείς παράγοντες όπως η οργάνωση και η χρηματοδότηση του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης μιας χώρας, η διαθεσιμότητα και η χρήση των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης και οι ρυθμίσεις που διέπουν την ασφάλιση, την κάλυψη της αναπηρίας και τη συνταξιοδότηση αυτής της ομάδας ασθενών (Naci et al., 2010; Kobelt et al., 2017).

Σε μια άλλη διάσταση, πολλοί ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση αντιμετωπίζουν δυσκολίες στο εργασιακό περιβάλλον. Ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση αναφέρει υψηλά επίπεδα ανεργίας, μερικής απασχόλησης ή μειωμένης συμμετοχής στην εργασία και χαμηλότερο εισόδημα από αμειβόμενη εργασία, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και άλλες ομάδες ασθενών με χρόνιες ασθένειες όπως αρθρίτιδα, διαβήτη τύπου 2 ή κατάθλιψη (Julian et al., 2008).

Σε ατομικό επίπεδο, η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και το φύλο διαπιστώθηκε επίσης ότι επηρεάζουν την κατάσταση απασχόλησης. Η μικρότερη ηλικία διάγνωσης και η μικρότερη διάρκεια της νόσου είναι θετικοί καθοριστικοί παράγοντες της εργασίας. Οι ασθενείς που έχουν αποφοιτήσει από την τριτοβάθμια εκπαίδευση κατά τη διάγνωση της νόσου και είναι κάτοχοι ενός πανεπιστημιακού τίτλου σπουδών, φαίνεται να είναι περισσότερο προστατευμένοι από την ανεργία και να έχουν περισσότερες πιθανότητες στην εύρεση νέας απασχόλησης μετά από περιόδους ανεργίας ή αφού λάβουν υπηρεσίες επαγγελματικής αποκατάστασης (Chiu et al., 2013).

8. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης πραγματοποιείται πρωτίστως σε κλινικό επίπεδο και εξαρτάται από την παρουσία νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων. Για να γίνει διάκριση της νόσου από άλλες καταστάσεις με παρόμοιες νευρολογικές εκδηλώσεις, έχουν προταθεί συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια (Jacques, 2015), συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων McDonald. Αυτά τα κριτήρια εξαρτώνται από την εκδήλωση των βλαβών που διαχέονται στο χρόνο και στο χώρο για να αποκλειστούν ασθένειες με παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις και να επιτευχθεί η διαφορική διάγνωση. Η απαίτηση για μια τέτοια προσέγγιση επιτυγχάνεται με ειδικές εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, της ανάλυσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού καθώς και λειτουργικές δοκιμασίες του νευρικού συστήματος (Huang et al., 2017).

Τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια γνωστά ως Αναθεωρημένα Κριτήρια McDonald (Thompson et al., 2018), παρουσιάζονται ως εξής:

Πίνακας 2. Αναθεωρημένα Διαγνωστικά Κριτήρια McDonald για την πολλαπλή σκλήρυνση (Thompson et al., 2018).

- 2 ή περισσότερες υποτροπές ή 2 ή περισσότερες αντικειμενικά κλινικές βλάβες: Επαρκή στοιχεία από την κλινική εικόνα (αποκλεισμός οποιασδήποτε άλλης πάθησης)
- 2 ή περισσότερες υποτροπές ή 1 αντικειμενική κλινική βλάβη: Διασπορά στο χώρο που επιβεβαιώνεται με MRI ή θετικό ENY και 2 ή περισσότερες MRI βλάβες που υποδηλώνουν πολλαπλή σκλήρυνση, ή επιπλέον κλινική προσβολή που αντιστοιχεί σε διαφορετική περιοχή
- 1 υποτροπή ή 2 ή περισσότερες αντικειμενικές κλινικές βλάβες: Διασπορά στο χρόνο που επιβεβαιώνεται με MRI ή με δεύτερο κλινικό επεισόδιο
- 1 υποτροπή ή 1 αντικειμενική κλινική βλάβη (μονοσυμπτωματική εκδήλωση): Διασπορά στο χώρο που επιβεβαιώνεται με MRI ή θετικό ENY και 2 ή περισσότερες MRI βλάβες που υποδηλώνουν πολλαπλή σκλήρυνση και διασπορά στο χρόνο που επιβεβαιώνεται με MRI ή με δεύτερο κλινικό επεισόδιο

- Προοδευτικά εξελισσόμενη σημειολογία που υποδηλώνει πολλαπλή σκλήρυνση (πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση): Ένας χρόνος συνεχούς προοδευτικής επιδείνωσης (που καθορίζεται ή αναδρομικά ή προοπτικά) και δύο από τα παρακάτω: α) Θετική MRI εγκεφάλου (εννέα T2 βλάβες ή τέσσερις ή περισσότερες T2 βλάβες με θετικά VEP) β) Θετική MRI νωτιαίου μυελού (δύο εστιακές T2 βλάβες και γ) Θετικό ENY

8.1.Η μαγνητική τομογραφία

Την τελευταία δεκαετία, η μαγνητική τομογραφία (MRI - Magnetic Resonance Imaging) έχει αναδειχθεί ως βασικός απεικονιστικός βιοδείκτης για τη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Στη σύγχρονη εποχή η μαγνητική τομογραφία διαδραματίζει βασικό ρόλο σε διάφορες πτυχές της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία (Rotstein & Montalban, 2019).

Ειδικότερα σε αυτή την απεικονιστική προσέγγιση, η διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης ορίζεται από την κατανομή των χαρακτηριστικών της νόσου στο χώρο και στο χρόνο. Η κατανομή των χαρακτηριστικών στο χώρο αναφέρεται στην παρουσία των βλαβών σε διακριτά ανατομικά σημεία του ΚΝΣ (φλοιός, παραφλοιώδεις περιοχές, περικοιλιακές περιοχές και νωτιαίο μυελό). Αυτές οι βλάβες μπορούν να αναγνωριστούν με τη μαγνητική τομογραφία και με την εκδήλωση κλινικών συμβάντων που εμπλέκουν τις συγκεκριμένες περιοχές. Η κατανομή των βλαβών στο χρόνο αναφέρεται στην ανάπτυξη νέων βλαβών με την πάροδο του χρόνου (Ford, 2020). Τα κριτήρια της μαγνητικής τομογραφίας για τη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης βασίζονται στην παρουσία εστιακών αλλοιώσεων στη λευκή ουσία του κεντρικού νευρικού συστήματος, οι οποίες θεωρούνται τυπικές για αυτήν την κατάσταση όσον αφορά την κατανομή, τη μορφολογία, την εξέλιξη και τις ανωμαλίες σήματος στη συμβατική μαγνητική τομογραφία (Filippi et al., 2016).

8.2.Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) παραμένει ένα πολύτιμο διαγνωστικό τεστ, ιδιαίτερα όταν τα κλινικά στοιχεία και τα στοιχεία μαγνητικής τομογραφίας είναι ανεπαρκή για να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα ευρήματα του ENY είναι επίσης σημαντικά όταν υπάρχουν άτυπα κλινικά ή

απεικονιστικά ευρήματα. Ειδικότερα στοιχεία σύνθεσης ενδορραχιαίων αντισωμάτων (δηλαδή ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY) υποστηρίζουν τη διάγνωση της νόσου. Επίσης μια αυξημένη πρωτεΐνη ENY >1,0 g/L ή σημαντική πλειοκυττάρωση >50 κύτταρα/mm³ ή η παρουσία ουδετερόφιλων θα υποδείκνυε μια εναλλακτική διάγνωση (Ford, 2020).

Οι ολιγοκλωνικές ζώνες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στην πολλαπλή σκλήρυνση σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας της νόσου και αναπηρίας, με τη μετατροπή ενός κλινικά απομονωμένο σύνδρομο σε πρώιμη υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή της νόσου, με τη μεγαλύτερη εγκεφαλική ατροφία και με αυξημένο φορτίο φλοιώδους βλάβης και φλεγμονή (Graner et al., 2020).

Πίνακας 3. Προτεινόμενος διαγνωστικός έλεγχος για την πολλαπλή σκλήρυνση (Ömerhoca et al., 2018).

Βασικές εξετάσεις

1. Εξετάσεις αίματος [αιμογράφημα, δοκιμές νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, επίπεδα ηλεκτρολυτών, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), B12, φυλλικό οξύ και βιταμίνη D, δοκιμασίες λειτουργίας θυρεοειδούς, προφίλ λιπιδίων, ορολογία ιών (antiHIV, antiHCV, HbsAg, anti-Hbs), VDRL-RPR, ANA αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, anti-dsDNA]
2. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI)
3. Αναλύσεις ENY (πρωτεΐνη ENY, γλυκόζη, λευκωματίνη και IgG ENY, γαλακτικό ENY, λευκωματίνη ορού και IgG, δείκτης IgG ENY, ανάλυση OCB ENY)
4. Σε ασθενείς με οπτική νευρίτιδα: οπτικά προκλητά δυναμικά και οπτική τομογραφία συνοχής (Optical Coherence Tomography και Visual Evoked Potentials)

Δευτερεύουσες Εξετάσεις

1. Προκλητά δυναμικά
2. Τομογραφία οπτικής συνοχής
3. Ουροδυναμικός έλεγχος
4. Γνωστική αξιολόγηση

Άλλες εξετάσεις για τη διαφορική διάγνωση

1. Περαιτέρω βιοχημικές εξετάσεις
2. Ειδικές δοκιμές για λοιμώδεις αιτιολογίες (αντισώματα για νόσο του Lyme, εξετάσεις για βρουκέλλωση και φυματίωση)
3. Αγγειογραφία (εγκεφάλου)
4. Βιοψία (δέρμα, λεμφαδένες, εγκεφάλος, περιφερικά νεύρα, άλλα)
5. Οφθαλμικές εξετάσεις (αξιολόγηση αμφιβληστροειδούς για μεταβολικές διαταραχές, αξιολόγηση ραγοειδούς για σαρκοείδωση και νόσο Behcet)
6. Εξετάσεις ακοής (για Susac)
7. Ηλεκτροφυσιολογία (μελέτες αγωγιμότητας νεύρων, Ηλεκτρομυογράφημα)
8. Ακτινογραφία θώρακα (για χρόνια λανθάνουσα λοίμωξη του αναπνευστικού)
9. Καρδιακή εξέταση (ηχοκαρδιογραφία για Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και μιτοχονδριοπάθειες)
10. Άλλα (δοκιμή Schirmer για τη νόσο του Sjögren, έλεγχος για κακοήθειες και μεταβολικές διαταραχές με SPECT και PET)

8.3. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι ευρεία και ποικίλλει ανάλογα με το σημείο εμφάνισης των σχετικών συμπτωμάτων. Μη ειδικά συμπτώματα με αλλοιώσεις της λευκής ουσίας στη μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι μια κοινή αιτία λανθασμένης διάγνωσης κοινών διαταραχών, όπως η ημικρανία ή η αγγειακή νόσος των μικρών αγγείων στους ηλικιωμένους (Siva, 2018).

