



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής  
Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Φυσικοθεραπείας

## **ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Τίτλος: Συσχέτιση κυστο-ουρηθρικών διαταραχών και σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Μελέτη παρατήρησης**

**Όνοματεπώνυμο Φοιτήτριας: Αστρακά Αικατερίνη Μαρία**

**Όνοματεπώνυμο Φοιτήτριας: Πανταζή Ευαγγελία Κωνσταντίνα**

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια : Μπακαλίδου Δάφνη**

**Συνεπιβλέψη: Γιαννόπαπας Βασίλειος, Υποψ. Διδάκτωρ τμ.  
Φυσικοθεραπείας Πα.Δ.Α**

**Αθήνα 2024**



University of West Attica  
Faculty of Health and Care Sciences  
Department of Physiotherapy

## **DISSERTATION**

**Title: Correlation between vesico-urethral disorders and sexual dysfunction in patients with MS. An observational study**

**Student's Name: Astraka Aikaterini Maria**

**Student's Name: Pantazi Evangelia Konstantina**

**Supervisor's Name: Mpakalidou Dafni**

**Co-Supervisor's Name: Giannopapas Vasileios, PhD candidate, Dept. of Physical therapy, Uniwa**

**Athens 2024**

## **Ευχαριστίες**

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την καθηγήτριά μας, κυρία Δάφνη Μπακαλίδου και τον υποψήφιο διδάκτορα κύριο Βασίλη Γιαννόπαπα για την πολύτιμη καθοδήγησή τους και το χρόνο που διέθεσαν για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μας εργασίας. Επιπλέον, θέλουμε να ευχαριστήσουμε θερμά τους κυρίους Δημήτρη Στασινόπουλο και Γεώργιο Γεωργούδη για την στήριξη και βοήθειά τους.

Τέλος, οφείλουμε να αφιερώσουμε την πτυχιακή μας εργασία στις οικογένειές μας που μας συμπαρυστάθηκαν όλα τα χρόνια της φοίτησής μας.



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ**  
**ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**Τίτλος εργασίας: Συσχέτιση κυστο-ουρηθρικών διαταραχών και σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Μελέτη παρατήρησης**

**Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή**

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

| <b>Α/α</b> | <b>ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ</b>       | <b>ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ</b>                  | <b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b> |
|------------|----------------------------|--|-------------------------|
|            | ΜΠΑΚΑΛΙΔΟΥ ΔΑΦΝΗ           | ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ/<br>ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ<br>ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ |                         |
|            | ΓΕΩΡΓΟΥΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ        | ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΕΛΟΣ                          |                         |
|            | ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΣ<br>ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ | ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ<br>ΜΕΛΟΣ                   |                         |

#### Περίληψη:

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί μια χρόνια, νευρολογική, αυτοάνοση πάθηση. Είναι νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και έχει διττή φύση καθώς ορίζεται ως φλεγμονώδης αλλά και απομυελινωτική νόσος. Σκοπός της μελέτης ήταν η εξέταση της συσχέτισης μεταξύ της βαρύτητας των κυστο-ουρηθρικών συμπτωμάτων και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Η παρούσα μελέτη παρατήρησης πραγματοποιήθηκε μετά από έγκριση της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αττικών). Παρατηρήθηκε ισχυρή θετική γραμμική συσχέτιση ( $r=0.71$ ,  $p<0.001$ ) η οποία μπορεί να αποδοθεί στην κοινή νευροανατομική βάση των δύο συμπτωμάτων και στην αλληλεπίδραση μεταξύ συμπτωμάτων και κοινωνικο-πολιτισμικών και ψυχολογικών παραγόντων.

#### «Λέξεις-κλειδιά»

Πολλαπλή σκλήρυνση, κυστο-ουρηθρικές διαταραχές, σεξουαλική δυσλειτουργία

#### Abstract:

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, neurological, autoimmune condition. It is a disease of the central nervous system (CNS) and it has a dual nature as it is defined as both an inflammatory and demyelinating disease. The aim of this study was to examine the association between the severity of vesico-urethral symptoms and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. This observational study was conducted after approval by the ethics committee of Attikon University General Hospital. A strong positive linear correlation ( $r=0.71$ ,  $p<0.001$ ) was observed which can be attributed to the common neuroanatomical basis of the two symptoms and the interaction between symptoms and co-cultural and psychological factors.

#### «Keywords»

Multiple sclerosis, vesico-urethral disorders, sexual dysfunction

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

|   |    |
|---|----|
| 1.1 Ορισμός.....                                    | 1  |
| 1.2 Φαινότυποι της πολλαπλής σκλήρυνσης.....        | 2  |
| 1.3 Επιδημιολογία.....                              | 3  |
| 1.4 Αιτιολογία.....                                 | 4  |
| 1.4.1 Παθολογικά ευρήματα.....                      | 5  |
| 1.5 Παράγοντες κινδύνου.....                        | 6  |
| 1.5.1 Γενετικοί παράγοντες.....                     | 6  |
| 1.5.2 Μόλυνση από τον ιό Epstein-Barr.....          | 7  |
| 1.5.3 Κάπνισμα.....                                 | 7  |
| 1.5.4 Βιταμίνη D.....                               | 7  |
| 1.5.5 Εφηβική παχυσαρκία.....                       | 8  |
| 1.6 Συμπτωματολογία Πολλαπλής Σκλήρυνσης.....       | 8  |
| 1.6.1 Κινητικά Συμπτώματα.....                      | 8  |
| 1.6.2 Κόπωση.....                                   | 9  |
| 1.6.3 Αισθητικά Συμπτώματα.....                     | 9  |
| 1.6.4 Γνωστική Έκπτωση.....                         | 10 |
| 1.6.5 Οπτικά Συμπτώματα.....                        | 11 |
| 1.6.6 Ουρογεννητικά Συμπτώματα.....                 | 11 |
| 1.6.7 Εντερικά Συμπτώματα.....                      | 12 |
| 1.7 Συννοσηρότητες στην Πολλαπλή Σκλήρυνση.....     | 12 |
| 1.7.1 Ορισμός - Γενικές Πληροφορίες.....            | 12 |
| 1.7.2 Παράγοντες Κινδύνου.....                      | 13 |
| 1.7.3 Καρδιαγγειακή / Μεταβολική Συννοσηρότητα..... | 13 |
| 1.7.4 Αυτοάνοση Συννοσηρότητα.....                  | 14 |
| 1.7.5 Ψυχιατρική Συννοσηρότητα.....                 | 15 |
| 1.7.6 Άλλες συννοσηρότητες.....                     | 16 |
| 1.8 Διάγνωση της ΠΣ.....                            | 17 |
| 1.8.1 Διαγνωστικά Κριτήρια.....                     | 17 |
| 1.8.2 Μέσα Εξέτασης.....                            | 17 |
| 1.8.3 Αναθεωρημένα Κριτήρια McDonald.....           | 18 |
| 1.9 Αντιμετώπιση.....                               | 20 |
| 1.9.1 Αντιμετώπιση οξείας υποτροπής.....            | 20 |

|   |    |
|---|----|
| 1.9.2 Θεραπείες τροποποίησης της νόσου..... | 20 |
| 1.9.3 Συμπτωματικές θεραπείες.....          | 21 |

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

|   |    |
|---|----|
| 2.1 Νευροανατομία ουροποιητικού συστήματος.....                               | 21 |
| 2.1.1 Ανατομία ουροποιητικού συστήματος.....                                  | 21 |
| 2.1.2 Νευροφυσιολογία της ούρησης.....  | 25 |
| 2.1.3 Νευροφυσιολογία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος.....             | 26 |
| 2.2 Νευροανατομία αναπαραγωγικού συστήματος.....                              | 27 |
| 2.2.1 Ανατομία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος.....                        | 27 |
| 2.2.2 Ανατομία γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος.....                      | 28 |
| 2.3 Ανθρώπινη Σεξουαλική Συμπεριφορά / Κύκλος Σεξουαλικής Απόκρισης.....      | 29 |
| 2.3.1 Φυσιολογία και Νευροφυσιολογία της Γεννητικής Διέγερσης.....            | 30 |
| 2.3.2 Γεννητική Διέγερση Ανδρών.....  | 33 |
| 2.3.3 Γεννητική Διέγερση Γυναικών.....  | 34 |
| 2.4 Νευρογενής κύστη.....   | 35 |
| 2.4.1 Επιπτώσεις.....   | 36 |
| 2.4.2 Αξιολόγηση Νευρογενούς Κύστης.....                                      | 37 |
| 2.5 Σεξουαλική δυσλειτουργία.....   | 38 |
| 2.5.1 Πρωτογενής σεξουαλική δυσλειτουργία.....                                | 38 |
| 2.5.2 Δευτερογενής σεξουαλική δυσλειτουργία.....                              | 39 |
| 2.5.3 Τριτογενής σεξουαλική δυσλειτουργία.....                                | 39 |
| 2.5.4 Μέθοδοι αξιολόγησης σεξουαλικής δυσλειτουργίας.....                     | 40 |
| 2.6 Συσχέτιση κυστο-ουρηθρικών διαταραχών και σεξουαλικής δυσλειτουργίας..... | 41 |
| 2.6.1 Νευρολογική Βάση.....   | 41 |
| 2.6.2 Κόπωση και Κινητικοί Περιορισμοί.....                                   | 42 |
| 2.6.3 Ψυχολογικές επιπτώσεις.....   | 42 |

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 3.1 Μέθοδος.....                | 43 |
| 3.1.1 Εργαλεία Αξιολόγησης..... | 43 |
| 3.1.2 Δείγμα.....               | 44 |

|   |    |
|---|----|
| 3.1.3 Κριτήρια Ένταξης – Αποκλεισμού..... | 44 |
| 3.1.4 Διαδικασία.....                     | 45 |
| 3.2 Στατιστική Ανάλυση.....               | 45 |
| 3.3 Τιμή δείκτη Pearson’s r.....          | 45 |
| 3.4 Αποτελέσματα.....                     | 46 |

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

|   |        |
|---|--------|
| 4.1 Συζήτηση.....   | 47     |
| 4.2 Συμβολή της φυσικοθεραπείας στην διαχείριση κυστο-ουρηθρικών διαταραχών και σεξουαλικής δυσλειτουργίας..... | 48     |
| 4.3 Περιορισμοί.....  | 48     |
| 4.4 Αντιμετώπιση.....   | 48     |
| 4.4.1 Εκπαίδευση μυών πυελικού εδάφους.....   | 48     |
| 4.4.2 Φαρμακευτική Αγωγή.....   | 49     |
| 4.4.3 Μετατροπές - Χρήση Τεχνολογίας.....   | 49     |
| 4.4.4 Ενημέρωση και εκπαίδευση ασθενούς και του στενού του περιβάλλοντος.....                                   | 50     |
| <br>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ.....   | <br>51 |



| <b>Πίνακες</b>   |  |           |
|------------------|--|-----------|
| <b>Πίνακας 1</b> | Αναθεωρημένα Κριτήρια McDonald (2017)(Alan J. Thompson et al., 2017) | Σελίδα 19 |
| <b>Πίνακας 2</b> | Τιμή δείκτη Pearson's r  | Σελίδα 45 |
| <b>Πίνακας 3</b> | Αποτελέσματα   | Σελίδα 46 |

| <b>Εικόνες</b> |  |           |
|----------------|--|-----------|
| Εικόνα 1       | Ανατομία της ουροδόχου κύστης (De Groat and Yoshimura, 2015)                   | Σελίδα 22 |
| Εικόνα 2       | Ο κύκλος της σεξουαλικής ευχαρίστησης (J.R. Georgiadis, M.L. Kringelbach 2012) | Σελίδα 29 |

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Πολλαπλή Σκλήρυνση

### 1.1 Ορισμός

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί μια χρόνια, νευρολογική, αυτοάνοση πάθηση. Είναι νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και έχει διττή φύση καθώς ορίζεται ως φλεγμονώδης αλλά και απομυελινωτική νόσος.

Η αιτιολογία εμφάνισής της θεωρείται πολυπαραγοντική. Η εκδήλωσή της οφείλεται σε λανθασμένη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο επιτίθεται κυρίως στους άξονες των νευρώνων προκαλώντας οξεία φλεγμονή σε αυτούς, καταστρέφοντας έτσι το έλυτρο της μυελίνης που τους περιβάλλει.(Nazem Ghasemi *et al.*, 2017) Η μυελίνη ευοδώνει την νευραξονική μεταφορά, η οποία βοηθά στη μετακίνηση ουσιών από το κυτταρικό σώμα στη νευρική απόληξη, αλλά και την αγωγή του ερεθίσματος. Καλύπτει επίσης θρεπτικά τον νευράξονα εκκρίνοντας τύπους αυξητικού παράγοντα.(Nichols-Larsen, 2017, p. 41)

Επιτίθεται επιπλέον στα νευρογλοιακά κύτταρα στοχεύοντας σε μεγάλο βαθμό τα ολιγοδενδροκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά ευθύνονται για τον σχηματισμό του ελύτρου της μυελίνης των νευρώνων. Έχουν υψηλές μεταβολικές ανάγκες, γεγονός που δύνανται να οδηγήσει στην παραγωγή ανεπιθύμητων τοξικών προϊόντων. Αδυνατούν όμως να την αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά καθώς έχουν μειωμένο αριθμό αντιοξειδωτικών παραγόντων. Ως αποτέλεσμα καθίστανται ευάλωτα σε διαταραχές της ομοιόστασης και οδηγούνται σε κυτταρικό θάνατο, φαινόμενο το οποίο παρατηρείται και στην πολλαπλή σκλήρυνση.(Nichols-Larsen, 2017, pp. 40, 41)

Πέραν των ολιγοδενδροκυττάρων, επηρεάζονται ακόμη τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοιακά κύτταρα. Τα αστροκύτταρα είναι υπεύθυνα για τον έλεγχο των πιθανών μεταβολών της αγγείωσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ρόλος τους είναι η διαρρύθμιση της αιματικής ροής τόσο στον εγκέφαλο όσο και στον ωτιαίο μυελό προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες των περιοχών που παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα. Επιπλέον εξασφαλίζουν τη σταθερή ποσότητα μεταβολικών στοιχείων και νευροδιαβιβαστών.(Nichols-Larsen, 2017, pp. 37, 38) Τα μικρογλοιακά κύτταρα προέρχονται από το ανοσοποιητικό σύστημα και εντοπίζονται επίσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προστατεύοντάς το σε περιπτώσεις λοίμωξης, νόσου ή τραύματος.(Nichols-Larsen, 2017, p. 39)

Η εμφάνιση των συμπτωμάτων προκύπτει μετά το πέρας μιας κλινικής υποτροπής, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες, χωρίς ταυτόχρονη ύπαρξη άλλης νόσου.(M Haki *et al.*, 2024) Η υποτροπή οφείλεται στις αναπτυσσόμενες, εντός εικοσιτετράωρου, εστίες απομυελίνωσης. Στη συνέχεια, ακολουθούν συνήθως 30 ημέρες κατά τις οποίες η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή ή σημειώνει βελτίωση.(Anisha Doshi *et al.*, ///)

Η απομυελίνωση οδηγεί, μέσα σε ένα διάστημα μερικών εβδομάδων, στην ανάπτυξη ουλώδους ιστού ο οποίος αποτελείται από νευρογλοιακά κύτταρα τα οποία συσσωρεύονται γύρω από την περιοχή του εγκεφάλου που υπέστη αλλοίωση, μέσω μιας διαδικασίας η οποία ονομάζεται γλοιώση. Ο ουλώδης ιστός περιέχει και τα κύτταρα της φλεγμονής (μακροφάγα, μικρογλοία) και τα παράγωγά τους αλλά και αποκομμένους ή απομυελινωμένους άξονες. Με τον τρόπο αυτό

σηματίζονται οι σκληρωτικές πλάκες, η ύπαρξη των οποίων οδήγησε στην ονομασία της νόσου.(Nazem Ghasemi *et al.*, 2017; Anisha Doshi *et al.*, //)

Η ύπαρξη των αλλοιώσεων αυτών επηρεάζει την ορθή και αποτελεσματική μεταφορά των ερεθισμάτων στο κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλώντας νευρωνική δυσλειτουργία. Η ποικιλία των περιοχών που μπορεί να επηρεαστούν οδηγεί και στην εμφάνιση πληθώρας διαφορετικών συμπτωμάτων ανά τα άτομα που πάσχουν από την παρούσα νόσο καθώς επηρεάζονται διαφορετικά συστήματα. Τα πιο συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν τις αισθητικοκινητικές δυσλειτουργίες, την κόπωση, τα οπτικά προβλήματα, τα ζητήματα ελέγχου της ουροδόχου κύστης, τη σεξουαλική δυσλειτουργία, τα γνωστικά ελλείμματα και τις συναισθηματικές διαταραχές.

Μέχρι στιγμής, η συμβατική θεραπεία βοηθά στην αντιμετώπιση της φλεγμονής και τον περιορισμό των λοιπών συμπτωμάτων. Στόχος της είναι η ελάττωση των υποτροπών και ο έλεγχος των αρνητικών αποτελεσμάτων τους. Η καταστροφή των ιστών μακροπρόθεσμα ωστόσο, δεν εμποδίζεται.(Anisha Doshi *et al.*, //) Η ασθένεια μπορεί να οδηγήσει σε βαριά σωματική ή/και νοητική αναπηρία.

## 1.2 Φαινότυποι της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Παρόλο που η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί μια απρόβλεπτη ασθένεια, με ποικιλομορφία τόσο στα συμπτώματα από άτομο σε άτομο όσο και στην εξέλιξη της πορείας της σε ένα μεμονωμένο περιστατικό, έχουν διακριθεί τέσσερις κατηγορίες οι οποίες καλύπτουν σε ένα μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων την εκτιμώμενη εκτύλιξή της. Αναλυτικότερα:

- Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΥΔΠΣ)

Γενικότερα η ασθένεια εμφανίζεται μέσω ενός μεμονωμένου κλινικού περιστατικού στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (80%).

Το κλινικά μεμονωμένο εμφανίζεται με νευρολογικές ενοχλήσεις οι οποίες οφείλονται στις εστίες απομυελίνωσης στο ΚΝΣ. Αποτελείται από μία φάση κατά την οποία τα συμπτώματα σταδιακά γίνονται πιο έντονα μέσα σε ημέρες ή και εβδομάδες, φτάνοντας στην κορύφωσή τους, η οποία τυπικά διαρκεί 24 ώρες.(Brett S Travers, Benjamin K-T Tsang, and Joshua L Barton, 2022; Jiwon Oh and Jiwon Oh, 2022) Αφορά πλήξη μιας ή παραπάνω περιοχής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το μεμονωμένο περιστατικό μπορεί να μετατραπεί σε υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση.(Anisha Doshi *et al.*, //) Οι ασθενείς κλινικά μεμονωμένου περιστατικού που λαμβάνουν θεραπεία τροποποίησης της νόσου, αντιμετωπίζονται ως ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση.(Montalban *et al.*, 2018)

Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν εστιακό υποσκληνίδιο σύνδρομο, στελεχιαίο ή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, μερική μυελίτιδα ή μονόφθαλμη οπτική νευρίτιδα. (Brett S Travers, Benjamin K-T Tsang, and Joshua L Barton, 2022; Jiwon Oh and Jiwon Oh, 2022)

Η ΥΔΠΣ αποτελεί την πιο συχνή κατηγορία της πολλαπλής σκλήρυνσης, κατά 87%. Χαρακτηρίζεται από επεισόδια οξείων φλεγμονωδών επιθέσεων στη μυελίνη και τους νευράξονες, τα οποία ακολουθούνται από διαστήματα ύφεσης. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή προκαλούν αλλοιώσεις σε διαφορετικές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, οδηγώντας στην εμφάνιση συμπτωμάτων όπως: οπτικές δυσλειτουργίες, σπαστικότητα, παραισθησία με αίσθημα τσιμπήματος ή αιμωδίες, εντερικά και

κυστο-ουρηθρικά προβλήματα, κόπωση και νοητικές διαταραχές.(Nazem Ghasemi *et al.*, 2017)  
Κατά τις περιόδους ύφεσης υπάρχει συνήθως ικανοποιητική ανάρρωση. Με το πέρασμα του χρόνου αποκτάται αναπηρία και το επίπεδο ανάκαμψης μεταξύ των υποτροπών μειώνεται.(Anisha Doshi *et al.*, //) Ο συγκεκριμένος τύπος έχει την καλύτερη απόκριση σε ανοσορρυθμιστικά φάρμακα τα οποία μειώνουν τον ρυθμό εξέλιξης της νόσου.(Andreas Bitsch *et al.*, 2002)

- Δευτεροπαθής Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΔΠΠΣ)

Το 65% των ασθενών με ΥΔΠΣ εμφανίζουν τη δευτεροπαθή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση, μια κατηγορία που θεωρείται ως η δεύτερη φάση της νόσου. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη μυϊκή αδυναμία, κόπωση, δυσκαμψία, εντερικά και ουρολογικά ζητήματα, νοητικές και ψυχολογικές διαταραχές ή νοητική αναπηρία.(Nazem Ghasemi *et al.*, 2017)

Η εξέλιξη από την ΥΔΠΣ σε ΔΠΠΣ πραγματοποιείται μετά το διάστημα των 5 ετών για το 12% των ασθενών, έπειτα από 10 έτη για το 40% και μετά από 25 έτη για το 66%. Η δεύτερη κατηγορία παρουσιάζει μειωμένη απόκριση στα ανοσορρυθμιστικά.(Andreas Bitsch *et al.*, 2002)

Παρατηρείται επίσης αυξημένη βλάβη στους νευράξονες και παραπάνω ατροφία στην φαιά και τη λευκή ουσία λόγω νευροεκφυλιστικής παθογένεσης, ενώ οι περιπτώσεις φλεγμονής είναι μειωμένες.(Anisha Doshi *et al.*, //)

- Πρωτοπαθής Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση - ΠΠΠΣ

Συναντάται στο 10-15% των περιπτώσεων ασθένειας επηρεάζοντας σημαντικά περισσότερο τον νωτιαίο μυελό συγκριτικά με τις περιοχές του εγκεφάλου. Η κατηγορία αυτή έχει αντίκτυπο κυρίως στη βάδιση και την ισορροπία του ασθενούς ενώ εμφανίζονται και συμπτώματα αδυναμίας ή και ακαμψίας.(Nazem Ghasemi *et al.*, 2017) Πολλοί οδηγούνται προοδευτικά στην εμφάνιση σπαστικής παραπάρεσης.(Anisha Doshi *et al.*, //)

Η μέση ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων είναι κατά μέσο όρο τα 40 έτη και η αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι ίση. Πιθανώς η παθολογία της κατηγορίας αυτής να συνάδει με την κατηγορία της δευτεροπαθούς προϊούσας πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΠΠΣ).(Anisha Doshi *et al.*, //)

Στο 10-20% των περιπτώσεων δεν σημειώνονται υποτροπές χωρίς όμως ύπαρξη αξιοσημείωτων βελτιώσεων κατά το χρονικό διάστημα της εξέλιξης της νόσου.(Andreas Bitsch *et al.*, 2002)

- Προϊούσα Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΥΠΣ)

Είναι η πιο σπάνια κατηγορία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συναντάται σε περίπου 5% των ασθενών. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει προβλήματα στους οφθαλμούς, όπως πόνο ή διπλωπία, σεξουαλική και κυστο-ουρηθρική δυσλειτουργία, ζάλη και κατάθλιψη.(Nazem Ghasemi *et al.*, 2017)

Ορισμένοι από τους ασθενείς της κατηγορίας έχουν συνεχόμενη πρόοδο της πάθησης εμφανίζοντας μόνο μία ή δύο υποτροπές με μηδαμινή ανάκαμψη των νευρολογικών συμπτωμάτων. Οι επιδεινώσεις λαμβάνουν χώρα ακόμη και μεταξύ των υποτροπών.(Andreas Bitsch *et al.*, 2002) Η πρόοδος της ασθένειας είναι όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει

την επιδείνωση της ασθένειας που συμβαίνει με το πέρας του χρόνου και όχι εξαιτίας της εμφάνισης υποτροπών.(Anisha Doshi *et al.*, ///)

Υπάρχουν ακόμη δύο ακραίες εκδηλώσεις της πολλαπλής σκλήρυνσης.(Andreas Bitsch *et al.*, 2002) Η μία ορίζεται ως καλοήθης κατά την οποία το άτομο, μετά από 10-20 έτη της έναρξης των συμπτωμάτων, παρουσιάζει αμελητέα αναπηρία. Υποστηρίζεται πως το 30% των ασθενών έχει καλοήθη πολλαπλή σκλήρυνση. Ωστόσο, αμφισβητείται η χορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων σε άτομα που έχουν τόσο καλή πρόγνωση.

Από την άλλη πλευρά, έχουμε την κακοήθη πολλαπλή σκλήρυνση η οποία έχει αρνητική πρόγνωση και πολύ οξεία συμπτωματολογία. Οδηγεί σε βαριά αναπηρία ή ακόμη και θάνατο σε χρονικό διάστημα μικρότερο των πέντε ετών με λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων να τη βιώνει.

Η πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται ως ενεργή όταν σημειώνεται περιστατικό υποτροπής με αύξηση των αλλοιώσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οι οποίες ανιχνεύονται μέσω απεικόνισης με τη χρήση μαγνητικού τομογράφου, κατά τη διάρκεια ενός έτους.(Anisha Doshi *et al.*, ///)

### 1.3 Επιδημιολογία

Η πολλαπλή σκλήρυνση επηρεάζει 2,3 εκατομμύρια ανθρώπους σε παγκόσμιο επίπεδο.(M Haki *et al.*, 2024) Γεωγραφικά, συναντάται σε μεγαλύτερο ποσοστό στην Βόρεια Αμερική όπου υπολογίζεται πως υπάρχουν 140 περιπτώσεις εμφάνισης της ασθένειας ανά 100.000 άτομα στον γενικό πληθυσμό ενώ και στην Ευρώπη υπάρχουν κατά μέσο όρο 108 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Σημαντικά μικρότερα είναι τα νούμερα εμφάνισης της νόσου στην υποσαχάρια Αφρική και την ανατολική Ασία με 2,1 και 2,2 αντίστοιχα περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα του πληθυσμού, κατά μέσο όρο.(Anisha Doshi *et al.*, ///)

Η μέση ηλικία εκδήλωσης των συμπτωμάτων και διάγνωσης της πάθησης είναι το διάστημα μεταξύ 20 έως 40 ετών ενώ 2-10% μπορεί να εμφανίζει την ασθένεια μετά την ηλικία των 50 ετών. Λιγότερο από 1% μπορεί να διαγνωστεί με πολλαπλή σκλήρυνση κατά την παιδική ηλικία. Πιο συχνά προσβάλλονται οι γυναίκες σε σχέση με τους άντρες με αναλογία 2,5 προς 1.(Nazem Ghasemi *et al.*, 2017)

Το γεγονός προσβολής του νεότερου πληθυσμού κατά μεγάλο ποσοστό έχει σοβαρό αντίκτυπο τόσο σε κοινωνικό όσο και σε οικονομικό επίπεδο. Οι κύριες αιτίες αφορούν την απώλεια της εργασίας τους, εξαιτίας της ασθένειας, αλλά και της μειωμένης παραγωγικότητάς τους, δημιουργώντας κόστη πολύ πιο αυξημένα συγκριτικά με αυτά που καλούνται να καλύψουν για την αναγκαία ιατρική περίθαλψη.(Anisha Doshi *et al.*, ///)

### 1.4 Αιτιολογία

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια περίπλοκη πάθηση και η ακριβής προέλευσή της παραμένει μυστήριο. Παρόλα αυτά νεότερες μελέτες συμπεραίνουν ότι πηγάζει από την συγχώνευση γενετικής ευαισθησίας και περιβαλλοντικών παραγόντων από την ανάπτυξη έως την νεανική ηλικία (M Haki *et al.*, 2024). Συγκεκριμένοι παράγοντες που κρίνονται ιδιαίτερα επικίνδυνοι αναφορικά με την γενετική προδιάθεση για την πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλαμβάνουν την

έλλειψη βιταμίνης D, τον δείκτη μάζας σώματος, την χρήση καπνικών προϊόντων και την έκθεση στον ιό Epstein-Barr (Lars Alfredsson *et al.*, 2019).

Τα γονίδια υπεύθυνα για σύνθετα χαρακτηριστικά δεν είναι μεταλλάξεις που κωδικοποιούνται από παρεκκλίνοντα γονιδιακά προϊόντα αλλά φυσιολογικοί πολυμορφισμοί. Δρουν ανεξάρτητα και κάθε πολυμορφισμός μπορεί να επιφέρει μια μικρή αντίδραση σε μια μη προσδιορισμένη δομή ή φυσιολογική λειτουργία. Ευαίσθητα γονίδια μπορεί να προσδιορίζονται μέσω συσχέτισης, σύνδεσης ή και των δύο που στοχεύουν είτε σε υποψήφιες περιοχές είτε εφαρμόζονται συστηματικά σε ολόκληρο το γονιδίωμα. Η λίστα υποψηφίων γονιδίων που έχουν ελεγχθεί περιλαμβάνουν πολλά μόρια προσκόλλησης, υποδοχείς του ανοσοποιητικού συστήματος ή βοηθητικά μόρια, κυτοκίνες και τους υποδοχείς ή ανταγωνιστές τους, χημειοκίνες, μόρια που προωθούν την ανάπτυξη και δομικά γονίδια της μυελο-ολιγοδενδροκυτταρικής μονάδας (Alastair Compston *et al.*, no date). Υπάρχουν πολλά διαφορετικά πρότυπα απομυελίνωσης στις ενεργές βλάβες της Σκλήρυνσης κατά πλάκας και ο ακριβής λόγος δεν είναι ακόμη σαφής καθώς δεν υπάρχουν άμεσες ενδείξεις για παθογενετικούς μηχανισμούς. Οι διαφορές θα μπορούσαν να οφείλονται στη διάρκεια της βλάβης, στη σοβαρότητα του επιβλαβούς παράγοντα (ο οποίος μπορεί να επηρεάζει ποικιλοτρόπως τα έλυτρα μυελίνης ή τα ολιγοδενδροκύτταρα), στην παρουσία ή/και τον τύπο προηγούμενων βλαβών στην περιοχή της ενεργού απομυελίνωσης και στη διαφορετική ευαισθησία των ασθενών (Lucchinetti *et al.*, 2000).

