** **

**Σχολή Οικονομίας και Διοίκησης – Τμήμα Διοίκησης Οργανισμών**

**Μάρκετινγκ & Τουρισμού**

**Σχολή Επιστημών Υγείας– Τμήμα Νοσηλευτικής**

**Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**

**στη Διοίκηση Μονάδων Υγείας & Πρόνοιας**

**Παρουσίαση και σύγκριση δεδομένων μεταξύ της πολλαπλής σκλήρυνσης   
και της οπτικής νευρομυελίτιδας (νόσος Devic)**

**Μεταπτυχιακή Εργασία**

**της ΦΑΝΗΣ ΤΣΙΛΙΚΑ**

**Υπεύθυνη καθηγήτρια:**

**κα ΚΟΥΡΚΟΥΤΑ ΛΑΜΠΡΙΝΗ**

**Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2020**

**Υπεύθυνη δήλωση**

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστικός συγγραφέας της παρούσας διπλωματικής εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή. Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάσει επιστημονικής παράφρασης.

**Περιεχόμενα**

[ΠΕΡΙΛΗΨΗ 6](#_Toc57241606)

[ABSTRACT 7](#_Toc57241607)

[ABSTRACT 7](#_Toc57241608)

[ΕΙΣΑΓΩΓΗ 8](#_Toc57241609)

[ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ 11](#_Toc57241610)

[1.1 Ανατομία νευρικού συστήματος 11](#_Toc57241611)

[1.1.1 Εγκέφαλος 13](#_Toc57241612)

[1.1.2 Νωτιαίος μυελός 14](#_Toc57241613)

[1.1.3 Νευρώνες 14](#_Toc57241614)

[1.2 Φυσιολογία νευρικού συστήματος 15](#_Toc57241615)

[1.3 Απομυελινωτικά νοσήματα 17](#_Toc57241616)

[ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ 19](#_Toc57241617)

[2.1 Αιτίες και παθογένεια 20](#_Toc57241618)

[2.1.1 Ανοσολογικοί Παράγοντες 21](#_Toc57241619)

[2.1.2 Περιβαλλοντολογικοί Παράγοντες 22](#_Toc57241620)

[2.1.3 Μολυσματικοί Παράγοντες 22](#_Toc57241621)

[2.1.4 Γενετικοί Παράγοντες 23](#_Toc57241622)

[2.2 Μορφές της νόσου 24](#_Toc57241623)

[2.3 Πορεία και πρόγνωση 28](#_Toc57241624)

[2.4 Διάγνωση και διαφορική διάγνωση 29](#_Toc57241625)

[2.5 Είδη και τύποι 31](#_Toc57241626)

[2.5.1 Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Μορφή (Relapsing remitting MS- RRMS) 32](#_Toc57241627)

[2.5.2 Δευτερογενής προοδευτική πολλαπλή σκλήρυνση (Secondary Progressive SM- SPSM) 33](#_Toc57241628)

[2.5.3 Πρωτεύουσα Προοδευτική Μορφή της ΣΚΠ (Primary Progressive MS- PPMS) 34](#_Toc57241629)

[2.5.4 Προοδευτική υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (Progressive-relapsing MS- RPMS) 35](#_Toc57241630)

[2.6 Συμπτώματα 35](#_Toc57241631)

[2.6.1 Μυϊκή κόπωση 36](#_Toc57241632)

[2.6.2 Σπαστικότητα 36](#_Toc57241633)

[2.6.3 Προβλήματα όρασης, ομιλίας 37](#_Toc57241634)

[2.6.4 Συμπτώματα ουροδόχου κύστεως και Εντερικά προβλήματα 38](#_Toc57241635)

[2.6.5 Προβλήματα βάδισης 39](#_Toc57241636)

[2.6.6 Μούδιασμα, ζαλάδα και ίλιγγος 40](#_Toc57241637)

[2.6.7 Γνωστικές αλλαγές 41](#_Toc57241638)

[2.6.8 Σεξουαλικά προβλήματα 42](#_Toc57241639)