Στο θέμα της διάγνωσης, πρέπει να αποκλειστούν διαγνώσεις, που προσομοιάζουν την πολλαπλή σκλήρυνση. Έτσι πρέπει να πραγματοποιηθεί διαφορική διάγνωση από άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις του ΚΝΣ (π.χ. νευρομυελίτιδα), από συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις (π.χ. σαρκοείδωση), από κληρονομικές διαταραχές (π.χ. νόσος Fabry), από λοιμώξεις (π.χ. σύφιλη), από τοξικές και διατροφικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια B12), από νεοπλασματικά νοσήματα (π.χ. γλοιοβλάστωμα) και από αγγειακές παθήσεις (π.χ. εγκεφαλικό έμφρακτο) (Ömerhoca et al., 2018).

Πίνακας 4. Διαφορική διάγνωση (Ömerhoca et al., 2018).

Οπτική νευροπάθεια

- Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις απομυελινωτικές ασθένειες (οπτική νευρομυελίτιδα)
- Ιογενείς λοιμώξεις (Ιοί έρπητα, ηπατίτιδα Α, εντεροϊοί, εξανθήματα)
- Βακτηριακές λοιμώξεις (στρεπτόκοκκοι, μηνιγγιτιδόκοκκοι, βρουκέλλωση, σαλμονέλα, βορρελίωση ή Νόσος του Lyme)
- Νευροπαθητικές διαταραχές
- Χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης οπτική νευροπάθεια

Εγκάρσια μυελίτιδα

- Ιδιοπαθής (30%)
- Οξεία νεκρωτική μυελίτιδα: μετά από αντιλυσσικό εμβολιασμό, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, λέμφωμα, καρκινώματα, φυματίωση, HIV, HTLV-1

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις διαταραχές

- Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα
- Συστηματικός ερυθρεμάτης λυκός

- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Νόσος Behçet
- Σύνδρομο Sjogren
- Μεμονωμένη αγγειίτιδα ΚΝΣ
- Σύνδρομο Susac
- Νευροσαρκοείδωση

10. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

10.1. Φαρμακευτική διαχείριση της νόσου

Η θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης περιλαμβάνει θεραπείες τροποποιητικές της νόσου, θεραπείες αντιμετώπισης των υποτροπών, θεραπείες για τη διαχείριση της συννοσηρότητας, θεραπείες για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, ψυχολογική υποστήριξη, στρατηγικές αποκατάστασης και τροποποιήσεις του τρόπου ζωής (McGinley et al., 2021).

Επί του παρόντος, δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις ή σχολές κυριαρχούν στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας για την ενεργή πολλαπλή σκλήρυνση. Και οι δύο στρατηγικές βασίζονται στην αξιολόγηση του κινδύνου έναντι της αποτελεσματικότητας των συγκεκριμένων θεραπειών. Σύμφωνα με την προσέγγιση κλιμάκωσης, επιλέγονται θεραπείες χαμηλότερης αποτελεσματικότητας με γνωστό και σχετικά ασφαλές προφίλ κινδύνου. Εάν, παρά την αρκετά μακροχρόνια και τακτική θεραπεία, η δραστηριότητα της νόσου επιμένει ή παρατηρούνται υποτροπές, τότε η θεραπεία κλιμακώνεται σε πιο ισχυρές θεραπευτικές επιλογές. Εναλλακτικά, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με ένα υψηλής αποτελεσματικότητας θεραπευτικό σχήμα, ήδη κατά τη στιγμή της διάγνωσης, με φαρμακευτικούς παράγοντες, όπως η αλεμτουζουμάμπη, η κλαδριβίνη, η ναταλιζουμάμπη, η οκρελιζουμάμπη, η οφατουμουμάμπη ή ρυθμιστές SIP (φινγκολιμόδη, οζανιμόδη, πονεσιμόδη) (Wiendl et al., 2021).

Στο παρελθόν, για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης είχαν χρησιμοποιηθεί ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη, χωρίς όμως ικανοποιητικά αποτελέσματα. Φαίνεται λογικό να γίνονται δοκιμές ανοσοκατασταλτικών σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, δεδομένου ότι η νόσος έχει αυτοάνοσο χαρακτήρα. Ωστόσο τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα δεν θεωρούνται κατάλληλα για ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Παρόλα αυτά, τα ανοσοκατασταλτικά συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ιδιαίτερα όταν οι συμβατικές θεραπείες δεν έχουν αποτέλεσμα (Stankiewicz et al., 2013).

Τα κορτικοστεροειδή είναι η κύρια θεραπεία για τις οξείες υποτροπές. Ακόμη και σήμερα, για την αντιμετώπιση των υποτροπών στην οξεία φάση της νόσου

χορηγούνται τα κορτικοστεροειδή. Συγκεκριμένα, χορηγείται ενδοφλεβίως 1 g μεθυλπρεδνιζολόνης καθημερινώς για 3–5 ημέρες, ακολουθούμενο από του στόματος χορήγηση στεροειδών, με προοδευτική μείωση των δόσεων σε διάστημα περίπου ενός μήνα (Berkovich, 2013).

Συνολικά οι θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση ταξινομούνται σε ανοσοκατασταλτικές (συμπεριλαμβανομένης της φινγκολιμόδης, της ναταλιζουμάμπης, της οκλελιζουμάμπης) και ανοσοτροποποιητικές (όπως ιντερφερόνη βήτα, οξική γλατιραμερή, τεριφλουνομίδη), που σημαίνει ότι απαιτείται συνεχής θεραπεία για τη διατήρηση της καταστολής της φλεγμονής και της δραστηριότητας της νόσου (Tramacere et al., 2015).

Ο στόχος αυτών των θεραπειών είναι να μειώσουν την πρώιμη κλινική και υποκλινική δραστηριότητα της νόσου που τελικά συμβάλλει στη μακροχρόνια αναπηρία. Ειδικότερα ο θεραπευτικός στόχος ορίζεται από την μείωση της φλεγμονής, από την επιβράδυνση του ρυθμού βλάβης της μυελίνης και από τη μείωση του ρυθμού των υποτροπών. Ένας αριθμός ανοσοτροποποιητικών παραγόντων έχει σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα για ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, κυρίως με τη μείωση των υποτροπών και τη βραδύτερη συσσώρευση εγκεφαλικών βλαβών στην μαγνητική τομογραφία. Αυτοί οι φαρμακευτικοί παράγοντες ταξινομούνται ανάλογα με τη μέθοδο χορήγησης σε φάρμακα έγχυσης, σε φάρμακα χορηγούμενα από του στόματος και σε ενέσιμα φάρμακα:

- Φάρμακα έγχυσης (Μονοκλωνικά αντισώματα): Τα μονοκλωνικά αντισώματα για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης περιλαμβάνουν ουσίες όπως η ναταλιζουμάμπη, η οκλελιζουμάμπη, η ριτουξιμάμπη, η οφατουμουμάμπη και η αλεμτουζουμάμπη. Αυτά τα σκευάσματα παρουσιάζουν αυξημένη αποτελεσματικότητα, αλλά και σημαντικό αριθμό παρενεργειών (McGinley et al., 2021). Όλες αυτές οι θεραπείες μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις στην έγχυση, με συχνότερες την κεφαλαλγία, τη ναυτία, την κνίδωση, τον κνησμό και την έξαψη, τα οποία μπορούν να μετριαστούν με τη προληπτική χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των αντιισταμινικών, των αντιπυρετικών και των στεροειδών. Η αλεμτουζουμάμπη σχετίζεται με αυτοάνοσες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές περιλαμβάνουν συχνές (40%) παθήσεις του θυρεοειδούς (υποθυρεοειδισμός και υπερθυρεοειδισμός) και πιο

σοβαρές σπάνιες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου του ανοσοποιητικού και θρομβοπενία (Luna et al., 2020).

- Από του στόματος θεραπείες: Σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων περιλαμβάνονται οι φουμαρικοί εστέρες (φουμαρικός διμεθυλεστέρας, η φουμαρική διροξιμέλη, ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας) και οι ρυθμιστές υποδοχέα 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P-φινγκολιμόδη, σιπονιμόδη, οζανιμόδη, πονεσιμόδη και τερινομοδριμίδη) (McGinley et al., 2021). Εν συντομία, η φινγκολιμόδη έχει έναν μοναδικό μηχανισμό δράσης μεταξύ των τρεχουσών θεραπειών για την πολλαπλή σκλήρυνση. Αποτρέπει την έξοδο συγκεκριμένων υποπληθυσμών T-λεμφοκυττάρων από δευτερογενή λεμφοειδή όργανα, περιορίζοντας έτσι την αυτοανοσία σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας πιστεύεται ότι δρα με δύο τρόπους: μέσω της ανοσοκατασταλτικής δραστηριότητας και μέσω των προστατευτικών επιδράσεων στο ΚΝΣ. Η λακινιμόδη έχει πολλαπλούς (αλλά λιγότερο καθορισμένους) μηχανισμούς δράσης στην πολλαπλή σκλήρυνση. Θεωρείται ότι δρα ρυθμίζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα προς μια αντιφλεγμονώδη και όχι μια προφλεγμονώδη απόκριση. Η λακινιμόδη μπορεί επίσης να εμποδίσει τα αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα να εισέλθουν στο ΚΝΣ. Η περιφλουνομίδη δρα ως ειδικός αναστολέας της σύνθεσης της πυριμιδίνης, αναστέλλοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (di Nuzzo et al., 2014).
- Ενέσιμες θεραπείες: Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ιντερφερόνη βήτα-1b, η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ιντερφερόνη βήτα-1a και η οξική γλατιραμερή. Οι ιντερφερόνες και η οξική γλατιραμερή ήταν τα πρώτα σκευάσματα που εγκρίθηκαν για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Αυτά τα παλαιότερα φαρμακευτικά σκευάσματα μπορεί να προτιμώνται για ασθενείς που εκτιμούν την ασφάλεια και ανησυχούν λιγότερο για την ευκολία ή την επίτευξη της υψηλότερης αποτελεσματικότητας (Robertson & Moreo, 2016).