#### 1.4.1 Παθολογικά ευρήματα

Η γενετική αρχιτεκτονική της σκλήρυνσης κατά πλάκας υπογραμμίζει τον εξέχοντα ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στην προδιάθεση για τη νόσο (Dendrou, Fugger and Friese, 2015). Η κύρια πυροδότηση του ανοσοποιητικού συστήματος στην σκλήρυνση κατά πλάκας είναι αγνώστου αιτιολογίας. Στην αρχή η φλεγμονώδης αντίδραση πυροδοτείται ενάντια σε αντιγόνα μυελίνης όπως η βασική πρωτεΐνη μυελίνης (MBP), η πρωτεΐνη πρωτεολιπιδίων (PLP), γλυκοπρωτεΐνη ολιγοδενδροκυττάρων και αντι-μυελινο-συνδεδεμένη γλυκοπρωτεΐνη (MAG). Αν και απώλεια μυελίνης παρατηρείται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι αρκετά συχνή στα οπτικά νεύρα, στην περικολιακή λευκή ουσία του εγκεφάλου, στο στέλεχος του εγκεφάλου και στα δεμάτια λευκής ουσίας του νωτιαίου μυελού. Οι αλλοιώσεις της πολλαπλής σκλήρυνσης κατηγοριοποιούνται ιστολογικά ως οξείες, χρόνιες, ενεργές και ανενεργές. Με το πέρασμα του χρόνου η απομυελίνωση προκύπτει από την δράση των μακροφάγων και των μικρογλοιακών κυττάρων. Τα ολιγοδενδροκύτταρα τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της μυελίνης, πολλαπλασιάζονται αλλά καταστρέφονται από την φλεγμονώδη διήθηση και γλοΐωση. Το αποτέλεσμα της απομυελίνωσης είναι η καθυστέρηση της αγωγής των ερεθισμάτων ή ακόμα και η παρεμπόδισή τους, καθώς και η έκτοπη μετάδοση σήματος η οποία οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων. Η επαναμυελίνωση ενεργοποιείται από προγονικά ολιγοδενδροκύτταρα και όχι από τα εναπομείναντα ολιγοδενδροκύτταρα. Η απώλεια του νευρικού άξονα αποτελεί συχνό ιστολογικό εύρημα μετά από χρόνια απομυελίνωση, η οποία πιθανόν να ευθύνεται για τα μη διαλείποντα, χρόνια και προοδευτικά συμπτώματα των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (Jonathan Howard *et al.*, 2016).

Οι νευρικοί άξονες που έχουν υποστεί πλήρη απομυελίνωση μπορούν να εκπολωθούν αυθόρμητα και να εμφανίσουν αυξημένη μηχανική ευαισθησία προκαλώντας δέσμες φωτός κατά την κίνηση των ματιών και το αίσθημα ηλεκτρισμού που επεκτείνεται προς τα κάτω στη

σπονδυλική στήλη και τα άκρα κατά την κάμψη ή/και την κίνηση του αυχένα. Η παραπάνω διαδικασία είναι γνωστή και ως σημείο Lhermitte (Teoli *et al.*, 2024). Αντίθετα οι νευρικοί άξονες οι οποίοι έχουν υποστεί μερική απομυελίνωση δεν έχουν την δυνατότητα να υποστηρίξουν το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνη κατά την αύξηση της θερμοκρασίας και η αγωγιμότητά της αποτυγχάνει οδηγώντας σε προσωρινή, βραχύβια (λιγότερο από 24 ώρες) και στερεότυπη επιδείνωση της νευρολογικής λειτουργίας ως απόκριση στην αύξηση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος, μετά από άσκηση ή έκθεση σε περιβάλλον με αυξημένη θερμοκρασία (φαινόμενο Uhthoff) (Panginikkod *et al.*, 2024). Σε περίπτωση επαφής δύο γειτονικών απομυελινωτικών νευραξόνων υπάρχει έκφραση παροξυσμικών συμπτωμάτων όπως νευραλγία του τριδύμου, αταξία, δυσαρθρία, ή έντονη σπαστικότητα των άκρων διάρκειας ενός ή δύο λεπτών που πυροδοτείται από την επαφή ή την κίνηση. (Alastair Compston *et al.*, no date)

## 1.5 Παράγοντες κινδύνου

Παρόλο που επιδημιολογικές μελέτες έχουν ανακαλύψει πολλούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όπως η έλλειψη βιταμίνης D και ο δείκτης μάζας σώματος, η πλήρης αιτιολογική βάση της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι ελάχιστα κατανοητή (Shuai Yuan *et al.*, 2021). Τελευταία το πεδίο της επιδημιολογίας της πολλαπλής σκλήρυνσης έχει διευρυνθεί δημιουργώντας ισχυρή συσχέτιση με τον ιό Epstein-Barr, το κάπνισμα και τους οργανικούς διαλύτες, την παχυσαρκία κατά την εφηβεία, την έλλειψη έκθεσης στον ήλιο ή τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και οι νυχτερινές βάρδιες ως παράγοντες υψηλού κινδύνου (Tomas Olsson *et al.*, 2017). Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο είναι η εισπνοή καπνού από το στόμα, υψηλή κατανάλωση καφεΐνης και η κατανάλωση αλκοόλ (Lars Alfredsson *et al.*, 2019).

### 1.5.1 Γενετικοί παράγοντες

Εκτός από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι γενετικοί παράγοντες. Τα γονίδια HLA class I και II φαίνεται να έχουν την υψηλότερη συσχέτιση με την σκλήρυνση κατά πλάκας από όλους τους γενετικούς παράγοντες (Tomas Olsson *et al.*, 2017). Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούνται σε μόρια που αντιπροσωπεύουν τα αντιγόνα CD4+ και CD8+ T-λεμφοκύτταρα. Στην Σκλήρυνση φαίνεται να έχει εντυπωσιακή συσχέτιση the class II variant HLA-DRB1\*15:01, ενώ the class I variant HLA-A\*02 σχετίζεται με προστασία από την ασθένεια (Lars Alfredsson *et al.*, 2019). Παρόλο που παλαιότερες μελέτες έδειξαν κίνδυνο υποτροπής για αδέρφια, πιο σύγχρονες μελέτες έχουν υπονομεύσει την σημασία της γενετικής προδιάθεσης και αναδεικνύουν περεταίρω τον ρόλο του τρόπου ζωής και του περιβάλλοντος. Επιπλέον, υπάρχει η διαβάθμιση του γεωγραφικού πλάτους και μελέτες μετανάστευσης δείχνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της Σκλήρυνσης κατά πλάκας εξαρτάται από την ηλικία μετανάστευσης. Όσοι μεταναστεύουν από μια χώρα χαμηλού κινδύνου σε μια χώρα υψηλού κινδύνου πριν από την εφηβεία εμφανίζουν κίνδυνο Σκλήρυνσης κατά πλάκας πιο κοντά σε αυτόν της χώρας υψηλού κινδύνου (Tomas Olsson *et al.*, 2017). Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται αξιοσημείωτη αύξηση της πολλαπλής σκλήρυνσης στις περισσότερες χώρες. Αν και τα γονίδια δεν αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου, ο τρόπος ζωής και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αλλάζουν (Lars Alfredsson *et al.*, 2019)

### 1.5.2 Μόλυνση από τον ιό Epstein-Barr

Πολλοί μολυσματικοί παράγοντες έχουν προταθεί ότι παίζουν ρόλο στη σκλήρυνση κατά πλάκα, αλλά ένας από τους πιο ενδιαφέροντες υποψήφιους ιούς είναι ο Epstein-Barr. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει την υπόθεση ότι η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της σκλήρυνσης κατά πλάκας, αλλά όπως και με πολλούς άλλους παράγοντες που συνδέονται με τη σκλήρυνση κατά πλάκα, είναι δύσκολο να διαπιστωθεί αιτιώδης σχέση μεταξύ του ιού Epstein-Barr και της νόσου (Lars Alfredsson *et al.*, 2019), (Tomas Olsson *et al.*, 2017). Η σκλήρυνση κατά πλάκας έχει πολύπλοκη αιτιολογία, με πολλαπλούς αιτιολογικούς παράγοντες που μπορούν να οριστούν περαιτέρω ως παράγοντες ή εκλυτικοί παράγοντες. Ο ιός Epstein-Barr αποτελεί εκλυτικό παράγοντα (δηλαδή πρέπει να έχει αποκτηθεί πριν από την έναρξη της νόσου)- ωστόσο, ο ρόλος του ως υποτιθέμενου "οδηγού" της εξέλιξης της νόσου είναι ελάχιστα καθορισμένος. Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες με τη χρήση αντικών φαρμάκων, εμβολίων και κυτταρικών προσεγγίσεων που στοχεύουν τον ιό Epstein-Barr σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είναι πιθανό να δια φωτίσουν το ρόλο του ιού Epstein-Barr ως οδηγού της δραστηριότητας της νόσου. Ο κίνδυνος εμφάνισης σκλήρυνση κατά πλάκας αυξάνεται περίπου 32 φορές με τη λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr και περισσότερο με συμπτωματική έως σοβαρή λοιμώδη μονοκυρήνωση και HLA-DR2b. Ο τρόπος με τον οποίο αυτοί οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επιτείνουν τον κίνδυνο στη σκλήρυνση κατά πλάκας δεν είναι πλήρως κατανοητός και παραμένουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί (Soldan *et al.*, 2022)

### 1.5.3 Κάπνισμα

Το κάπνισμα προκαλεί φλεγμονή των πνευμόνων και προωθεί προ-φλεγμονώδεις οδούς. Εάν υπάρχουν αυτο-αντιγονικά κύτταρα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στον πνεύμονα, μπορούν να ενεργοποιηθούν για να επιτεθούν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Tomas Olsson *et al.*, 2017). Το κάπνισμα και ο κίνδυνος Σκλήρυνσης κατά Πλάκας έχουν σχέση δόσης-απόκρισης: το αθροιστικό κάπνισμα συνδέεται με αύξηση του κινδύνου. Τα αυξημένα επίπεδα κοτινίνης στον ορό ή στο πλάσμα ( $\geq 10$  ng/ml), τα οποία αποδίδονται στο κάπνισμα, από ασθενείς πριν αναπτύξουν Σκλήρυνση κατά Πλάκας, συσχετίστηκαν με παρόμοιο πρότυπο αύξησης του κινδύνου. Η παθητική έκθεση στο κάπνισμα έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Σκλήρυνσης κατά Πλάκας, γεγονός που υποδηλώνει ότι ακόμη και ο ελάχιστος ερεθισμός των πνευμόνων είναι σημαντικός. Εάν η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και η πολλαπλή σκλήρυνση οφείλεται σε μη συγκεκριμένο ερεθισμό των πνευμόνων, θα μπορούσε κανείς να εξετάσει ακόμη και παράγοντες όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση ως εκλυτικό παράγοντα νευροφλεγμονής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. (Lars Alfredsson *et al.*, 2019). Οι περισσότερες μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης Σκλήρυνσης κατά Πλάκας και να δυσκολέψει τους φροντιστές στη διαχείριση της πάθησης. Ωστόσο, οι πραγματικοί μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν τη σχέση μεταξύ καπνίσματος και ΣΚΠ παραμένουν άγνωστοι (Borros Arneith and Arneith, 2020)

### 1.5.4 Έλλειψη Βιταμίνης D

Γενικά, ο επιπολασμός της ΣΚΠ παρουσιάζει διαφορές που σχετίζονται με το γεωγραφικό πλάτος. Ειδικότερα, η σκλήρυνση κατά πλάκας έχει ελάχιστο επιπολασμό στον ισημερινό, το οποίο υποδηλώνει τη συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και σκλήρυνσης κατά πλάκας (Weixia Wang, Yijin Li, and Xianwei Meng, 2023). Η μετατροπή της βιταμίνης D στον ενεργό



μεταβολίτη της εξαρτάται από την υπεριώδη ακτινοβολία (UVR), γεγονός που καθιστά πολύ δύσκολο να διακρίνει κανείς την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας από την επίδραση της βιταμίνης D και το αντίστροφο. Τόσο η υπεριώδης ακτινοβολία όσο και η βιταμίνη D έχουν αποδειχθεί ότι αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για την προστασία από τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Ένας υψηλότερος βαθμός έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας. Όσον αφορά τα επίπεδα βιταμίνης D, εξακολουθεί να υπάρχει συσχέτιση των συνηθειών έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ, αν και το εύρημα αυτό θα πρέπει να εξεταστεί με προσοχή επειδή τα επίπεδα βιταμίνης D δεν μετρήθηκαν πριν από την προκλινική φάση. Η φυσιολογική βάση μιας πιθανής προστατευτικής επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας UVR δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή (Tomas Olsson *et al.*, 2017), (Lars Alfredsson *et al.*, 2019).

### 1.5.5 Εφηβική παχυσαρκία

Ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίζεται ως βάρος σε κιλά ανά τετραγωνικό μέτρο. Θεωρείται μέτρο της μάζας των ιστών και έχει βρεθεί ότι έχει αντίκτυπο σε μερικές νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Efthimios Dardiotis *et al.*, 2019). Σε μεγάλο βαθμό, η εφηβική παχυσαρκία έχει συσχετιστεί ως παράγοντας κινδύνου με τη Σκλήρυνση κατά πλάκας ειδικά, στις γυναίκες. Η συσχέτιση είναι ισχυρότερη για δείκτη μάζα σώματος μεγαλύτερο από 27, αν και ο αυξημένος κίνδυνος είναι εμφανής και σε πιο μέτρια επίπεδα δείκτη μάζας σώματος. Η παχυσαρκία εμφανίζει συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης Σκλήρυνσης κατά πλάκας στην παιδική ηλικία (Lars Alfredsson *et al.*, 2019). Επιπλέον, η μεγαλύτερη περίμετρος μέσης και ο λόγος μέσης-ισχίων (παράλληλα με τον υψηλότερο Δείκτη μάζας σώματος), φαίνεται να συμβάλλουν σε χειρότερη πρόγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης και σχετίζονται με μεγαλύτερη ετήσια μεταβολή της EDSS. Υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου αναφέρεται επίσης μεταξύ υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών με σκλήρυνση, καθώς και η αύξηση του βαθμού αναπηρίας, το οποίο υποδηλώνει αλλοιωμένο μεταβολισμό των λιπιδίων. Παρόλα αυτά οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων η παχυσαρκία εμπλέκεται στην παθογένεια της σκλήρυνσης κατά πλάκας δεν είναι καθόλου σαφείς (Tomas Olsson *et al.*, 2017).

## **1.6 Συμπτωματολογία Πολλαπλής Σκλήρυνσης**

Στην πολλαπλή σκλήρυνση οι βλάβες είναι πολυεστιακές εφόσον επηρεάζονται διαφορετικά μέρη του ΚΝΣ. Επομένως υπάρχει ποικιλία συμπτωμάτων που μπορούν να προκύψουν, ανάλογα της περιοχής που έχει πληγεί. (Nazem Ghasemi *et al.*, 2017) Πολλές φορές τα ευρήματα από την μαγνητική τομογραφία δε συμβαδίζουν με την εκδήλωση ορισμένων συμπτωμάτων εφόσον ταυτόχρονα επηρεάζεται από τους μηχανισμούς ανάκαμψης και την νευροπλαστικότητα στις βλάβες των ιστών. (Tafti, Ehsan and Xixis, 2024) Τα συμπτώματα μπορούν να χωριστούν στις εξής κατηγορίες: κινητικά, αισθητικά, νοητικά - συναισθηματικά, οπτικά, ουρογεννητικά και εντερικά.

### 1.6.1 Κινητικά Συμπτώματα

Σε αυτά περιλαμβάνονται ο τρόμος, η αδυναμία, η σπαστικότητα, η αταξία και η κόπωση. (Younger, 2023; Tafti, Ehsan and Xixis, 2024)

Ο τρόμος οφείλεται σε βλάβες της παρεγκεφαλίδας και των οδών της. Συναντάται σε ποσοστό 25-58% των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση και είναι συνήθως τρόμος στάσης ή τρόμος τελικού σκοπού ή συνδυασμός αυτών. Εμφανίζεται ως επί το πλείστον αμφοτερόπλευρα

επηρεάζοντας περισσότερο τα άνω άκρα σε σχέση με τα κάτω ενώ μπορεί να εκδηλωθεί και στις φωνητικές χορδές, τον λαιμό και την κεφαλή. Το επίπεδο σοβαρότητας του τρόμου των άνω άκρων σχετίζεται με αυξημένη αταξία, δυσμετρία και δυσδιαδοχοκινησία.(Ghosh *et al.*, 2022)

Η μυϊκή αδυναμία επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργικότητα των ασθενών και τη συμμετοχή τους στις καθημερινές δραστηριότητες. Επηρεάζεται περίπου το 89% των ασθενών στην πορεία της νόσου.(Younger, 2023) Αποτελεί παράγοντα μείωσης της σωματικής δραστηριότητας, ενώ επηρεάζει, σε συνδυασμό με την κόπωση, τη σπαστικότητα και τον τρόμο, την ικανότητα της βάρδισης.(Nazem Ghasemi *et al.*, 2017)

Η αταξία επίσης οφείλεται σε απομυελινωτικές εστίες της παρεγκεφαλίδας και σε προβλήματα στις διασυνδέσεις της.(Younger, 2023) Ύπαρξη εστίας στο οπίσθιο μέρος της παρεγκεφαλίδας εκδηλώνεται με ίλιγγο, αταξία και διαταραχές στις κινήσεις των οφθαλμών, ενώ εστίες στη μέση γραμμή της παρεγκεφαλίδας εμφανίζουν αταξία βάρδισης και κορμού, επηρεάζοντας συνήθως και τον λόγο. Εμφανίζεται σε ποσοστό 80%. Στην ασθένεια η αταξία μπορεί να συνδέεται με την παροξυσμική δυσαρθρία (η οποία οφείλεται σε εστίες του μεσεγκεφάλου), τα επεισόδια της οποίας συνοδεύονται από αταξία βάρδισης και ασυνάρτητο λόγο, με διάρκεια δευτερολέπτων, πολλαπλές φορές την ημέρα.(Ghosh *et al.*, 2022)

Η σπαστικότητα περιλαμβάνει την ακαμψία και τις ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, σύμπτωμα που εμφανίζεται σε μεγάλο βαθμό των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. Μπορεί να είναι ήπια με αισθήματα δυσκαμψίας ή σοβαρή με επίπουνους, ακούσιους μυϊκούς σπασμούς, κυρίως των κάτω άκρων. Είναι δυνατό να επηρεάζει και τις αρθρώσεις, ακόμη και να προκαλέσει την εμφάνιση οσφυαλγίας. Επειδή είναι ταχοεξαρτώμενη, απότομες κινήσεις ή εναλλαγές θέσεων δυσχεραίνουν την εκδήλωσή της. Επηρεάζεται επίσης από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η θερμοκρασία και η υγρασία, ή την παρουσία άλλης λοίμωξης.(‘Spasticity and Multiple Sclerosis’, no date)

### 1.6.2 Κόπωση

Η κόπωση είναι ένα εξαιρετικά συχνό σύμπτωμα στην πολλαπλή σκλήρυνση, αυξάνοντας τη θνητότητα και τον βαθμό αναπηρίας στον πληθυσμό των ασθενών της. Εμφανίζεται σε κατά προσέγγιση 90% των ασθενών και για αυτό είναι αναγκαία η αξιολόγησή του.(Giannopoulos *et al.*, 2024a) Η εκδήλωσή της συμβάλλει στην εμφάνιση κινητικών δυσλειτουργιών σε ασθενείς που δεν έχουν άλλες αιτίες να τις εμφανίσουν.(Younger, 2023) Μπορεί να προκύψει ξαφνικά ή έπειτα από νοητική ή σωματική δραστηριότητα, οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας με τις απογευματινές ώρες να είναι συνήθως οι χειρότερες.(Ghosh *et al.*, 2022) Άτομα με αυξημένο βαθμό αναπηρίας και συνεπώς αυξημένους περιορισμούς, εκδηλώνουν σοβαρότερη κόπωση.(Gustavsen *et al.*, 2021)

### 1.6.3 Αισθητικά Συμπτώματα

Σε αυτά περιλαμβάνονται ο πόνος, η παραισθησία, υπερευαισθησία ή υπαισθησία.

Ο χρόνιος πόνος αποτελεί συχνό φαινόμενο στην ασθένεια, με το ποσοστό επιπολασμού να φτάνει το 86%,(Osterberg and Boivie, 2010; Scherder *et al.*, 2018) δυσχεραίνοντάς τη σημαντικά. Επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό τα κάτω άκρα απ’ ότι τα άνω.(Osterberg and Boivie, 2010)

Μπορεί να είναι αλγαισθητικός και νευροπαθητικός. Ο αλγαισθητικός πόνος, προκαλείται με τον ερεθισμό των αλγοϋποδοχέων και πιο συγκεκριμένα στην πολλαπλή σκλήρυνση προκύπτει από δυσλειτουργίες του μυοσκελετικού συστήματος, όπως είναι οι σπασμοί. Ο νευροπαθητικός πόνος εμφανίζεται λόγω των εστιών σε εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό και μπορεί να είναι τόσο κεντρικός όσο και περιφερικός.(Scherder *et al.*, 2018)

Η αλλοδυνία συχνά εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της υπερευαισθησίας, με την εκδήλωση πόνου έπειτα από μη επίπονο ερέθισμα. Σχετίζεται επίσης με τον νευροπαθητικό πόνο.

Οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που εκδηλώνουν πόνο συχνά εμφανίζουν υπαισθησία με μειωμένη παλλαισθησία, κιναισθησία και ικανότητα αντίληψης απτικού ερεθίσματος.(Gallien and Robineau, 1999; Scherder *et al.*, 2018)

Η αύξηση της έντασης των παραπάνω συμπτωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία ελκών σε συνδυασμό με τη σπαστικότητα και τον βαθμό αναπηρίας/παράλυσης.(Gallien and Robineau, 1999)

Στην παραισθησία περιλαμβάνονται συμπτώματα όπως οι αιμωδίες/ το μούδιασμα, η αίσθηση καψίματος και ο κνησμός.(Nazem Ghasemi *et al.*, 2017; Scherder *et al.*, 2018; Ghosh *et al.*, 2022) Η δυσαισθησία, δηλαδή ένα αίσθημα πίεσης γύρω από τον κορμό του ασθενή, επίσης εμφανίζεται.(Scherder *et al.*, 2018)

#### 1.6.4 Γνωστική Έκπτωση

Η γνωστική ανεπάρκεια απαντάται στο 45-70% των ατόμων που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση επηρεάζοντας αρνητικά την προσωπική και κοινωνική ζωή των ασθενών, πλήττοντας την ποιότητα ζωής τους.(Aiora Ostolaza *et al.*, 2021; Virginia Meca-Lallana *et al.*, 2021) Τα νοητικά θέματα που προκύπτουν δεν αποτελούν θέμα συζήτησης στον βαθμό που θα έπρεπε και για τον λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η ενημέρωση του ασθενούς και των ατόμων στο στενό του περιβάλλον για την αντιμετώπισή τους.(Roland Kalb *et al.*, 2018) Συνήθως επηρεάζει ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας στη δευτεροπαθή προϊούσα κατηγορία της πάθησης, χωρίς αυτό να σημαίνει πως δεν επηρεάζονται και οι μικρότερες ηλικίες.(Aiora Ostolaza *et al.*, 2021; Virginia Meca-Lallana *et al.*, 2021)

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η έγκαιρη διάγνωσή της γνωστικής συννοσηρότητας καθώς συχνά προηγείται της εμφάνισης δομικών αλλαγών στην πολλαπλή σκλήρυνση, όντας ικανή να επηρεάσει αρνητικά την πορεία της νόσου. Η ύπαρξη γνωστικής ανεπάρκειας κατά τη διάγνωση ενός ενήλικα με πολλαπλή σκλήρυνση, αποτελεί πτωχό προγνωστικό δείκτη.(Roland Kalb *et al.*, 2018; Virginia Meca-Lallana *et al.*, 2021) Η αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών πραγματοποιείται περιοδικά σε σύγκριση με εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν στο ξεκίνημα της διαγνωστικής διαδικασίας.(Roland Kalb *et al.*, 2018; Virginia Meca-Lallana *et al.*, 2021) Οι δοκιμασίες πρέπει να είναι κατανοητές, ιδιαίτερα για όσους είχαν θετική πρώτη αξιολόγηση.(Roland Kalb *et al.*, 2018) Οι εξετάσεις που χρησιμοποιούνται είναι απλές και χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα με συχνότερη την αξιοποίηση των MSNQ, PASAT και SDMT.(Virginia Meca-Lallana *et al.*, 2021)

Η γνωστική έκπτωση συναντάται σε ασθενείς που παρουσιάζουν εκτεταμένες φλοιικές βλάβες λόγω της απομυελίνωσης στη φαιά ουσία και προοδευτική μεταβολική αξιονοπάθεια η οποία προκαλείται από την απομυελίνωση στη λευκή ουσία.(Aiora Ostolaza *et al.*, 2021) Οι τομείς που πλήττονται κυρίως είναι η ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και η μακροπρόθεσμη

μνήμη ενώ επηρεάζονται και οι εκτελεστικές λειτουργίες, οι οπτικές ικανότητες αντίληψης, η ικανότητα ομιλίας και η συγκράτηση και ταξινόμηση των πληροφοριών.(Roland Kalb *et al.*, 2018; Aiora Ostolaza *et al.*, 2021; Virginia Meca-Lallana *et al.*, 2021) Η μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών αποτελεί κύριο δείκτη στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή της νόσου.(Roland Kalb *et al.*, 2018) Η αντιμετώπισή της μπορεί να πραγματοποιηθεί με φαρμακευτική ή μη θεραπεία.(Aiora Ostolaza *et al.*, 2021)

#### 1.6.5 Οπτικά Συμπτώματα

Οι πιο συχνές οπτικές ενοχλήσεις είναι η οπτική νευρίτιδα, η διπλωπία και ο νυσταγμός.(Nazem Ghasemi *et al.*, 2017; Scherder *et al.*, 2018; Tafti, Ehsan and Xixis, 2024)

Η οπτική νευρίτιδα είναι η φλεγμονή στο οπτικό νεύρο και συνήθως επηρεάζει μόνο τον έναν οφθαλμό. Αποτελεί αρχικό σύμπτωμα της εκδήλωσης της ασθένειας σε πολλές περιπτώσεις και μπορεί να προκαλέσει μονόφθαλμη απώλεια όρασης, θαμβό όρασης, επίπονες οφθαλμικές κινήσεις, απώλεια έγχρωμης όρασης ή και αμυδρή όραση.(Scherder *et al.*, 2018; Roshan Dhanapalaratnam *et al.*, 2021)

Η διπλωπία οφείλεται στην καταστροφή ή φλεγμονή των νεύρων που ελέγχουν την κινητικότητα των οφθαλμών προκαλώντας απώλεια του συντονισμού τους. Αν είναι νέο σύμπτωμα είναι πολύ πιθανό να υποδηλώνει έναρξη υποτροπής. Μπορεί να είναι προσωρινή και να μην χρειαστεί θεραπεία. (Scherder *et al.*, 2018; Roshan Dhanapalaratnam *et al.*, 2021)

Ο νυσταγμός προκύπτει εξαιτίας των εστιών στον μεσεγκέφαλο.(Roshan Dhanapalaratnam *et al.*, 2021) Προκαλεί ακούσια και μη ελεγχόμενη κίνηση των οφθαλμών και η διάρκειά του μπορεί να είναι παροδική ή επιμένουσα.(Scherder *et al.*, 2018)

#### 1.6.6 Ουρογεννητικά Συμπτώματα

Χωρίζονται σε κυστο-ουρηθρικές και σεξουαλικές διαταραχές. Οι κυστο-ουρηθρικές διαταραχές περιλαμβάνουν την συχνουρία ή την επιτακτική ούρηση, τη διστακτικότητα έναρξης της ούρησης, την ακράτεια ούρων, την κατακράτηση των ούρων και την νυκτουρία.(Scherder *et al.*, 2018; Sparaco and Bonavita, 2022; Tafti, Ehsan and Xixis, 2024)

Εμφανίζονται περίπου στο 75% των ασθενών και καθορίζονται σημαντικά από το ποσοστό βλαβών στον νωτιαίο μυελό. Οι δυσλειτουργίες της κύστης μεταβάλλουν αρνητικά και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.(Marianna Vitková *et al.*, 2014) Ο ασθενής επηρεάζεται σε προσωπικό επίπεδο ψυχολογικά και οικονομικά αλλά και σε κοινωνικό και εργασιακό επίπεδο.(Giannoparas *et al.*, 2023) Σχετίζονται επίσης με δυσχέρεια της σωματικής λειτουργικότητας, αυξάνοντας τη διάρκεια της νόσου.(Marianna Vitková *et al.*, 2014)

Στις σεξουαλικές διαταραχές συγκαταλέγονται η ανικανότητα επίτευξης οργασμού, η στυτική δυσλειτουργία, οι διαταραχές της εκσπερμάτισης, η μειωμένη κολπική λίπανση, η μειωμένη στύση της κλειτορίδας, η μειωμένη σεξουαλική επιθυμία και η σπαστικότητα κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής.(Scherder *et al.*, 2018; Sparaco and Bonavita, 2022; Giannoparas *et al.*, 2023). Επηρεάζει το 50-90% του ανδρικού πληθυσμού και αντίστοιχα το 40-80% του γυναικείου.(Sparaco and Bonavita, 2022) Η σεξουαλική δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη ποιότητα ζωής τόσο σε σωματικό όσο και σε ψυχολογικό επίπεδο.(Marianna Vitková *et al.*, 2014) Το επίπεδό της αυξάνεται όταν συνυπάρχει με συναισθηματικές-

ψυχολογικές καταστάσεις όπως η κατάθλιψη, το άγχος και η έλλειψη αυτοπεποίθησης.(Scherder *et al.*, 2018)

### 1.6.7 Εντερικά Συμπτώματα

Σε αυτά περιλαμβάνονται η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η ακράτεια κοπράνων, η διάρροια και η δυσκοιλιότητα.(Marianna Vitková *et al.*, 2014; Nazem Ghasemi *et al.*, 2017; Tafti, Ehsan and Xixis, 2024) Τα συμπτώματα αυτά συχνά δυσχεραίνουν την ήδη υπάρχουσα σπαστικότητα ή δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης.(Scherder *et al.*, 2018) Μειώνουν επίσης σημαντικά την ποιότητα ζωής καθώς αποτελούν εμπόδιο στην εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων του ασθενούς, επηρεάζοντάς τον και σε ψυχολογικό επίπεδο.(Marianna Vitková *et al.*, 2014; Giannopoulos *et al.*, 2023) Παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό σε ποσοστό 40-68%.(Marianna Vitková *et al.*, 2014)