[2.7 Θεραπεία (φαρμακευτική και χειρουργική) 43](#_Toc57241640)

[ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: ΝΟΣΟΣ DEVIC 46](#_Toc57241641)

[3.1 Ιστορική διαδρομή νόσου 46](#_Toc57241642)

[3.2 Κατηγοριοποίηση 51](#_Toc57241643)

[3.3 Επιδημιολογία 52](#_Toc57241644)

[3.4 Παθολογία και ανοσοπαθογένεια 52](#_Toc57241645)

[3.5 Κλινικά χαρακτηριστικά 53](#_Toc57241646)

[3.6 Διάγνωση 54](#_Toc57241647)

[3.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση 55](#_Toc57241648)

[3.7.1 Θεραπευτικές αγωγές της οπτικής νευρομυελίτιδας 55](#_Toc57241649)

[3.7.2. Έρευνες στο πλαίσιο της θεραπείας 58](#_Toc57241650)

[ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΝΟΣΩΝ 63](#_Toc57241651)

[4.1 Συγκριτικές μελέτες 63](#_Toc57241652)

[4.1.1 Διαφορές και ομοιότητες σε παθολογικά χαρακτηριστικά 66](#_Toc57241653)

[4.1.2 Διαφορές και ομοιότητες σε ακτινολογικά χαρακτηριστικά 66](#_Toc57241654)

[4.1.3 Διαφορές και ομοιότητες στα ανοσολογικά χαρακτηριστικά 67](#_Toc57241655)

[ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ 68](#_Toc57241656)

[ΕΠΙΛΟΓΟΣ 74](#_Toc57241657)

[ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 76](#_Toc57241658)

**Λίστα Εικόνων**

[Εικόνα 1: Οι Πιθανότητες Ανάπτυξης της Νόσου (Γενετικά Αίτια) 24](#_Toc57241659)

[Εικόνα 2: Παρουσίαση υγιούς και επηρεασμένου από ΠΣ ανθρώπινου νεύρου 31](#_Toc57241660)

[Εικόνα 3: Συσχέτιση αναπηρίας και χρόνου υποτροπών RRMS 33](#_Toc57241661)

[Εικόνα 4: Συσχέτιση αναπηρίας και χρόνου υποτροπών PPMS 34](#_Toc57241662)

**Λίστα Πινάκων**

[Πίνακας 1: Διαφοροποίηση χαρακτηριστικών της MS και της NMOSD 63](#_Toc57241663)

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εν λόγω εργασία εκπονείται στα πλαίσια απόκτησης μεταπτυχιακού τίτλου του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Διοίκηση Μονάδων Υγείας και Πρόνοιας. Η παρούσα εργασία λειτούργησε με την μέθοδο της δευτερογενούς παρουσίασης δεδομένων διότι η επικρατούσα κατάσταση λόγω της πανδημίας Covid-19 διεθνώς αλλά και στη χώρα μας, δεν επέτρεψε την εκπόνηση έρευνας με τη χρήση ερωτηματολογίων ή συνεντεύξεων. Για το λόγο αυτό, λοιπόν, η εργασία βασίζεται σε βιβλιογραφικά δεδομένα από ελληνική και ξένη αρθρογραφία. Η εργασία πραγματεύεται δύο ιδιαίτερα σημαντικές νόσους που καταγράφουν έντονη την παρουσία τους διεθνώς αλλά και στη χώρα μας. Η πρώτη είναι η πολλαπλή σκλήρυνση και η δεύτερη είναι η οπτική νευρομυελίτιδα. Καταγράφεται η παρουσίαση αυτών των νόσων καθώς ακολουθεί και η σύγκριση μεταξύ τους στο πλαίσιο συμπτωμάτων αλλά και θεραπείας μέσα από μία σειρά διεθνών ερευνών. Ο σκοπός της εργασίας είναι να παρουσιάσει τα νέα δεδομένα που σχετίζονται με τις δύο ασθένειες σε επίπεδο συμπτωμάτων και θεραπευτικής αντιμετώπισης. Παράλληλα, έχει στόχο να τονίσει το κενό στην έρευνα σχετικά με τον οικονομικό αντίκτυπο της πολλαπλής σκλήρυνσης στην Ελλάδα παρουσιάζοντας μικρή ποσότητα δεδομένων και συγκρίνοντας αυτά με ευρήματα αντίστοιχων ερευνών που εκπονήθηκαν σε άλλες χώρες της Ευρώπης. Παρουσιάζεται συμπερασματικά η σημαντικότητα της συμβολής της διαχείρισης της νόσου στην προαγωγή της υγείας των ασθενών από την κρατική ενίσχυση και η οικονομική επίπτωση που φέρει στον ασθενή και στην οικογένειά του.