Παρά όλες τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, καμία θεραπευτική επιλογή δεν έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει νευροπροστασία ή συμβάλλει στη νευρική επιδιόρθωση. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα κάθε φαρμακευτικής ουσίας ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή. Λόγω της έλλειψης βιοδεικτών για τη δραστηριότητα της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία, η αποτελεσματικότητα του κάθε φαρμάκου συνεχίζει να

εκτιμάται, με τον γενικό κανόνα, που αναφέρεται στην αναγνώριση των βλαβών που ενισχύουν το γαδολίνιο στη λευκή ουσία στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), σε συνδυασμό με τους άλλους δείκτες της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του ποσοστού κλινικής υποτροπής και της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας. Γενικά, οι ενέσιμες θεραπείες αναμένεται να προστατεύουν από περίπου 20% έως 35% των υποτροπών, οι από του στόματος παράγοντες προστατεύουν από 50% έως 55% και οι θεραπείες με έγχυση σε ποσοστό > 60% (Hauser et al., 2013).

10.2. Συμπτωματική διαχείριση της νόσου

Η βέλτιστη διαχείριση των συμπτωμάτων είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και για τη συμπλήρωση της ευεργετικής επίδρασης των μακροχρόνιων θεραπειών συντήρησης. Τα πιο συχνά εμφανιζόμενα συμπτώματα στην πολλαπλή σκλήρυνση περιλαμβάνουν την κόπωση, τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη σπαστικότητα, τον νευροπαθητικό πόνο, τη δυσλειτουργία του ουροποιητικού συστήματος, τις διαταραχές του ύπνου και της διάθεσης. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών παραπονείται για περισσότερα από ένα συμπτώματα, πολλά από τα οποία μπορεί να είναι αλληλένδετα. Ο συνδυασμός φαρμακολογικών και μη φαρμακολογικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων συμπτωμάτων είναι σημαντικός. Για παράδειγμα, οι δυσκολίες στη βάδιση μπορεί να αντιμετωπιστούν με τη φυσικοθεραπεία (με εστίαση στη βελτίωση της αταξίας ή της μυϊκής δύναμης ανάλογα με την παρουσίαση), η σπαστικότητα μπορεί να μετριαστεί με τη φυσιοθεραπεία ή με φάρμακα κατά της σπαστικότητας, με ενέσεις αλλαντοτοξίνης, με αντλία βακλοφένης και η κόπωση μπορεί να αντιμετωπιστεί φαρμακευτικά με τη χορήγηση της νταλφραμπριδίνης. Η αξιολόγηση και η θεραπεία από μια διεπιστημονική ομάδα είναι το κλειδί για την παροχή της βέλτιστης φροντίδας σε όλο το φάσμα της δυσλειτουργίας και της επερχόμενης αναπηρίας. Τα γενικά μέτρα ευεξίας και η διαχείριση των συννοσηροτήτων θα πρέπει πάντα να συζητούνται με τους ασθενείς, κυρίως η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο έλεγχος του διαβήτη, η υγιεινή διατροφή και η απώλεια βάρους (Marrie & Hanwell, 2013).

10.2.1.Νευρο-Ψυχιατρικά συμπτώματα

Η κατάθλιψη είναι μια από τις πιο διαδεδομένες ψυχιατρικές καταστάσεις σε αυτούς τους ασθενείς. Ο επιπολασμός της μείζονος κατάθλιψης σε ασθενείς με πολλαπλή

σκλήρυνση εκτιμάται σε ποσοστό 25-50%, μέγεθος που υπολογίζεται 2-5 φορές μεγαλύτερος από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Τα πιο κοινά καταθλιπτικά συμπτώματα σε αυτή την ομάδα ασθενών περιλαμβάνουν την ευερεθιστότητα, την αποθάρρυνση, τα προβλήματα μνήμης/συγκέντρωσης, την κόπωση, την αϋπνία και την κακή όρεξη (Feinstein et al., 2014). Η κατάθλιψη μπορεί να εμφανιστεί οποτεδήποτε κατά την πορεία της νόσου, ακόμη και στις ήπιες μορφές της νόσου, ενώ έχει αναφερθεί υψηλότερος κίνδυνος κατάθλιψης κατά τα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση. Συχνά υπάρχει μια επικάλυψη μεταξύ των συμπτωμάτων της κατάθλιψης και των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης, όπως η κόπωση, η αϋπνία και η γνωστική δυσλειτουργία, γεγονός που περιπλέκει τη διάγνωση αυτής της πάθησης (Possa et al., 2017).

Η θεραπεία της κατάθλιψης σε αυτή την ομάδα ασθενών πρέπει να εξατομικεύεται και περιλαμβάνει τη συνδυαστική προσέγγιση των φαρμακολογικών και των ψυχοθεραπευτικών μέτρων. Ελλείψει περισσότερων μελετών που έχουν διεξαχθεί ειδικά σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, η θεραπεία θα πρέπει να ακολουθεί τις ίδιες οδηγίες, όπως προτείνεται και για τον γενικό πληθυσμό. Έτσι, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), με θεραπείες δεύτερης γραμμής, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRI), τη βενλαφαξίνη, τη ντουλοξετίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τη μιρταζαπίνη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις παρενέργειες των φαρμάκων και η θεραπεία να ξεκινά πάντα με χαμηλές δόσεις. Επιπλέον, η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία είναι μια αποτελεσματική παρέμβαση για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας κατάθλιψης και μπορεί επίσης να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Όταν αυτές οι επιλογές έχουν εξαντληθεί και ο ασθενής διατηρεί σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα, ψυχωτικά συμπτώματα ή δομημένο αυτοκτονικό ιδεασμό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Minden et al., 2014).

Οι αγχώδεις διαταραχές έχουν μελετηθεί σε μικρότερο βαθμό για αυτούς τους ασθενείς. Ο επιπολασμός των αγχωδών διαταραχών εκτιμάται 3 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή (18,6%) είναι η πιο συχνή αγχώδης διαταραχή σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ακολουθούμενη από τη διαταραχή πανικού (10%)

και την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (8,6%) (Hanna & Strober, 2020). Για τη θεραπεία των αγχωδών διαταραχών, δεν πραγματοποιήθηκε καμία φαρμακολογική ή ψυχολογική ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Ως εκ τούτου, η θεραπεία των αγχωδών διαταραχών θα πρέπει να ακολουθεί τις ίδιες οδηγίες όπως και στο γενικό πληθυσμό (Marrieetal., 2015).

10.2.2. Η κόπωση

Η κόπωση είναι μια από τις συχνές αιτίες απώλειας της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Θεωρείται το πιο εξουθενωτικό σύμπτωμα και αναφέρεται τουλάχιστον στο 75% των ασθενών (Ayache & Chalah, 2017). Σύμφωνα με τους Mills&Young (2008) η κόπωση της πολλαπλής σκλήρυνσης αντιστοιχεί σε «*μια υποκειμενική έλλειψη σωματικής ή/και πνευματικής ενέργειας που γίνεται αντιληπτή από το άτομο ή τον φροντιστή, όταν υπερβαίνει τις συνήθειες και επιθυμητές δραστηριότητες*».

Η κόπωση είναι ανησυχητική, συχνή και εξουθενωτική εκδήλωση που θα μπορούσε να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου και σε όλους τους υποτύπους της. Δυνητικά μπορεί να προκαλέσει επαγγελματικές, οικογενειακές και κοινωνικοοικονομικές συνέπειες και ενδέχεται να θέσει σε σοβαρό κίνδυνο την ποιότητα ζωής των ασθενών. Κλινικά, η κόπωση εκδηλώνεται με κινητικές, γνωστικές και ψυχοκοινωνικές εκδηλώσεις (Oliva Ramirez etal., 2021).

Η διαχείριση της κόπωσης απαιτεί μια εξατομικευμένη στρατηγική που θα πρέπει να καλύπτει κάθε μία από τις διαστάσεις της. Σε αυτό το πλαίσιο, έχουν δοκιμαστεί διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων φαρμακολογικών και μη φαρμακολογικών προσεγγίσεων. Όσον αφορά τις φαρμακολογικές λύσεις, έχουν δοκιμαστεί τα τελευταία χρόνια μια σειρά από ουσίες, όπως η υδροχλωρική αμανταδίνη, η μοδαφινίλη, η πεμολίνη, η καρνιτίνη και οι αναστολείς διαύλων καλίου. Αν και όλα αυτά τα φάρμακα έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε ορισμένες μελέτες, δεν τεκμηριώσουν οποιαδήποτε βελτίωση της κόπωσης και έτσι αμφισβητείται η απόλυτα ενδεδειγμένη χορήγηση τους στη διαχείριση αυτού του συμπτώματος (Coates etal., 2020).

Σε ό,τι αφορά τις μη φαρμακολογικές εναλλακτικές λύσεις, πολλές θεραπείες έχουν αξιολογηθεί μέχρι στιγμής και έχουν οδηγήσει σε ορισμένα ενθαρρυντικά

αποτελέσματα, όπως έχει αποδειχθεί με την άσκηση, την κρυοδιέγερση ολόκληρου του σώματος και τις γνωστικές συμπεριφορικές θεραπείες (Ayacheetal., 2022).