## **1.7 Συννοσηρότητες στην πολλαπλή Σκλήρυνση**

### 1.7.1 Ορισμός - Γενικές Πληροφορίες

Ως συννοσηρότητα ορίζεται ο συνολικός αριθμός των παθήσεων ή διαταραχών που δεν αποτελούν απόρροια της κύριας ασθένειας με την οποία έχει διαγνωστεί ένα άτομο, συνυπάρχοντας με αυτή. Συχνά έχουν κοινή παθοφυσιολογία και χαρακτηρίζονται από χρονιότητα.(Melinda Magyari *et al.*, 2020; Viviana Nociti *et al.*, 2022; Ruth Ann Marrie *et al.*, 2023)

Η εμφάνιση πολυσυστηματικών συννοσηροτήτων είναι αρκετά συχνή στην πολλαπλή σκλήρυνση και ίσως υπεύθυνη για την ετερογένεια μεταξύ των ασθενών της.(Melinda Magyari *et al.*, 2020) Η έγκαιρη διάγνωσή τους είναι άκρως σημαντική για την νόσο καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστερημένη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης, σε αυξημένο βαθμό αναπηρίας (σωματικής και νοητικής), σε αυξημένο αριθμό εστιών και αύξηση του ποσοστού των υποτροπών. Παράλληλα δύνανται να μειώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και την ικανότητά τους για εργασία, να αυξήσουν την ταχύτητα της πορείας της νόσου ή και τη θνητότητα.(Melinda Magyari *et al.*, 2020; Birutė Diržiuviene *et al.*, 2022; Viviana Nociti *et al.*, 2022; Ruth Ann Marrie, 2023; Ruth Ann Marrie *et al.*, 2023) Στο επίπεδο του συστήματος υγείας και της οικονομίας, οι συννοσηρότητες οδηγούν σε αυξημένο αριθμό νοσηλείων, ιατρικών επισκέψεων και αυξημένη χορήγηση φαρμάκων. Τα κόστη αυξάνονται ενώ οι περισσότεροι ασθενείς καταλήγουν να είναι άνεργοι λόγω των αυξημένων περιορισμών της υγείας τους επηρεάζοντας τους και σε κοινωνικό επίπεδο.(Ruth Ann Marrie, 2023; Ruth Ann Marrie *et al.*, 2023)

Η διάγνωσή τους συχνά καθυστερεί ενώ η ύπαρξή τους και η συμπτωματολογία πολλές φορές προηγούνται της εμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης, συχνά δυσχεραίνοντας την πορεία της.(Larissa Hauer *et al.*, 2020; Viviana Nociti *et al.*, 2022) Η σχέση μεταξύ των συνοδών παθήσεων και της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι περίπλοκη καθώς μπορεί να εμφανίζονται εξαιτίας κοινών παραγόντων κινδύνου ή να έχουν μια δευτερογενή συσχέτιση. Παράλληλα η διάκριση έναρξης των συμπτωμάτων της πολλαπλής και της συννοσηρότητας ξεχωριστά, δεν είναι δυνατή. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η περαιτέρω ενασχόληση με την εύρεση αντικειμενικών παραγόντων της εμφάνισής τους.(Melinda Magyari *et al.*, 2020) Για τη

διερεύνηση της συννοσηρότητας τα δεδομένα μπορούν να αποκτηθούν είτε μέσω ιατρικών καταχωρήσεων είτε μέσω αυτοαναφερόμενων δεδομένων με προτίμηση στα τελευταία καθώς είναι λιγότερο δαπανηρά και η απόκτησή τους είναι εύκολη και γρήγορη.(Ruth Ann Marrie *et al.*, 2023)

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση με αποτέλεσμα το ρίσκο για εμφάνιση συννοσηροτήτων σχετικών με την τρίτη ηλικία να αυξάνεται επίσης.(Melinda Magyari *et al.*, 2020; Viviana Nociti *et al.*, 2022) Ορισμένες επιλογές τρόπου ζωής, όπως είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία και τα μειωμένα επίπεδα δραστηριότητας μπορεί να μην είναι άμεσα συννοσηρότητες ωστόσο επηρεάζουν την εμφάνισή τους. Επομένως ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ενθαρρύνονται για την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής.(Melinda Magyari *et al.*, 2020; Biruté Diržiuvienė *et al.*, 2022)

Οι ασθενείς κυρίως εκδηλώνουν καρδιαγγειακή/μεταβολική, αυτοάνοση, γνωστική και ψυχιατρική συννοσηρότητα.

### 1.7.2 Παράγοντες κινδύνου

Στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης συννοσηροτήτων περιλαμβάνονται τα κοινωνικά/δημογραφικά χαρακτηριστικά, γενετικοί παράγοντες, επιλογές τρόπου ζωής, ακόμη και δυσμενείς εμπειρίες στην παιδική ηλικία.(Ruth Ann Marrie, 2023) Οι πιθανότητες εκδήλωσης μιας συννοσηρότητας εξαρτώνται σημαντικά από την ηλικία του ατόμου, καθώς με το πέρασ του χρόνου οι συννοσηρότητες που προκύπτουν λόγω της γήρανσης αλληλεπιδρούν με αυτές που οφείλονται στην πολλαπλή σκλήρυνση, επηρεάζοντας σε μεγάλο βαθμό την εξέλιξή της. (Melinda Magyari *et al.*, 2020; Hsueh-Sheng Chiang *et al.*, 2022; Ruth Ann Marrie, 2023) Με την γήρανση σχετίζονται συννοσηρότητες όπως είναι η υπερλιπιδαιμία, ο διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση και η χρόνια πνευμονική νόσος. Αντίθετα, διαταραχές όπως η κατάθλιψη και το άγχος δεν συσχετίζονται στον ίδιο βαθμό με την μεγαλύτερη ηλικία.(Ruth Ann Marrie, 2023)

Η δυσχερής οικονομική κατάσταση και η διαβίωση σε αστικές περιοχές επίσης μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση των ψυχιατρικών συννοσηροτήτων χωρίς να αποκλείονται οι επιπτώσεις και στη φυσική κατάσταση..(Ruth Ann Marrie, 2023)

Το κάπνισμα και η παχυσαρκία μπορούν να πυροδοτήσουν την εκδήλωση της κατάθλιψης ή του άγχους με έρευνες να αναδεικνύουν πως παιδιά με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος είναι επιρρεπή στην εμφάνιση πολλαπλής σκλήρυνσης μελλοντικά.(Ruijie Zeng *et al.*, 2023; Ruth Ann Marrie, 2023) Η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει την πολλαπλή σκλήρυνση παρατείνοντας την φλεγμονώδη διαδικασία και αυξάνοντας τον βαθμό αναπηρίας του νοσούντος. Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα συμβουλεύονται να ελέγχουν τακτικά την υγεία τους ώστε να υπάρχει έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της πιθανής πολλαπλής σκλήρυνσης.(Ruijie Zeng *et al.*, 2023)

Την εμφάνιση ψυχιατρικών συννοσηροτήτων επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό μια δυσμενής παιδική ηλικία με έμφαση στο βίωμα της συναισθηματικής κακοποίησης.(Ruth Ann Marrie, 2023)

### 1.7.3 Καρδιαγγειακή/Μεταβολική Συννοσηρότητα

Καρδιαγγειακές συννοσηρότητες όπως οι αυξομειώσεις στις τιμές της πίεσης, με την υπέρταση να είναι επικρατέστερη, και ανωμαλίες στον σφυγμό, τον καρδιακό ρυθμό και την αριστερή

κολπική συστολική λειτουργία, είναι συχνότερες σε πάσχοντες με πολλαπλή σκλήρυνση σε σύγκριση με άτομα του γενικού πληθυσμού.(Melinda Magyari *et al.*, 2020; Viviana Nociti *et al.*, 2022) Στις μεταβολικές συννοσηρότητες περιλαμβάνονται ο διαβήτης τύπου 2 και η υπερλιπιδαιμία με υψηλά επίπεδα LDL και ολικής χοληστερόλης.(Natalie C Edwards *et al.*, 2018; Melinda Magyari *et al.*, 2020; Aiora Ostolaza *et al.*, 2021)

Η υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία αποτελούν τις συχνότερες συννοσηρότητες σε πληθυσμούς με πολλαπλή σκλήρυνση, επηρεάζοντας περισσότερο από το 25%. Το ποσοστό αυτό παλαιότερα αυξανόταν αλλά πιθανώς λόγω της καλύτερης ιατρικής διαχείρισής τους πλέον είναι σταθερότερο.(Natalie C Edwards *et al.*, 2018)

Η σχέση μεταξύ της πολλαπλής σκλήρυνσης και της καρδιαγγειακής συννοσηρότητας δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ωστόσο μπορεί να επηρεάσει τον βαθμό αναπηρίας, καθώς και το πόσο γρήγορα αυτή εξελίσσεται, αν συνδυάζεται με χαμηλή φυσική δραστηριότητα, αυξημένο σωματικό βάρος και ως επί το πλείστον καθιστικό τρόπο ζωής.(Natalie C Edwards *et al.*, 2018; Larissa Hauer *et al.*, 2020; Aiora Ostolaza *et al.*, 2021) Για τον λόγο αυτό οι ασθενείς συμβουλεύονται για την τήρηση ενός προγράμματος που θα εξασφαλίζει την καλή φυσική τους υγεία. Τα υψηλά επίπεδα της LDL και ολικής χοληστερόλης έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση μεγαλύτερων βλαβών σε μαγνητική τομογραφία και αυξημένο ρυθμό υποτροπών ενώ η υπέρταση με δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο.(Larissa Hauer *et al.*, 2020; Aiora Ostolaza *et al.*, 2021; Ruth Ann Marrie, 2023) Δύο ή παραπάνω αγγειακές συννοσηρότητες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ταχύτητα επεξεργασίας δεδομένων. Γενικότερα οι καρδιαγγειακές/μεταβολικές συννοσηρότητες μπορεί να επηρεάσουν και την εμφάνιση κατάθλιψης ή νοητικής δυσχέρειας αλλά και να ελαττώσουν την ποιότητα ζωής.(Ruth Ann Marrie, 2023)

#### 1.7.4 Αυτοάνοση Συννοσηρότητα

Αυτοάνοσες ασθένειες εμφανίζονται συχνά στον πληθυσμό των ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση με τις πιο συνήθεις να είναι η ψωρίαση, η θυρεοειδίτιδα ή νόσος Χασιμότο, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Αυξημένο ρίσκο υπάρχει και για την εκδήλωση του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, της κοιλιοκάκης, του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, του συνδρόμου Sjogren και της ατοπικής δερματίτιδας.(Larissa Hauer *et al.*, 2020; Aiora Ostolaza *et al.*, 2021; Viviana Nociti *et al.*, 2022) Αυτοάνοση συννοσηρότητα παρουσιάζουν σε αυξημένο βαθμό και άτομα της τρίτης ηλικίας που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση παρά τη γενική δυσχέρεια στη λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος.(Aiora Ostolaza *et al.*, 2021)

Η ψωρίαση φαίνεται να παρουσιάζει μεγαλύτερο επιπολασμό σε χώρες απομακρυσμένες από τον ισημερινό.(Larissa Hauer *et al.*, 2020) Το ρίσκο για την εκδήλωσή της είναι στο 54%, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση καθώς είναι πιθανό να έχει κοινούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες εμφάνισης με την πολλαπλή σκλήρυνση.(Viviana Nociti *et al.*, 2022)

Η νόσος του θυρεοειδή επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ακόμη κι αν λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική θεραπεία, παρενέργεια της οποίας μπορεί να την πυροδοτήσει.(Melinda Magyari *et al.*, 2020; Viviana Nociti *et al.*, 2022) Εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στις γυναίκες και σε μεγαλύτερες ηλικίες.(Viviana Nociti *et al.*, 2022; Ruth

Ann Marrie *et al.*, 2023) Με την εξέλιξη της νόσου, η αυτοάνοση αυτή ασθένεια έχει συσχετιστεί με δυσχέρεια του πόνου.(Ruth Ann Marrie *et al.*, 2023)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 συχνά υπάρχει πριν την εκδήλωση της πολλαπλής σκλήρυνσης και αποτελεί παράγοντα εμφάνισής της.(Natalie C Edwards *et al.*, 2018; Melinda Magyari *et al.*, 2020; Viviana Nociti *et al.*, 2022) Οι ασθενείς παρουσιάζουν ανοχή στην ινσουλίνη.(Larissa Hauer *et al.*, 2020) Η συννοσηρότητα αυτή έχει συσχετιστεί με μειωμένη επίδοση σε δοκιμασίες της όρασης και της ομιλίας.(Ruth Ann Marrie *et al.*, 2023) Η αιτιολογία εμφάνισής του μπορεί να μην είναι αποκλειστικά γενετική αλλά και περιβαλλοντική με έρευνες να τη συσχετίζουν με έλλειψη της βιταμίνης D.(Aiora Ostolaza *et al.*, 2021)

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου έχει επίσης συσχετιστεί με την πολλαπλή σκλήρυνση καθώς η πιθανότητα εμφάνισής της είναι στο 50% σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.(Melinda Magyari *et al.*, 2020; Aiora Ostolaza *et al.*, 2021) Γενικότερα όμως τα γαστρεντερικά προβλήματα είναι πολύ πιθανό να εκδηλωθούν μαζί με την νόσο, συμπεριλαμβανομένων της νόσου του Crohn, της ελκώδους κολίτιδας, του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, της παλινδρόμησης και της κοιλιοκάκης.(Natalie C Edwards *et al.*, 2018; Viviana Nociti *et al.*, 2022)

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αυξάνει την πιθανότητα για εκδήλωση υποτροπής έως και τρεις φορές συγκριτικά με ασθενείς πολλαπλής σκλήρυνσης που δεν πάσχουν από αυτή.(Larissa Hauer *et al.*, 2020)

#### 1.7.5 Ψυχιατρική Συννοσηρότητα

Τα ψυχιατρικά νοσήματα είναι επικρατή σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση χωρίς όμως να παρέχεται σωστή ενημέρωση στους ίδιους και το περιβάλλον τους, για τη σωστή τους αντιμετώπιση, ενώ συχνά μπορεί να παραληφθούν.(Kyla A. McKay *et al.*, 2018; Siva Prasad Panda *et al.*, 2018; Aiora Ostolaza *et al.*, 2021) Πολλές φορές διαγιγνώσκονται ταυτόχρονα με την πολλαπλή σκλήρυνση ενώ προηγούνται αυτής και δυσχεραίνουν με την πορεία της πάθησης.(Natalie C Edwards *et al.*, 2018; Siva Prasad Panda *et al.*, 2018; Larissa Hauer *et al.*, 2020) Σημαντική είναι η έγκαιρη διάγνωσή τους προκειμένου να αποφευχθεί η περαιτέρω ψυχολογική επιβάρυνση του ασθενή και να μειωθεί η πιθανότητα αυτοχειρίας η οποία σημειώνεται συχνά κατά τα πρώτα χρόνια της διάγνωσης της νόσου.(Melinda Magyari *et al.*, 2020; Ruth Ann Marrie *et al.*, 2023) Η εύρεση αποτελεσματικού τρόπου αντιμετώπισής τους είναι ύψιστης σημασίας καθώς μπορεί με τον τρόπο αυτό να περιοριστεί η εξέλιξη της νόσου.(Kyla A. McKay *et al.*, 2018)

Οι ψυχιατρικές διαταραχές παρόλο που περιλαμβάνονται στη συμπτωματολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης, μπορεί να συνυπάρχουν με αυτή ως συννοσηρότητες καθώς έχουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά όπως είναι τα προβλήματα συγκέντρωσης και ύπνου, καθώς και η κόπωση.(Melinda Magyari *et al.*, 2020) Επηρεάζουν την πολλαπλή σκλήρυνση επιδεινώνοντας τη νοητική ικανότητα, την ποιότητα ζωής, τη συμμόρφωση στη θεραπεία και αυξάνοντας τα επίπεδα άγχους και την θνητότητα.(Siva Prasad Panda *et al.*, 2018; Aiora Ostolaza *et al.*, 2021; Viviana Nociti *et al.*, 2022; Ruth Ann Marrie *et al.*, 2023)

Η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές και η διπολική διαταραχή είναι οι πιο συχνές ψυχιατρικές συννοσηρότητες που εμφανίζονται σε αυξημένο ποσοστό των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση συγκριτικά με τον τυπικό πληθυσμό.(Kyla A. McKay *et al.*, 2018; Larissa Hauer *et al.*, 2020; Viviana Nociti *et al.*, 2022) Η συχνότητά τους είναι επίσης αυξημένη στους



ηλικιωμένους πληθυσμούς πιθανώς λόγω των επιπρόσθετων περικοιλιακών, φλοιικών και κροταφικών εστιών στις μαγνητικές τομογραφίες τους.(Aiora Ostolaza *et al.*, 2021) Επικρατούν επίσης σημαντικά παραπάνω στο γυναικείο πληθυσμό ο οποίος εμφανίζει περισσότερες διαταραχές διάθεσης ή άγχους, αυξάνοντας τον βαθμό αναπηρίας. Η μεγάλη διαφορά μπορεί να οφείλεται στην προθυμία των γυναικών να αναζητήσει βοήθεια για την αντιμετώπιση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων ή στο γεγονός ότι οι άνδρες σε γενικό επίπεδο προσβάλλονται σε μικρότερο ποσοστό από την πολλαπλή σκλήρυνση ή έχουν γρηγορότερη εξέλιξη αυτής.(Kyla A. McKay *et al.*, 2018)

Η κατάθλιψη είναι το πιο συχνό σύμπτωμα και επηρεάζεται από παράγοντες όπως ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), το πλήθος των υπόλοιπων συννοσηροτήτων, η κόπωση και ο βαθμός αναπηρίας ενώ ασθενείς με υψηλό μορφωτικό επίπεδο, εργαζόμενοι και έγγαμοι την παρουσιάζουν σε μικρότερα ποσοστά.(Siva Prasad Panda *et al.*, 2018; Melinda Magyari *et al.*, 2020) Μπορεί επίσης να εκδηλώνεται ως αντίκτυπο της φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα που οδηγεί σε αυξημένη νευροεκφύλιση, ή λόγω της δυσχερούς φυσικής κατάστασης με προβλήματα που αφορούν την ισορροπία ή τη βάδιση.(Josa M. Frischer *et al.*, 2009; Kyla A. McKay *et al.*, 2018; Larissa Hauer *et al.*, 2020) Η ταυτόχρονη παρουσία της κατάθλιψης σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση είναι ικανή να αυξήσει τη θνητότητα κατά 14%.(Ruth Ann Marrie, 2023)

Ακολουθεί το άγχος, το οποίο στην αρχή της πάθησης προκύπτει κυρίως εξαιτίας των μη σωματικών συμπτωμάτων ενώ αργότερα οφείλεται στα σωματικά συμπτώματα.(Narineh Hartoonian *et al.*, 2015) τα αυξημένα επίπεδα του οποίου συνδέονται με χαμηλότερη επίδοση σε εξετάσεις ασθενών για την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών.(Ruth Ann Marrie, 2023) Το άγχος μπορεί να προκύπτει λόγω βλάβης στο ΚΝΣ, ως απάντηση στη χρονιότητα της νόσου ή λόγω παρενεργειών των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων.(Melinda Magyari *et al.*, 2020) Γενικότερα η συνύπαρξη άγχους και κατάθλιψης μπορεί ευθύνεται για τη νοητική αναπηρία και τα αποτελέσματα που αυτή έχει λειτουργικά σε ένα άτομο.(Larissa Hauer *et al.*, 2020)

### 1.7.6 Άλλες συννοσηρότητες

#### Καρκίνος

Συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση είναι μειωμένη, ιδιαίτερα των καρκίνων του παγκρέατος, των ωοθηκών, του προστάτη και των όρχεων. Ωστόσο η πιθανότητα εμφάνισης μηνιγγιώματος και καρκίνου του ουροποιητικού συστήματος είναι αυξημένη στους συγκεκριμένους πάσχοντες.(Larissa Hauer *et al.*, 2020; Melinda Magyari *et al.*, 2020)

#### Νευρολογικές ενοχλήσεις

Στις νευρολογικές ενοχλήσεις περιλαμβάνονται η επιληψία, ημικρανία και το σύνδρομο των ανήσυχων άκρων και παρουσιάζονται συχνότερα σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση σε σύγκριση με αυτά του τυπικού πληθυσμού.(Larissa Hauer *et al.*, 2020; Viviana Nociti *et al.*, 2022)

Η επιληψία προκύπτει εξαιτίας εστιών που απαντώνται στη φαιά ουσία και διακόπτουν τα νευρωνικά κυκλώματα.(Larissa Hauer *et al.*, 2020) Είναι πιθανόν να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε

μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης και σε οποιαδήποτε φάση κατά την πορεία της αποτελώντας ακόμη και εναρκτήριο σύμπτωμά της, με έρευνες να κάνουν λόγο για την μεγαλύτερη συχνότητα των εναρκτηρίων εστιακών επιληψιών συγκριτικά με τις γενικές επιληψίες που μπορεί να προκύψουν.(Viviana Nociti *et al.*, 2022)

Η ημικρανία απασχολεί το 50% των ασθενών πολλαπλής σκλήρυνσης και εκδηλώνεται κατά δύο φορές συχνότερα σε αυτούς παρά στον τυπικό πληθυσμό. Μπορεί να προηγείται της νόσου ή να προκύψει κατά την εξέλιξή της ενώ συναντάται κυρίως στις υποτροπιάζουσες κατηγορίες της πολλαπλής σκλήρυνσης παρά στις προϊούσες.. Φαίνεται να ευθύνεται για την αύξηση του ρυθμού των υποτροπών.(Larissa Hauer *et al.*, 2020; Melinda Magyari *et al.*, 2020)

Το σύνδρομο των ανήσυχων άκρων (Restless Leg Syndrome - RLS) προκύπτει κυρίως κατά τις βραδινές ώρες και συνοδεύεται από δυσάρεστες αισθήσεις. Προκύπτει περισσότερο σε πάσχοντες με πολλαπλή σκλήρυνση παρά χωρίς και δυσχεραίνει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα του ύπνου και συνεπώς την ποιότητα ζωής. Σχετίζεται επίσης με την επιτάχυνση της εξέλιξης της νόσου.(Larissa Hauer *et al.*, 2020)

### Χρόνιες Πνευμονοπάθειες

Επιρεάζουν σημαντικά τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ιδιαίτερα αυτούς που είναι κάτω των 45 ετών. Είναι υπαίτιες για διαταραχές του ύπνου ενώ περιπλέκουν και την καθημερινότητά τους.(Larissa Hauer *et al.*, 2020; Melinda Magyari *et al.*, 2020) Το άσθμα φαίνεται να ευθύνεται επίσης για την αύξηση του ρυθμού των υποτροπών.(Larissa Hauer *et al.*, 2020)

## **1.8 Διάγνωση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης**

### 1.8.1 Διαγνωστικά Κριτήρια

Τα διαγνωστικά κριτήρια που αφορούν την πολλαπλή σκλήρυνση, με κυριότερη τη χρήση των κριτηρίων McDonald, έχουν εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου. Οι πιο πρόσφατες εκδόσεις, βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο ή υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, των ασθενών που προσέρχονται με τα τυπικά κλινικά σύνδρομα.(Jiwon Oh and Jiwon Oh, 2022) Σπουδαίος είναι ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας στην εύρεση και απεικόνιση των εστιών αλλά και η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), δύο κλινικές δοκιμασίες που ενσωματώθηκαν στα αναθεωρημένα κριτήρια McDonald, αυξάνοντας την ακρίβεια της διάγνωσης.

### 1.8.2 Μέσα Εξέτασης

Η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging - MRI), αποτελεί την καλύτερη επιλογή όταν τίθεται πιθανότητα διάγνωσης του ασθενή με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και πολλαπλή σκλήρυνση στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό.(Brett S Travers, Benjamin K-T Tsang, and Joshua L Barton, 2022)

Χρησιμοποιείται και για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Ιδιαίτερες τεχνικές που εφαρμόζονται περιλαμβάνουν: τη μαγνητική τομογραφία με στάθμιση διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging), τη φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy), τη μαγνητική τομογραφία με μεταφορά της μαγνήτισης (Magnetization Transfer

Imaging) και τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional MRI), η οποία έχει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην εύρεση της παθογένειας της νόσου.(M Haki *et al.*, 2024)

Οι πιθανότητες για ένα δεύτερο κλινικό σύνδρομο σε διάστημα παρακολούθησης 20 ετών είναι 80% εάν η μαγνητική τομογραφία απεικονίζει τυπικές εστίες. Το ποσοστό χαμηλώνει σε 20% αν η απεικονίζονται μη τυπικές για την ασθένεια εστίες.(Brett S Travers, Benjamin K-T Tsang, and Joshua L Barton, 2022)

Η ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού περιλαμβάνει την εύρεση της ποσότητας των ελαφρών αλυσίδων στον ορό ή την ύπαρξη και εκτίμηση των ολιγοκλωνικών ζωνών (Oligoclonal Bands - OCBs) στο ENY, με το τελευταίο να αποτελεί τον “χρυσό κανόνα” σε παγκόσμιο επίπεδο, για την ανάδειξη της ενδορραχιαίας σύνθεσης των ανοσοσφαιρινών.(Bruna Lo Sasso *et al.*, 2019)

Η πλειοκυττάρωση μονοπύρηνων κυττάρων και τα ανεβασμένα επίπεδα της ενδορραχιαίας ανοσοσφαιρίνης G (IgG) είναι στοιχεία που σχετίζονται με την πολλαπλή σκλήρυνση. Ο δείκτης της IgG στο ENY υπολογίζει την αναλογία της IgG και της αλβουμίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό διαιρούμενη από την ίδια αναλογία στον ορό. Το επίπεδο των ολικών πρωτεϊνών είναι τυπικά φυσιολογικό. Το ¼ των νοσούντων εμφανίζουν ήπια πλειοκυττάρωση στο ENY.(M Haki *et al.*, 2024)

Η εύρεση περιορισμένου αριθμού ολιγοκλωνικών ζωνών ή ανοσοσφαιρινών στο ENY αλλά όχι στον ορό σηματοδοτεί την παραγωγή των αντισωμάτων στο ΚΝΣ. Οι ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY είναι δείκτης της σύνθεσης ενδορραχιαίων ανοσοσφαιρινών M και G, στο κεντρικό νευρικό σύστημα.(Carmen Cabrera and Carmen M. Cabrera, 2022) Οι ζώνες αυτές είναι χρήσιμες για τη διάγνωση των μη τυπικών εκδηλώσεων της πολλαπλής σκλήρυνσης ή για την όσο το δυνατόν νωρίτερη διάγνωσή της.(Brett S Travers, Benjamin K-T Tsang, and Joshua L Barton, 2022)

Η εξέταση γίνεται με τη διαδικασία της ηλεκτροφόρησης με εφαρμογή τζελ αγαρόζης, για την αξιολόγηση της παραγωγής ενδορραχιαίας ανοσοσφαιρίνης G. Σε ¾ των ασθενών ή και παραπάνω, υπάρχει ανίχνευση 2 ή λιγότερων διαφορετικών ολιγοκλωνικών δεσμών χωρίς κάποιο αντίστοιχο δείγμα στον ορό. Οι ζώνες είναι πιθανό να μην εμφανιστούν με την έναρξη των συμπτωμάτων ενώ η αύξησή τους με την πάροδο του χρόνου μπορεί να συμβεί σε μερικά άτομα.(M Haki *et al.*, 2024)

Ωστόσο η αξιολόγηση των ολιγοκλωνικών δεσμών αποτελεί μια χρονοβόρα διαδικασία η οποία εξαρτάται και από την προσωπική ερμηνεία του χειριστή, επομένως η πιθανότητα μη έγκυρης διάγνωσης αυξάνεται. Εκ τούτου, προτείνεται η εύρεση πιο ακριβούς βιοδείκτη.(Bruna Lo Sasso *et al.*, 2019)

Τέλος τα προκλητά δυναμικά που περιλαμβάνουν ηλεκτροφυσικές δοκιμασίες διεξάγονται για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των απαγωγών (κινητικών) και προσαγωγών (οπτικών, ακουστικών και σωματοαισθητικών) κυκλωμάτων του ΚΝΣ.(M Haki *et al.*, 2024)

1.8.3 Αναθεωρημένα Κριτήρια McDonald (2017)(Alan J. Thompson *et al.*, 2017)

Πίνακας 1.

| Αριθμός κλινικών συνδρόμων | Αριθμός εστιών με αντικειμενικά κλινικά ευρήματα   | Επιπρόσθετα προαπαιτούμενα ευρήματα για τη διάγνωση της ΠΣ   |
|----------------------------|--|--|
| $\geq 2$                   | $\geq 2$   | -  |
| $\geq 2$                   | 1 + 1 σαφές κλινικό περιστατικό προηγούμενου συμβάντος το οποίο αφορά την ύπαρξη εστίας σε διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ | -  |
| $\geq 2$                   | 1  | Διασπορά στον χώρο η οποία επιβεβαιώνεται από επιπρόσθετα κλινικά σύνδρομα τα οποία υποδεικνύουν ύπαρξη εστίας σε νέα περιοχή του ΚΝΣ<br>ή<br>από ευρήματα σε Μαγνητική Τομογραφία   |
| 1                          | $\geq 2$   | Διασπορά στον χρόνο η οποία επιβεβαιώνεται από επιπρόσθετα κλινικά σύνδρομα τα οποία υποδεικνύουν ύπαρξη εστίας σε νέα περιοχή του ΚΝΣ<br>ή<br>από ευρήματα σε Μαγνητική Τομογραφία<br>ή<br>Εύρεση ολιγοκλωνικών ζωνών στο ΕΝΥ |
| 1                          | 1  | Διασπορά στον χώρο και<br>Διασπορά στο χρόνο<br>ή<br>Εύρεση ολιγοκλωνικών ζωνών στο ΕΝΥ  |

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinschenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.