# ABSTRACT

This dissertation is submitted in the context of obtaining a postgraduate degree of the Postgraduate Studies Program in the Management of Health and Welfare Units. The present dissertation is based on presenting secondary data method due to the prevailing situation of the Covid-19 international pandemic which affected our country, too. This situation did not allow the conduction of the research by using questionnaires or interviews. For this reason, the work is based on references from Greek and foreign journals and books. The dissertation deals with two very important diseases that record a strong presence internationally and in our country, as well. The first is multiple sclerosis and the second is optic neuromyelitis. The presentation of these diseases is recorded as the comparison between them in terms of symptoms and treatment through a series of international studies follows. The aim of the dissertation is to present the new data related to the two diseases in terms of symptoms and treatment. At the same time, it aims to highlight the gap in research on the economic impact of multiple sclerosis in Greece by presenting only minimum data and by comparing them with findings from similar studies conducted in other European countries. In conclusion, the importance of the contribution of disease management to the promotion of patients' health by state aid and the financial impact it has on patients and their families is presented.

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια φλεγμονώδης απομυελινωτική ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος που μπορεί να οδηγήσει σε ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών συμπτωμάτων καθώς και σε συσσωρευμένη αναπηρία. Η πορεία της νόσου είναι απρόβλεπτη με αποτέλεσμα ένα μεταβαλλόμενο πρότυπο κλινικής ανάγκης να είναι αναγκαίο. Τα διαγνωστικά κριτήρια για τη σκλήρυνση κατά πλάκας απαιτούν αντικειμενικά στοιχεία για τη διάδοση στο χώρο και το χρόνο. Η διαδικασία διάγνωσης και διαχείρισης πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες ορθής πρακτικής με το άτομο στο κέντρο της διαδικασίας. Η κατάλληλη υποστήριξη και πληροφορίες θα πρέπει να είναι διαθέσιμες από τη στιγμή της διάγνωσης. Η συνέχιση της εκπαίδευσης είναι το κλειδί για τη δυνατότητα του ατόμου να συμμετέχει ενεργά στη διαχείριση της νόσου. Σε περίπτωση οξείας υποτροπής, το άτομο θα πρέπει να έχει άμεση πρόσβαση στην πιο κατάλληλη τοπική υπηρεσία. Υπό την προϋπόθεση ότι έχουν αποκλειστεί ιατρικές αιτίες, θα πρέπει να εξεταστεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή για να επιταχυνθεί η ανάρρωση από την υποτροπή. Η διαχείριση μιας οξείας υποτροπής πρέπει να είναι ολοκληρωμένη για την αντιμετώπιση τυχόν ιατρικών, λειτουργικών ή ψυχοκοινωνικών συνεπειών (Leary, Porter & Thompson, 2005).

Στο 20% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας η οπτική νευρίτιδα είναι το εμφανιζόμενο σύμπτωμα και οι μισοί από τους ασθενείς με απομονωμένη οπτική νευρίτιδα αναπτύσσουν σκλήρυνση κατά πλάκας εντός 15 ετών. Η διάγνωση της οπτικής νευρίτιδας παίζει σημαντικό ρόλο στη νευρολογική πρακτική. Μια σωστή και έγκαιρη διάγνωση είναι απαραίτητη για να εξασφαλιστούν οι βέλτιστες περαιτέρω έρευνες και θεραπεία. Άλλες αιτίες οπτικών νευροπαθειών όπως διαταραχές του συνδετικού ιστού, μολυσματικές ασθένειες, όγκοι ή ισχαιμικές νευροπάθειες είναι λιγότερο συχνές, αλλά η κλινική και θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να διαφέρει δραματικά.