10.2.3. Ο πόνος

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ που οδηγεί σε κινητική, αισθητηριακή και γνωστική εξασθένηση και χαρακτηρίζεται από απομυελινωμένες βλάβες εντός του ΚΝΣ. Τα σύνδρομα πόνου μπορούν να χωριστούν σε πρωτοπαθή, που προκαλούνται άμεσα από την απομυελίνωση, τη νευροφλεγμονή και την αξονική βλάβη και σε δευτεροπαθή, που οφείλονται στην έμμεση συνέπεια της βλάβης του ΚΝΣ. Ο χρόνιος πόνος είναι ένα από τα πιο συχνά συμπτώματα που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη νόσο, που μειώνει δραματικά την ποιότητα ζωής των ασθενών (Murphy et al., 2017). Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος που προκαλείται από τη συγκεκριμένη νόσο συνδέεται τυπικά με σημαντική αναπηρία και κατάθλιψη. Οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό του πόνου στην πολλαπλή σκλήρυνση ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τον πληθυσμό των ασθενών. Ο επιπολασμός του πόνου κυμαίνεται από 25–90%, ανάλογα με τα πρωτόκολλα αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται και τον ορισμό του πόνου που εφαρμόζεται (Khan & Smith, 2014).

Η κλινική παρουσίαση του πόνου που σχετίζεται με την πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως ανεξάρτητη από ερέθισμα ή εξαρτώμενη. Ενώ ο ανεξάρτητος από το ερέθισμα πόνος περιλαμβάνει επίμονο ή παροξυσμικό πόνο, ο σχετιζόμενος με το ερέθισμα πόνος χαρακτηρίζεται από υπεραλγησία και αλλοδυνία (Murphy et al., 2017). Οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να υποφέρουν από πόνο που προκύπτει από μυοσκελετικά προβλήματα, νευροπαθητικό άλγος ή μικτό παθητικό/νευροπαθητικό πόνο. Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος είναι πιο επίμονος στη φύση του και είναι ένα από τα πιο συχνά ενοχλητικά συμπτώματα, που βιώνουν οι ασθενείς ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου (Seixas et al., 2014).

Οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να εμφανίσουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων νευροπαθητικού πόνου. Οι πιο συχνές καταστάσεις χρόνιου νευροπαθητικού πόνου που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη νόσο είναι ο συνεχιζόμενος δυσαισθητικός πόνος στα κάτω άκρα, ο παροξυσμικός πόνος, ο οποίος μπορεί να χωριστεί σε φαινόμενο L'hermitte και νευραλγία τριδύμου, καθώς και

θερμικές και μηχανικές αισθητηριακές ανωμαλίες.. Άλλες μορφές νευρογενούς πόνου, συμπεριλαμβανομένης της ημικρανίας με ή χωρίς αύρα και της κεφαλαλγίας τύπου τάσης, φαίνεται να είναι πιο διαδεδομένες σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ο δυσαισθητικός πόνος στα άκρα συχνά χαρακτηρίζεται ως συνεχές κάψιμο, μυρμήγκιασμα ή πόνος δυσαισθησίας, κυρίως στα πόδια, με χειρότερες εκδηλώσεις κατά τη νύχτα (Iannitti et al., 2014).

Το φαινόμενο L'hermitte περιγράφεται ως μια παροδική, βραχείας διάρκειας παροξυσμική ηλεκτρική αίσθηση, που προέρχεται από τον αυχένα και εξαπλώνεται μέχρι τα κάτω άκρα και συνήθως σχετίζεται με την κίνηση του αυχένα. Αν και αυτό το φαινόμενο δεν είναι αποκλειστικό χαρακτηριστικό της πολλαπλής σκλήρυνσης, αναφέρεται συχνά από σε αυτούς τους ασθενείς, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 9 έως 41% ανάλογα με τις παραμέτρους της μελέτης. Στους περισσότερους ασθενείς, τα συμπτώματα υποχωρούν μέσα σε 4 έως 6 εβδομάδες. Ωστόσο, μπορεί να υποτροπιάσουν περιστασιακά, ειδικά κατά τη διάρκεια παροξύνσεων της νόσου (Foley et al., 2013).

Η προσωρινή ανακούφιση από τον πόνο συχνά επιτυγχάνεται μέσω αντικαταθλιπτικών και αντισπασμωδικών. Ωστόσο, όλες αυτές οι θεραπείες έχουν μακροχρόνιες επιπλοκές και μόνο βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, στον χρόνια νευροπαθητικό πόνο που σχετίζεται με τη πολλαπλή σκλήρυνση, τα συμβατικά αναλγητικά ανακουφίζουν ανεπαρκώς ή δεν ανακουφίζουν καθόλου τον πόνο. Επικουρικά φάρμακα όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και ορισμένα αντισπασμωδικά (γκαμπαπεντίνη) χρησιμοποιούνται ως φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου που σχετίζεται με τη πολλαπλή σκλήρυνση. Τα οπιοειδή αναλγητικά (π.χ. μορφίνη, οξυκωδόνη, μεθαδόνη και φεντανύλη) και η τραμαδόλη (μόνη ή σε συνδυασμό με έναν παράγοντα πρώτης γραμμής) θεωρούνται γενικά ως θεραπείες δεύτερης γραμμής. Ως παράγοντες τρίτης γραμμής περιλαμβάνονται διάφορα αντιεπιληπτικά φάρμακα (π.χ. καρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη και βαλπροϊκό οξύ), η μεξιλετίνη (από του στόματος ενεργό ανάλογο λιγνοκαΐνης) και η τοπική καψαΐκίνη (Attal, 2019).

10.2.4. Η δυσφαγία και δυσαρθρία

Η δυσφαγία περιγράφεται ως διαταραχή της ημιαυτόματης διαδικασίας κατάποσης, μέσω της οποίας η τροφή μεταφέρεται από το στόμα στο στομάχι. Ο μηχανισμός απομάκρυνσης απαιτεί υψηλό συντονισμό των κατανεμημένων νευρωνικών δικτύων, που αφορούν τόσο τις περιοχές του φλοιού, όσο και του εγκεφαλικού στελέχους. Η δυσφαγία μπορεί να εμφανιστεί σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση και είναι πιο συχνή στα προχωρημένα στάδια της νόσου και σε άτομα με βλάβες του εγκεφαλικού στελέχους ή της παρεγκεφαλίδας (Alalietal., 2016).

Τα συμπτώματα της δυσφαγίας καθορίζονται από τη μυϊκή αδυναμία, τη σπαστικότητα ή και την αταξία. Τα συμπτώματα μπορεί να επιδεινωθούν με την παρουσία γνωστικής εξασθένησης. Η δυσφαγία στην πολλαπλή σκλήρυνση περιλαμβάνει δυσκολίες στη στοματική και φαρυγγική φάση της κατάποσης. Τα συμπτώματα που παρατηρούνται στην στοματική φάση είναι προβλήματα σχετικά με τη μάσηση και το σχηματισμό βλωμού, μειωμένη ευαισθησία και μειωμένη δύναμη της γλώσσας. Ωστόσο, οι περισσότερες δυσκολίες εμφανίζονται στη φαρυγγική φάση, όπου μπορεί να εντοπιστεί μειωμένο αντανακλαστικό της κατάποσης, μειωμένη ανάσυρση της βάσης της γλώσσας, μειωμένη σύσπαση του φάρυγγα, μειωμένη ανύψωση του λάρυγγα, μειωμένο αντανακλαστικό του βήχα, μειωμένη ή καθυστερημένη χαλάρωση του άνω οισοφαγικού σφιγκτήρα και προβλήματα χρονισμού (Pooorjavadet al., 2010).

Η δυσφαγία μπορεί να είναι πολύ οδυνηρή και μπορεί να έχει καταστροφικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής. Εάν δεν αξιολογηθεί και αντιμετωπιστεί επαρκώς, η δυσφαγία μπορεί να οδηγήσει σε υψηλό κίνδυνο υποσιτισμού, σε απώλεια βάρους, σε αφυδάτωση και σε πνευμονία λόγω εισρόφησης γαστρικού περιεχομένου. Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να παρατείνουν την παραμονή στο νοσοκομείο. Επιπλέον, η πνευμονία από εισρόφηση είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου σε αυτή την ομάδα ασθενών (Lundeetal., 2017).

Γενικά, ο στόχος της διαχείρισης της δυσφαγίας είναι η βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της κατάποσης, η διατήρηση μιας κανονικής διατροφής και η πρόληψη του κινδύνου ακούσιας εισρόφησης υγρών ή τροφής. Η θεραπεία της δυσφαγίας γενικά μπορεί να χωριστεί σε τρεις μεθόδους: αποκατάσταση,

αντισταθμιστική προσέγγιση και προσαρμογή. Οι τεχνικές αποκατάστασης περιλαμβάνουν κυρίως ασκήσεις αντίστασης, ενδυνάμωσης, ακρίβειας και συντονισμού για τη βελτίωση του εύρους της κίνησης των στοματικών και φαρυγγικών δομών κατά την κατάποση. Η αντισταθμιστική προσέγγιση περιλαμβάνει εκπαίδευση, που αναφέρεται σε αλλαγές της στάσης και σε ελιγμούς της κατάποσης, όπως ο ελιγμός πίεσεως του πηγουνιού, η κλίση της κεφαλής και η περιστροφή της κεφαλής (Tarameshluetal., 2019). Μεταξύ των στρατηγικών προσαρμογής, ο λογοθεραπευτής μπορεί να συστήσει τροποποιήσεις της υφής και της θερμοκρασίας της διαίτας και μπορεί να αλλάξει τις ώρες των γευμάτων. Σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να ενδείκνυται (μερική) σίτιση με ρινογαστρικό σωλήνα (Guanetal., 2015).

Σε μια άλλη διάσταση, η δυσαρθρία είναι μια κινητική διαταραχή της ομιλίας, που προκύπτει από την ανεπάρκεια της κινητικότητας των μυών, που είναι επιφορτισμένοι με την παραγωγή της ομιλίας και της φωνής. Ο πολύπλοκος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της πολλαπλής σκλήρυνσης μπορεί να προκαλέσει διαφορετικά συμπτώματα δυσαρθρίας όπως σπαστικότητα, αδυναμία, βραδύτητα και ασυντονισμό των χειλιών, της γλώσσας, της γνάθου, των φωνητικών πτυχών ή των κινήσεων των αναπνευστικών μυών. Η δυσαρθρία συνήθως επιδεινώνεται μαζί με την πορεία της νόσου (Nordioetal., 2018).