Τα κριτήρια McDonald καθορίζουν πως η διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί ένα κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο για πρώτη φορά εάν οι απομυελινωτικές εστίες με διασπορά στον χώρο και οι απομυελινωτικές εστίες με διασπορά στον χρόνο, μπορούν να απεικονιστούν με την εξέταση της μαγνητικής τομογραφίας.(M Haki *et al.*, 2024)

Τα κριτήρια αυτά βασίζονται στη διασπορά των εστιών στον χώρο και στον χρόνο και την επίδειξη τους κλινικά ή σε συνδυασμό με παρακλινικές δοκιμασίες (μαγνητική τομογραφία, ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού). Η ενσωμάτωση των παρακλινικών δοκιμασιών ήταν αρωγός στην εκπλήρωση των στοιχείων διασποράς που χρειάζονται για την διαγνωστική διαδικασία. Από την έκδοσή τους το 2001 έχουν υποστεί διαφορετικές αναθεωρήσεις ανά τα χρόνια και πιο συγκεκριμένα το 2005, το 2010 και πιο πρόσφατα το 2017. Η τελευταία αναθεώρηση παρουσιάζει αύξηση στην ευαισθησία των κριτηρίων αλλά και ελάχιστη μείωση στην ειδικότητα.(Jiwon Oh and Jiwon Oh, 2022)

## 1.9 Αντιμετώπιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Η διαχείριση της πολλαπλής σκλήρυνσης μπορεί να χωριστεί σε τρεις κατηγορίες, την αντιμετώπιση οξείας υποτροπής, θεραπείες τροποποίησης της νόσου, συμπτωματικές θεραπείες (Anisha Doshi *et al.*, no date).

### 1.9.1 Αντιμετώπιση οξείας υποτροπής

Οι όροι "οξεία κρίση", "οξεία παρόξυνση" και "υποτροπή" χρησιμοποιούνται εναλλακτικά και αναφέρονται στην εμφάνιση ή επιδείνωση νευρολογικών ελλειμμάτων διάρκειας ίσης ή μεγαλύτερης των 24 ωρών απουσία πυρετού ή λοίμωξης (Stephen L. Hauser *et al.*, 2020). Η αρχική δυσκολία στη διαχείριση μιας υποτροπής έγκειται στον καθορισμό του κατά πόσον ένα επεισόδιο είναι πραγματική υποτροπή ή επιδείνωση ή διακύμανση λόγω μιας υπάρχουσας απομυελινωτικής βλάβης. Σε κάθε περίπτωση, προτεραιότητα είναι ο αποκλεισμός και η θεραπεία τυχόν συνοδών λοιμώξεων (π.χ. λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος), οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν επιπλέον διαταραχές (Anisha Doshi *et al.*, no date). Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τις κρίσεις, καθώς παρέχουν βραχυπρόθεσμο κλινικό όφελος μειώνοντας τη σοβαρότητα και συντομεύοντας τη διάρκεια των κρίσεων (Stephen L. Hauser *et al.*, 2020). Παρόλο που η αντιφλεγμονώδης δράση τους τα έχει καταστήσει τόσο διαδεδομένα, δεν αποτελούν λύση για τα συνεπαγόμενα μόνιμα ελλείμματα της υποτροπής (Alastair Compston *et al.*, no date). Η θεραπεία δεύτερης γραμμής για ασθενείς ανθεκτικούς ή ανθεκτικούς στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή περιλαμβάνει πλασμαφαίρεση, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) και αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH). Η χρήση της πλασμαφαίρεσης (ανταλλαγή πλάσματος) επιφυλάσσεται για περιπτώσεις σοβαρών συμπτωμάτων ανθεκτικών στα γλυκοκορτικοειδή και γενικά περιλαμβάνει πέντε έως επτά ανταλλαγές (40-60 ml/kg ανά ανταλλαγή) κάθε δεύτερη ημέρα για 14 ημέρες. Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη δεν έχει εγκριθεί σε αυτή την ένδειξη, αλλά μερικές φορές

χρησιμοποιείται ανεπίσημα, σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα στεροειδή, ως θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής (Stephen L. Hauser *et al.*, 2020).

### 1.9.2 Θεραπείες τροποποίησης της νόσου

Οι ενέσιμες αγωγές που χρησιμοποιούνταν ως πρώτη γραμμή θεραπείας, έχουν αρχίσει να παραχωρούν την θέση τους με την ανάπτυξη ισχυρών και πιθανότατα ασφαλών φαρμάκων που χορηγούνται δια του στόματος, όπως το φουμαρικό διμεθύλιο, η φινγκολιμόδη και η τεριφλουνομίδη. Επιπλέον, η ναταλιζουμάμπη, ένα μηνιαίο φάρμακο έγχυσης που είναι εξαιρετικά επιτυχημένο, καλά ανεκτό και φαινομενικά ασφαλές σε ασθενείς που δεν έχουν αντισώματα JC, προσφέρει μια ελκυστική εναλλακτική λύση σε πολλές περιπτώσεις (M Haki *et al.*, 2024). Σημαντικά επίσης φάρμακα είναι η οκρελιζουμάμπη, ένα αντίσωμα antiCD-20, το οποίο είναι το μόνο φάρμακο που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με πρωτοπαθή προοδευτική πολλαπλή σκλήρυνση (Alcalá *et al.*, 2022) καθώς και η κινάση τυροσίνης Bruton η οποία έχει αναδειχθεί ως θεραπευτική μέθοδος στις κακοήθειες των B κυττάρων αλλά και στον αυξανόμενο αριθμό αυτοάνοσων διαταραχών (Krämer *et al.*, 2023). Η γκάμα των τροποποιητικών θεραπειών για τη σκλήρυνση κατά πλάκας συνεχίζει να διευρύνεται. Ο παράγοντας που επιλέγεται βασίζεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων του ασθενούς (ηλικία, συννοσηρότητες, σχέδια για εγκυμοσύνη), παραγόντων της νόσου (αριθμός και θέση των βλαβών) και προτιμήσεων του ασθενούς (παρενέργειες φαρμάκων έναντι αποτελεσματικότητας). Σε όλες τις περιπτώσεις, οι θεραπείες τροποποίησης της νόσου θα πρέπει να ξεκινούν και οποιεσδήποτε αλλαγές να πραγματοποιούνται υπό την καθοδήγηση νευρολόγου. Επιπλέον πρέπει να χρησιμοποιείται μία τροποποιητική θεραπεία κάθε φορά καθώς δεν έχουν αποδειχθεί οφέλη από τη συνδυαστική θεραπεία (Travers, Tsang and Barton, 2022).

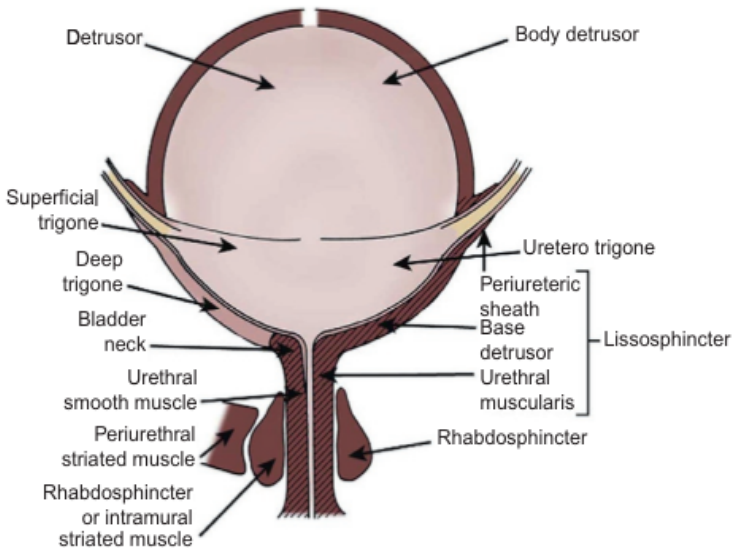
### 1.9.3 Συμπτωματικές θεραπείες

Οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας βιώνουν ένα ευρύ φάσμα σημαντικών και αναπηρικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, της γνωστικής εξασθένησης, της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης, του πόνου και της σπαστικότητας (Anisha Doshi *et al.*, no date). Τα σταθερά νευρολογικά ελλείμματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας αντιμετωπίζονται καλύτερα από μια διεπιστημονική ομάδα, η οποία παρακολουθεί φυσικοθεραπευτικές, ψυχολογικές και κοινωνικές παρεμβάσεις που συμπληρώνονται από φαρμακευτικές θεραπείες. Τα οφέλη της εντατικής αποκατάστασης ξεπερνούν τη διάρκεια της θεραπείας έως και 9 μήνες (Alastair Compston *et al.*, no date). Παρόλα αυτά, για όλους τους ασθενείς, είναι χρήσιμο να ενθαρρύνεται η προσοχή σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης μιας αισιόδοξης προοπτικής για το μέλλον, της υγιεινής διατροφής και της τακτικής άσκησης ανάλογα με την ανοχή (η κολύμβηση είναι συχνά καλά ανεκτή λόγω της δροσιστικής επίδρασης του κρύου νερού σε άτομα ευαίσθητα στη ζέστη) (Stephen L. Hauser *et al.*, 2020).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **2.1 Νευροανατομία ουροποιητικού συστήματος**

#### 2.1.1 Ανατομία ουροποιητικού συστήματος



Εικόνα 1. Ανατομία της ουροδόχου κύστης (De Groat and Yoshimura, 2015)

Η αποθήκευση και η περιοδική αποβολή των ούρων εξαρτώνται από τη συντονισμένη δραστηριότητα δύο λειτουργικών μονάδων στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα: μια δεξαμενή (η ουροδόχος κύστη) και μια έξοδο που αποτελείται από τον αυχένα της κύστης, την ουρήθρα, τον σφιγκτήρα της ουρήθρας και το πυελικό έδαφος. Ο συντονισμός μεταξύ αυτών των οργάνων διαμεσολαβείται από ένα πολύπλοκο σύστημα νευρικού ελέγχου που βρίσκεται στον εγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό και τα περιφερικά γάγγλια. Έτσι, η

αποθήκευση και η απελευθέρωση των ούρων εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τις οδούς του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτό διακρίνει το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα από πολλές άλλες σπλαχνικές δομές (π.χ. το γαστρεντερικό σύστημα και το καρδιαγγειακό σύστημα) που διατηρούν ένα ορισμένο επίπεδο λειτουργίας ακόμη και μετά την εξάλειψη των εξωγενών νευρικών εισροών (De Groat and Yoshimura, 2015). Η διαφοροποίηση του φύλου διαδραματίζει εξίσου βασικό ρόλο στην ανάπτυξη και λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (Benjamin Abelson *et al.*, 2018).

### Λείος μυς της ουροδόχου κύστης

Η ουροδόχος κύστη παρέχει μια συνεχή, νευρολογικά ελεγχόμενη, συμβατή δεξαμενή για την αποθήκευση ούρων και μια μέθοδο συνειδητής κένωσης όταν είναι απαραίτητο. Η κένωση ελέγχεται από τον εξωστήρα μυ, ο οποίος είναι ο λείος μυς στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης από την είσοδο των ουρητήρων έως τον θόλο (κορυφή) της κύστης. Ο εξωστήρας μυς αποτελείται από 3 στιβάδες. Τα επιμήκη κύτταρα εμφανίζονται στην εσωτερική και την εξωτερική στιβάδα, ενώ τα κύτταρα που βρίσκονται στη μέση είναι διατεταγμένα με κυκλικό τρόπο. Στον άνθρωπο, τα κύτταρα λείων μυών ποικίλων μεγεθών μπορούν να σχηματίζουν δεσμίδες που συνδέονται με ίνες κολλαγόνου. Οι δεσμίδες έχουν τη δυνατότητα να λειτουργούν ως μονάδα ή δεσμίδα. Οι αλληλεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρα μεταξύ των κυττάρων λείων μυών υπαγορεύουν τη συμπεριφορά του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης (Benjamin Abelson *et al.*, 2018). Οι μετρήσεις της ιστικής σύνθετης αντίστασης υποδεικνύουν ότι ο εξωστήρας μυς της ουροδόχου κύστης είναι λιγότερο καλά συνδεδεμένος ηλεκτρικά από ό,τι άλλοι λείοι μύες. Η φτωχή νευρώση θα μπορούσε να είναι ένα χαρακτηριστικό του φυσιολογικού εξωστήρα που αποτρέπει τη ταυτόχρονη ενεργοποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων κατά την πλήρωση της ουροδόχου κύστης. Έτσι, ακόμα και αν τα μεμονωμένα κύτταρα συστέλλονται αυθόρμητα, η συστολή της ουροδόχου κύστης στο σύνολό της απαιτεί διέγερση από παρασυμπαθητικά νεύρα (De Groat and Yoshimura, 2015).

## Ουροθήλιο

Το ουροθήλιο είναι ένα εξειδικευμένο επιθήλιο που επενδύει τον αυλό και έχει πάχος πέντε έως επτά κύτταρα, το οποίο χωρίζεται σε τρεις στιβάδες: μια εξωτερική στιβάδα (αποτελείται μόνο από κύτταρα ομπρέλας, πάχους μιας κυτταρικής στιβάδας που βρίσκεται σε επαφή με τα ούρα), μια ενδιάμεση στιβάδα (αποτελείται από ενδιάμεσα κύτταρα, πάχους δύο έως τριών κυττάρων) και μια βασική στιβάδα (αποτελείται από βασικά κύτταρα πάχους δύο έως τριών κυττάρων). Ο βλεννογόνος της ουροδόχου κύστης αποτελείται από το ουροθήλιο και την υποκείμενη lamina propria. Τα κύτταρα ομπρέλα χρησιμεύουν ως φραγμός μεταξύ των ούρων και του υποκείμενου ιστού. Όταν η ουροδόχος κύστη είναι γεμάτη, τα κύτταρα ομπρέλα είναι τεντωμένα και πεπλατυσμένα- ενώ όταν η κύστη είναι άδεια, τα κύτταρα είναι κυβοειδή (Benjamin Abelson *et al.*, 2018). Ενώ το ουροθήλιο έχει ιστορικά θεωρηθεί κυρίως ως "φραγμός", ισχυρές ενδείξεις ότι τα ουροθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν μια σειρά από ιδιότητες παρόμοιες με τους αισθητήριους νευρώνες (νοσηροϋποδοχείς και μηχανοϋποδοχείς) και ότι και οι δύο τύποι κυττάρων χρησιμοποιούν διαφορετικούς μηχανισμούς αγωγής του σήματος για να ανιχνεύσουν φυσιολογικά ερεθίσματα (De Groat and Yoshimura, 2015). Λόγω των πολυάριθμων ιοντικών διαύλων και πρωτεϊνών υποδοχέων, όπως οι υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), οι υποδοχείς αδενοσίνης, αδρενεργικών, βραδυκινίνης, νευροκινίνης, μουσκαρινικών και πουρινεργικών υποδοχέων, τα ουροθηλιακά κύτταρα μπορούν να χρησιμεύσουν είτε για τη μεταβίβαση σημάτων προς τα γύρω κύτταρα (άλλα ουροθηλιακά κύτταρα ή κύτταρα της lamina propria) είτε για την απόκριση σε σήματα από τα γύρω κύτταρα. Έτσι, τα ουροθηλιακά κύτταρα μπορεί να έχουν διπλό ρόλο λειτουργίας "αισθητήρα-μετατροπέα" (Benjamin Abelson *et al.*, 2018).

Επειδή το ουροθήλιο της ουροδόχου κύστης παίζει σημαντικό ρόλο στην έμφυτη ανοσολογική απάντηση του ξενιστή στην ουρολοιμώξη και επειδή οι γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση ουρολοιμώξεων, έχει εξεταστεί ο ρόλος της επίδρασης των οιστρογόνων στους αμυντικούς μηχανισμούς του ουροθηλίου. Οι μελέτες αυτές έχουν πραγματοποιηθεί σε θηλυκά ποντίκια ή σε ουροθηλιακούς ιστούς από θηλυκά ανθρώπινα άτομα. Διαπιστώθηκε ότι τα οιστρογόνα μεσολαβούν στους αμυντικούς μηχανισμούς του ουροθηλίου έναντι του ουροπαθογόνου *Escherichia coli* σε ποντίκια και η επίδραση των οιστρογόνων έγινε μέσω του υποδοχέα ERβ και όχι του υποδοχέα ERα. Η σημασία αυτών των ευρημάτων είναι ότι ο ERβ και όχι ο ERα είναι ο υποδοχέας των οιστρογόνων που βρίσκεται στο ουροθήλιο της ουροδόχου κύστης από θηλυκά ανθρώπινα άτομα και επομένως, ο ουροθηλιακός ERβ μπορεί να διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο από τον ERα στην παθογένεια των ουρολοιμώξεων στις γυναίκες (Benjamin Abelson *et al.*, 2018).

## Ουρήθρα

Η ουρήθρα αποτελείται από λείο και γραμμωτό μυ. Ο λείος μυς στον άνθρωπο και τα μεγαλύτερα θηλαστικά αποτελείται από ένα σχετικά παχύ εσωτερικό στρώμα που είναι κατά κύριο λόγο κατά μήκος διατεταγμένο και από ένα εξωτερικό λεπτότερο στρώμα κυκλικού μυός τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (Benjamin Abelson *et al.*, 2018). Η σύσπαση του επιμήκους λείου μυός θα μπορούσε να διαδραματίσει ρόλο στο άνοιγμα του αυχένα της ουροδόχου κύστης κατά την ούρηση ή στη σταθεροποίηση της ουρήθρας και να επιτρέψει την



δύναμη που παράγεται από τα κυκλικά μυϊκά στοιχεία να αποκλείσει τον αυλό κατά την αποθήκευση των ούρων. Ο ραβδωτός μυς στην ουρήθρα σχηματίζει έναν ραβδοσφιγκτήρα που είναι ξεχωριστός από τον περιουρηθρικό σκελετικό μυ του πυελικού εδάφους. Οι ραβδωτοί μύες χαρακτηρίζονται ως αργού τύπου και τύπου συσπάσεων. Τα μυοϊνίδια συσπάσεων μπορούν να ταξινομηθούν περαιτέρω σε αργά και γρήγορα με βάση τα λειτουργικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά. Οι ίνες βραδείας σύσπασης φαίνονται ιδανικά κατάλληλες για τη διατήρηση του τόνου του σφιγκτήρα για παρατεταμένες περιόδους, ενώ οι ίνες ταχείας σύσπασης μπορεί να χρειάζονται για την ταχεία ενίσχυση του τόνου του σφιγκτήρα για τη διατήρηση της εγκράτειας όταν η ενδοκοιλιακή πίεση αυξάνεται απότομα. Ο γραμμωτός μυς του μηχανισμού του άπω σφιγκτήρα περιέχει κυρίως ίνες βραδείας σύσπασης και παρέχει περισσότερο από το 50% της στατικής αντίστασης (De Groat and Yoshimura, 2015). Ο ραβδωτός μυς στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα είναι απαραίτητος για την παροχή στήριξης στο πυελικό έδαφος και το συντονισμό της έναρξης της ούρησης, της εκκένωσης των ούρων από την κύστη (Benjamin Abelson *et al.*, 2018).

### **Γυναικεία ουρήθρα**

Η ουρήθρα της ενήλικης γυναίκας έχει μήκος 3-4 εκατοστά. Εκτείνεται από τον αυχένα της ουροδόχου κύστης έως το στόμιο της εξωτερικής ουρήθρας και ενσωματώνεται πίσω από την ηβική σύμφυση. Μαζί, ο αυχένος της ουροδόχου κύστης και η εγγύς ουρήθρα σχηματίζουν έναν λειτουργικό παρά έναν ανατομικό εσωτερικό σφιγκτήρα. Μια εγκάρσια τομή του τοιχώματος της ουρήθρας αποκαλύπτει τέσσερις ιστικές στιβάδες (από το εσωτερικό προς το εξωτερικό): μια εσωτερική επιθηλιακή επένδυση, ένας παχύς σπογγώδης υποβλεννογόνιος χιτώνας που περιέχει αγγειακή παροχή, ένα λεπτό στρώμα περιτονίας και δύο στρώματα λείων μυών, ένα εσωτερικό επίμηκες στρώμα και ένα εξωτερικό κυκλικό στρώμα. Αν και η εγγύς ουρήθρα στις γυναίκες επενδύεται από μεταβατικά επιθηλιακά κύτταρα, αυτό γρήγορα μεταπίπτει σε πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν την πλειονότητα της γυναικείας ουρήθρας (Benjamin Abelson *et al.*, 2018). Το θηλυκό διαθέτει έναν εξασθενημένο ραβδωτό μηχανισμό σφιγκτήρα που χωρίζεται σε δύο τμήματα: έναν εγγύς ραβδωτό σφιγκτήρα που αποτελείται από κυκλικό μυ που σχηματίζει το εξώτερο στρώμα του μυϊκού τοιχώματος και ένα πιο απομακρυσμένο συστατικό που αποτελείται από δύο τοξοειδείς μυϊκούς ιμάντες, τους συμπίεστές της ουρήθρας, που εκφύονται πλευρικά κοντά στα ισchioπλευρικά ράμφη και τον ουρηθροκολπικό σφιγκτήρα που ακολουθεί στενά το κολπικό τοίχωμα. Οι ραβδωτοί μύες της ουρήθρας που λειτουργούν ως πραγματικοί σφιγκτήρες συνδέονται με τους μύες του πυελικού εδάφους και μεταξύ τους με συνδετικό ιστό, αλλά δεν συνδέονται απευθείας με το οστό. Έτσι, είναι ανατομικά και λειτουργικά αρκετά διαφορετικοί από τους γραμμωτούς σκελετικούς μυς του πυελικού εδάφους (De Groat and Yoshimura, 2015).

### **Ανδρική ουρήθρα**

Η ανδρική ουρήθρα έχει διάμετρο 8-9 χιλιοστά, μήκος περίπου 18-20 εκατοστά και χωρίζεται στην πρόσθια και την οπίσθια ουρήθρα. Η πρόσθια ουρήθρα εκτείνεται από την περινεϊκή μεμβράνη έως τον ουρηθρικό πόρο και διαιρείται στην ουρήθρα του πέους (που περιβάλλεται από το σπονδυλικό σώμα) και στη φατνιακή μοίρα (που περιβάλλεται από τη βάλανο του πέους). Η οπίσθια ουρήθρα αρχίζει από τον αυχένα της ουροδόχου κύστης, εκτείνεται προς τα άπω μέχρι την περινεϊκή μεμβράνη και υποδιαιρείται στην προστατική ουρήθρα (από τον αυχένα της ουροδόχου κύστης έως την κορυφή του προστάτη) και στη μεμβρανώδη ουρήθρα (από την

κορυφή του προστάτη έως την περινεϊκή μεμβράνη) (Benjamin Abelson *et al.*, 2018). Στο αρσενικό, αναγνωρίζονται εύκολα τέσσερα τμήματα. Το πρώτο είναι το προπροστατικό τμήμα ή ο αυχέννας της ουροδόχου κύστης, ο οποίος αποτελείται από ένα πλήρες κυκλικό κολάρο λείων μυϊκών κυττάρων που εκτείνεται προς τα άνω για να περιβάλλει το εγγύς τμήμα της ουρήθρας. Λόγω της θέσης και του προσανατολισμού των ινών έχουν χρησιμοποιηθεί οι όροι "εσωτερικός" ή "εγγύς σφιγκτήρας της ουρήθρας" για τον ορισμό αυτού του τμήματος του λείου μυός του ουροποιητικού συστήματος. Αυτός ο λείος μυς νευρώνεται πυκνά από συμπαθητικά νεύρα τα οποία μεσολαβούν για το κλείσιμο του σφιγκτήρα κατά την εκσπερμάτιση. Αν και αυτή η γεννητική λειτουργία του αυχέννα της ουροδόχου κύστης είναι καλά τεκμηριωμένη, δεν είναι γνωστό αν ο λείος μυς της περιοχής αυτής παίζει κανονικά ενεργό ρόλο στη διατήρηση της ακράτειας των ούρων (De Groat and Yoshimura, 2015).

### 2.1.2 Νευροφυσιολογία ούρησης

Φυσιολογικά η συντονισμένη δραστηριότητα της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας έχει ως αποτέλεσμα την πλήρωση της ουροδόχου κύστης με χαμηλή πίεση και την περιοδική εκούσια κένωση. Ένα περίπλοκο νευρικό δίκτυο κατανεμημένο στο παρασυμπαθητικό, συμπαθητικό και το σωματικό νευρικό σύστημα δρα ως ρυθμιστικό κύκλωμα για την λειτουργία της ουροδόχου κύστης και του σφιγκτήρα της ουρήθρας. Η συχνότητα της ούρησης σε ένα άτομο με χωρητικότητα ουροδόχου κύστης 400-600 ml είναι μία φορά κάθε 3-4 ώρες. Η κένωση διαρκεί μόνο 2-3 λεπτά ανά 24 ώρες και επομένως η ουροδόχος κύστη βρίσκεται σε φάση αποθήκευσης για περισσότερο από το 99% της ζωής των φυσιολογικών ατόμων. Η μετάβαση στη φάση της κένωσης ξεκινά με μια συνειδητή απόφαση, που καθορίζεται από την αντίληψη της κατάστασης πλήρωσης της ουροδόχου κύστης και την εκτίμηση της κοινωνικής καταλληλότητας της πράξης αυτής. Αυτό το διφασικό, μοτίβο δραστηριότητας και ο βαθμός εκούσιου ελέγχου και εξάρτησης από τη διδαγμένη συμπεριφορά ξεχωρίζει τον έλεγχο του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος από τα άλλα αυτόνομα συστήματα όπως το καρδιαγγειακό σύστημα. Για την επίτευξη της αποθήκευσης και της κένωσης της ουροδόχου κύστης, η σύνδεση μεταξύ της γέφυρας, και του νωτιαίου μυελού της ιεράς μοίρας της σπονδυλικής στήλης πρέπει να είναι άθικτη όπως και η περιφερική νεύρωση που προέρχεται από τα πιο ουραία τμήματα του νωτιαίου μυελού. Κατά την πλήρωση της ουροδόχου κύστης, τα συμπαθητικά και τα αιδοϊκά νεύρα μεσολαβούν στη σύσπαση των λείων (εσωτερικών) και των γραμμωτών (εξωτερικών) μυών του σφιγκτήρα της ουρήθρας. Η σύσπασή τους διατηρεί την εγκράτεια, ενώ η μεσολαβούμενη από το συμπαθητικό σύστημα αναστολή του εξωστήρα εμποδίζει τις συσπάσεις και εξασφαλίζει χαμηλή πίεση. Όταν κρίνεται κατάλληλη η κένωση, το ποντιακό κέντρο ούρησης απελευθερώνεται από την τονική αναστολή των φλοιωδών και υποφλοιωδών κέντρων του εγκεφάλου και η αμοιβαία ενεργοποίηση-αναστολή του σφιγκτήρα-εξωστήρα αντιστρέφεται. Η σύσπαση του εξωστήρα ως απόκριση στην παρασυμπαθητική διέγερση, συνοδευόμενη από χαλάρωση του πυελικού εδάφους και του εξωτερικού και εσωτερικού σφιγκτήρα της ουρήθρας, έχει ως αποτέλεσμα την αποτελεσματική κένωση της ουροδόχου κύστης (Jalesh N. Panicker, Jalesh N Panicker and Panicker, 2020), (Clare J. Fowler *et al.*, 2008)

### 2.1.3 Νευροφυσιολογία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος

Τη νεύρωση στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα παρέχουν τρία ζεύγη νευρών και καλύπτουν το παρασυμπαθητικό, συμπαθητικό και σωματικό νευρικό σύστημα. Τα ζεύγος πυελικών παρασυμπαθητικών νευρών πορεύεται από το ιερό τμήμα του νωτιαίου μυελού, βοηθώντας στη χαλάρωση της ουρήθρας και τη διέγερση της ουροδόχου κύστης. Τα θωρακοσφυϊκά συμπαθητικά νεύρα (υπογάστρια νεύρα και συμπαθητική αλυσίδα), είναι στο σώμα της ουροδόχου κύστης και διεγείρουν την ουρήθρα και τη βάση της κύστης. Τέλος τα αιδουικά σωματικά νεύρα, τα οποία έχουν και προσαγωγούς και απαγωγούς άξονες για τα αισθητικά και αντίστοιχα κινητικά ερεθίσματα, προκαλούν τη διέγερση του εξωτερικού σφιγκτήρα της ουρήθρας. (Yoshimura and Chancellor, 2003; William C. de Groat *et al.*, 2015)

Η διαδικασία της ούρησης ρυθμίζεται από τέσσερις βασικούς παράγοντες: τους πρωταρχικούς προσαγωγούς νευρώνες, τους σπονδυλικούς απαγωγούς νευρώνες, τους σπονδυλικούς ενδονευρώνες και τους νευρώνες του εγκεφάλου οι οποίοι ρυθμίζουν τις αντανακλαστικές σπονδυλικές οδούς. Οι ανοδικές αισθητικές οδοί βρίσκονται στα πρόσθια και οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και χιάζονται μερικώς μέσα σε αυτόν. Οι καθοδικές αισθητικές οδοί που ευθύνονται για τον εκούσιο έλεγχο της ούρησης και συγχρονίζουν την κυστική λειτουργία, βρίσκονται στις πλάγιες κολώνες του νωτιαίου μυελού και συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τις ανοδικές αισθητικές οδούς στο τμήμα του κεντρικού καναλιού κατά μήκος του νωτιαίου μυελού. (William C. de Groat *et al.*, 2015)

#### **Απαγωγές Οδοί**

Τις πληροφορίες από τον νωτιαίο μυελό μεταφέρουν στην ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα οι προγαγγλιακοί άξονες, οι οποίοι συνδέονται με αυτόνομα γαγγλιακά κύτταρα, διασκορπισμένα στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Στη μια πλευρά τους, τα γάγγλια συνδέονται μεταξύ τους με οδούς ινιδίων, με την πλειοψηφία των απαγωγών ερεθισμάτων να συμβαίνουν ομόπλευρα στον νωτιαίο μυελό. Η μεταφορά της σύναψης μεταξύ τους πραγματοποιείται κυρίως με την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης (ACh) που δρα στους νικοτινικούς υποδοχείς. Ο ραβδωτός μυς του έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας και οι μύες του πυελικού εδάφους, νευρώνονται από άξονες που προέρχονται από κινητικούς νευρώνες στο νωτιαίο μυελό. (William C. de Groat *et al.*, 2015)

Η λειτουργία του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος προκαλεί τη χαλάρωση της ουροδόχου κύστης κατά την κένωσή της. Το παρασυμπαθητικό, δραστικό νευρικό κύτταρο μεταφέρεται στην κύστη με την επίδραση της ακετυλοχολίνης στους μετασυναπτικούς, μουσκαρινικούς υποδοχείς. Αντίστοιχα, οι συμπαθητικοί μεταγαγγλιακοί νευρώνες, απελευθερώνοντας νορεπινεφρίνη, προκαλούν τη διέγερση του λείου μυός της ουρήθρας αλλά και της βάσης της ουροδόχου κύστης, προκαλώντας τη σύσπασή της. (Yoshimura and Chancellor, 2003) Επίσης, παρέχει ανασταλτικό ερέθισμα στον λείο μυ του σώματος της κύστης και στα κυστοειδή παρασυμπαθητικά γάγγλια.