Η οπτική νευρίτιδα (ΟΝ) είναι η πιο κοινή αιτία οξείας μονομερούς απώλειας της όρασης σε νεαρούς ενήλικες με συχνότητα 1-5 σε 100.000 ανά έτος. Οι γυναίκες επηρεάζονται συχνότερα από τους άνδρες με μέγιστη εκδήλωση μεταξύ των ηλικιών 15 και 49 ετών (Rodriguez et al. 1995).

Η οπτική νευρίτιδα είναι μία από τις πιο κοινές αρχικές κλινικές παρουσιάσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας χωρίς προηγούμενο ιστορικό απομυελινωτικού συμβάντος. Όταν ένας ασθενής παραπέμπεται σε νευρολόγο με οπτική νευρίτιδα, μετά από οξεία αντιμετώπιση, ένα από τα πιο συνηθισμένα ερωτήματα θα ήταν η δυνατότητα μετατροπής σε σκλήρυνση κατά πλάκας και συνεπώς η μακροχρόνια διαχείριση. Δεν είναι πάντα δυνατό να προβλεφθεί η μετατροπή ή η μακροπρόθεσμη πρόγνωση ενός κλινικού πρώτου συμβάντος, αλλά ορισμένοι παράγοντες (φύλο, φυλή, ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, νευρολογικά και άλλα παθολογικά ευρήματα) μπορεί να είναι χρήσιμα για την πρόβλεψη του κινδύνου μετατροπής σε σκλήρυνση κατά πλάκας. Παρόλο που δεν υπάρχει ούτε ένας βιοδείκτης που να επιτρέπει στους νευρολόγους να υπολογίζουν αυτόν τον κίνδυνο, τα ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας (MRI) φαίνεται να προβλέπουν έντονα τον κίνδυνο εμφάνισης ΣκΠ (Mamarabadi, Razjouyan, Mohammadi, Moghaddasi, 2011). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι βλάβες του νωτιαίου μυελού μπορεί να είναι ισχυροί δείκτες για την πρόβλεψη του κινδύνου σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας επιλέχθηκαν αυτές οι δύο ασθένειες που σχετίζονται ιδιαίτερα έντονα μεταξύ τους και τα τελευταία χρόνια έχει παρουσιαστεί μία εξελικτική πορεία σχετικά με την θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Διεθνώς τα ποσοστά εμφάνισης των παραπάνω ασθενειών είναι αυξητικά με αποτέλεσμα να κρίνεται απαραίτητο να αντιμετωπίζεται η συμπτωματολογία τους. Επιπρόσθετα, κρίνεται απαραίτητο να υποστηρίζονται οι ασθενείς από τον κρατικό μηχανισμό διότι οι ασθένειες δύναται να προκαλέσουν μόνιμες κινητικές ή οπτικές βλάβες, γεγονός που δύναται να δημιουργήσουν οικονομική δυσχέρεια στους ασθενείς και στις οικογένειές τους.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση και σε πολλές από τις χώρες που την απαρτίζουν έχουν εκπονηθεί σειρά ερευνών που σχετίζεται με τα κόστη των ασθενειών αυτών, ειδικότερα της πολλαπλής σκλήρυνσης, δημιουργώντας όμως ένα μεγάλο κενό σε αναφορές για την Ελλάδα. Λόγω της φύσης της εργασίας που κάνει χρήση της δευτερογενούς ανάλυσης δεδομένων, ορμώμενη από πληροφορίες και ευρύματων άλλων ερευνητών οδηγούμαστε στην παρουσίαση των ασθενειών αυτών και σε προτάσεις που σχετίζονται με την οικονομική ελάφρυνση των ασθενών και των οικογενειών τους από μέρους της πολιτείας.