Τα πιο κοινά χαρακτηριστικά είναι η βραδύτητα, η εντατικοποίηση της συχνότητας του τόνου και η διάρκεια των παύσεων, ο περιορισμένος έλεγχος της έντασης, η μονότονη ομιλία, η ανακριβής άρθρωση συμφώνων, η βραχνή φωνή και η μειωμένη αναπνευστική ικανότητα. Τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση συχνά εκφράζονται με μπερδεμένη ομιλία ή με διακοπτόμενη αναπνοή. Αναγνωρίζεται ότι η δυσαρθρία έχει ακραία αρνητική επίδραση στη συνολική ποιότητα ζωής, ιδιαίτερα όσον αφορά την κοινωνική και εργασιακή λειτουργικότητα (Noffsetal., 2018).

Δεδομένης της μεταβλητότητας των συμπτωμάτων, η θεραπεία εξαρτάται από την αιτία, τον τύπο και τη σοβαρότητα της δυσαρθρίας. Γενικά, οι θεραπευτικές επιλογές αναφέρονται σε παρεμβάσεις αποκατάστασης, που περιλαμβάνουν ασκήσεις για την αύξηση της υποστήριξης της αναπνοής με ασκήσεις ενδυνάμωσης των αναπνευστικών μυών, ασκήσεις που βελτιώνουν τις φωνητικές παραμέτρους (συχνότητα, ένταση), ασκήσεις που ενισχύουν το εύρος, την κινητικότητα, και τη δύναμη των στοματικών

και φωνητικών μυών και ασκήσεις που μειώνουν την ανακριβή άρθρωση (Piacentini et al., 2014).

10.3. Εναλλακτικές θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση

Μια σειρά από εναλλακτικές θεραπείες έχουν προταθεί για τη διαχείριση των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης, ωστόσο οι μελέτες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους είναι πολύ περιορισμένες.

Η αρωματοθεραπεία βασίζεται στη χρήση αιθέριου ελαίου για τη βελτίωση της υγείας και της ευεξίας. Στη διαχείριση του πόνου, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως. Η αρωματοθεραπεία σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί πιθανώς να είναι αποτελεσματική στη συμπτωματική ανακούφιση, προσφέροντας βοήθεια στον ύπνο, στη χαλάρωση, στην κινητικότητα των αρθρώσεων και των μυών και στη βελτίωση της αίσθησης ευεξίας (Howarth, 2002).

Ο βελονισμός είναι μια συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για νευρολογικές καταστάσεις όπως η σπαστικότητα, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η ινομυαλγία. Ο παραδοσιακός κινέζικος βελονισμός φαίνεται να συμβάλλει στη βελτίωση των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, των νευρικών λειτουργικών ελλειμμάτων, του πόνου, των διαταραχών στη βάδιση και της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης) και στη μείωση των υποτροπών. Ως εκ τούτου, ο βελονισμός θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (Khodaie et al., 2022).

Η γιόγκα βελτιώνει κυρίως τη γενική ευεξία, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης της κινητικότητας, της μυϊκής δύναμης και της ισορροπίας. Είναι μια αρχαία ινδική τεχνική μυαλού-σώματος, που εστιάζει στον διαλογισμό, στην πληρότητα του νου, στην αναπνοή και στη δραστηριότητα ή στη στάση του σώματος. Η τρέχουσα εμπειρική έρευνα έχει παράσχει μεγάλο αριθμό στοιχείων που απεικονίζουν τα οφέλη και τα θετικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την πρακτική της γιόγκα σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση. Ενδεικτικά αναφέρονται η μειωμένη κατάθλιψη, ο μειωμένος πόνος, η μειωμένη κόπωση, η αυξημένη χωρητικότητα των πνευμόνων, η βελτιωμένη λειτουργία της ουροδόχου κύστης, η βελτιωμένη δύναμη και ευελιξία, τα χαμηλότερα επίπεδα στρες και η βελτιωμένη ποιότητα ζωής (Rogers & MacDonald, 2015).

Η μασαζοθεραπεία θα μπορούσε να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Τα κύρια οφέλη της εφαρμογής μασάζ για ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση περιλαμβάνουν μειωμένο πόνο, μειωμένη σπαστικότητα, βελτιωμένη κυκλοφορία του αίματος, αυξημένη κινητικότητα των αρθρώσεων και των άκρων και βελτιωμένη γενική ευεξία (Esmonde & Long, 2008).

Τέλος η ρεφλεξολογία βασίζεται στην άσκηση πίεσης με τον αντίχειρα σε συγκεκριμένα σημεία των ποδιών που σχετίζονται με τα εσωτερικά όργανα και τους αδένες του σώματος. Η ρεφλεξολογία θα μπορούσε να βελτιώσει την παραισθησία, τα συμπτώματα του ουροποιητικού, τη μυϊκή δύναμη και τη σπαστικότητα. Έχει αναφερθεί ότι είναι χρήσιμη στη μείωση του πόνου, στη μείωση της σπαστικότητας, στη μείωση των προβλημάτων της ουροδόχου κύστης και του εντέρου και στη βελτίωση της βάδισης και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής (Nazari et al., 2016).

10.4. Η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης

Η προσπάθεια της θεραπείας της πολλαπλής σκλήρυνσης με τη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων έχει προσελκύσει την προσοχή ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (Pourabdolhossein, 2017). Τα βλαστοκύτταρα περιγράφονται ως μια ομάδα πρωτογενών κυττάρων, που έχουν την ιδιότητα να μετατρέπονται σε μια ποικιλία άλλων κυττάρων. Αυτή η ικανότητα των συγκεκριμένων κυττάρων έχει προσελκύσει την προσοχή των ερευνητών, που επιδιώκουν να μετατρέψουν τα βλαστοκύτταρα σε εξειδικευμένα κύτταρα. Στο μυελό των οστών συναντώνται δύο τύποι βλαστοκυττάρων: τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης για πρώτη φορά το 1997 και τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα, τα οποία έχουν την ιδιότητα να αναστέλλουν την κυτταρική ανοσοαπόκριση κατά του νευρικού συστήματος (Rahimetal., 2019).

Η διαθεσιμότητα αρκετών θεραπειών με βλαστοκύτταρα έχουν συσχετιστεί με ελπιδοφόρα θεραπευτικά αποτελέσματα για την πολλαπλή σκλήρυνση. Η πρώτη προσπάθεια θεραπείας της πολλαπλής σκλήρυνσης με αυτή τη μέθοδο χρονολογείται στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Η αλλογενής μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων είναι μια περίπλοκη διαδικασία, καθώς απαιτεί βλαστοκύτταρα από έναν δότη.

Συνεπώς η διαδικασία αυτή συνδέεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή(Graft versus host disease). Αυτές οι επιπλοκές δεν παρατηρούνται στη μεταμόσχευσηαυτόλογων βλαστοκυττάρων, τα οποία προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή (Rushetal., 2019).Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (ονομάζονται επίσης μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα) είναι βλαστοκύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών που φυσιολογικά δημιουργούν οστεοκύτταρα, λιποκύτταρα και χονδροκύτταρα. Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα έχει αποδειχθεί ότι διαθέτουν ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, οι οποίες επάγουν την καταστολή των διαφόρων πληθυσμών των ανοσοκυττάρων. Αυτά τα κύτταρααναπτύσσονται με διάφορες εργαστηριακές μεθόδους (χημική επαγωγή ή χρήση αυξητικών παραγόντων), με σκοπό να δημιουργήσουν κύτταρα που προσομοιάζουν τα νευρικά κύτταρα (Karussisetal., 2010).

Η μεταμόσχευση των βλαστοκυττάρων έχει σαν σκοπό την τροποποίηση της νόσου σε τρία επίπεδα:

- Στην επανεκκίνηση του ανοσοποιητικού συστήματος: η αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων έχει σαν σκοπό να επανεκκινήσει το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο ευθύνεται για την πρόκληση της πολλαπλής σκλήρυνσης(Snowden, 2016). Τα νέα βλαστοκύτταρα μεταναστεύουν στον μυελό των οστών και με την πάροδο του χρόνου παράγουν νέα κύτταρα. Ο στόχος αυτής της παρέμβασης είναι η δημιουργία νέων ανοσοκυττάρων, τα οποία δεν θα στέφονται κατά της μυελίνης ή του νευρικού ιστού, καταλήγοντας τελικά στη δημιουργία ενός νέου ανοσοποιητικού συστήματος σε κυτταρικό επίπεδο (Burmanetal., 2013: de Paulaetal., 2015).
- Στην επιβράδυνση της δραστηριότητας της νόσου και στην αύξηση των ενδογενών διεργασιών επιδιόρθωσης των νευραξόνων και αποκατάστασης της μυελίνης από τα βλαστοκύτταρα (Connicketal., 2012).
- Σε μια σειρά από άλλες διαδικασίες, που επιδιώκουν αποκατάστασης της βλάβης του νευρικού συστήματος απευθείας με νευρικά βλαστοκύτταρα, που μπορεί να αντικαταστήσουν τα κύτταρα που παράγουν τη μυελίνη και τα νευρικά κύτταρα που έχουν καταστραφεί. Αυτά τα κύτταρα προσδιορίζονται ως επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (Fossati& Douvaras, 2014:Xie, 2016).

Στο πλαίσιο της πολλαπλής σκλήρυνσης, εφαρμόζεται μια περίπλοκη διαδικασία, που περιλαμβάνει την προετοιμασία του οργανισμού, που αναφέρεται στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και στη χορήγηση βιολογικών παραγόντων, που στοχεύουν στην καταστροφή των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό το γεγονός θέτει τον οργανισμό σε ανοσολογική ανεπάρκεια και αυξημένη ευπάθεια. Ακολουθεί η έγχυση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, με σκοπό την αναγέννηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Massey et al., 2018).

Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα οφέλη της μεταμόσχευσης των βλαστοκυττάρων στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης παραμένουν αμφιλεγόμενα. Παραμένουν πολλά εμπόδια στην ευρεία εφαρμογή αυτής της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των περιορισμένων μονάδων μεταμόσχευσης, στη μη εξοικείωση των γιατρών μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων στη φροντίδα των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, στη μη εξοικείωση των νευρολόγων με τη διαδικασία μεταμόσχευσης των βλαστοκυττάρων, στην περιορισμένη χρηματοδότηση της διαδικασίας και στις ανησυχίες σχετικά με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση των βλαστοκυττάρων (Atkins & Freedman, 2017).

Η θνησιμότητα που σχετίζεται με αυτή τη θεραπευτική παρέμβαση αναφέρεται περίπου στο 4% για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτικά σχήματα υψηλής έντασης. Η μείωση της έντασης του θεραπευτικού σχήματος έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερη θνησιμότητα. Παραμένει αβέβαιο εάν η υποτροπιάζουσα δραστηριότητα της νόσου διαφέρει μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν θεραπευτικά σχήματα με διαφορετική ένταση (Massey et al., 2018).

Η νοσηρότητα που σχετίζεται με το θεραπευτικό σχήμα παραμένει μια άλλη ανησυχία καθώς σχεδόν όλοι οι ασθενείς αναπτύσσουν μη αιματολογικές τοξικότητες κυρίως τις πρώτες 30 ημέρες μετά τη χορήγηση του θεραπευτικού σχήματος. Οι κοινές οξείες επιπλοκές περιλαμβάνουν την αλωπεκία, την ουδετεροπενική λοίμωξη, τον πυρετό, τη σήψη, τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, τη βλεννογονίτιδα και άλλες γαστρεντερικές επιπλοκές. Η όψιμη νόσος του θυρεοειδούς εμφανίζεται σε περίπου 10% των ληπτών. Σπάνια, εκδηλώνονται άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ανοσοθρομβοπενική πορφύρα. Η υπογονιμότητα είναι συχνή τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες και στους ασθενείς θα πρέπει να προσφέρεται η ευκαιρία για

διατήρηση γαμετών πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η ωθηκική ανεπάρκεια που οδηγεί σε πρόωρη εμμηνόπαυση είναι συχνή (Muraroetal., 2017).

Δεν είναι σαφές ποιο είναι το βέλτιστο θεραπευτικό σχήμα. Παραμένει αναπάντητο το ερώτημα αν η μεταμόσχευση των βλαστοκυττάρων πρέπει να εφαρμόζεται στους ασθενείς με επιθετικές μορφές της νόσου και αν τελικά ο ασθενής ωφελείται από τη θεραπεία των βλαστοκυττάρων ή κινδυνεύει από τις επιπλοκές αυτής της παρέμβασης (Sormanietal., 2017).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί ένα νόσημα χωρίς ίαση, με μια προδιαγεγραμμένη πορεία προς την αναπηρία. Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικά βήματα στην κατανόηση της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας της νόσου, σημαντικότερα βήματα στο διαγνωστικό έλεγχο και στην παρακολούθηση των ασθενών και ακόμα πιο σημαντικά βήματα στη θεραπεία της νόσου, με την ανακάλυψη μιας σειράς νέων φαρμακευτικών ουσιών. Οι νέες φαρμακευτικές θεραπείες αποσκοπούν στην επιβράδυνση της εκδήλωσης των υποτροπών, στον έλεγχο των συμπτωμάτων και στη διαχείριση της συννοσηρότητας. Σημαντική θέση έχουν οι θεραπείες υποστήριξης. Η φυσιοθεραπεία, η λογοθεραπεία, η ψυχοθεραπεία και η κοινωνική υποστήριξη προσφέρουν σημαντικές υπηρεσίες σε αυτή την ομάδα ασθενών, καθώς καταπραΰνουν τα συμπτώματα και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επιπρόσθετα μια σειρά από ήπιες εναλλακτικές θεραπείες μπορεί να επικουρικό ρόλο στη βελτίωση της ζωής αυτών των ασθενών. Αναμφίβολα η μάχη ενάντια στη νόσο είναι συνεχής και απαιτεί την συμπόρευση των ασθενών, των επαγγελματιών υγείας και των φροντιστών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alali, D., Ballard, K., & Bogaardt, H. (2016). Treatment Effects for Dysphagia in Adults with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Dysphagia*, 31(5), 610–618.
2. Alrouji, M., Manouchehrinia, A., Gran, B., & Constantinescu, C. S. (2019). Effects of cigarette smoke on immunity, neuroinflammation and multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 329, 24–34.
3. Atkins, H. L., & Freedman, M. S. (2017). Five Questions Answered: A Review of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(4), 888–893.
4. Attal, N. (2019). Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Revue neurologique*, 175(1-2), 46–50.
5. Ayache, S. S., & Chalah, M. A. (2017). Fatigue in multiple sclerosis - Insights into evaluation and management. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 47(2), 139–171.
6. Ayache, S. S., Serratrice, N., Abi Lahoud, G. N., & Chalah, M. A. (2022). Fatigue in Multiple Sclerosis: A Review of the Exploratory and Therapeutic Potential of Non-Invasive Brain Stimulation. *Frontiers in neurology*, 13, 813965.
7. Battaglia, M. A., Bezzini, D., Cecchini, I., Cordioli, C., Fiorentino, F., Manacorda, T., Nica, M., Ponzio, M., Ritrovato, D., Vassallo, C., & Patti, F. (2022). Patients with multiple sclerosis: a burden and cost of illness study. *Journal of neurology*, 269(9), 5127–5135.
8. Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J. P., & Tzoulaki, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet. Neurology*, 14(3), 263–273.
9. Berkovich R. R. (2016). Acute Multiple Sclerosis Relapse. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(3), 799–814.
10. Berkovich, R. (2013). Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 10(1), 97–105.
11. Bjørnevik, K., Riise, T., Casetta, I., Drulovic, J., Granieri, E., Holmøy, T., Kampman, M. T., Landtblom, A. M., Lauer, K., Lossius, A., Magalhaes, S., Myhr, K. M., Pekmezovic, T., Wesnes, K., Wolfson, C., & Pugliatti, M. (2014). Sun

- exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(8), 1042–1049.
12. Bordi, I., Umeton, R., Ricigliano, V. A., Annibaldi, V., Mechelli, R., Ristori, G., Grassi, F., Salvetti, M., & Sutera, A. (2013). A mechanistic, stochastic model helps understand multiple sclerosis course and pathogenesis. *International journal of genomics*, 2013, 910321.
 13. Bou Fakhredin, R., Saade, C., Kerek, R., El-Jamal, L., Khoury, S. J., & El-Merhi, F. (2016). Imaging in multiple sclerosis: A new spin on lesions. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 60(5), 577–586.
 14. Burman, J., Fransson, M., Tötterman, T. H., Fagius, J., Mangsbo, S. M., & Loskog, A. S. (2013). T-cell responses after haematopoietic stem cell transplantation for aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis. *Immunology*, 140(2), 211–219.
 15. Chiu, C. Y., Chan, F., Bishop, M., da Silva Cardoso, E., & O'Neill, J. (2013). State vocational rehabilitation services and employment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(12), 1655–1664.
 16. Coates, K. D., Aboodarda, S. J., Krüger, R. L., Martin, T., Metz, L. M., Jarvis, S. E., & Millet, G. Y. (2020). Multiple sclerosis-related fatigue: the role of impaired corticospinal responses and heightened exercise fatigability. *Journal of neurophysiology*, 124(4), 1131–1143.
 17. Connick, P., Kolappan, M., Crawley, C., Webber, D. J., Patani, R., Michell, A. W., Du, M. Q., Luan, S. L., Altmann, D. R., Thompson, A. J., Compston, A., Scott, M. A., Miller, D. H., & Chandran, S. (2012). Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *The Lancet. Neurology*, 11(2), 150–156.
 18. Correale, J., Gaitán, M. I., Ysraelit, M. C., & Fiol, M. P. (2017). Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain : a journal of neurology*, 140(3), 527–546.
 19. Cunill, V., Massot, M., Clemente, A., Calles, C., Andreu, V., Núñez, V., López-Gómez, A., Díaz, R. M., Jiménez, M. L. R., Pons, J., Vives-Bauzá, C., & Ferrer, J. M. (2018). Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Is Characterized by a T Follicular Cell Pro-Inflammatory Shift, Reverted by Dimethyl Fumarate Treatment. *Frontiers in immunology*, 9, 1097.
 20. de Paula A Sousa, A., Malmegrim, K. C., Panepucci, R. A., Brum, D. S., Barreira, A. A., Carlos Dos Santos, A., Araújo, A. G., Covas, D. T., Oliveira, M. C., Moraes,

- D. A., Pieroni, F., Barros, G. M., Simões, B. P., Nicholas, R., Burt, R. K., Voltarelli, J. C., & Muraro, P. A. (2015). Autologous haematopoietic stem cell transplantation reduces abnormalities in the expression of immune genes in multiple sclerosis. *Clinical science (London, England : 1979)*, 128(2), 111–120.
21. di Nuzzo, L., Orlando, R., Nasca, C., & Nicoletti, F. (2014). Molecular pharmacodynamics of new oral drugs used in the treatment of multiple sclerosis. *Drug design, development and therapy*, 8, 555–568.
22. Dobson, R., Rice, D. R., D'hooghe, M., Horne, R., Learmonth, Y., Mateen, F. J., Marck, C. H., Reyes, S., Williams, M. J., Giovannoni, G., & Ford, H. L. (2022). Social determinants of health in multiple sclerosis. Nature reviews. *Neurology*, 18(12), 723–734.
23. Efendi, H. (2015). Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. *Noro psikiyatri arsivi*, 52(Suppl 1), S1–S11.
24. Esmonde, L., & Long, A. F. (2008). Complementary therapy use by persons with multiple sclerosis: benefits and research priorities. *Complementary therapies in clinical practice*, 14(3), 176–184.
25. Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J. F., Audet, B., & Moore, C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression. Nature reviews. *Neurology*, 10(9), 507–517.
26. Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintorè, M., Frederiksen, J. L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D. S., Banwell, B., Montalban, X., Barkhof, F., & MAGNIMS Study Group (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet. Neurology*, 15(3), 292–303.
27. Foley, P. L., Vesterinen, H. M., Laird, B. J., Sena, E. S., Colvin, L. A., Chandran, S., MacLeod, M. R., & Fallon, M. T. (2013). Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(5), 632–642.
28. Ford, H. (2020). Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clinical Medicine*, 20(4): 380–3.
29. Fossati, V., & Douvaras, P. (2014). Generating induced pluripotent stem cells for multiple sclerosis therapy. *Regenerative medicine*, 9(6), 709–711.