Οι συμπαθητικές προγαγγλιακές οδοί, προέρχονται από το τμήμα Θ11-O2 του νωτιαίου μυελού. Πορεύονται στη συμπαθητική γαγγλιακή αλυσίδα έως το ανώτερο υπογάστριο και πυελικό πλέγμα και έως τους βραχείς αδρενεργικούς νευρώνες στην ουρήθρα και την ουροδόχο

κύστη. Οι α-αδρενεργικοί υποδοχείς βρίσκονται στην ουροδόχο κύστη και κοντά στην ουρήθρα, ενώ οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς είναι μόνο στο σώμα της κύστης. (William C. de Groat *et al.*, 2015) Η γαγγλιακή μεταφορά στις συμπαθητικές οδούς επιτυγχάνεται επίσης με την δράση της ακετυλοχολίνης. Οι συμπαθητικές μεταγαγγλιακές απολήξεις, μέσω της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης, προκαλούν συσπάσεις στη βάση της ουροδόχου κύστης και στον λείο μυ της ουρήθρας ενώ ταυτόχρονα προκαλούν χαλάρωση του σώματος της κύστης. (Yoshimura and Chancellor, 2003)

Οι σωματικές απαγωγές οδοί του έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας μεταφέρονται στο αιδοϊκό νεύρο από τα πρόσθια κερατοειδή κύτταρα στο επίπεδο I2-I4 του νωτιαίου μυελού. Όταν το αιδοϊκό νεύρο περνά από το κανάλι Alcock κατά την πορεία του, διακλαδώνεται στο ραχιαίο νεύρο της κλειτορίδας, το νεύρο του περινέου και το οπίσθιο ορθικό νεύρο. Οι σωματικές νευρικές απολήξεις απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη η οποία προκαλεί τη μυϊκή σύσπαση.

Οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες και οι γαγγλιακές συνάψεις μεσολαβούν για τη μεταφορά πληροφοριών μεταξύ των συμπαθητικών και των παρασυμπαθητικών νευρώνων, βοηθώντας στην μεταβίβαση των ερεθισμάτων από τον νωτιαίο μυελό στην ουροδόχο κύστη. (Yoshimura and Chancellor, 2003)

## **Προσαγωγές Οδοί**

Τα νεύρα που περιλαμβάνουν προσαγωγούς άξονες είναι το πυελικό, το υπογάστριο, το αιδοϊκό και το νεύρο του ανελκτήρα του πρωκτού. Αυτοί οι άξονες μεταφέρουν τις πληροφορίες από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και το πυελικό έδαφος στην οσφυοϊερή μοίρα του νωτιαίου μυελού. Οι πρωταρχικοί προσαγωγοί νευράξονες της πυέλου και τα αιδοϊκά νεύρα βρίσκονται στα γάγγλια της ραχιαίας ιερής ρίζας. Τα προσαγωγά πυελικά νεύρα αποτελούνται από εμμύελες ίνες Αδ και αμύελες ίνες C. Παρέχουν ερεθίσματα για τον όγκο της κύστης και ελέγχουν την ένταση των συσπάσεών της. (Yoshimura and Chancellor, 2003) Το αιδοϊκό νεύρο και αυτό του ανελκτήρα του πρωκτού περιλαμβάνουν μεγαλύτερης διαμέτρου προσαγωγές, εμμύελες ίνες Αα και Αβ. (William C. de Groat *et al.*, 2015) Το αίσθημα πλήρωσης της ουροδόχου κύστης είναι σημαντικό για την ποσότητα των αποθηκευμένων ούρων. Οι προσαγωγές κενώσεις έχουν σπουδαία αντανεκλαστική δράση και προκύπτουν κατά τη σύσπαση της κύστης. (Yoshimura and Chancellor, 2003)

## **2.2 Νευροανατομία αναπαραγωγικού συστήματος**

### **2.2.1 Ανατομία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος**

Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα αποτελείται από εξωτερικά και εσωτερικά όργανα, η λειτουργία των οποίων αποσκοπεί στην παραγωγή, μεταφορά και εξασφάλιση υγιούς σπέρματος για την επίτευξη της αναπαραγωγής. Αποτελείται από τα εξωτερικά όργανα: το πέος και το όσχεο, και τα εσωτερικά όργανα: τους όρχεις, την επιδιδυμίδα, τον προστάτη, τον σπερματικό πόρο και αμφοτερόπλευρα τις σπερματικές κύστες που προσκολλώνται στον προστάτη. Οι εξωτερικές δομές είναι προσαρτημένες στο ηβικό οστό μέσω του ανασταλτικού συνδέσμου οποίο μπορεί να βρίσκεται σε αδύναμη φάση ή διεγερμένη. Το πέος νευρώνεται από τα σπηλαιώδη νεύρα που ανήκουν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, νευρώνουν

την βάλανο, το σπογγώδες σώμα και τα σηραγγώδη σώματα, έτσι ώστε να ρυθμιστεί η εισροή του αίματος κατά της στύση και αργότερα η υποχώρηση της διόγκωσης. Το αιδοϊκό νεύρο, το οποίο μεταφέρει τις αισθήσεις στο πέος, ευθύνεται για τη σύσπαση και τη χαλάρωση των γραμμωτών ισχιοσηραγγώδων και των λείων βοβλοσηραγγώδων μυών. Το δέρμα που περιβάλλει το πέος ονομάζεται πόσθη, ενώ αυτό που περιβάλλει τη βάλανο ονομάζεται ακροποσθία. Το δέρμα του όσχεος νευρώνεται από τους κλάδους O1-O2 και I1-I2. Οι όρχεις, βρίσκονται μέσα στο όσχεο και συνδέονται ο καθένας με ένα σπερματικό σωλήνα, ο οποίος παρέχει αγγείωση και νεύρωση σε αυτούς. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, οι όρχεις αναπτύσσονται μαζί με τους νεφρούς. Για τον λόγο αυτό, έχουν κοινό το επίπεδο νεύρωσης Θ10-O1. Η επιδιδυμίδα και ο σπερματικός πόρος αποτελούν το σύστημα των πόρων. Το πέος συνιστάται από στυτικό ιστό και ένα ζεύγος φλεβών ελικίνης και αρτηριών, που διαστέλλονται κατά την διόγκωση του. Ο στυτικός ιστός, που περιλαμβάνει δύο σηραγγώδη σώματα και ένα σπογγώδες σώμα, έχει ένα εσωτερικό τμήμα και ένα εξωτερικό. Το εσωτερικό αποτελείται από τα δύο σκέλη του πέους που συνδέονται στις ισχιακές αποφύσεις. Το εξωτερικό τμήμα σχηματίζεται από τη συνένωση των δύο σκελών στη βάση του πέους, το οποίο επιμηκύνεται εξωτερικά στον άξονα του πέους και την βάλανο. Η ουρήθρα ξεκινά από την ουροδόχο κύστη και καταλήγει στον προστάτη, περνώντας κατά μήκος του σπογγώδους σώματος έως το εξωτερικό τμήμα της ουρήθρας, στην βάλανο. Στην ουρήθρα μεταφέρονται ούρα από την ουροδόχο κύστη και σπερματικό υγρό το οποίο περιέχει σπέρμα που παράγεται στους όρχεις, εκκρίσεις του προστάτη και υγρό των σπερματικών κύστεων. Εσωτερικά, τα βοηθητικά όργανα βοηθούν στη μεταφορά του σπέρματος με έκκριση επιπλέον υγρών πριν την εξώθησή του από την ουρήθρα. Ο αδένας του Cowper παράγει ένα διάφανο, αλκαλικό υγρό κατά τη σεξουαλική διέγερση το οποίο προετοιμάζει το περιβάλλον της ουρήθρας κατάλληλα για τη δίοδο του σπέρματος.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017; Purnima Gurung *et al.*, 2020)

### 2.2.2 Ανατομία γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος

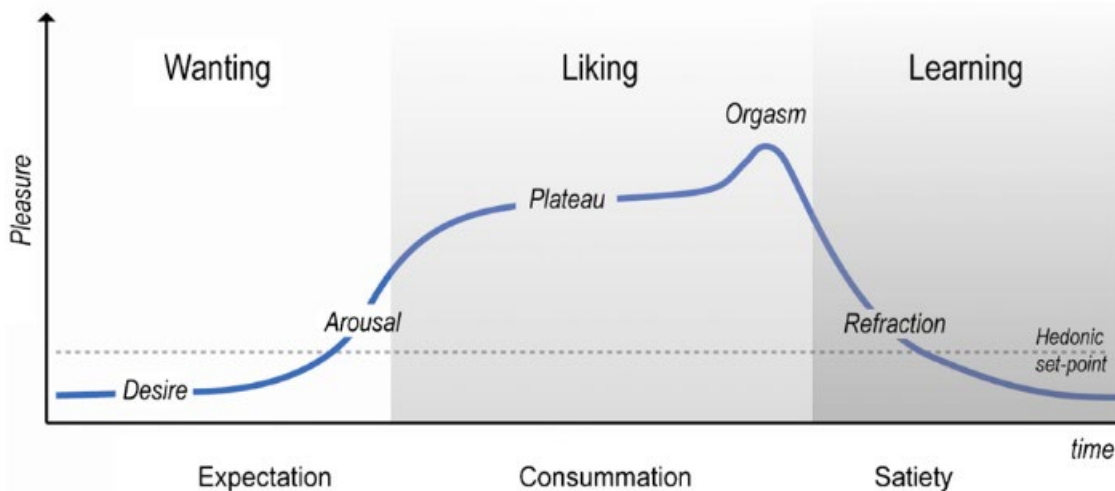
Αποτελείται επίσης από εσωτερικά και εξωτερικά όργανα, η λειτουργία των οποίων εξασφαλίζει τη μεταφορά σεξουαλικών ερεθισμάτων, την ικανότητα για κολπική διείσδυση και την επίτευξη οργασμού. Τα εξωτερικά όργανα περιλαμβάνουν τον ηβικό λοφίσκο, τα μεγάλα και μικρά χείλη του αιδοίου, το άνοιγμα της ουρήθρας, την κλειτορίδα, το άνοιγμα του κόλπου, το περίνεο, τους αδένες Bartholin και τους αδένες Skene. Η κλειτορίδα αποτελείται αντίστοιχα από στυτικό ιστό και διογκώνεται κατά τη σεξουαλική διέγερση. Συνίσταται από την εξωτερικό βάλανο, την πόσθη η οποία καλύπτει τη βάλανο όταν οι κλειτορίδα δεν είναι διογκωμένη, και δύο σκέλη τα οποία ξεκινούν εξωτερικά και καταλήγουν εσωτερικά αμφοτερόπλευρα στην ισχιοηβική σύμφυση. Τα σηραγγώδη σώματα της κλειτορίδας περιβάλλονται από λεπτό ελυτροειδή χιτώνα ενώ το σπογγώδες σώμα είναι διαχωρισμένο. Το ένα τμήμα περιβάλλει την ουρήθρα και το άλλο βρίσκεται κοντά στο κολπικό άνοιγμα.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017) Τα εσωτερικά όργανα είναι ο κόλπος, ο τράχηλος, η μήτρα, οι σάλπιγγες και οι ωοθήκες. Όλα βρίσκονται εντός του πυελικού εδάφους. Το αιδοϊκό νεύρο παρέχει αισθητική νεύρωση στο χαμηλότερο τμήμα του κόλπου. Οι αισθητικές ίνες των κλάδων I2-I4 μεταφέρουν τα επώδυνα ερεθίσματα από τα όργανα.(BS Hoare and YS Khan, 2024) Κατά τη σεξουαλική διέγερση, η αγγειοσυστολή των πυελικών οργάνων, οδηγεί στην παραγωγή διδρώματος (μη φλεγμονώδους υγρού) μέσω της κολπικής λίπανσης, το οποίο ακολουθείται από την ανύψωση της μήτρας και

την επιμήκυνση του κόλπου. Οι αλλαγές αυτές διευκολύνουν την κολπική διείσδυση.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

### 2.3 Ανθρώπινη Σεξουαλική Συμπεριφορά-Λειτουργία / Κύκλος Σεξουαλικής Απόκρισης

Το σύνολο των επαναλαμβανόμενων γεγονότων και συμπεριφορών που μπορούν να καταλήξουν σε σεξουαλική επαφή, συνιστά τον κύκλο της σεξουαλικής απόκρισης.(Janniko R. Georgiadis *et al.*, 2012)

Η ανθρώπινη σεξουαλική απόκριση ή κύκλος της σεξουαλικής απόκρισης, βασίζεται στην ύπαρξη σεξουαλικού κινήτρου το οποίο εξαρτάται από τις φάσεις των αντιδράσεων που πραγματοποιούνται σε φυσιολογικό επίπεδο αλλά και της υποκειμενικής αντίληψης κάθε ατόμου. Οι φάσεις αυτές μπορεί να συνυπάρχουν ταυτόχρονα.(Rosemary Basson and Rosemary Basson, 2015)



Εικόνα 2. Ο κύκλος της σεξουαλικής ευχαρίστησης (J.R. Georgiadis, M.L. Kringlebach 2012)

Η σεξουαλική επιθυμία μπορεί να οδηγήσει στη σωματική εκπλήρωση της σεξουαλικής ανάγκης, η οποία θα εντείνει το αίσθημα ενθουσιασμού επιφέροντας μεγαλύτερη διέγερση, καταλήγοντας εν τέλει σε εκπερμάτωση για τους άντρες ή και οργασμό.(Janniko R. Georgiadis *et al.*, 2012) Καθορίζεται από την παρουσία σεξουαλικών σκέψεων, φαντασιώσεων και κινήτρων για συμμετοχή σε σεξουαλική αλληλεπίδραση, ως απάντηση σε εσωτερικά ή εξωτερικά ερεθίσματα.(Rocco Salvatore Calabrò *et al.*, 2019) Η επιθυμία μπορεί να μην προηγείται πάντα της σεξουαλικής διέγερσης, αντιθέτως να προκύπτει μαζί με αυτή εξαιτίας των ερεθισμάτων.(Rosemary Basson and Rosemary Basson, 2015) Επηρεάζεται από τη συμπεριφορά και τη διαθεσιμότητα του παρτενέρ αλλά και την προσωπική διάθεση και το επίπεδο υγείας.(Rocco Salvatore Calabrò *et al.*, 2019)

Η σεξουαλική διέγερση περιλαμβάνει την προσωπική επεξεργασία συναισθημάτων, όπως ο ενθουσιασμός και η ευχαρίστηση, και τη σωματική αντίδραση, μέσω των γεννητικών

απαντήσεων ή απουσία αυτών σε ερεθίσματα. Επομένως τόσο ψυχολογικοί όσο και βιολογικοί παράγοντες επηρεάζουν την αξιολόγηση των σεξουαλικών ερεθισμάτων στο επίπεδο του εγκεφάλου.(Rosemary Basson and Rosemary Basson, 2015)

Για την περιγραφή του κύκλου έχουν προταθεί ανά τα χρόνια διαφορετικά μοντέλα. Το πρώτο από αυτά ήταν το τριφασικό μοντέλο των Wegner and Jones (1956) που περιλαμβάνει το αρχικό στάδιο του σεξουαλικού ενθουσιασμού, έπειτα τον αργότερο σεξουαλικό ενθουσιασμό, τον οργασμό ή την εκσπερμάτωση και την επιστροφή στην αρχική κατάσταση. Αργότερα δημιουργήθηκε το μοντέλο των Masters και Johnson οι οποίοι χώρισαν τον κύκλο της ανθρώπινης σεξουαλικής απόκρισης σε τέσσερις φάσεις: τον ενθουσιασμό, το πλατώ, τον οργασμό και την επιστροφή στην αρχική κατάσταση. Βασιζόμενη σε αυτό το μοντέλο, η Rosemary Basson δημιούργησε ένα πιο εξειδικευμένο μοντέλο για το γυναικείο φύλο και την εμπειρία του κύκλου σε μακροχρόνιες σχέσεις, το οποίο αποτελείται από τις εξής φάσεις του κύκλου: σεξουαλική ουδετερότητα → σεξουαλικό ερέθισμα → σεξουαλική διέγερση → σεξουαλική επιθυμία → σεξουαλική ικανοποίηση → συναισθηματική οικειότητα → σεξουαλική ουδετερότητα. Έδωσε έμφαση στο κίνητρο για σεξουαλική αλληλεπίδραση, το οποίο δεν προκύπτει πάντα με σκοπό την απελευθέρωση της σεξουαλικής εκτόνωσης μέσω του οργασμού, αλλά μπορεί να προκύπτει και για ανάγκη ή επιθυμία βελτίωσης της οικειότητας με τον σύντροφο ή επιθυμία για βίωμα θετικών συναισθημάτων για αυτόν.(Roy J. Levin and Roy J. Levin, 2017) Η ερευνήτρια επίσης επισήμανε τέσσερα στοιχεία που πρέπει να συνυπολογίζονται στην εκτίμηση της καλής σεξουαλικής υγείας των γυναικών. Αυτά είναι η κατά γενική εκτίμηση χαμηλότερη σεξουαλική επιθυμία σε σύγκριση με τους άνδρες, η μη αποκλειστικά σεξουαλική ύπαρξη κινήτρων για σεξουαλική αλληλεπίδραση, η έμφαση στο ρόλο της ψυχολογικής σεξουαλικής διέγερσης η οποία μπορεί να προκαλέσει επιθυμία που αρχικά δεν υπήρχε και επηρεάζει το ποσοστό της ικανοποίησης και τέλος το γεγονός ότι η απελευθέρωση της σεξουαλικής έντασης δεν ταυτίζεται πάντα με τη σεξουαλική ικανοποίηση.(Chelom E. Leavitt *et al.*, 2019)

Ωστόσο, ένας κύκλος ο οποίος είναι προβλέψιμος μπορεί να μην αντιστοιχεί ή να αντιπροσωπεύει συνολικά τα άτομα. Αυτό διότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ανάμεσα στις προσωπικότητες, τις προτιμήσεις και τις αποκρίσεις τους. Υπάρχουν επίσης διαφορές μεταξύ των φύλων στο βίωμα ενός σεξουαλικού κύκλου απόκρισης. Ωστόσο το μοντέλο του κύκλου βοηθά στην ταυτοποίηση των περιοχών του νευρικού συστήματος οι οποίες κυριαρχούν στις διαφορετικές φάσεις.(Janniko R. Georgiadis *et al.*, 2012)

### 2.3.1 Φυσιολογία και Νευροφυσιολογία της Γεννητικής Διέγερσης

Η σεξουαλική συμπεριφορά στηρίζεται στην επεξεργασία των σεξουαλικών ερεθισμάτων που δέχεται το άτομο και με τον τρόπο αυτό εισέρχεται στον κύκλο της σεξουαλικής απόκρισης. Το κίνητρο και η ευχαρίστηση είναι κύρια συστατικά του κύκλου και η εμπειρία αυτών εξαρτάται από τη δράση των ντοπαμινεργικών νευρώνων του συστήματος επιβράβευσης, το οποίο βρίσκεται κυρίως στον μεσεγκέφαλο. Το σύστημα επιβράβευσης βασίζεται και στην αλληλεπίδραση του οπιοειδούς και ενδοκανναβιοειδούς συστήματος και ενισχύει τη σεξουαλική συμπεριφορά.(Rocco Salvatore Calabrò *et al.*, 2019)

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ σωματικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος, σε κεντρικό και περιφερικό επίπεδο, οδηγούν στη δημιουργία της σεξουαλικής επιθυμίας, της πρόκλησης

διέγερσης και στην επίτευξη του οργασμού.(Rocco Salvatore Calabrò *et al.*, 2019) Και στα δύο φύλα η διαδικασία της διέγερσης περιλαμβάνει τον συντονισμό των νευρωνικών δικτύων που οδηγεί σε μια μεταβολή στο αγγειακό σύστημα, επιμηκύνοντας και διογκώνοντας το πέος στους άνδρες και διογκώνοντας την κλειτορίδα στις γυναίκες, σε σύγκριση με την αδύναμη, άτονη αρχική τους κατάσταση. Και για τα δύο φαινόμενα που προαναφέρθηκαν, είναι απαραίτητη η συμμετοχή των ιερών κλάδων I2-I4.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017) Μεταξύ των δύο φύλων, οι νευρικές δομές που ευθύνονται για τις παραπάνω διαδικασίες είναι ίδιες, ωστόσο οι σεξουαλικές αποκρίσεις τους διαφέρουν.(Rocco Salvatore Calabrò *et al.*, 2019)

Διαφορετικές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος συμβάλλουν σε διαφορετικές αντιδράσεις ή λειτουργίες κατά τη διάρκεια του ανθρώπινου κύκλου σεξουαλικής απόκρισης. Ο προμετωπιαίος λοβός εκκινεί την σεξουαλική συμπεριφορά και επηρεάζει το σεξουαλικό κίνητρο. Ο θάλαμος μεταφέρει τα ερεθίσματα από τον νωτιαίο μυελό ενώ ο υποθάλαμος συγχρονίζει τα αυτόνομα γεγονότα για την επιλογή της κατάλληλης σεξουαλικής συμπεριφοράς. Παράλληλα και μαζί με τον φλοιό, ο υποθάλαμος ρυθμίζει την σεξουαλική επιθυμία (λίμπιντο). Η αμυγδαλή επηρεάζει την ύπαρξη του σεξουαλικού κινήτρου και προσδίδει συναισθηματική αξία στα προσαγωγά ερωτικά ερεθίσματα. Το στέλεχος περιλαμβάνει περιοχές που συνδέονται με τον νωτιαίο μυελό και σχετίζονται με τις λειτουργίες της στύσης και της εκσπερμάτισης. Ο νωτιαίος μυελός συμμετέχει στη διόγκωση του πέους ή της κλειτορίδας κυρίως, στη λίπανση του κόλπου ή του πέους και στη ρυθμική σύσπαση των μυών του περινέου. Οι εκούσιες κινήσεις κατά τη επαφή διευκολύνονται μέσω των αισθητικοκινητικών φλοιών, οι οποίοι ευθύνονται και για την αισθητικότητα της γεννητικής περιοχής.(Thomas M. Kessler *et al.*, 2009; Rocco Salvatore Calabrò *et al.*, 2019)

Η πύελος νευρώνεται περιφερικά από τρία ζεύγη προσαγωγών νευρώνων που συγχρονίζονται μέσω του πυελικού πλέγματος: το σωματικό, το θωρακοσφυϊκό συμπαθητικό και το ιερό παρασυμπαθητικό. Ο σωματικός έλεγχος, σε κινητικό και αισθητικό επίπεδο, επιτυγχάνεται μέσω του αιδοϊκού νεύρου (σωματικό νευρικό σύστημα) και μέσω δύο στοιχείων του αυτόνομου νευρικού συστήματος: μέσω του πυελικού νεύρου (προέκταση του ιερού παρασυμπαθητικού τμήματος) και του υπογαστρίου νεύρου (προέκταση του θωρακοσφυϊκού συμπαθητικού ζεύγους).(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

Οι σωματικές απαγωγές αισθητηριακές οδοί υπεύθυνες για την αισθητική νεύρωση των γεννητικών οργάνων, περιλαμβάνουν το υπογάστριο, το πυελικό και το πνευμονογαστρικό νεύρο. Αυτά είναι υπεύθυνα για την μηχανοουαισθησία (αφή, πίεση), τη θερμοουαισθησία και τη χημειουαισθησία (αντίδραση σε ερεθιστικές ουσίες), συμβάλλοντας στην μετάφραση των σεξουαλικών ερεθισμάτων.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

Μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος και των οργάνων-στόχων, παρεμβάλλονται προγαγγλιακοί και μεταγαγγλιακοί νευρώνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Τα κυτταρικά σώματα και οι άξονες των προγαγγλιακών νευρώνων, που βρίσκονται στη φαιά ουσία και τον νωτιαίο μυελό, μεταφέρονται στις κοιλιακές ρίζες του νωτιαίου μυελού και των κρανιακών νεύρων. Οι προγαγγλιακές ίνες συνάπτονται με τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες στα αυτόνομα γάγγλια. Οι μεταγαγγλιακές ίνες είναι υπεύθυνες για τη νεύρωση των οργάνων-στόχων.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

Οι συμπαθητικοί προγαγγλιακοί νευρώνες βρίσκονται στη φαιά ουσία του νωτιαίου μυελού και στο θωρακικό και ανώτερο οσφυϊκό τμήμα (Θ1-O2). Συνάπτονται στους συμπαθητικούς



μεταγαγγλιακούς νευρώνες της παρασπονδύλιας αλυσίδας των γαγγλίων και των κοιλιακών ανώτερων και κατώτερων μεσεντερικών γαγγλίων. Οι παρασυμπαθητικοί προγαγγλιακοί νευρώνες ξεκινούν από το στέλεχος, και πιο συγκεκριμένα τα κρανιακά νεύρα III, VII, IX και X, και από τους κλάδους της ιερής μοίρας της σπονδυλικής στήλης I2-I4. Το κρανιακό νεύρο, εκτός των πυελικών οργάνων, νευρώνει τη μήτρα και το κοιλιακό τοίχωμα. Η ουροδόχος κύστη, το κατώτερο τμήμα του εντέρου και τα αναπαραγωγικά όργανα, νευρώνονται από τους παρασυμπαθητικούς κλάδους I2-I4.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

Και στα δύο φύλα τα αναπαραγωγικά όργανα λαμβάνουν συμπαθητική νευρώση από το υπογάστριο νεύρο και παρασυμπαθητική από το πυελικό. Το παρασυμπαθητικό σύστημα υποβοηθά την κοιλιακή λίπανση και την ψυχογενή στύση. Η εκσπερμάτιση είναι μια πιο πολύπλοκη διαδικασία που απαιτεί συγχρονισμό της παρασυμπαθητικής (κλάδοι I2-I4) και της συμπαθητικής νευρώσης (κλάδοι Θ11-O2), πέραν της σωματικής νευρώσης μέσω του αιδοϊκού νεύρου (το οποίο νευρώνεται από τους κλάδους I2-I5).(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

### **Πρωταρχικοί νευροδιαβιβαστές και ρυθμιστές της ανθρώπινης σεξουαλικής συμπεριφοράς**

Η σεροτονίνη, η οποία απελευθερώνεται κυρίως από τους πυρήνες Raphe, προκαλεί αγγειοσυστολή ή αγγειοδιαστολή αντίστοιχα των λείων μυών του αγγειακού συστήματος των γεννητικών οργάνων. Σε κεντρικό επίπεδο, αναστέλλει τη διαδικασία της στύσης, της κοιλιακής λίπανσης και περιορίζει το ερωτικό ενδιαφέρον. Η ντοπαμίνη του ραβδωτού σώματος, επηρεάζει κυρίως το κινητικό κομμάτι της σεξουαλικής αλληλεπίδρασης. Σε χαμηλά επίπεδα, η ντοπαμίνη στη μέση προοπτική περιοχή, αποθαρρύνει τα γεννητικά αντανακλαστικά. Σε μέτρια επίπεδα ενισχύει την παρασυμπαθητικά υποβοηθούμενη στύση και ενθαρρύνει τη σεξουαλική συμπεριφορά. Σε υψηλά επίπεδα, προάγει τη συμπαθητικά υποβοηθούμενη εκσπερμάτιση (ωστόσο μπορεί και να αναστείλει τη στύση). Η ακετυλοχολίνη συμμετέχει στη λειτουργία της στύσης και είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση των δυσλειτουργιών στύσης και εκσπερμάτισης.(Rocco Salvatore Calabrò *et al.*, 2019) Το νιτρικό οξύ αποτελεί τον κύριο νευροδιαβιβαστή για τις στύσεις, με την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη να ακολουθεί (cGMP). Το νιτρικό οξύ παράγεται στο ενδοθήλιο και απελευθερώνεται στις νευρικές απολήξεις κατά τη σεξουαλική διέγερση.(Thomas M. Kessler *et al.*, 2009) Η ισταμίνη σε περιφερικό επίπεδο προάγει την μερική ή πλήρη στύση μέσω της ενεργοποίησης των H2, H3 υποδοχέων, ενώ σε κεντρικό επίπεδο ελέγχει τη σεξουαλική συμπεριφορά και τη σεξουαλική επιθυμία (λίμπιντο). Η νορεπινεφρίνη ενεργοποιεί το αυτόνομο νευρικό σύστημα προκειμένου να υπάρξει η στύση του πέους και περιορίζει τη σεξουαλική αναστολή που ακολουθεί έπειτα από την εξάντληση. Τα ανδρογόνα είναι υπεύθυνα για την πρόκληση και τη διατήρηση της σεξουαλικής λειτουργίας και πιο συγκεκριμένα της στυτικής λειτουργίας. Η προλακτίνη δίνει στο σώμα σεξουαλική ικανοποίηση μετά το πέρας της σεξουαλικής πράξης, ωστόσο υψηλά επίπεδά της μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη σεξουαλική επιθυμία.(Rocco Salvatore Calabrò *et al.*, 2019)

### 2.3.2 Γεννητική Διέγερση Ανδρών

Ο κύκλος της σεξουαλικής απόκρισης των ανδρών χωρίζεται σε πέντε τμήματα: τη σεξουαλική επιθυμία (λίμπιντο), τη στύση, την εκσπερμάτιση, τον οργασμό και την υποχώρηση της διόγκωσης του πέους. Τη ρύθμιση της πρώτης φάσης επηρεάζουν παράγοντες όπως το ψυχοκοινωνικό ιστορικό, το ιστορικό σεξουαλικής δραστηριότητας, η ενεργοποίηση ντοπαμινεργικών υποδοχέων στον εγκέφαλο και τον NM και οι γοναδικές ορμόνες. (Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