Η παρούσα εργασία χωρίζεται σε τέσσερα κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το νευρικό σύστημα του ανθρώπου σε μία προσπάθεια κατανόησής του καθώς επίσης γίνεται μία εκτενής αναφορά στα απομυελινωτικά νοσήματα. Το δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζει την ασθένεια της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας ή αλλιώς Πολλαπλή Σκλήρυνση. Το τρίτο κεφάλαιο αφιερώνεται στη νόσο Devic που πλέον μετονομάστηκε σε οπτική νευρομυελίτιδα και συνδέεται με την πολλαπλή σκλήρυνση σε διάφορα σημεία. Για το λόγο των ομοιοτήτων των δύο αυτών ασθενειών, ακολουθεί το τέταρτο κεφάλαιο που μας οδηγεί σε μία ανάλυση των διαφοροποιήσεων που φέρουν οι δύο ασθένειες. Περιλαμβάνονται συγκριτικές μελέτες καθώς και οι διαφορές και οι ομοιότητες των δύο ασθενειών σε σειρά χαρακτηριστικών όπως σε παθολογικά, ακτινολογικά και ανοσολογικά. Το τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας είναι το πέμπτο και παρουσιάζει μέσα από έρευνες τον προβληματισμό που έχει δημιουργηθεί στη χώρα μας σε σχέση με την αντιμετώπιση της ασθένειας της πολλαπλής σκλήρυνσης καθώς και τη στήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους σε οικονομικό επίπεδο.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ένας οργανισμός αντιλαμβάνεται τα ερεθίσματα που λαμβάνει από το περιβάλλον του και αντιδράει με απώτερο σκοπό την ασφάλεια και επιβίωσή του. Επίσης, η αντίδραση αυτού είναι ανάλογη ως προς τις μεταβολές του περιβάλλοντος και τις εκάστοτε εμφανιζόμενες ανάγκες έτσι ώστε να επιτευχθεί η διαφύλαξη του εαυτού. Όλες οι εν λόγω πληροφορίες αναφορικά με τις επιμέρους μεταβολές, συλλέγονται και μεταβιβάζονται από τους υποδοχείς προς το ΚΝΣ (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα). Στη συνέχεια, επιτελείται η επεξεργασία των συλλεχθέντων πληροφοριών και έπειτα δίδονται από το ΚΝΣ οι κατάλληλες εντολές στους αδένες και στους μυς. Έτσι λοιπόν, το σύστημα ενδοκρινών αδένων σε συνεργασία με το **νευρικό σύστημα είναι υπεύθυνα για** τη διατήρηση της ομοιόστασης, δηλαδή ενός εσωτερικού περιβάλλοντος που είναι σταθερό, ενώ παράλληλα συντονίζονται από τα ίδια συστήματα και ελέγχονται οι λοιπές λειτουργίες των συστημάτων ενός οργανισμού έτσι ώστε να προσαρμόζεται στις τυχόν περιβαλλοντολογικές μεταβολές. Το νευρικό σύστημα αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό και ορίζεται ως ΚΝΣ (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα), καθώς επίσης τα νεύρα αποτελούν το ΠΝΣ (Περιφερικό Νευρικό Σύστημα) και υποδιαιρείται στο ΑΝΣ (Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα) και στο ΣΝΣ (Σωματικό Νευρικό σύστημα) (Taylor, Hardcastle & Marsiske, 2019).

Το νευρικό σύστημα είναι ένα πολύπλοκο δίκτυο που επιτρέπει σε έναν οργανισμό να αλληλεπιδρά με το περιβάλλον του. Αισθητηριακά σημεία που ανιχνεύουν περιβαλλοντικά ερεθίσματα και κινητικά δεδομένα που παρέχουν έλεγχο σκελετικών, καρδιακών και μυϊκών λειτουργιών, καθώς και έλεγχο αδενικών εκκρίσεων, συντονίζονται σε ένα σύστημα για να υποχρεώσουν τις κατάλληλες κινητικές αποκρίσεις στα ερεθίσματα ή τις αισθητηριακές εισόδους που έχουν ληφθεί, αποθηκευθεί και υποβληθεί σε επεξεργασία (Ludwig, Reddy, Varacallo, 2020).