30. Gandhi, R., Laroni, A., & Weiner, H. L. (2010). Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 221(1-2), 7–14.
31. Garg, N., & Smith, T. W. (2015). An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and behavior*, 5(9), e00362.
32. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 18(3), 269–285.
33. Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell journal*, 19(1), 1–10.
34. Gianfrancesco, M. A., & Barcellos, L. F. (2016). Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. *Journal of neurology & neuromedicine*, 1(7), 1–5.
35. Graner, M., Pointon, T., Manton, S., Green, M., Dennison, K., Davis, M., Braiotta, G., Craft, J., Edwards, T., Polonsky, B., Fringuello, A., Vollmer, T., & Yu, X. (2020). Oligoclonal IgG antibodies in multiple sclerosis target patient-specific peptides. *PloS one*, 15(2), e0228883.
36. Guan, X. L., Wang, H., Huang, H. S., & Meng, L. (2015). Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 36(5), 671–681.
37. Hanna, M., & Strober, L. B. (2020). Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. *Multiple sclerosis and related disorders*, 44, 102261.
38. Harbo, H. F., Gold, R., & Tintoré, M. (2013). Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 6(4), 237–248.
39. Harding, K. E., Wardle, M., Moore, P., Tomassini, V., Pickersgill, T., Ben-Shlomo, Y., & Robertson, N. P. (2015). Modelling the natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(1), 13–19.
40. Hauser, S. L., Chan, J. R., & Oksenberg, J. R. (2013). Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Annals of neurology*, 74(3), 317–327.
41. Hedström, A. K., Hillert, J., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2013). Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *European journal of epidemiology*, 28(11), 867–874.

42. Howarth A. L. (2002). Will aromatherapy be a useful treatment strategy for people with multiple sclerosis who experience pain?. *Complementary therapies in nursing & midwifery*, 8(3), 138–141.
43. Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2017). Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(6), 3163–3166.
44. Iannitti, T., Kerr, B. J., & Taylor, B. K. (2014). Mechanisms and pharmacology of neuropathic pain in multiple sclerosis. *Current topics in behavioral neurosciences*, 20, 75–97.
45. Jacques, F. H. (2015). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 84(9), 963.
46. Julian, L. J., Vella, L., Vollmer, T., Hadjimichael, O., & Mohr, D. C. (2008). Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *Journal of neurology*, 255(9), 1354–1360.
47. Kalincik T. (2015). Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 44(4), 199–214.
48. Karussis, D., Karageorgiou, C., Vaknin-Dembinsky, A., Gowda-Kurkalli, B., Gomori, J. M., Kassis, I., Bulte, J. W., Petrou, P., Ben-Hur, T., Abramsky, O., & Slavin, S. (2010). Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology*, 67(10), 1187–1194.
49. Keegan, M., König, F., McClelland, R., Brück, W., Morales, Y., Bitsch, A., Panitch, H., Lassmann, H., Weinshenker, B., Rodriguez, M., Parisi, J., & Lucchinetti, C. F. (2005). Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet (London, England)*, 366(9485), 579–582.
50. Khan, N., & Smith, M. T. (2014). Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology*, 22(1), 1–22.
51. Khodaie, F., Abbasi, N., Kazemi Motlagh, A. H., Zhao, B., & Naser Moghadasi, A. (2022). Acupuncture for multiple sclerosis: A literature review. *Multiple sclerosis and related disorders*, 60, 103715.
52. Klineova, S., & Lublin, F. D. (2018). Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(9), a028928.

53. Kobelt, G., Thompson, A., Berg, J., Gannedahl, M., Eriksson, J., MSCOI Study Group, & European Multiple Sclerosis Platform (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(8), 1123–1136.
54. Kolasa, K. (2013). How much is the cost of multiple sclerosis--systematic literature review. *Przegląd epidemiologiczny*, 67(1), 75–160.
55. Kumar, D. R., Aslinia, F., Yale, S. H., & Mazza, J. J. (2011). Jean-Martin Charcot: the father of neurology. *Clinical medicine & research*, 9(1), 46–49.
56. Lane, J., Ng, H. S., Poyser, C., Lucas, R. M., & Tremlett, H. (2022). Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Multiple sclerosis and related disorders*, 63, 103932.
57. Langer-Gould, A., Brara, S. M., Beaver, B. E., & Koebnick, C. (2013). Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*, 80(6), 548–552.
58. Lauer, K. (2010). Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 10(3), 421–440.
59. Leibovitch, E. C., & Jacobson, S. (2018). Viruses in chronic progressive neurologic disease. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(1), 48–52.
60. Loma, I., & Heyman, R. (2011). Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current neuropharmacology*, 9(3), 409–416.
61. Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907–911.
62. Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr, Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286.
63. Lucas, R. M., Byrne, S. N., Correale, J., Ilschner, S., & Hart, P. H. (2015). Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegenerative disease management*, 5(5), 413–424.

64. Luna, G., Alping, P., Burman, J., Fink, K., Fogdell-Hahn, A., Gunnarsson, M., Hillert, J., Langer-Gould, A., Lycke, J., Nilsson, P., Salzer, J., Svenningsson, A., Vrethem, M., Olsson, T., Piehl, F., & Frisell, T. (2020). Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA neurology*, 77(2), 184–191.
65. Lunde, H. M. B., Assmus, J., Myhr, K. M., Bø, L., & Grytten, N. (2017). Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(8), 621–625.
66. Macaron, G., & Ontaneda, D. (2019). Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*, 7(3), 56.
67. Magyari, M., & Sorensen, P. S. (2019). The changing course of multiple sclerosis: rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. *Current opinion in neurology*, 32(3), 320–326.
68. Mahad, D. H., Trapp, B. D., & Lassmann, H. (2015). Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 14(2), 183–193.
69. Marrie, R. A., & Hanwell, H. (2013). General health issues in multiple sclerosis: comorbidities, secondary conditions, and health behaviors. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19(4 Multiple Sclerosis), 1046–1057.
70. Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P. S., Cutter, G., & Reider, N. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(3), 305–317.
71. Massey, J. C., Sutton, I. J., Ma, D. D. F., & Moore, J. J. (2018). Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Frontiers in immunology*, 9, 410.
72. McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H., & Rae-Grant, A. D. (2021). Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*, 325(8), 765–779.
73. McKay, K. A., Kwan, V., Duggan, T., & Tremlett, H. (2015). Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *BioMed research international*, 2015, 817238.
74. Meier, U. C., Cipian, R. C., Karimi, A., Ramasamy, R., & Middeldorp, J. M. (2021). Cumulative Roles for Epstein-Barr Virus, Human Endogenous Retroviruses, and Human Herpes Virus-6 in Driving an Inflammatory Cascade Underlying MS Pathogenesis. *Frontiers in immunology*, 12, 757302.

75. Miller, D. H., & Leary, S. M. (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 6(10), 903–912.
76. Miller, D. H., Chard, D. T., & Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *The Lancet. Neurology*, 11(2), 157–169.
77. Mills, R. J., & Young, C. A. (2008). A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 101(1), 49–60.
78. Minden, S. L., Feinstein, A., Kalb, R. C., Miller, D., Mohr, D. C., Patten, S. B., Bever, C., Jr, Schiffer, R. B., Gronseth, G. S., Narayanaswami, P., & Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology (2014). Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(2), 174–181.
79. Muraro, P. A., Pasquini, M., Atkins, H. L., Bowen, J. D., Farge, D., Fassas, A., Freedman, M. S., Georges, G. E., Gualandi, F., Hamerschlak, N., Havrdova, E., Kimiskidis, V. K., Kozak, T., Mancardi, G. L., Massacesi, L., Moraes, D. A., Nash, R. A., Pavletic, S., Ouyang, J., Rovira, M., ... Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group (2017). Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*, 74(4), 459–469.
80. Murphy, K. L., Bethea, J. R., & Fischer, R. (2017). Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis—Current Therapeutic Intervention and Future Treatment Perspectives. In I. S. Zagon (Eds.) et. al., *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. Codon Publications.
81. Murray, T. J. (2009). The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *Journal of the Neurological Sciences*, 277, S3–S8.
82. Naci, H., Fleurence, R., Birt, J., & Duhig, A. (2010). Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics*, 28(5), 363–379.
83. Nazari, F., Soheili, M., Hosseini, S., & Shaygannejad, V. (2016). A comparison of the effects of reflexology and relaxation on pain in women with multiple sclerosis. *Journal of complementary & integrative medicine*, 13(1), 65–71.
84. Noffs, G., Perera, T., Kolbe, S. C., Shanahan, C. J., Boonstra, F. M. C., Evans, A., Butzkueven, H., van der Walt, A., & Vogel, A. P. (2018). What speech can tell us:

- A systematic review of dysarthria characteristics in Multiple Sclerosis. *Autoimmunity reviews*, 17(12), 1202–1209.
85. Nordio, S., Bernitsas, E., Meneghello, F., Palmer, K., Stabile, M. R., Dipietro, L., & Di Stadio, A. (2018). Expiratory and phonation times as measures of disease severity in patients with Multiple Sclerosis. A case-control study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 23, 27–32.
 86. O'Gorman, C., Lin, R., Stankovich, J., & Broadley, S. A. (2013). Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology*, 40(1), 1–12.
 87. O'Gorman, C., Lucas, R., & Taylor, B. (2012). Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 13(9), 11718–11752.
 88. Oh, J., Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2018). Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current opinion in neurology*, 31(6), 752–759.
 89. Oliva Ramirez, A., Keenan, A., Kalau, O., Worthington, E., Cohen, L., & Singh, S. (2021). Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC neurology*, 21(1), 468.
 90. Ömerhoca, S., Akkaş, S. Y., & İçen, N. K. (2018). Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Noro psikiyatri arsivi*, 55(Suppl 1), S1–S9.
 91. Patsopoulos N. A. (2018). Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(7), a028951.
 92. Paz-Zulueta, M., Parás-Bravo, P., Cantarero-Prieto, D., Blázquez-Fernández, C., & Oterino-Durán, A. (2020). A literature review of cost-of-illness studies on the economic burden of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 43, 102162.
 93. Piacentini, V., Mauri, I., Cattaneo, D., Gilardone, M., Montesano, A., & Schindler, A. (2014). Relationship between quality of life and dysarthria in patients with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(11), 2047–2054.
 94. Ponzio, M., Gerzeli, S., Bricchetto, G., Bezzini, D., Mancardi, G. L., Zaratin, P., & Battaglia, M. A. (2015). Economic impact of multiple sclerosis in Italy: focus on rehabilitation costs. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 36(2), 227–234.