Για την επίτευξη της στύσης επικρατεί το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (και στα δύο φύλα) ώστε να χαλαρώσουν οι βολβοσηραγγώδεις λείοι μύες, σε σύγκριση με το συμπαθητικό το οποίο προκαλεί αγγειοσυστολή, κρατώντας το πέος στη χαλαρή του κατάσταση. Ο λείος σπηλαιώδης μυς ελέγχεται από νευροδιαβιβαστές που προκαλούν σύσπαση (νορεπινεφρίνη, ενδοθελίνη, βαζοπρεσίνη, αγγειοτενσίνη) και για τη χαλάρωση (νιτρικό οξύ, ακετυλοχολίνη, αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο, προσταγλανδίνες, πεπτίδιο καλσιτονίνης). (Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017, 2017)

Με την απελευθέρωση του νιτρικού οξέος (NO) στις απολήξεις των νευρικών ιών των γεννητικών οργάνων, ξεκινά η χαλάρωση των λείων μυών. Έπειτα η αγγειακή αντίσταση ελαττώνεται και το αίμα που εισρέει, μέσω των ελικοειδών και σπαραγγωδών αρτηριών, επιμηκώνει και διογκώνει τις σωματικές δομές. (Thomas M. Kessler *et al.*, 2009; Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017; Rocco Salvatore Calabrò *et al.*, 2019) Υπάρχουν τρεις τύποι γεννητικής διέγερσης: η αντανακλαστική, η ψυχογενής και η νυχτερινή κατά τη διάρκεια ύπνου ραγδαίων κινήσεων των ματιών (Rapid Eye Movement- REM). (Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

Η αντανακλαστική στύση, συνήθως προκύπτει με ερεθισμό των γεννητικών οργάνων και δεν έχει διάρκεια ή σκληρότητα ικανή για διείσδυση. Για την πρόκλησή της συμμετέχουν οι ιεροί κλάδοι I2-I4. Η ψυχογενής στύση ακολουθεί το σεξουαλικό ερέθισμα ή τις σκέψεις/φαντασιώσεις που προκύπτουν από τις πέντε βασικές αισθήσεις, στέλνοντας ψυχογενείς ωθήσεις στον νωτιαίο μυελό. Για αυτή μεσολαβεί το θωρακοσφυϊκό τμήμα του νωτιαίου μυελού και συγκεκριμένα οι κλάδοι Θ11-O2. (Thomas M. Kessler *et al.*, 2009; Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017) Συνδυασμός της ψυχογενούς και αντανακλαστικής διέγερσης οδηγεί σε αποτελεσματική στύση με διάρκεια. (Thomas M. Kessler *et al.*, 2009)

Η εκσπερμάτιση αποτελεί κυρίως παρασυμπαθητικό φαινόμενο και ελέγχεται από τους κλάδους Θ10-O2 του νωτιαίου μυελού. (Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017) Χωρίζεται σε δύο φάσεις: την έκκριση και την αληθινή εκσπερμάτιση. Η φάση της έκκρισης ελέγχεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ενώ η αποβολή του σπερματικού υγρού συμβαίνει με το αντανακλαστικό του νωτιαίου μυελού στο επίπεδο I2-I4, με μεσολάβηση του αιδοϊκού νεύρου. Η εκσπερμάτιση προκαλείται από τα ερεθίσματα στα γεννητικά όργανα, κυρίως στο πέος, και για την πραγματοποίησή της ευθύνονται το θωρακοσφυϊκό και το οσφυοϊερό τμήμα του νωτιαίου μυελού. Οι δομές του εγκεφάλου που συμμετέχουν σε αυτή είναι οι γεφυρικές περιοχές, ο υποθάλαμος και ο διεγκέφαλος. (Thomas M. Kessler *et al.*, 2009) Αποτελεί ένα εξαιρετικά συντονισμένο νευρομυϊκό φαινόμενο κατά το οποίο το σπέρμα προωθείται στην προστατική ουρήθρα μέσω του εκσπερματιστικού πόρου στον προστάτη και εκτινάσσεται με

συσπάσεις των μυών του πυελικού εδάφους από την ουρήθρα.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

Ο οργανισμός ελέγχεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και αφορά την απελευθέρωση πυελικής αγγειοσυμφορήσης και νευρομυϊκής τάσης, τοπικά αισθητή στη γεννητική περιοχή. Αποτελεί ένα ευχάριστο αίσθημα για τον εγκέφαλο καθώς υπάρχει ξαφνική απελευθέρωση ενδορφινών. Κατά τον οργανισμό συσπώνται ρυθμικά οι λείοι μύες των δευτερευόντων γεννητικών οργάνων, ο βολβός της ουρήθρας, το περίνεο και οι μύες του πυελικού εδάφους. Ταυτόχρονα μπορεί να πραγματοποιείται η εκσπερμάτιση αλλά μπορεί να υπάρξει εκσπερμάτιση ή στύση χωρίς επίτευξη οργασμού.(Thomas M. Kessler *et al.*, 2009; Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

Η υποχώρηση της διόγκωσης περιλαμβάνει τη δράση των πυελικών, σπηλαιωδών και αιδοϊκών νεύρων του συμπαθητικού συστήματος σε συνδυασμό με φαινόμενα αγγειοσυστολής. Η σύσπαση του λείου μυός προκαλεί τη διαστολή των φλεβωδών καναλιών αποβάλλοντας το παγιδευμένο αίμα, οδηγώντας το πέος σε ατονία.(Thomas M. Kessler *et al.*, 2009; Rocco Salvatore Calabrò *et al.*, 2019)

### 2.3.3 Γεννητική Διέγερση Γυναικών

Οι μηχανισμοί της ερωτικής διέγερσης είναι παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρούνται στο ανδρικό φύλο. Ωστόσο υπάρχουν σημαντικές διαφορές.

Ο σεξουαλικός ερεθισμός εξαρτάται από τη φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου στην οποία βρίσκεται η γυναίκα.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017) Τον έλεγχο της διόγκωσης της κλειτορίδας, έπειτα από σεξουαλικό ερέθισμα, έχει το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η αυξημένη αιματική ροή οδηγεί σε γεννητική αγγειοσυστολή. Με την εισροή αίματος διογκώνονται η κλειτορίδα και τα μικρά χείλη του αιδοίου. Η διάμετρος της κλειτορίδας και του κόλπου αυξάνεται.(Jennifer R. Berman and J R Berman, 2005) Παράλληλα, οι αδένες Bartholin, που βρίσκονται αμφοτερόπλευρα του κοιλιακού ανοίγματος, παράγουν βλέννα (Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017) ενώ το κοιλιακό κανάλι λιπαίνεται από εκκρίσεις των αδένων του τραχήλου της μήτρας και από δίδρωμα (μη φλεγμονώδες υγρό) που παράγει το υποεπιθηλιακό αγγειακό στρώμα.(Jennifer R. Berman and J R Berman, 2005) Ως αποτέλεσμα, διευκολύνεται η κοιλιακή διείσδυση.

Εκτός από τη λίπανση, ο κόλπος επιμηκύνεται και διαστέλλεται εξαιτίας της χαλάρωσης των λείων μυών του κοιλιακού τοιχώματος και παράλληλα η μήτρα ανυψώνεται.

Η φάση του ενθουσιασμού οδηγεί σε αύξηση του αναπνευστικού και καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης, μέσω της συμμετοχής του στελέχους και της μέσης προοπτικής περιοχής του υποθαλάμου. Στο δέρμα παρατηρούνται εξάψεις στις περιοχές του στέρνου και του λαιμού κυρίως, λόγω της αγγειοσυστολής, οι οποίες υποχωρούν συνήθως μετά τον οργανισμό.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

Ο οργανισμός ακολουθεί μετά τη φάση του πλατώ. Πραγματοποιούνται γρήγορες συσπάσεις των μυών του κατώτερου πυελικού εδάφους, οι οποίοι βρίσκονται γύρω από τα πρωτεύοντα γεννητικά όργανα και τον πρωκτό. Παράλληλα απελευθερώνονται ενδορφίνες, επικρατεί

αίσθημα ευφορίας και αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα παραπάνω.(Andrei V. Krassioukov *et al.*, 2017)

Οι ορμόνες που επηρεάζουν τη σεξουαλική διέγερση σημαντικά είναι το οιστρογόνο και η τεστοστερόνη. Το οιστρογόνο επηρεάζει τη μεταφορά των νευρικών σημάτων και ταυτόχρονα εξασφαλίζουν την καλή αγγειακή λειτουργία αποτρέποντας την αθηροσκλήρωση των τοπικών αρτηριών και αρτηριολίων. Μειωμένα επίπεδα οδηγούν σε λέπτυνση του βλεννογόνου επιθηλίου στον κόλπο και ατροφία των λείων μυών του κοιλιακού τοιχώματος. Ελαττώνεται επίσης το επίπεδο οξύτητας του κόλπου, κάνοντάς το άτομο επιρρεπές σε λοιμώξεις, σεξουαλική δυσλειτουργία ή και ακράτεια. Η τεστοστερόνη, όταν βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, ελαττώνει τη σεξουαλική επιθυμία, τη σεξουαλική διέγερση, τη γεννητική αίσθηση και τον οργασμό. Υψηλότερα επίπεδα βελτιώνουν τη σεξουαλική επιθυμία στις γυναίκες.(Jennifer R. Berman and J R Berman, 2005)

## 2.4 Νευρογενής κύστη

Ορθοκυστικά συμπτώματα αναφέρονται στο 96% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και διαφοροποιούνται ανάλογα την διάρκεια και την βαρύτητα της νόσου (Jalesh N. Panicker, Jalesh N Panicker and Panicker, 2020). Η νευρογενής κύστη μπορεί να οδηγήσει στην ανικανότητα αποθήκευσης ούρων (ακράτεια) και/ή την αποτυχία κένωσης της κύστης (κατακράτηση), αποτελώντας μια μόνιμη απειλή στην γενικότερη υγεία και ποιότητα ζωής των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. Αλλοιώσεις στο γεφυρικό κέντρο της ούρησης συνήθως σχετίζονται με νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυ της κύστης, που χαρακτηρίζεται από ακούσιες συσπάσεις του εξωστήρα (επείγουσα ανάγκη, συχνότητα, παρορμητική ακράτεια και μηδενικά ή χαμηλά υπολείμματα ούρων μετά την εκκένωση). Η επείγουσα ανάγκη είναι η απότομη επιθυμία και έντονη αίσθηση της ανάγκης για ούρηση, η συχνότητα είναι η ανάγκη για ούρηση πολλές φορές κατά τη διάρκεια της μέρας ή της νύχτας (νυκτουρία) ή και των δύο αλλά σε φυσιολογικούς ή λιγότερο των φυσιολογικών όγκων, η ακράτεια παρόρμησης είναι μια ακούσια διαρροή ούρων ενώ υπάρχουν συμπτώματα επείγουσας ανάγκης. Οι μυελικές βλάβες (κάτω από τη γέφυρα και πάνω από το ιερό κέντρο της ούρησης) χαρακτηρίζονται από νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυ της κύστης με δυσενέργεια του εξωστήρα και του έξω σφιγκτήρα ή επείγουσα και/ή επιτακτική ακράτεια ούρων με μεταβλητή υπολειμματική ποσότητα ούρων μετά την έξοδο), συχνά σε συνδυασμό με σπαστικότητα του πυελικού εδάφους. Οι βλάβες κάτω από το ιερό επίπεδο μου συμπεριλαμβάνουν τον κώνο μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ή ελλιπή δραστηριότητα του εξωστήρα μυ της κύστης (κατακράτηση υγρών), ενώ κάποιες φορές σχετίζεται με την ακράτεια ούρων λόγω ανεπάρκειας της ουρήθρας και/ή αδυναμία των μυών του πυελικού εδάφους. Οι πιο συχνές κυστο-ουρηθρικές δυσλειτουργίες σχετίζονται με την επείγουσα ανάγκη και την παρορμητική ακράτεια στο 60% των ασθενών, δυσενέργεια του εξωστήρα και του έξω σφιγκτήρα στο 35% των ασθενών και υπολειτουργία του εξωστήρα στο 25% (Michele Vecchio *et al.*, 2022). Τα συμπτώματα πολλές φορές παραβλέπονται και έρευνες υποδηλώνουν ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα υπερλειτουργίας της κύστης δεν είχαν αξιολογηθεί από ουρολόγο. Οι περισσότεροι ασθενείς κατατάσσουν τα συμπτώματα ως μέτρια ή σοβαρά ανάλογα με την επίπτωση που έχουν στην ζωή τους και η ουρική ακράτεια θεωρείται ως μια από τις χειρότερες πτυχές της ασθένειας. Τα συμπτώματα κατακράτησης και ακράτειας αναφέρονται το ίδιο συχνά (Jalesh N. Panicker, Jalesh N Panicker and Panicker, 2020). Η μη διαχείριση των διαταραχών της ουροδόχου κύστης μπορεί να οδηγήσει σε λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, νεφρική βλάβη,

συναισθηματική δυσφορία, διαταραχές του ύπνου, κοινωνική απομόνωση και επακόλουθη απώλεια της ποιότητας ζωής.

Ο μηχανισμός ο οποίος είναι υπεύθυνος για τα συμπτώματα υπερλειτουργίας της κύστης αναλογεί κυρίως στην υπερλειτουργία του εξωστήρα που προκαλείται από υπερπόντιες βλάβες, με την διακοπή ή έλλειψη των κατερχόμενων ανασταλτικών ερεθισμάτων από τον εγκέφαλο προς τον νωτιαίο μυελό. Ο πρωταρχικός στόχος των ανοσοκυττάρων στη ΣΚΠ είναι τα ολιγοδενδροκύτταρα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος που παράγουν μυελίνη και χαρακτηρίζονται από απομυελινωτικές πλάκες στον εγκέφαλο, το στέλεχος του εγκεφάλου, την παρεγκεφαλίδα και/ή τον νωτιαίο μυελό. Οι μυελινωμένες νευρικές οδοί που νευρώνουν τη λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού δεματίου θα επηρεαστούν τελικά από αυτές τις απομυελινωτικές βλάβες προκαλώντας τις κυστο-ουρηθρικές δυσλειτουργίες. Μελέτες νευροαπεικόνισης και παθολογίας έχουν αποδείξει ότι στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, οι συνήθως προσβεβλημένες περιοχές που σχετίζονται με την ούρηση είναι ο μέσος/προμετωπιαίος/νησιωτικός φλοιός, η παρεγκεφαλίδα, το εγκεφαλικό στέλεχος (μέσος εγκέφαλος, και γέφυρα) και ο αυχενικός-θωρακικός νωτιαίος μυελός (Chuying Qin *et al.*, 2021), (Ryuji Sakakibara *et al.*, 2019). Παρά, όμως, την κλασική διδασκαλία ότι τα υπερδραστήρια αντανεκλαστικά στον εξωστήρα οφείλονται αποκλειστικά στην έλλειψη αναστολής από τον εγκέφαλο και τη γέφυρα, ο άλλος παράγοντας που συμβάλλει στα άτομα με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας φαίνεται να είναι η υπεροχή της δραστηριότητας των ινών C ως η πρωταρχική προσαγωγή δομή του αντανεκλαστικού τόξου, σε αντίθεση με τη συνήθη υπεροχή των ινών A-δ στη μη νευρογενή ουροδόχο κύστη (Karen Ethans *et al.*, 2014).

#### 2.4.1 Επιπτώσεις

Οι πολλαπλές δυσλειτουργίες των κυστο-ουρηθρικών διαταραχών, οι οποίες αποτελούν καθημερινότητα για τους ανθρώπους με πολλαπλή σκλήρυνση, δημιουργούν ένα αίσθημα απώλειας στη ζωή τους. Παρόλο που η σκλήρυνση κατά πλάκας δεν έχει το μονοπώλιο για αυτά τα συμπτώματα, οι συννοσηρότητές της φαίνεται να τα γιγαντώνουν. Οι φυσικοί περιορισμοί της ασθένειας που συνδέονται άρρηκτα με την κινητικότητα δημιουργούν μεγαλύτερα προβλήματα διαχείρισης της επείγουσας ανάγκης και της συχνότητας. Τα ταξίδια και η κοινωνική ζωή σταδιακά περιορίζονται περισσότερο εξωθώντας το άτομο σε μια εσωστρέφεια και κοινωνική απομόνωση τα οποία έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ψυχική του υγεία. Η ακράτεια έχει επίσης συσχετιστεί με την μοναχικότητα, την κατάθλιψη και την θλίψη. Ο φόβος του διαρροής σε δημόσιο χώρο αποθαρρύνει το άτομο από το να εμπλακεί σε φυσική δραστηριότητα με αποτέλεσμα την ελάττωση της άσκησης (Catherine Browne *et al.*, 2015). Έχει επιπλέον βρεθεί ότι ακόμα και τα πιο ήπια συμπτώματα κυστο-ουρηθρικής δυσλειτουργίας επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, το οποίο έρχεται σε σύγκρουση με το ότι η ελαφρά ακράτεια είναι ανεκτή (Nortvedt Mw *et al.*, 2001). Επιπλέον δεν φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο το στάδιο της ασθένειας καθώς οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονταν στα αρχικά στάδια της ασθένειας φάνηκαν να έχουν τα ίδια σκορ SF36's Physical Component Summary με εκείνους που είχαν μεγαλύτερη διάρκεια ασθένειας (Vitkova *et al.*, 2014). Υπάρχουν επιπλέον ενδείξεις ότι η κόπωση, η οποία αποτελεί ένα από τα συχνότερα συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Zina-Mary Manjaly *et al.*, 2019), συσχετίζεται με την νυκτουρία και τα διαταραγμένα μοτίβα ύπνου δημιουργώντας σημαντικά προβλήματα στην καθημερινή ζωή των ασθενών (Catherine Browne *et al.*, 2015).

#### 2.4.2 Αξιολόγηση Νευρογενούς Κύστης

Η επίπτωση της νευρογενούς κύστης στην ποιότητα ζωής ενός ατόμου μπορεί να είναι σπουδαία ενώ τα ουρογεννητικά προβλήματα αυξάνουν τη θνητότητα των ασθενών.(Welk *et al.*, 2018) Κατά την εξέταση κατώτερου ουροποιητικού συστήματος ενός ατόμου με νευρολογική πάθηση είναι σημαντική η λήψη πλήρους ιστορικού. Αυτό θα πρέπει να περιέχει πληροφορίες σχετικές με τα ουρολογικά συμπτώματα του ασθενούς, τα νευρολογικά συμπτώματα όταν η νόσος είναι διαγνωσμένη, την πορεία της νευρολογικής πάθησης, παρελθοντικές ουρογεννητικές επιπλοκές, σεξουαλικά ή εντερικά προβλήματα, τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής και τυχόν συννοσηρότητες. Ο ασθενής μπορεί να εκδηλώσει λειτουργική ακράτεια και λόγω της κακής προσβασιμότητας στην τουαλέτα / λόγω κακής διαμόρφωσης του χώρου.(National Clinical Guideline Centre (UK), 2012; Panicker, 2020) Στη συνέχεια αξιολογούνται οι παράγοντες που επηρεάζουν την δυσλειτουργία της κύστης έμμεσα και οφείλονται σε νευρολογικά αίτια. Για παράδειγμα, τυχόν κινητικά προβλήματα ή γνωστικά ελλείμματα. Ακολουθεί φυσική εξέταση με εξέταση της κοιλιακής χώρας, εξωτερική εξέταση των γεννητικών οργάνων ή εσωτερικά αυτών εάν ενδείκνυται από λοιπά κλινικά σημεία (για παράδειγμα ύπαρξη πυελικής πρόπτωσης). Νευρολογικά μπορεί να αξιολογηθεί η νοητική λειτουργία, η βάρδιση και η κινητικότητα, η λειτουργικότητα των χεριών αλλά και της οσφυοϊερής μοίρας του νωτιαίου μυελού. Εξετάζεται επιπλέον δείγμα ούρων για παρουσία αίματος, γλυκόζης, πρωτεϊνών, λευκοκυττάρων και νιτριδίων. Η λήψη του δείγματος συνήθως γίνεται με καθετήρα.(National Clinical Guideline Centre (UK), 2012)

Οι ασθενείς ενθαρρύνονται να σημειώνουν καθημερινά τα συμπτώματά τους σε ημερολόγιο για την ουροδόχο κύστη. Με τον τρόπο αυτό παρέχουν πληροφορίες αντιπροσωπευτικές για ολόκληρη τη διάρκεια της ημέρας τους, περιλαμβάνοντας συμπτώματα τα οποία μπορεί να μην εκδηλωθούν κατά την εξέταση ή να μην αναφερθούν κατά τη λήψη του ιστορικού.(Panicker, 2020)

Η χρήση του υπερήχου είναι διαδεδομένη για την αξιολόγηση του υπολειπόμενου όγκου, μετά την κένωση. στην κύστη. Πρέπει να αξιολογηθεί σε διαφορετικές φάσεις της ημέρας. Όταν είναι αυξημένος ο υπολειπόμενος όγκος ούρων μετά την κένωση υποδεικνύει τη δυσλειτουργία της διαδικασίας αυτής. Δεν καθορίζεται ωστόσο η αιτία για τη δυσλειτουργία, αν ευθύνεται δηλαδή σε πιθανή απόφραξη εκροής της κύστης ή σε υπολειτουργικότητα του εξωστήρα μυός. Η διευκρίνιση αυτή προκύπτει έπειτα από ουροδυναμικές εξετάσεις. Ο υπέρηχος χρησιμοποιείται και για την εύρεση πιθανής νεφρολιθίασης η οποία προκύπτει συχνά σε άτομα με διαταραχές του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος. Σε τακτά χρονικά διαστήματα, χρησιμοποιείται προληπτικά σε ασθενείς με υψηλό ρίσκο εμφάνισης διαταραχών του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος.(Panicker, 2020)

Οι ουροδυναμικές δοκιμασίες μπορεί να είναι επεμβατικές ή μη. Η ουροροομέτρηση αποτελεί μη επεμβατική εξέταση και αξιολογεί τις λειτουργίες της κένωσης. Η δράση του εξωστήρα μυός ελέγχει τη συχνότητα ροής των ούρων και την αντίσταση της εξόδου στην ουροδόχο κύστη. Ο συνδυασμός κυστεομετρίας και έρευνας πίεσης-ροής (με ή χωρίς απεικόνιση), ελέγχουν την λειτουργία του εξωστήρα μυός και της εξόδου στην ουροδόχο κύστη, δίνοντας πληροφορίες για την πίεση που ασκεί ο εξωστήρας μυς και την απόδοσή του συνολικά. Μεσολαβούν για την

εύρεση της παθοφυσιολογικής αιτίας εμφάνισης των συμπτωμάτων στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και την πιθανότητα εμφάνισης μελλοντικών προβλημάτων στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα.(Panicker, 2020)

Άλλες δοκιμασίες περιλαμβάνουν την κυστεοσκόπηση, η οποία πραγματοποιείται για έλεγχο στένωσης της ουρήθρας, νεφρολιθίασης και όγκου των νεφρών. Η μέτρηση της κρεατινίνης στον ορό και ο υπολογισμός του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR - δείκτης εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας, παρουσιάζει την ταχύτητα διήθησης των ούρων στους νεφρούς). Η μέτρηση γίνεται με χρήση σπινθηρογραφήματος νεφρού.(Panicker, 2020)

Το ερωτηματολόγιο NBSS - Neurogenic Bladder Symptom Score αξιολογεί τη βαρύτητα της νευρογενούς κύστης και δεν επικεντρώνεται αποκλειστικά στο πώς αυτή επηρεάζει την ποιότητα ζωής. Περιλαμβάνει 24 ερωτήσεις που αξιολογούν τα συμπτώματα της κύστης σε τρία διαφορετικά πεδία: την ακράτεια, την αποθήκευση των ούρων και την κένωση και τις επιπτώσεις. Περιλαμβάνει στο τέλος και μια γενική ερώτηση για την επίπτωση στην ποιότητα ζωής. Υψηλότεροι βαθμοί στις απαντήσεις συνεπάγονται και τη χειρότερη βαρύτητα του συμπτώματος και την επιρροή αυτού στον ασθενή. Το εργαλείο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε πληθυσμούς που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση, συγγενή νευρογενή κύστη ή έχουν υποστεί κάκωση νωτιαίου μυελού. Παρουσιάζει υψηλά ποσοστά εγκυρότητας και αξιοπιστίας.(Welk *et al.*, 2018)

Η πολλαπλή σκλήρυνση εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια στα συμπτώματα και στην αξιολόγηση. Η αξιολόγηση πρέπει να μοναδικά προσαρμοσμένη στον κάθε ασθενή και να έχουν ληφθεί υπόψιν τα συμπτώματά του, την πορεία της ασθένειας, οι συννοσηρότητες, η σωματική κατάσταση και η φαρμακευτική αγωγή. Παρόλα αυτά, το πλήρες ιστορικό συμπεριλαμβανομένη την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, την φυσική εξέταση και την καλλιέργεια και ανάλυση ούρων με μετρήσεις υπολειμμάτων μετά την κένωση πρέπει να λαμβάνεται συστηματικά για όλους τους ασθενείς (Shachar Aharony *et al.*, no date).

## **2.5 Σεξουαλική δυσλειτουργία**

Η σεξουαλική δυσλειτουργία αποτελεί ένα συχνό και πολύ στρεσογόνο σύμπτωμα στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Η ακριβής αιτιολογία της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στην πολλαπλή σκλήρυνση παραμένει αδιευκρίνιστη. Παρόλα αυτά, παράγοντες όπως η αυξανόμενη σωματική δυσλειτουργία, η ψυχολογία και οι παρενέργειες από φάρμακα, έχουν ενοχοποιηθεί για την επιδείνωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Αυτοί οι παράγοντες εντάσσονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα το επίπεδο που συμβάλλουν: πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή αίτια (Jelena Drulović *et al.*, 2020), (W. Foley, and Beier, 2006).

### 2.5.1 Πρωτογενής σεξουαλική δυσλειτουργία

Η πρωτογενής σεξουαλική δυσλειτουργία είναι αποτέλεσμα των άμεσων νευρολογικών αλλαγών που προκαλούνται από απομυελινωτικές αλλοιώσεις στο νευρικό σύστημα. Περιλαμβάνουν ανεξαρτήτως φύλου, μείωση ή απώλεια αίσθησης των γεννητικών οργάνων, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία και οργασμικές δυσλειτουργίες (Jelena Drulović *et al.*, 2020). Οι άντρες μπορεί να αντιμετωπίσουν δυσκολία στην επίτευξη ή διατήρηση της στύσης καθώς και μείωση ή απώλεια της ταχύτητας και συχνότητας της εκσπερμάτωσης. Η αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος γίνεται φαρμακευτικά αν και υπάρχουν παρεμβατικοί και μη επεμβατικοί

τρόποι επίτευξης της στύσης όπως η συσκευή υποβοήθησης κενού και το προσθετικό πέους. Οι γυναίκες μπορεί να αντιμετωπίσουν μείωση ή απώλεια κολπικής λίπανσης η οποία ελέγχεται από πολλά μονοπάτια στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Η μειωμένη κολπική λίπανση μπορεί να αντιμετωπιστεί με την χρήση λιπαντικών με βάση το νερό. Μια άλλη επιλογή είναι οι ασκήσεις πυελικού εδάφους με ή χωρίς ηλεκτρομυογραφική ανατροφοδότηση και τη διαδερμική διέγερση του κνημιαίου νεύρου (W. Foley, and Beier, 2006).

### 2.5.2 Δευτερογενής σεξουαλική δυσλειτουργία

Η δευτερογενής σεξουαλική δυσλειτουργία αναφέρεται σε σωματικές αλλαγές όπως η σπαστικότητα, ο πόνος, η μυϊκή αδυναμία, ο τρόμος, η διάσπαση συγκέντρωσης, η δυσλειτουργία εντέρου και κύστης και η κόπωση που έμμεσα επηρεάζουν στην σεξουαλική αντίδραση (W. Foley, and Beier, 2006). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μια συσχέτιση μεταξύ σεξουαλικής και κυστο-ουρηθρικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκα. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο σχετικά με αυτή την συσχέτιση μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η σεξουαλική απόκριση εντάσσεται στις I2, I3 και I4 νευρικές ρίζες οι οποίες παρέχουν επίσης νεύρωση στην κύστη (Jelena Drulović *et al.*, 2020). Επιπλέον η κόπωση, ως ένα συχνά επαναλαμβανόμενο σύμπτωμα της πολλαπλής σκλήρυνσης, επηρεάζει την σεξουαλική επιθυμία και την φυσική ικανότητα ο ασθενής να επιχειρήσει και να διατηρήσει σεξουαλική δραστηριότητα (W. Foley, and Beier, 2006). Ο νευροπαθητικός πόνος έχει πολύ μεταβλητά χαρακτηριστικά που μπορούν επίσης να εντοπιστούν στις ουρογεννητικές περιοχές, προκαλώντας έτσι δυσκολίες στην σεξουαλική δραστηριότητα (Jelena Drulović *et al.*, 2020). Η μειωμένη κινητικότητα και η σπαστικότητα μπορεί να κάνει την αλλαγή θέσης ή την έκταση των κάτω άκρων κατά την σεξουαλική πράξη πολύ επώδυνη αλλά η συμπτωματική θεραπεία της σπαστικότητας θα περιορίσει την επίδρασή της στην σεξουαλική ζωή του ασθενούς. Η διατήρηση της προσοχής και η αύξηση του μυϊκού τόνου συνήθως είναι απαραίτητες για την προοδευτική ανάπτυξη της σεξουαλικής επιθυμίας μέχρι την επίτευξη του οργασμού. Η πολλαπλή σκλήρυνση προκαλεί διάσπαση προσοχής και συγκέντρωσης ή οποία δεν επιτρέπει την διατήρηση της σεξουαλικής επιθυμίας κατά την διάρκεια της ερωτικής πράξης (W. Foley, and Beier, 2006). Έχει επιπλέον σημειωθεί ότι όσο μεγαλώνει το επίπεδο σωματικής αναπηρίας το άτομο εμφανίζει τον φόβο της απόρριψης, μειωμένη αυτό-εικόνα, ελάττωση αυτοπεποίθησης και υψηλότερα επίπεδα άγχους στις σχέσεις με τους ερωτικούς συντρόφους τους (Jelena Drulović *et al.*, 2020).