## 1.1 Ανατομία νευρικού συστήματος

Όπως προαναφέρθηκε, ο εγκέφαλος, ο νωτιαίος μυελός και ένα νευρωνικό δίκτυο αποτελούν το ΚΝΣ, που είναι το βασικό σύστημα το οποίο ορίζει την αποστολή και την αποκωδικοποίηση κατά την λήψη όλων εκείνων των πληροφοριών οι οποίες προέρχονται από τα εκάστοτε μέρη του σώματος. Στο ΚΝΣ, γίνεται η επεξεργασία των πληροφοριών και αποτελεί το κέντρο ρύθμισης του νευρικού συστήματος. Στον εγκέφαλο επιτελείται η επεξεργασία και η ερμηνεία των πληροφοριών οι οποίες προέρχονται εκ του νωτιαίου μυελού και σχετίζονται με την κίνηση. Οι μήνιγγες που είναι στρώματα συνδετικού ιστού, προστατεύουν τα δύο κύρια συστατικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, εντός του οποίου βρίσκεται ένα σύστημα κοιλοτήτων και έχει την ονομασία κοιλίες, αποτελώντας την συνέχεια του κεντρικού καναλιού του νωτιαίου μυελού. Ένα ειδικό επιθήλιο που βρίσκεται στο χοριοειδές πλέγμα εντός των κοιλοτήτων του, παράγει το εγκεφαλονωτιαίο υγρό που γεμίζει τις κοιλίες (Burks, Borkowski, Damiri & Richman, 2006).

Πιο αναλυτικά το νευρικό σύστημα έχει δύο βασικές υποδιαιρέσεις που είναι το ΚΝΣ (κεντρικό νευρικό σύστημα) και τα βασικά του όργανα είναι ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός και το ΠΝΣ (περιφερικό νευρικό σύστημα), το οποίο είναι φτιαγμένο από δώδεκα εγκεφαλικές συζυγίες δηλαδή ζεύγη κρανιακών νεύρων, καθώς επίσης και από τριάντα ζεύγη νωτιαίων νεύρων και τέλος αποτελείται και από το αυτόνομο νευρικό σύστημα το οποίο χωρίζεται σε παρασυμπαθητικό και συμπαθητικό (Χαρατσή – Γιωτάκη, 2010).

Όπως προαναφέρθηκε, τα δώδεκα ζεύγη των κρανιακών νεύρων τα οποία είναι τμήμα του ΠΝΣ, διακλαδώνονται προς τα έξω από την κρανιακή κοιλότητα από τις σχισμές της. Πιο συγκεκριμένα, τα δώδεκα ζεύγη των νεύρων είναι το οπτικό, το οσφρητικό, το τρίδυμο, το τροχιλιακό, το κοινό κινητικό, το απαγωγό, το προσωπικό, το πνευμονογαστρικό, το γλωσσοφαρυγγικό, το αιθουσοκοχλιακό, το υπογλώσσιο και το παραπληρωματικό (Drake, Vogl & Mitchell, 2005).