95. Poorjavad, M., Derakhshandeh, F., Etemadifar, M., Soleymani, B., Minagar, A., & Maghzi, A. H. (2010). Oropharyngeal dysphagia in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(3), 362–365.
96. Poorolajal, J., Bahrami, M., Karami, M., & Hooshmand, E. (2017). Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of public health (Oxford, England)*, 39(2), 312–320.
97. Poorolajal, J., Mazdeh, M., Saatchi, M., Talebi Ghane, E., Biderafsh, A., Lotfi, B., Feryadres, M., & Pajohi, K. (2015). Multiple Sclerosis Associated Risk Factors: A Case-Control Study. *Iranian journal of public health*, 44(11), 1498–1505.
98. Possa, M. F., Minacapelli, E., Canale, S., Comi, G., Martinelli, V., & Falautano, M. (2017). The first year after diagnosis: psychological impact on people with multiple sclerosis. *Psychology, health & medicine*, 22(9), 1063–1071.
99. Pourabdolhossein F, Hamidabadi HG, Bojnordi MN, Mojaverrostami S. Stem Cell Therapy: A Promising Therapeutic Approach for Multiple Sclerosis. In: Zagon IS, McLaughlin PJ, editors. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis [Internet]*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Nov 27. Chapter 6. PMID: 29261262.
100. Qian, Z., Li, Y., Guan, Z., Guo, P., Zheng, K., Du, Y., Yin, S., Chen, B., Wang, H., Jiang, J., Qiu, K., & Zhang, M. (2023). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis from 1990 to 2019: Findings of global burden of disease study 2019. *Frontiers in public health*, 11, 1073278.
101. Rahim, F., Arjmand, B., Tirdad, R., & Saki Malehi, A. (2019). Stem cell therapy for multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(9), CD013049.
102. Raimundo, K., Tian, H., Zhou, H., Zhang, X., Kahler, K.H., Agashivala, N., Kim, E. (2013). Resource utilization, costs and treatment patterns of switching and discontinuing treatment of ms patients with high relapse activity. *BMC Health Serv Res.*, 13:131.
103. Ramagopalan, S. V., Dobson, R., Meier, U. C., & Giovannoni, G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet. Neurology*, 9(7), 727–739.
104. Repovic, P., & Lublin, F. D. (2011). Treatment of multiple sclerosis exacerbations. *Neurologic clinics*, 29(2), 389–400.

105. Robertson, D., & Moreo, N. (2016). Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Overview and Treatment Considerations. *Federal practitioner : for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS*, 33(6), 28–34.
106. Rocca, M. A., Valsasina, P., Meani, A., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2016). Impaired functional integration in multiple sclerosis: a graph theory study. *Brain structure & function*, 221(1), 115–131.
107. Rodríguez Murúa, S., Farez, M. F., & Quintana, F. J. (2022). The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annual review of pathology*, 17, 121–139.
108. Rogers, K. A., & MacDonald, M. (2015). Therapeutic Yoga: Symptom Management for Multiple Sclerosis. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 21(11), 655–659.
109. Rotstein, D., & Montalban, X. (2019). Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 15(5), 287–300.
110. Rush, C. A., Atkins, H. L., & Freedman, M. S. (2019). Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(3), a029082.
111. Sawcer, S., Franklin, R. J., & Ban, M. (2014). Multiple sclerosis genetics. *The Lancet. Neurology*, 13(7), 700–709.
112. Schreiner, T. G., & Genes, T. M. (2021). Obesity and Multiple Sclerosis-A Multifaceted Association. *Journal of clinical medicine*, 10(12), 2689.
113. Seccia, R., Gammelli, D., Dominici, F., Romano, S., Landi, A. C., Salvetti, M., Tacchella, A., Zaccaria, A., Crisanti, A., Grassi, F., & Palagi, L. (2020). Considering patient clinical history impacts performance of machine learning models in predicting course of multiple sclerosis. *PloS one*, 15(3), e0230219.
114. Sedighi, S., Gholizadeh, O., Yasamineh, S., Akbarzadeh, S., Amini, P., Favakehi, P., Afkhami, H., Firouzi-Amandi, A., Pahlevan, D., Eslami, M., Yousefi, B., Poortahmasebi, V., & Dadashpour, M. (2022). Comprehensive Investigations Relationship Between Viral Infections and Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Current microbiology*, 80(1), 15.
115. Seixas, D., Foley, P., Palace, J., Lima, D., Ramos, I., & Tracey, I. (2014). Pain in multiple sclerosis: a systematic review of neuroimaging studies. *NeuroImage. Clinical*, 5, 322–331.

116. Simpson, S., Jr, Wang, W., Otahal, P., Blizzard, L., van der Mei, I. A. F., & Taylor, B. V. (2019). Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(11), 1193–1200.
117. Siva, A. (2018). Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurologic clinics*, 36(1), 69–117.
118. Smith, KJ., McDonald, WI. (1999). The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 354:1649-1673.
119. Snowden J. A. (2016). Rebooting autoimmunity with autologous HSCT. *Blood*, 127(1), 8–10.
120. Sormani, M. P., Muraro, P. A., Schiavetti, I., Signori, A., Laroni, A., Saccardi, R., & Mancardi, G. L. (2017). Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*, 88(22), 2115–2122.
121. Stankiewicz, J. M., Kolb, H., Karni, A., & Weiner, H. L. (2013). Role of immunosuppressive therapy for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 10(1), 77–88.
122. Steinman, L. (2014). Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.*, 32:257-281.
123. Straus Farber, R., Harel, A., & Lublin, F. (2016). Novel Agents for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Annual review of medicine*, 67, 309–321.
124. Tarameshlu, M., Ghelichi, L., Azimi, A. R., Ansari, N. N., & Khatoonabadi, A. R. (2019). The effect of traditional dysphagia therapy on the swallowing function in patients with Multiple Sclerosis: A pilot double-blinded randomized controlled trial. *Journal of bodywork and movement therapies*, 23(1), 171–176.
125. Tauil, C. B., VON Glehn, F., Nonato-Rodrigues, R., Gomes, J. R. A. A., Brandão, C. O., Santos, L. M. B. D., & Santos-Neto, L. L. D. (2019). From Charcot's descriptions to the current understanding of neuropsychiatric symptoms in multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 77(7), 521–524.
126. Tesini, B. L., Epstein, L. G., & Caserta, M. T. (2014). Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Current opinion in virology*, 9, 91–96.

127. The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). (2020). *Atlas of MS, 3rd Edition: Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings*.
128. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173.
129. Tramacere, I., Del Giovane, C., Salanti, G., D'Amico, R., & Filippini, G. (2015). Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(9), CD011381.
130. Trapp, B. D., & Stys, P. K. (2009). Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 8(3), 280–291.
131. Tullman M. J. (2013). Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *The American journal of managed care*, 19(2 Suppl), S15–S20.
132. Van Le, H., Le Truong, C. T., Kamauu, A. W. C., Holmén, J., Fillmore, C., Kobayashi, M. G., Martin, C., Sabidó, M., & Wong, S. L. (2019). Identifying Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Using Algorithms Applied to US Integrated Delivery Network Healthcare Data. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 22(1), 77–84.
133. Vijayasingham, L., & Mairami, F. F. (2018). Employment of patients with multiple sclerosis: the influence of psychosocial-structural coping and context. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 8, 15–24.
134. Wallin, M. T., Culpepper, W. J., Campbell, J. D., Nelson, L. M., Langer-Gould, A., Marrie, R. A., Cutter, G. R., Kaye, W. E., Wagner, L., Tremlett, H., Buka, S. L., Dilokthornsakul, P., Topol, B., Chen, L. H., LaRocca, N. G., & US Multiple Sclerosis Prevalence Workgroup (2019). The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*, 92(10), e1029–e1040.

135. Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(14), 1816–1821.
136. Waubant, E., Lucas, R., Mowry, E., Graves, J., Olsson, T., Alfredsson, L., & Langer-Gould, A. (2019). Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(9), 1905–1922.
137. Wiendl, H., Gold, R., Berger, T., Derfuss, T., Linker, R., Mäurer, M., Aktas, O., Baum, K., Berghoff, M., Bittner, S., Chan, A., Czaplinski, A., Deisenhammer, F., Di Pauli, F., Du Pasquier, R., Enzinger, C., Fertl, E., Gass, A., Gehring, K., Gobbi, C., ... 'Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group' (MSTCG) (2021). Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Therapeutic advances in neurological disorders*, 14, 17562864211039648.
138. Xie, C., Liu, Y. Q., Guan, Y. T., & Zhang, G. X. (2016). Induced Stem Cells as a Novel Multiple Sclerosis Therapy. *Current stem cell research & therapy*, 11(4), 313–320.
139. Young, I. R., Hall, A. S., Pallis, C. A., Legg, N. J., Bydder, G. M., & Steiner, R. E. (1981). Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 2(8255), 1063–1066.
140. Zalc B. (2018). One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain: a journal of neurology*, 141(12), 3482–3488.
141. Zivadinov, R., Treu, C. N., Weinstock-Guttman, B., Turner, C., Bergsland, N., O'Connor, K., Dwyer, M. G., Carl, E., Ramasamy, D. P., Qu, J., & Ramanathan, M. (2013). Interdependence and contributions of sun exposure and vitamin D to MRI measures in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(10), 1075–1081.

Περιεχόμενα εικόνων

Εικόνα 1	8
Εικόνα 2	18
Εικόνα 3	28

Περιεχόμενα πινάκων

Πίνακας 1	17
Πίνακας 2	32
Πίνακας 3	34
Πίνακας 4	36