### 2.5.3 Τριτογενής σεξουαλική δυσλειτουργία

Η Τριτογενής σεξουαλική δυσλειτουργία αναφέρεται στις ψυχοκοινωνικές και πολιτιστικές πτυχές οι οποίες παρεμβαίνουν στην σεξουαλική ικανοποίηση και μπορεί να οδηγήσουν σε προβλήματα και δυσκολίες στις διαπροσωπικές σχέσεις των ασθενών (W. Foley, and Beier, 2006). Έντονη συσχέτιση με την σεξουαλική δυσλειτουργία έχουν τα δύο πολύ συχνά συμπτώματα της κατάθλιψης και του άγχους ανεξαρτήτως φύλου. Έχει ήδη αποδειχθεί ότι η κατάθλιψη και η χρήση αντικαταθλιπτικών καθώς και η κλινική κόπωση μπορούν προσωρινά να αμβλύνουν την επιθυμία του ατόμου για σεξ ή την ικανότητα να δεχτεί ή να προκαλέσει σεξουαλική ευχαρίστηση (W. Foley, and Beier, 2006). Η εξασθένηση της γνωστικής λειτουργίας συμβαίνει αρκετά συχνά στους ασθενείς της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτό το σύμπτωμα συμμετέχουν σε λιγότερες κοινωνικές δραστηριότητες και αναφέρουν μεγαλύτερη σεξουαλική δυσλειτουργία αναφορικά με τους ασθενείς χωρίς έκπτωση



της γνωστικής λειτουργίας (Jelena Drulović *et al.*, 2020). Στις δυτικές κοινωνίες η σεξουαλικοποίηση των γυναικών και τα μη ρεαλιστικά πρότυπα που προβάλλονται επιδρούν σημαντικά στην αυτό-εικόνα και την αυτοπεποίθηση των γυναικών και ειδικά εκείνων με σκλήρυνση κατά πλάκας, καθώς έρχονται αντιμέτωπες με το κενό που δημιουργείται μεταξύ των φυσικών αλλαγών που υπόκειται το σώμα τους λόγω της σκλήρυνσης και της εικόνας της 'γυναίκας' που έχει επικρατήσει στην σύγχρονη κουλτούρα. Με παρόμοιο τρόπο επηρεάζονται και οι άντρες οι οποίοι αδυνατώντας να ταυτιστούν με το πρότυπο του ισχυρού, επιθετικού και δυνατού άντρα έρχονται αντιμέτωποι με το αίσθημα της αποτυχίας και της αναποτελεσματικότητας, εφόσον διευρύνεται το κενό μεταξύ των αυτοπροσδοκιών που έχουν προκληθεί από την κουλτούρα και της προσωπικής εμπειρίας του ατόμου από τη ζωή με πολλαπλή σκλήρυνση (W. Foley, and Beier, 2006). Έχουν υπάρξει αναλύσεις και για την συσχέτιση δημογραφικών μεταβλητών για κάθε φύλο ξεχωριστά. Και για τα δύο φύλα βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση με την πορεία της ασθένειας, αναπηρία, με την χρήση της EDSS, κατάθλιψη, άγχους και κούρασης. Μόνο στους άντρες υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και τις ηλικίας των ασθενών καθώς και την εργασιακή τους κατάσταση. Αντιθέτως, μόνο στις γυναίκες βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ θετική συσχέτιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και της διάρκειας της ασθένειας, ενώ βρέθηκε αρνητική συσχέτιση με την γνωστική λειτουργία. Σε κάποιες μελέτες το επίπεδο αναπηρίας, η ηλικία και η διάρκεια της ασθένειας συσχετίστηκαν με την σεξουαλική δυσλειτουργία στις γυναίκες ασθενείς. Η αύξηση της ηλικίας και η ηλικία εμφάνισης της νόσου φάνηκε να σχετίζεται με την σεξουαλική δυσλειτουργία στους άνδρες (Jelena Drulović *et al.*, 2020). Σημαντικό επίσης ρόλο διαδραματίζει η αλλαγή ρόλων σε οικογενειακό και κοινωνικό πλαίσιο. Το άτομο με πολλαπλή σκλήρυνση που δυσκολεύεται στην επίτευξη των καθορισμένων ρόλων του στην εργασία είτε στο σπίτι, μπορεί να μην αισθάνεται πλέον ως ισότιμο μέλος της σχέσης. Ο σύντροφος ενός ατόμου με σοβαρή αναπηρία μπορεί να αισθάνεται επιβαρυνμένος από τις επιπρόσθετες ευθύνες φροντίδας, του σπιτιού και της εργασίας του και να δυσκολεύεται να αλλάξει από τον ρόλο του φροντιστή στον πιο αισθησιακό ρόλο του σεξουαλικού συντρόφου. Αυτές οι αλλαγές ρόλων μπορεί να συνοδεύονται από ένα αυξανόμενο αίσθημα απομόνωσης στη σχέση και λιγότερη κατανόηση των αγώνων και των προοπτικών του συντρόφου. Η μειωμένη ικανότητα κατανόησης και επεξεργασίας αυτών των θεμάτων δημιουργεί μεγαλύτερη απομόνωση και παρεξηγήσεις, οδηγώντας σε περισσότερη δυσαρέσκεια και συγκρούσεις (W. Foley, and Beier, 2006).

#### 2.5.4 Μέθοδοι αξιολόγησης σεξουαλικής δυσλειτουργίας

Η αξιολόγηση και η θεραπεία της σεξουαλικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να αρχίζουν αμέσως μετά τη διάγνωση της Σκλήρυνσης κατά πλάκας και να συνεχίζονται με την πάροδο του χρόνου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συνέντευξη και η λήψη ιστορικού χρησιμεύει ως το κύριο εργαλείο αξιολόγησης (Delaney and Donovan, 2017). Μια πιο ολοκληρωμένη διαδικασία αξιολόγησης μπορεί να περιλαμβάνει ένα ιατρικό ιστορικό και μια σωματική εξέταση, μια ανασκόπηση των τρεχόντων φαρμάκων για τις πιθανές επιπτώσεις τους στη σεξουαλική λειτουργία, ένα λεπτομερές σεξουαλικό ιστορικό και ίσως κάποιες εξειδικευμένες εξετάσεις της ουροδόχου κύστης και/ή της σεξουαλικής λειτουργίας. Το σεξουαλικό ιστορικό εξετάζει διεξοδικά το τρέχον πρόβλημα και διερευνά τόσο τις παρούσες όσο και τις προηγούμενες σεξουαλικές σχέσεις και συμπεριφορές. Ο ειδικός μπορεί να επιθυμεί να διεξάγει κοινή συνέντευξη του ατόμου που πάσχει από Πολλαπλή Σκλήρυνση και του/της ερωτικού συντρόφου

του/της, προκειμένου να κατανοήσει καλύτερα το πρόβλημα όπως το βιώνουν και τα δύο άτομα. Μπορεί να τεθεί ένας αριθμός ερωτήσεων σχετικά με την επικοινωνία, την οικειότητα και τις αισθησιακές ή ερωτικές συμπεριφορές του ζευγαριού, προκειμένου να αποκτηθεί μια ισορροπημένη άποψη για τα δυνατά και τα αδύνατα σημεία της σχέσης τους (W. Foley, and Beier, 2006).

Η ιατρική εξέταση για την αξιολόγηση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να είναι πλήρης και να περιλαμβάνει όλα τα συστήματα που ενδεχομένως εμπλέκονται στη φυσιολογία της σεξουαλικότητας. Η νευρολογική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει την αξιολόγηση της ευαίσθητης λειτουργίας των γεννητικών οργάνων με την έρευνα για αλλοδυνία, μυϊκή αδυναμία και μεταβολές του μυϊκού τόνου, καθώς και για το πρωκτικό κλείσιμο του ματιού, τα κρεμαστικά και τα βολβοκοιλιακά αντανάκλαστα. Θα πρέπει επίσης να αναφέρει την αντανάκλαστική λειτουργία των ιερών τμημάτων. Η φυσική εξέταση θα πρέπει επίσης να διενεργείται με ακρίβεια, καθώς μπορεί να αποκαλύψει πιθανά σημεία ιατρικών καταστάσεων που σχετίζονται με τη σεξουαλική δυσλειτουργία (Calabro *et al.*, 2014). Η εξέταση για ενδείξεις δευτερογενών αιτιών σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπως η αθηροσκλήρωση, ο υπερ- ή υποθυρεοειδισμός, η αγγειοπάθεια, η περιφερική νευροπάθεια και ο υπογοναδισμός, είναι επίσης σημαντική.

Τα ερωτηματολόγια μπορεί επίσης να είναι χρήσιμα για την οργάνωση της αξιολόγησης και την εκκίνηση συζήτησης της σεξουαλικής δυσλειτουργίας με τους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκα. Παραδείγματα περιλαμβάνουν το Ερωτηματολόγιο οικειότητας και σεξουαλικότητας για την πολλαπλή σκλήρυνση (MSISQ-19) και το αναθεωρημένο MSISQ-15, το ερωτηματολόγιο για τη διαχείριση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και την αξιολόγηση των προσδοκιών στην πολλαπλή σκλήρυνση - Γυναίκα (SEA-MS-F), την έρευνα σεξουαλικής ικανοποίησης (SSS), την κλίμακα σεξουαλικής εμπειρίας της Αριζόνα (ASEX) και τον διεθνή δείκτη σττυτικής λειτουργίας (IEF) (Delaney and Donovan, 2017).

## **2.6 Συσχέτιση κυστο-ουρηθρικών διαταραχών και σεξουαλικής δυσλειτουργίας**

### **2.6.1 Νευρολογική Βάση**

Ο λόγος της συνύπαρξης κυστο-ουρηθρικών και σεξουαλικών διαταραχών στους πάσχοντες με πολλαπλή σκλήρυνση, μπορεί να είναι νευρολογικός, εξαιτίας του κοινού αυτόνομου ελέγχου. Όπως έχει προαναφερθεί, η πύελος νευρώνεται από τρία ζεύγη νεύρων: το αιδουικό σωματικό ζεύγος, το θωρακοσφυϊκό συμπαθητικό και το πυελικό παρασυμπαθητικό ζεύγος. Οι συμπαθητικές οδοί διεγείρουν την ουρήθρα και τη βάση της ουροδόχου κύστης σχετικά με το ουροποιητικό σύστημα και στο αναπαραγωγικό σύστημα ευθύνονται για την ψυχογενή στύση και την εκσπερμάτιση. Οι παρασυμπαθητικές οδοί (κλάδοι I2-I4) αντίστοιχα, ελέγχουν την αντανάκλαστική στύση του πέους και της κλειτορίδας, συμμετέχουν στην εκσπερμάτιση ενώ στο ουροποιητικό σύστημα προκαλούν τη χαλάρωση της ουρήθρας και τη διέγερση της ουροδόχου κύστης. Τέλος οι σωματικές οδοί και συγκεκριμένα το αιδουικό νεύρο, ευθύνεται για τη μεταφορά επώδυνων ερεθισμάτων από τα αναπαραγωγικά όργανα, για την αισθητική νευρώση του κόλπου και συμμετέχει επίσης στην ολοκλήρωση της εκσπερμάτισης.

Αναφορικά, οι παρασυμπαθητικοί ιεροί κλάδοι I2-I4 νευρώνουν την ουροδόχο κύστη, τα αναπαραγωγικά όργανα και το κατώτερο τμήμα του εντέρου. Επιπλέον, στους άνδρες το επίπεδο νεύρωσης των όρχεων και των νεφρών είναι κοινό (Θ10-O2).

Παρατηρώντας τα κοινά της νεύρωσης των ουροποιητικών και γεννητικών οργάνων, η πιθανότητα συνύπαρξης διαταραχών στα δύο αυτά συστήματα αυξάνεται. Αν υπάρξει απομυελινωτική εστία που επηρεάζει τα προαναφερόμενα στοιχεία νεύρωσης και παρουσιαστεί για παράδειγμα ουρολογική βλάβη, η ύπαρξη σεξουαλικής βλάβης πιθανώς να ακολουθήσει. Ομοίως και αντίστροφα.

### 2.6.2 Κόπωση και Κινητικοί Περιορισμοί

Η κόπωση είναι επίσης παράγοντας που συνυπάρχει με την νευρογενή κύστη και μπορεί να επηρεάσει τη σεξουαλική λειτουργία. Έρευνες παρέχουν δεδομένα που υποδεικνύουν κοινή παθοφυσιολογική βάση μεταξύ της κόπωσης και της νευρογενούς κύστης.(Jaekel *et al.*, 2023; Giannopoulos *et al.*, 2024) Υψηλά επίπεδα κόπωσης μπορεί να εμποδίσουν τον ασθενή να χρησιμοποιήσει την τουαλέτα εγκαίρως, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει με κινητικά προβλήματα. Λόγω της κόπωσης μπορεί να μειωθεί και η σεξουαλική επιθυμία, η απόδοση κατά τη σεξουαλική αλληλεπίδραση, και στα δύο φύλα, και η ικανοποίηση του ατόμου, κυρίως των γυναικών.(Karlan *et al.*, 2023) Η αυξημένη μυϊκή αδυναμία δυσχεραίνει την απόδοση ενώ η γνωστική κόπωση μπορεί να επηρεάσει το βαθμό επικοινωνίας με τον παρτενέρ με αποτέλεσμα να δημιουργούνται προβλήματα που μειώνουν την οικειότητα.

Οι κινητικοί περιορισμοί (ή ο βαθμός της αναπηρίας) αποτελούν επιπλέον εμπόδιο για τους ασθενείς που έχουν κυστο-ουρηθρικές διαταραχές. Η μειωμένη κινητικότητα οδηγεί σε επεισόδια ακράτειας καθώς δεν φτάνουν εγκαίρως στην τουαλέτα ενώ η χρήση βοηθημάτων βάδισης ή μετακίνησης μπορεί να εντείνει το παραπάνω πρόβλημα, εφόσον μπορεί να επιβραδυνθεί ο ασθενής. Η παρουσία σπαστικότητας ή αδυναμίας στους μύες, εξαιτίας της πολλαπλής σκλήρυνσης, μπορεί να επηρεάσει τον έλεγχο της κύστης οδηγώντας σε μη αποτελεσματική αποθήκευση των ούρων. Ο βαθμός αναπηρίας επηρεάζει και τη σεξουαλική λειτουργία καθώς η τοποθέτηση σε ορισμένες θέσεις μπορεί να είναι επίπονη έως και αδύνατη. Η σπαστικότητα μπορεί να προκαλέσει ακούσιες, επώδυνες συσπάσεις κατά την πράξη επηρεάζοντας δυσμενώς τον ασθενή τόσο σωματικά όσο και ψυχολογικά.(Frédérique Le Breton *et al.*, 2022)

Έρευνα έδειξε πως σε γυναίκες με τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης που δεν αντιμετωπίζουν φαρμακευτικά τη νευρογενή κύστη, η διάγνωση της νευρογενούς κύστης συνεπάγεται αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σεξουαλικής δυσλειτουργίας, ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων παραγόντων.(Frédérique Le Breton *et al.*, 2022) Με επιδείνωση των σεξουαλικών συμπτωμάτων, παρατηρήθηκε σε προαναφερθείσα έρευνα, και ανάλογη επιδείνωση των συμπτωμάτων κόπωσης και κινητικών περιορισμών.(Karlan *et al.*, 2023)

### 2.6.3 Ψυχολογικές επιπτώσεις

Τα ουρολογικά συμπτώματα επηρεάζουν και τομείς όπως η ποιότητα ζωής, κοινωνική ζωή, σωματική δραστηριότητα, ψυχική υγεία και σεξουαλική δραστηριότητα και ύπνο και εργασιακή

απόδοση (Giannopoulos *et al.*, 2024). Η ακράτεια ούρων, ακόμη και όταν δεν συνδέεται άμεσα με τη σεξουαλική επαφή, παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταβολή των συμπεριφορών της ανθρώπινης σεξουαλικής λειτουργίας. Αυτό προκαλεί μεγάλη ανησυχία, καθώς η σεξουαλική υγεία είναι πολύ σημαντική για τη συνολική ποιότητα ζωής της γυναίκας και συνδέεται με την αυτοεκτίμησή της, τη συναισθηματική της ευημερία, ακόμη και τη γνωστική λειτουργία. Σε μια πρόσφατη έκθεση, το 86 % των γυναικών με ακράτεια ούρων ανέφεραν ότι η σεξουαλική υγεία αποτελεί σημαντικό ζήτημα- ωστόσο, λίγες γυναίκες με ουρική ακράτεια θα συζητήσουν προβλήματα που σχετίζονται με την σεξουαλική τους υγεία, εκτός αν ερωτηθούν άμεσα. Παρόλο που υπάρχουν αρκετοί τύποι ακράτειας, η ακράτεια της επαφής, δηλαδή η διαρροή ούρων κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, μπορεί να έχει τον μεγαλύτερο αντίκτυπο στη σεξουαλική υγεία και εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες με οποιονδήποτε τύπο ακράτειας (Chu, Arya and Andy, 2015). Αναφορικά με τους άνδρες, οι περισσότεροι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας έχουν συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και σεξουαλική δυσλειτουργία (Tomé *et al.*, 2019).

Η παρουσία πλακών σε ορισμένες περιοχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος μπορεί να διαταράξει συγκεκριμένες εκφυτικές και προσαγωγές οδούς του πέους, με αποτέλεσμα την στύση και την εκσπερμάτιση. Οι παραισθησίες και η μειωμένη αίσθηση στην περιοχή των γεννητικών οργάνων μπορεί να οδηγήσουν σε μη φυσιολογική αντίληψη των συνήθως ευχάριστων αισθήσεων ή σε μειωμένη ικανότητα επίτευξης της στύσης. Οι εγκεφαλικές βλάβες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της λίμπιντο αλλά και μεταβολές στην οργασμική λειτουργία. Υπάρχουν επίσης ψυχολογικοί μηχανισμοί που μπορεί να οδηγήσουν σε σεξουαλική δυσλειτουργία στον ασθενή με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι επιπτώσεις της σοβαρής αναπηρίας, η απώλεια της αυτοπεποίθησης και της αυτοεκτίμησης, η εξάρτηση από τους άλλους και οι αλλαγές στις σχέσεις με τον/την σύζυγο, την οικογένεια και τους φίλους, μπορούν να επηρεάσουν δραστικά την ικανότητα επίτευξης μιας ικανοποιητικής σεξουαλικής ζωής. Με την παρουσία σημαντικής έλλειψης συντονισμού, αδυναμίας και μειωμένης οπτικής λειτουργίας, είναι μερικές φορές δύσκολο να αποφασιστεί αν η αιτιολογία της σεξουαλικής δυσλειτουργίας είναι ψυχολογική ή οργανική. Η αδυναμία ελέγχου των απεκκριτικών λειτουργιών του ατόμου, καθώς και η έκπτωση της σεξουαλικότητας και της γονιμότητας μπορεί να επηρεάσει σοβαρά τη συναισθηματική και κοινωνική ευημερία του ατόμου (Stone and Melman, 1989) ειδικά ο φόβος για ακράτεια σε κοινωνικές ή σεξουαλικές καταστάσεις, πόσο μάλλον αν προκύπτει κατά τη διάρκεια του οργασμού μπορεί να έχει επίπτωση στην διέγερση λόγω των παρόμοιων αισθημάτων που προκύπτουν κατά τον οργασμό και την ακράτεια (Le Breton *et al.*, 2022).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Μέθοδος και Αποτελέσματα**

### **3.1 Μέθοδος**

Η παρούσα μελέτη παρατήρησης πραγματοποιήθηκε μετά από έγκριση της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αττικών (ΕΒΔ:722/23-12-2021).

#### 3.1.1 Εργαλεία Αξιολόγησης

Κλίμακα Neurogenic Bladder Symptom Score

Η Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS) είναι ένα ερωτηματολόγιο που αποτελείται από 24 ερωτήσεις, το οποίο συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή και αξιολογεί την βαρύτητα των συμπτωμάτων των ασθενών με κυστο-ουρηθρικές διαταραχές. (Blayne Welk *et al.*, 2020). Η πρώτη ερώτηση κατηγοριοποιεί τον ασθενή βάσει της διαχείρισης της κύστης αλλά δεν συμπεριλαμβάνεται στην αριθμητική βαθμολογία. Η τελευταία ερώτηση αφορά την γενικότερη ποιότητα ζωής, ενώ οι 22 εναπομείνουσες ερωτήσεις χωρίζονται σε 3 τμήματα: ακράτεια ούρων, αποθήκευση και κένωση ούρων και συνέπειες. Η συνολική βαθμολογία μπορεί να κυμαίνεται από το 0 (καθόλου συμπτώματα) έως το 74 (όλα τα συμπτώματα) (Lazaros Tzelves *et al.*, 2020).

### Ερωτηματολόγιο Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire

Το ερωτηματολόγιο Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality αξιολογεί την αντίληψη που έχει ο ασθενής για την επίδραση που έχουν τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης στη συνολική ποιότητα της προσωπικής του σχέσης (Mohammadi *et al.*, 2020). Η MSISQ-15 συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή και χωρίζεται σε τρεις τομείς για να επιτρέψει την εστίαση στον συγκεκριμένο τομέα των σεξουαλικών ανησυχιών: πρωτογενή συμπτώματα (στοιχεία 8, 12, 13, 14, 15), δευτερογενή συμπτώματα (στοιχεία 1, 2, 3, 4, 5) και τριτογενή συμπτώματα (στοιχεία 6, 7, 9, 10, 11). Κάθε στοιχείο βαθμολογείται σε πεντάβαθμη κλίμακα Likert που κυμαίνεται από 0 (ποτέ) έως 5 (πάντα). Όσο υψηλότερη είναι η βαθμολογία τόσο μεγαλύτερος είναι ο αντίκτυπος της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στη ζωή των ασθενών. Η μέγιστη συνολική βαθμολογία είναι 75 με αποδεκτές ψυχομετρικές ιδιότητες (Tzitzika *et al.*, 2021).

#### 3.1.2 Δείγμα

Η στρατολόγηση του δείγματος πραγματοποιήθηκε από το εξωτερικό ιατρείο «Απομυελινωτικών και Άλλων Αυτοάνοσων Νοσημάτων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος» της Β' Νευρολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

#### Προβλεπόμενο μέγεθος δείγματος

Το προβλεπόμενο μέγεθος δείγματος υπολογίστηκε με βάση τον «κανόνα των 10» (Vittinghoff 2006) όπου για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή απαιτούνται τουλάχιστον 10 παρατηρήσεις. Στην παρούσα μελέτη οι ανεξάρτητες μεταβλητές είναι α) το αποτέλεσμα της κλίμακας NBSS και β) το αποτέλεσμα της κλίμακας MSISQ. Με βάση τα παραπάνω το ελάχιστο δείγμα ορίστηκε ως N=30.

#### 3.1.3 Κριτήρια Ένταξης- Αποκλεισμού

#### Κριτήρια Ένταξης

1. Διάγνωση Πολλαπλής Σκλήρυνσης

2. Ηλικία > 18 ετών
3. Δυνατότητα συναίνεσης

#### Κριτήρια Αποκλεισμού

1. Ύπαρξη άλλου νοσήματος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος
2. Ύπαρξη άλλου νοσήματος που να επηρεάζει την κυστο-ουρηθρική ή/και σεξουαλική λειτουργία
3. Εξάρτηση σε αλκοόλ ή άλλες εξαρτησιογόνες ουσίες
4. Αδυναμία αυτόνομης συναίνεσης

#### 3.1.4 Διαδικασία

Οι ασθενείς του ιατρείου ενημερώθηκαν σχετικά με τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης από του θεράποντες ιατρούς. Σε περίπτωση επιθυμίας συμμετοχής, πραγματοποιείται προφορική συνέντευξη από τις κύριες ερευνήτριες, παρουσία του θεράποντος ιατρού, για την τήρηση των κριτηρίων ένταξης-αποκλεισμού και ενημέρωση σχετικά με τους σκοπούς της μελέτης. Σε περίπτωση που ο ασθενής πληροί τα κριτήρια και επιθυμεί να συμμετάσχει, καλείται να υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης και έπειτα γίνεται συλλογή δημογραφικών δεδομένων (ηλικία, φύλο, έτος διάγνωσης με ΠΣ, βαθμός αναπηρίας). Τέλος, καλείται να συμπληρώσει τα ερωτηματολόγια NBSS και MSISQ.

### 3.2 Στατιστική Ανάλυση

Μετά τη συλλογή των δεδομένων θα πραγματοποιηθεί αποδελτίωση τους και επεξεργασία τους με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS v.29.0 και της γλώσσας προγραμματισμού R.

Θα πραγματοποιηθεί περιγραφική στατιστική ανάλυση των δεδομένων (μέση τιμή και τυπική απόκλιση για συνεχείς μεταβλητές, πλήθος και ποσοστό για κατηγορικές μεταβλητές). Η συσχέτιση μεταξύ των δύο ανεξάρτητων συνεχών μεταβλητών NBSS και MSISQ θα ελεγχθεί με τη χρήση του δείκτη συσχέτισης Pearson's R. Οι τιμές του δείκτη r παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (ref):

### 3.3 Τιμή δείκτη Pearson's r

Πίνακας 2.

|                         |                            |
|-------------------------|----------------------------|
| Τιμή δείκτη Pearson's r |                            |
| $ r =1$                 | Τέλεια γραμμική συσχέτιση  |
| $ 0.8  \leq  r  <  1 $  | Ισχυρή γραμμική συσχέτιση  |
| $ 0.4  \leq r <  0.8 $  | Μέτρια γραμμική συσχέτιση  |
| $ r  <  0.4 $           | Αδύναμη γραμμική συσχέτιση |

Όλα τα test θα πραγματοποιηθούν και προς τις δύο κατευθύνσεις με το επίπεδο σημαντικότητας να είναι  $\alpha=0.05$ .

### 3.4 Αποτελέσματα

Τριάντα έξι (N=36) ασθενείς με ΠΣ και αυτό-αναφερόμενα κυστο-ουρηθρικά συμπτώματα συμμετείχαν στην μελέτη. Από αυτούς 15 ήταν άνδρες και 21 γυναίκες. Το δείγμα είχε μέση ηλικία 35.63 (4.46) έτη, μέση διάρκεια νόσου 9.19 (3.27) έτη και μέση EDSS 2.3 (.64). Το 13% του δείγματος (n=5) χρησιμοποιούσε διαλείποντες καθετηριασμούς. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία για την διαχείριση των κυστο-ουρηθρικών συμπτωμάτων.

Σχετικά με την σοβαρότητα των κυστο-ουρηθρικών διαταραχών, η μέση τιμή του αποτελέσματος της κλίμακας NBSS ήταν 31.44 (8.11). Στην υποκατηγορία «Ακράτεια» το δείγμα είχε μέση τιμή 11.02 (3.49), στην υποκατηγορία «Κένωση Κύστης» το δείγμα είχε μέση τιμή 12.63 (3.40) και στην υποκατηγορία «Επιπτώσεις» το δείγμα είχε μέση τιμή 5.42 (1.72). Αντίστοιχα για τη σεξουαλική δυσλειτουργία, η μέση τιμή της κλίμακας MSISQ ήταν 29.25 (3.96)

Η συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας NBSS και της κλίμακας MSISQ εξετάστηκε με τη χρήση του Pearson's  $r$ . Η κλίμακα MSISQ με την κλίμακα NBSS εμφανίζουν μέτρια θετική γραμμική συσχέτιση ( $r=0.71$ ,  $p<0.001$ ). (Vittinghoff and McCulloch, 2007)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 3.

| Κλίμακα | Υποκατηγορία | Μέση τιμή | Τυπική απόκλιση |
|---------|--------------|-----------|-----------------|
| NBSS    | Συνολικό     | 31.44     | 8.11            |
|         | Ακράτεια     | 11.02     | 3.49            |
|         | Κένωση Κύστη | 12.63     | 3.40            |
|         | Επιπτώσεις   | 5.42      | 1.72            |
| MSISQ   |              | 29.25     | 3.96            |

## Κεφάλαιο 4

### 4.1 Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη εξέτασε την συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των κυστο-ουρηθρικών συμπτωμάτων και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Παρατηρήθηκε ισχυρή θετική γραμμική συσχέτιση ( $r=0.71$ ,  $p<0.001$ ) η οποία μπορεί να αποδοθεί στην κοινή νευροανατομική βάση των δύο συμπτωμάτων και στην αλληλεπίδραση μεταξύ συμπτωμάτων και κοινωνικο-πολιτισμικών και ψυχολογικών παραγόντων.

Η ανατομία του πυελικού εδάφους και η κοινή νεύρωση των οργάνων και των μυών που συμμετέχουν τόσο στις διαδικασίες της ουροδόχου κύστης όσο και στη σεξουαλική λειτουργία, ευθύνονται για τη συχνή συνύπαρξη της κυστο-ουρηθρικής και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Εάν εμφανιστεί απομυελινωτική εστία σε περιοχές του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού οι οποίες από κοινού ελέγχουν τις προαναφερόμενες λειτουργίες, επακόλουθα θα εμφανιστεί πρόβλημα σε αυτές. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για το τμήμα I2-I4 του νωτιαίου μυελού, που έχει πρωτεύοντα ρόλο στον έλεγχο της ουροδόχου κύστης και της σεξουαλικής λειτουργίας. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος επηρεάζει τις ακούσιες λειτουργίες του σώματος επίσης, συμπεριλαμβανομένων του ελέγχου της κύστης μέσω του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, και της σεξουαλικής διέγερσης την οποία ελέγχουν το παρασυμπαθητικό και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί φλεγμονώδη νόσο. Η χρόνια φλεγμονή η οποία μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένη νευρολογική βλάβη, επηρεάζει την κατάσταση ελέγχου της κύστης και της σεξουαλικής λειτουργίας. Αργότερα η φλεγμονή οδηγεί σε νευροεκφύλιση η οποία μπορεί να δυσχεράνει περαιτέρω τις δυσλειτουργίες αυτές.

Συμπτώματα όπως η σπαστικότητα, οι διαταραχές της αισθητικότητας και η κόπωση επηρεάζουν και τις δύο λειτουργίες. Η σπαστικότητα και η μυϊκή αδυναμία επιδρούν στους μυς του πυελικού εδάφους, επηρεάζοντας τον έλεγχο της κύστης και το επίπεδο της σεξουαλικής απόδοσης. Οι διαταραχές της αισθητικότητας αντίστοιχα μπορούν να χειροτερεύσουν την σεξουαλική αλληλεπίδραση (π.χ. αλλοδυνία) ή να μειώσουν το επίπεδο ανταπόκρισης στα γενετήσια ερεθίσματα (π.χ. υπαισθησία). Η κόπωση είναι επίσης σημαντικός παράγοντας εμφάνισης των διαταραχών της κύστης και της σεξουαλικής λειτουργίας εφόσον μπορεί να αποτελεί αιτία εμφάνισης επεισοδίων ακράτειας (μη έγκαιρη χρήση της τουαλέτας) ή να επηρεάσει τον βαθμό της σεξουαλικής επιθυμίας και της απόδοσης.

Συχνά τα συμπτώματα της κύστης είναι αυτά που θα πυροδοτήσουν την εμφάνιση των σεξουαλικών δυσλειτουργιών. Ψυχολογικά ο ασθενής επηρεάζεται, η πιθανότητα εκδήλωσης ακράτειας κατά τη σεξουαλική πράξη τον οδηγεί σε αισθήματα ανασφάλειας και χαμηλής αυτοεκτίμησης. Επιπλέον μπορεί να του προκαλέσει άγχος, αισθήματα ντροπής, ακόμη και δυσφορία κατά τη συνεύρεση. Ο ασθενής ως αποτέλεσμα συσχετίζει τη σεξουαλική πράξη με αρνητικά συναισθήματα, με αποτέλεσμα να μειώνεται η σεξουαλική επιθυμία και κατά συνέπεια να αποφεύγει τη διαδικασία εξ ολοκλήρου. Το ψυχολογικό φορτίο της αντιμετώπισης της ακράτειας απομονωμένα, είναι ήδη μεγάλο, προκαλώντας άγχος ή και κατάθλιψη στον ασθενή, συννοσηρότητες οι οποίες επίσης μειώνουν τη διάθεση για σεξουαλική αλληλεπίδραση ή τη σεξουαλική απόδοση.



## 4.2 Συμβολή της φυσικοθεραπείας στην διαχείριση κυστο-ουρηθρικών διαταραχών και σεξουαλικής δυσλειτουργίας

Η αποκατάσταση της ουροδόχου κύστης συνεπάγεται και τη βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας εξαιτίας των μυών του πυελικού εδάφους που ελέγχουν τις δύο διαδικασίες και των κοινών νευρωνικών οδών που ευθύνονται για τη μεταφορά των εντολών στα υπεύθυνα όργανα. Η εκπαίδευση των μυών του πυελικού εδάφους τους ενδυναμώνει, βελτιώνοντας τον έλεγχο της ουροδόχου κύστης και κατ' επέκταση τη σεξουαλική λειτουργία (καλύτερα επίπεδα σεξουαλικής διέγερσης και επίτευξης οργασμού, βελτιωμένος συντονισμός κατά τη σεξουαλική αλληλεπίδραση). Οι ασκήσεις βοηθούν και στην αύξηση της αιματικής ροής στην περιοχή η οποία οδηγεί στην βελτίωση της συσπαστικής λειτουργίας των ιστών. Με την εφαρμογή ασκήσεων διάτασης και χαλάρωσης στους μυς του πυελικού εδάφους επιτυγχάνεται και μείωση του πόνου, ο οποίος σχετίζεται με διαταραχές της ουροδόχου κύστης ή εμφανίζεται κατά τη σεξουαλική επαφή.

Στην έρευνα των Altunan et al, οι ασθενείς που εκπαιδεύτηκαν να επαναλαμβάνουν το πρόγραμμα άσκησης των μυών του πυελικού εδάφους για 20 σετ, δύο φορές την ημέρα για συνολικά 40 σετ, σε διάστημα 12 εβδομάδων, εμφάνισαν βελτίωση των κυστο-ουρηθρικών συμπτωμάτων τους και ο μέγιστος όγκος της ουροδόχου κύστης αυξήθηκε σημαντικά μετά τις 12 εβδομάδες (Altunan *et al.*, 2021). Επιπλέον η μελέτη των Lúcio et al δείχνει ότι το πρόγραμμα προπόνησης των μυών του πυελικού εδάφους συμβάλλει στη βελτίωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας, παρουσιάζοντας βελτιώσεις στη διέγερση, την κολπική λίπανση και τον βαθμό ικανοποίησης. Οι παρεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από φυσικοθεραπευτή και διήρκεσαν 12 εβδομάδες, με τους συμμετέχοντες να παρακολουθούν συνεδρίες θεραπείας των 30 λεπτών δύο φορές την εβδομάδα (Lúcio *et al.*, 2014).

## 4.3 Περιορισμοί

Ένας από τους βασικούς περιορισμούς αυτής της μελέτης είναι το μικρό δείγμα ασθενών που περιλάμβανε (n=36) και η ανομοιογένεια ως προς την χρήση διαλείποντος καθετηριασμού. Λόγω μικρού δείγματος δεν μπορεί να εξεταστεί η βαρύτητα της 2ης ερώτησης της κλίμακας MSISQ (ουρολογικά συμπτώματα) στο επίπεδο συσχέτισης κυστο-ουρηθρικών συμπτωμάτων και σεξουαλικής λειτουργίας.

## 4.4 Αντιμετώπιση

### 4.4.1 Εκπαίδευση μυών πυελικού εδάφους

Η ενδυνάμωση των μυών του πυελικού εδάφους μπορεί να αντιμετωπίσει ταυτόχρονα τα κυστο-ουρηθρικά προβλήματα και τις σεξουαλικές διαταραχές. Οι μύες αυτοί είναι υπεύθυνοι για τη διαδικασία της ούρησης αλλά και την καλή σεξουαλική λειτουργία. Στη νευρογενή κύστη, η ενδυνάμωση του πυελικού εδάφους μειώνει την αίσθηση της επιτακτικής ανάγκης για ούρηση και κατά συνέπεια τη συχνότητα των επεισοδίων ακράτειας.(Shoureshi and Eliber, 2023) Μειώνει επίσης τη διαφυγή των ούρων.(Sapouna *et al.*, 2023) Βελτιώνεται ακόμη και η σεξουαλική λειτουργία καθώς η ικανότητα για σεξουαλική διέγερση αυξάνεται και διευκολύνεται η δυνατότητα επίτευξης οργασμού. Η πρόοδος παρατηρείται και στα δύο φύλα στον ίδιο βαθμό. Κατά προτίμηση, οι ασκήσεις είναι καλό να πραγματοποιούνται υπό επίβλεψη

ή με επιπρόσθετη βιοανατροφοδότηση, προκειμένου να εξασφαλιστεί η ποιότητά τους και επικείμενα η αποτελεσματικότητά τους. (Shoureshi and Eliber, 2023)

#### 4.4.2 Φαρμακευτική Αγωγή

Η Σιλδεναφίλη (Viagra®) είναι ένα δια του στόματος χορηγούμενο αγγειοδιασταλτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται ευρέως στον άνθρωπο για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Μακροχρόνιες μελέτες καθημερινής χορήγησης έχουν δείξει ότι τα φάρμακα αυτά είναι καλά ανεκτά από το άτομο και έχουν ευνοϊκό προφίλ παρενεργειών (Daniela Díaz-Lucena *et al.*, 2018). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της σιλδεναφίλης είναι ο πονοκέφαλος, το κοκκίνισμα και η δυσπεψία. Προσωρινά οπτικά συμπτώματα (κυρίως διαταραχές της έγχρωμης όρασης) μπορεί να εμφανιστούν με υψηλότερες δόσεις (100 mg). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ως επί το πλείστον παροδικές και μικρής έντασης. Η θεραπεία της απουσίας σεξουαλικής διέγερσης και του οργασμού στις γυναίκες είναι δύσκολη καθώς καμία φαρμακευτική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Η σιλδεναφίλη έχει γίνει ικανοποιητικά ανεκτή από γυναίκες με έλλειψη σεξουαλικής διέγερσης και σκλήρυνση κατά πλάκας, με λίγα οφέλη ή παρενέργειες. Υπήρξε επίδραση στη λίπανση, αλλά η ποιότητα ζωής δεν βελτιώθηκε σημαντικά. Σε γυναίκες με δυσαισθησία στα γεννητικά όργανα που δεν ανακουφίζονται με τη βελτίωση της λίπανσης, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως η γκαμπαπεντίνη, η πρεγκαμπαλίνη και η καρβαμαζεπίνη μπορεί να είναι χρήσιμα (Vodušek, 2009) στη διαχείριση του πόνου, ο οποίος σχετίζεται με διαταραχές της ουροδόχου κύστης ή εμφανίζεται κατά της σεξουαλική συνέυρεση. Επομένως η βελτίωση των προβλημάτων της κύστης συνδέεται αυτομάτως με τον περιορισμό της σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

#### 4.4.3 Μετατροπές - Χρήση Τεχνολογίας

Η πραγματοποίηση διαλείποντος καθετηριασμού, ιδιαίτερα αν είναι εφικτό να γίνει από τον ίδιο τον ασθενή, μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του, μειώνοντας τα επεισόδια ακράτειας. (Jacq, Hubeaux and Ramanantsitonta, 2021) Επιπλέον, προτείνεται η συμπλήρωση ημερολογίου ούρησης με στόχο την οργάνωση συγκεκριμένου προγράμματος ούρησης ώστε να διευκολύνεται η πραγματοποίηση των καθημερινών δραστηριοτήτων του ατόμου. (Vecchio, Chiamonte and DI Benedetto, 2022) Οι ασθενείς καλό είναι να αποφεύγουν ουσίες που ερεθίζουν την κύστη, όπως είναι η καφεΐνη και η ασπαρτάμη. Αποτελεσματικός για την αντιμετώπιση των δυσλειτουργιών της κύστης είναι και ο ερεθισμός του ιερού νεύρου. (Vecchio, Chiamonte and DI Benedetto, 2022; Shoureshi and Eliber, 2023) Για την αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας υπάρχουν συσκευές και για τα δύο φύλα που μπορούν να ενισχύσουν την σεξουαλική ικανοποίηση και να αυξήσουν τις πιθανότητες επίτευξης οργασμού. Για τις γυναίκες προτείνεται συσκευή δόνησης και εφαρμογή κολπικού λιπαντικού. Για τους άνδρες αντίστοιχα προτείνεται η τοποθέτηση δακτυλίου στη βάση του πέους, προκειμένου να περιοριστεί η ροή του αίματος και να διατηρηθεί η στύση. (Waubant, 2012)

Ο χώρος στον οποίο βρίσκεται ο ασθενής πρέπει να είναι διαμορφωμένος έτσι ώστε να μην τον εμποδίζει στη μετακίνησή του (ευρείς διάδρομοι, αποφυγή κακής διάταξης ογκωδών επίπλων). Επιπλέον η εγκατάσταση λαβών στην κρεβατοκάμαρα και στην τουαλέτα θα διευκολύνουν εξίσου την ασφαλή αλλαγή θέσεων. Ακόμη, η ανύψωση του καθίσματος της λεκάνης θα διευκολύνει την διαδικασία της ούρησης. ('Home adaptations and equipment', no date)

#### 4.4.4 Ενημέρωση και εκπαίδευση του ασθενή και του στενού του περιβάλλοντος

Σημαντική είναι η εκπαίδευση των ασθενών και η πλήρης ενημέρωσή τους σχετικά με την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νευρογενούς κύστης και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Γνωρίζοντας τους παράγοντες που δυσχεραίνουν τα συμπτώματά τους, μπορούν να διαμορφώσουν κατάλληλα τις συνήθειές τους (ημερολόγιο ούρησης, διατροφή, άσκηση, χρήση σεξουαλικών βοηθημάτων), τον χώρο τους (αναδιάταξη των επίπλων, συσκευές διευκόλυνσης της χρήσης τουαλέτας) και να είναι σε γενικότερο πλαίσιο ψυχολογικά προετοιμασμένοι για τη διαχείριση των συμπτωμάτων. Η επικοινωνία μεταξύ του ασθενή και του παρτενέρ είναι άκρως απαραίτητη προκειμένου να υπάρχει κατανόηση για τις δυσκολίες που αντιμετωπίζει ο ασθενής ή δυσκολίες που μπορεί να προκύψουν στην πορεία. Με τον τρόπο αυτό θα αποφευχθούν όσο γίνεται αισθήματα απογοήτευσης και ντροπής ενώ παράλληλα μαζί θα μπορέσουν να βρουν λύσεις για να κάνουν την μεταξύ τους αλληλεπίδραση όσο πιο ευχάριστη γίνεται.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ

- Aiora Ostolaza *et al.* (2021) ‘Multiple sclerosis and aging: comorbidity and treatment challenges.’, *Multiple sclerosis and related disorders* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102815>.
- Alan J. Thompson *et al.* (2017) ‘Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria’, *Lancet Neurology* [Preprint]. Available at: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2).
- Alastair Compston *et al.* (no date) ‘Multiple sclerosis’, *The Lancet* [Preprint]. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08220-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08220-x).
- Alcalá, C. *et al.* (2022) ‘Effectiveness of rituximab vs. ocrelizumab for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: a real-world observational study’, *Journal of Neurology*, 269(7), pp. 3676–3681. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-10989-0>.
- Andreas Bitsch *et al.* (2002) ‘Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications for treatment.’, *CNS Drugs* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.2165/00023210-200216060-00004>.
- Andrei V. Krassioukov *et al.* (2017) ‘Neural Control and Physiology of Sexual Function: Effect of Spinal Cord Injury’, *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1310/sci2301-1>.
- Anisha Doshi *et al.* (///) ‘Multiple sclerosis, a treatable disease’, *Clinical Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s53>.
- Anisha Doshi *et al.* (no date) ‘Multiple sclerosis, a treatable disease’, *Clinical Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s53>.
- Benjamin Abelson *et al.* (2018) ‘Sex differences in lower urinary tract biology and physiology.’, *Biology of Sex Differences*, 9(1), pp. 45–45. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0204-8>.
- Birutė Diržiuvienė *et al.* (2022) ‘Comorbidity in Multiple Sclerosis: Emphasis on Patient-Reported Outcomes’, *Multiple sclerosis and related disorders* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103558>.
- Borros Arneth and Arneth, B. (2020) ‘Multiple Sclerosis and Smoking.’, *The American Journal of Medicine*, 133(7), pp. 783–788. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.008>.
- Brett S Travers, Benjamin K-T Tsang, and Joshua L Barton (2022) ‘Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis’, *AJGP* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.31128/ajgp-07-21-6103>.
- Bruna Lo Sasso *et al.* (2019) ‘Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update.’, *Medicina-buenos Aires* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3390/medicina55060245>.

BS Hoare and YS Khan (2024) ‘Anatomy, Abdomen and Pelvis: Female Internal Genitals.’, *No Journal Found* [Preprint].

Calabrò, R.S. *et al.* (2014) ‘Sexual dysfunction in male patients with multiple sclerosis: a need for counseling!’, *International Journal of Neuroscience*, 124(8), pp. 547–557. Available at: <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.865183>.

Carmen Cabrera and Carmen M. Cabrera (2022) ‘Oligoclonal bands: An immunological and clinical approach’, *Advances in Clinical Chemistry* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.03.004>.

Catherine Browne *et al.* (2015) ‘Bladder dysfunction and quality of life for people with multiple sclerosis.’, *Disability and Rehabilitation*, 37(25), pp. 2350–2358. Available at: <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1027007>.

Chelom E. Leavitt *et al.* (2019) ‘Different Ways to Get There: Evidence of a Variable Female Sexual Response Cycle.’, *Journal of Sex Research* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1080/00224499.2019.1616278>.

Chu, C.M., Arya, L.A. and Andy, U.U. (2015) ‘Impact of urinary incontinence on female sexual health in women during midlife’, *Women’s Midlife Health*, 1(1), p. 6. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40695-015-0007-6>.

Chuying Qin *et al.* (2021) ‘Overactive Bladder Symptoms Within Nervous System: A Focus on Etiology’, *Frontiers in Physiology*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.747144>.

Clare J. Fowler *et al.* (2008) ‘The neural control of micturition’, *Nature Reviews Neuroscience*, 9(6), pp. 453–466. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn2401>.

Daniela Díaz-Lucena *et al.* (2018) ‘Mechanisms involved in the remyelinating effect of sildenafil’, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 13(1), pp. 6–23. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11481-017-9756-3>.

De Groat, W.C. and Yoshimura, N. (2015) ‘Anatomy and physiology of the lower urinary tract’, in *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 61–108. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63247-0.00005-5>.

Delaney, K.E. and Donovan, J. (2017) ‘Multiple sclerosis and sexual dysfunction: A need for further education and interdisciplinary care’, *NeuroRehabilitation*. Edited by A. Moreno, C. Gan, and N.D. Zasler, 41(2), pp. 317–329. Available at: <https://doi.org/10.3233/NRE-172200>.

Dendrou, C.A., Fugger, L. and Friese, M.A. (2015) ‘Immunopathology of multiple sclerosis’, *Nature Reviews Immunology*, 15(9), pp. 545–558. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri3871>.

Efthimios Dardiotis *et al.* (2019) ‘Body mass index in patients with Multiple Sclerosis: a meta-analysis.’, *Neurological Research*, 41(9), pp. 836–846. Available at: <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1622873>.

Frédérique Le Breton *et al.* (2022) ‘Is There a Relationship Between Overactive Bladder and Sexual Dysfunction in Women With Multiple Sclerosis?’, *The Journal of Sexual Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.02.019>.

Gallien, P. and Robineau, S. (1999) ‘Sensory-motor and genito-sphincter dysfunctions in multiple sclerosis’, *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 53(8), pp. 380–385. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(99\)80109-7](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(99)80109-7).

Ghosh, R. *et al.* (2022) ‘Movement Disorders in Multiple Sclerosis: An Update’, *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 12(1), p. 14. Available at: <https://doi.org/10.5334/tohm.671>.

Giannopapas, V. *et al.* (2023) ‘Sexual dysfunction therapeutic approaches in patients with multiple sclerosis: a systematic review’, *Neurological Sciences*, 44(3), pp. 873–880. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06572-0>.

Giannopapas, V. *et al.* (2024a) ‘Interactions between fatigue and urinary quality of life in patients with Multiple Sclerosis’, *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 120, pp. 87–91. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2024.01.008>.

Giannopapas, V. *et al.* (2024b) ‘Interactions between fatigue and urinary quality of life in patients with Multiple Sclerosis’, *Journal of Clinical Neuroscience*, 120, pp. 87–91. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2024.01.008>.

Gustavsen, S. *et al.* (2021) ‘The association of selected multiple sclerosis symptoms with disability and quality of life: a large Danish self-report survey’, *BMC neurology*, 21(1), p. 317. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02344-z>.

‘Home adaptations and equipment’ (no date). Available at: <https://www.mssociety.org.uk/living-with-ms/home-and-travel/home-adaptations-equipment> (Accessed: 4 May 2024).

Hsueh-Sheng Chiang *et al.* (2022) ‘Cognitive Decline in Older People with Multiple Sclerosis—A Narrative Review of the Literature’, *Geriatrics* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3390/geriatrics7030061>.

Jacq, C., Hubeaux, K. and Ramanantsitonta, J. (2021) ‘[Multiple sclerosis and intermittent self-catheterization]’, *Progres En Urologie: Journal De l’Association Francaise D’urologie Et De La Societe Francaise D’urologie*, 31(4), pp. 195–203. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.11.001>.

Jaekel, A.K. *et al.* (2023) ‘Neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms, Fatigue, and Depression—Are There Correlations in Persons with Multiple Sclerosis?’, *Biomedicines*, 11(8), p. 2193. Available at: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082193>.

Jalesh N. Panicker, Jalesh N Panicker and Panicker, J.N. (2020) ‘Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management.’, *Seminars in Neurology*, 40(5), pp. 569–579. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713876>.

- Janniko R. Georgiadis *et al.* (2012) 'The human sexual response cycle: Brain imaging evidence linking sex to other pleasures', *Progress in Neurobiology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.05.004>.
- Jelena Drulović *et al.* (2020) 'Epidemiology, diagnosis and management of sexual dysfunction in multiple sclerosis.', *Acta Neurologica Belgica*, 120(4), pp. 791–797. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01323-4>.
- Jennifer R. Berman and J R Berman (2005) 'Physiology of female sexual function and dysfunction.', *International Journal of Impotence Research* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901428>.
- Jiwon Oh and Jiwon Oh (2022) 'Diagnosis of Multiple Sclerosis', *Continuum* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1212/con.0000000000001156>.
- Jonathan Howard *et al.* (2016) 'Epidemiology of Multiple Sclerosis', *Neurologic Clinics*, 34(4), pp. 919–939. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016>.
- Josa M. Frischer *et al.* (2009) 'The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains', *Brain* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awp070>.
- Kaplan, T.B. *et al.* (2023) 'Sexual problems in MS: Sex differences and their impact on quality of life', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 74, p. 104672. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104672>.
- Karen Ethans *et al.* (2014) 'Neurogenic overactive bladder in spinal cord injury and multiple sclerosis: role of onabotulinumtoxinA.', *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 4, pp. 65–73. Available at: <https://doi.org/10.2147/dnnd.s40349>.
- Krämer, J. *et al.* (2023) 'Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis', *Nature reviews Neurology*, 19(5), pp. 289–304. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00800-7>.
- Kyla A. McKay *et al.* (2018) 'Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis.', *Neurology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005302>.
- Larissa Hauer *et al.* (2020) 'A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications', *Journal of Neurology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10107-y>.
- Lars Alfredsson *et al.* (2019) 'Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(4). Available at: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028944>.
- Le Breton, F. *et al.* (2022) 'Is There a Relationship Between Overactive Bladder and Sexual Dysfunction in Women with Multiple Sclerosis?', *The Journal of Sexual Medicine*, 19(5), pp. 729–737. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.02.019>.

- Lucchinetti, C. *et al.* (2000) ‘Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination’, *Annals of Neurology*, 47(6), pp. 707–717. Available at: [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q).
- M Haki *et al.* (2024a) ‘Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment.’, *Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037297>.
- M Haki *et al.* (2024b) ‘Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment.’, *Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037297>.
- Marianna Vitková *et al.* (2014) ‘Health-related quality of life in multiple sclerosis patients with bladder, bowel and sexual dysfunction’, *Disability and Rehabilitation* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.825332>.
- Melinda Magyari *et al.* (2020) ‘Comorbidity in Multiple Sclerosis’, *Frontiers in Neurology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00851>.
- Michele Vecchio *et al.* (2022) ‘Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis. A systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation.’, *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.22.07217-3>.
- Montalban, X. *et al.* (2018) ‘ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis’, *Multiple Sclerosis Journal*, 24(2), pp. 96–120. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>.
- Narineh Hartoonian *et al.* (2015) ‘Predictors of anxiety in multiple sclerosis.’, *Rehabilitation Psychology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1037/rep0000019>.
- Natalie C Edwards *et al.* (2018) ‘Comorbidity in US patients with multiple sclerosis.’, *Patient Related Outcome Measures* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.2147/prom.s148387>.
- National Clinical Guideline Centre (UK) (2012) *Urinary Incontinence in Neurological Disease: Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Neurological Disease*. London: Royal College of Physicians (UK) (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132831/> (Accessed: 17 June 2024).
- Nazem Ghasemi *et al.* (2017) ‘Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy.’, *Cell* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>.
- Nichols-Larsen, D. (2017) *Νευρολογική Αποκατάσταση, Νευροεπιστήμη και Νευροπλαστικότητα στην Εφαρμοσμένη Φυσικοθεραπεία*. Κωνσταντάρας.
- Nortvedt Mw *et al.* (2001) ‘Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction.’, *Multiple Sclerosis Journal*, 7(4), pp. 231–235. Available at: <https://doi.org/10.1177/135245850100700404>.



- Osterberg, A. and Boivie, J. (2010) ‘Central pain in multiple sclerosis - sensory abnormalities’, *European Journal of Pain (London, England)*, 14(1), pp. 104–110. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.03.003>.
- Panginikkod, S. *et al.* (2024) ‘Uhthoff Phenomenon’, in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470244/> (Accessed: 29 March 2024).
- Panicker, J.N. (2020) ‘Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management’, *Seminars in Neurology*, 40(5), pp. 569–579. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713876>.
- Purnima Gurung *et al.* (2020) ‘Physiology, Male Reproductive System’.
- Rocco Salvatore Calabrò *et al.* (2019) ‘Neuroanatomy and function of human sexual behavior: A neglected or unknown issue?’, *Brain and behavior* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1002/brb3.1389>.
- Roland Kalb *et al.* (2018) ‘Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care’, *Multiple Sclerosis Journal* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>.
- Rosemary Basson and Rosemary Basson (2015) ‘Human sexual response.’, *Handbook of Clinical Neurology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63247-0.00002-x>.
- Roshan Dhanapalaratnam *et al.* (2021) ‘Disorders of vision in multiple sclerosis.’, *Clinical and Experimental Optometry* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1947745>.
- Roy J. Levin and Roy J. Levin (2017) ‘The Human Sexual Response Cycle’, pp. 39–51. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-52539-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-52539-6_4).
- Ruijie Zeng *et al.* (2023) ‘Dissecting shared genetic architecture between obesity and multiple sclerosis’, *EBioMedicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104647>.
- Ruth Ann Marrie *et al.* (2023) ‘Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances’, *Frontiers in immunology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1197195>.
- Ruth Ann Marrie (2023) ‘The Barancik lecture: Comorbidity in multiple sclerosis—Looking backward, looking forward’, *Multiple Sclerosis* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1177/13524585231167740>.
- Ryuji Sakakibara *et al.* (2019) ‘Neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders.’, *Clinical Autonomic Research*, 29(3), pp. 313–320. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0551-x>.

- Sapouna, V. *et al.* (2023) ‘Pelvic Floor Muscle Training and Its Benefits for Multiple Sclerosis Patients Suffering From Urinary Incontinence and Sexual Dysfunction’, *Cureus*, 15(10), p. e47086. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.47086>.
- Scherder, R.J. *et al.* (2018) ‘Sensory Function and Chronic Pain in Multiple Sclerosis’, *Pain Research & Management*, 2018, p. 1924174. Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/1924174>.
- Shoureshi, P.S. and Eliber, K.S. (2023) ‘The Intersection of Female Sexual Function and Overactive Bladder’, 18, pp. 224–229.
- Shuai Yuan *et al.* (2021) ‘An atlas on risk factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study’, *Journal of Neurology*, 268(1), pp. 114–124. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10119-8>.
- Siva Prasad Panda *et al.* (2018) ‘Psychiatric comorbidity in multiple sclerosis.’, *Neurologia I Neurochirurgia Polska* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.09.003>.
- Soldan, S.S. *et al.* (2022) ‘Epstein–Barr virus and multiple sclerosis’, *Nature Reviews Microbiology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00770-5>.
- Sparaco, M. and Bonavita, S. (2022) ‘Pelvic Floor Dysfunctions and Their Rehabilitation in Multiple Sclerosis’, *Journal of Clinical Medicine*, 11(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11071941>.
- ‘Spasticity and Multiple Sclerosis’ (no date) *National Multiple Sclerosis Society*. Available at: <https://www.nationalmssociety.org/understanding-ms/what-is-ms/ms-symptoms/spasticity> (Accessed: 12 April 2024).
- Stephen L. Hauser *et al.* (2020) ‘Treatment of Multiple Sclerosis: A Review’, *The American Journal of Medicine*, 133(12). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>.
- Stone, B. and Melman, A. (1989) ‘Review Article: Management of Sexual and Bladder Dysfunction in Multiple Sclerosis’, *Journal of Neurologic Rehabilitation*, 3(4), pp. 167–175. Available at: <https://doi.org/10.1177/136140968900300401>.
- Tafti, D., Ehsan, M. and Xixis, K.L. (2024) ‘Multiple Sclerosis’, in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/> (Accessed: 9 June 2024).
- Teoli, D. *et al.* (2024) ‘Lhermitte Sign’, in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493237/> (Accessed: 29 March 2024).
- Thomas M. Kessler *et al.* (2009) ‘Sexual dysfunction in multiple sclerosis’, *Expert Review of Neurotherapeutics* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1586/14737175.9.3.341>.

- Tomas Olsson *et al.* (2017) ‘Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis’, *Nature Reviews Neurology*, 13(1), pp. 25–36. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187>.
- Tomé, A.L.F. *et al.* (2019) ‘Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction in men with multiple sclerosis’, *Clinics*, 74, p. e713. Available at: <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e713>.
- Travers, B.S., Tsang, B.K.-T. and Barton, J.L. (2022) ‘Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis’, *Australian Journal of General Practice*, 51(4), pp. 199–206. Available at: <https://doi.org/10.31128/AJGP-07-21-6103>.
- Vecchio, M., Chiamonte, R. and DI Benedetto, P. (2022) ‘Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation’, *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(3), pp. 387–396. Available at: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.22.07217-3>.
- Virginia Meca-Lallana *et al.* (2021) ‘Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring.’, *Neurological Sciences* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05165-7>.
- Vitkova, M. *et al.* (2014) ‘Health-related quality of life in multiple sclerosis patients with bladder, bowel and sexual dysfunction’, *Disability and Rehabilitation*, 36(12), pp. 987–992. Available at: <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.825332>.
- Vittinghoff, E. and McCulloch, C.E. (2007) ‘Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression’, *American Journal of Epidemiology*, 165(6), pp. 710–718. Available at: <https://doi.org/10.1093/aje/kwk052>.
- Viviana Nociti *et al.* (2022) ‘Multiple Sclerosis and Autoimmune Comorbidities’, *Journal of Personalized Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3390/jpm12111828>.
- Vodušek, D.B. (2009) ‘Urogenital dysfunction in patients with multiple sclerosis’, *Acta Neuropsychiatrica*, 21(S2), pp. 22–27. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0924270800032658>.
- W. Foley, F. and Beier, M. (2006) ‘ASSESSMENT AND TREATMENT OF SEXUAL DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS’.
- Waubant, E. (2012) ‘Improving outcomes in multiple sclerosis through early diagnosis and effective management’, *The primary care companion for CNS disorders*, 14(5), p. PCC.11016co2cc. Available at: <https://doi.org/10.4088/PCC.11016co2cc>.
- Weixia Wang, Yijin Li, and Xianwei Meng (2023) ‘Vitamin D and neurodegenerative diseases’, *Heliyon*, 9(1), pp. e12877–e12877. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12877>.
- Welk, B. *et al.* (2018) ‘The Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS): a secondary assessment of its validity, reliability among people with a spinal cord injury’, *Spinal Cord*, 56(3), pp. 259–264. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41393-017-0028-0>.

William C. de Groat *et al.* (2015) ‘Anatomy and physiology of the lower urinary tract.’, *Handbook of Clinical Neurology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63247-0.00005-5>.

Yoshimura, N. and Chancellor, M.B. (2003) ‘Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction’, *Reviews in Urology*, 5 Suppl 8(Suppl 8), pp. S3–S10.

Younger, D.S. (2023) ‘Multiple sclerosis: Motor dysfunction’, in *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 119–147. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98817-9.00016-8>.

Zina-Mary Manjaly *et al.* (2019) ‘Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis’, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90(6), pp. 642–651. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320050>.