Κύρια μονάδα λειτουργίας του νευρικού συστήματος, είναι ο νευρώνας, ο οποίος προσλαμβάνει νευρικά ερεθίσματα και στην συνέχεια αφού τα επεξεργάζεται, τα μεταφέρει. Ο νευρώνας, έχει ως σύστατική δομή το κυτταρικό σώμα, όπου αυτό αποτελείται από τον πυρήνα, τον νευροάξονα, μια αγώγιμη ίνα και τους δενδρίτες που είναι διακλαδιζόμενες αποφύσεις βραχέως τύπου. Στο νευρικό σύστημα επίσης απαντώνται και τα νευρογλοία ή αλλιώς νευρογλοιακά κύτταρα τα οποία είναι εξειδικευμένος τύπος κυττάρων και παρέχουν στους νευρώνες θρεπτική και δομική προστασία υποστηρίζοντας τους με αυτόν τον τρόπο. Ένα λιπιδικό περίβλημα χρώματος λευκού, καλύπτει αρκετούς από τους νευράξονες. Οι εμμύελοι νευροάξονες με μυελίνη αποκλακούνται λευκή ουσία λόγω του ότι παρουσιάζονται λευκωποί. Αντίστοιχα, οι νευροάξονες που δεν έχουν μυελίνη ονομάζονται φαιά ουσία και είναι γκρίζοι. Στην πρώτη περίπτωση της λευκής ουσίας, οι άξονες εμφανίζουν στο μυελινικό τους περίβλημα κενά τα οποία καλούνται περισφίξεις του Ranvier και έχουν καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία μετάδοσης ερεθίσματος. Η μετάδοση του ερεθίσματος, επιτυγχάνεται λόγω του ελύτρου της μυελίνης σε όλο το μήκος του νευράξονα.

Τέλος, ο νωτιαίος μυελός και ο εγκέφαλος προστατεύονται αντίστοιχα από την σπονδυλική στήλη και από το κρανίο (Χαρατσή – Γιωτάκη, 2010).

### 1.1.1 Εγκέφαλος

Το βασικότερο στοιχείο του ΚΝΣ είναι ο εγκέφαλος με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό να τον προστατεύει από τυχόν τραυματισμό, περικυκλώνοντας τον κάτι που συμβαίνει επίσης και στον νωτιαίο μυελό. Επιπρόσθετα, μέσω του υγρού, ρέουν προς τον εγκέφαλο τα θρεπτικά συστατικά. Ο ίδιος ο εγκέφαλος προστατεύεται από τις τρεις μήνιγγες που είναι προστατευτικοί υμένες. Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, ο εγκέφαλος αποτελεί το κέντρο ελέγχου ολόκληρου του σώματος και υποδιαιρείται σε τρία κύρια όργανα τα οποία είναι ο κυρίως εγκέφαλος, το εγκεφαλικό στέλεχος και η παρεγκεφαλίδα. Ο κυρίως εγκέφαλος χωρίζεται σε δύο ημισφαίρια (αριστερό και το δεξί) με ένα χώρισμα στη μέση που ονομάζεται επιμήκης σχισμή. Στον κυρίως εγκέφαλο επιτελούνται όλες οι νοητικές λειτουργίες ενός ανθρώπου, ενώ στο εγκεφαλικό στέλεχος επιτελούνται οι βασικότερες ζωτικές λειτουργίες. Τέλος, η παρεγκεφαλίδα ευθύνεται για την ισορροπία και τη διατήρηση της καθώς επίσης και για τον συντονισμό των κινήσεων ολόκληρου του σώματος. Χωρίζεται στην αρχαιοπαρεγκεφαλίδα, στην παλαιοπαρεγκεφαλίδα και την νεοπαρεγκεφαλίδα (Drake et al., 2005).

Κατά την αναπτυξιακή διαδικασία του ανθρώπου, ο εγκέφαλος δύναται να υποδιαιρεθεί σε συνεχόμενα τμήματα τα οποία είναι πέντε και από μπροστά προς τα πίσω είναι τα εξής (Drake, et al., 2005):

1. Τελεγκέφαλος, ο πρόσθιος ή αλλιώς ονομάζεται και τελικός εγκέφαλος όπου σχηματίζονται μεγάλα ημισφαίρια, επί της επιφάνειας των οποίων παρατηρούνται οι έλικες που είναι ανάγλυφες προβολές, καθώς επίσης και οι αύλακες που είναι ουσιαστικά εμβαθύνσεις.

2. Διεγκέφαλος που είναι ο διάμεσος εγκέφαλος και σε έναν ενήλικα υπάρχει κάλυψη από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Πιο αναλυτικά, απαρτίζεται από το θάλαμο, τον υποθάλαμο καθώς επίσης και από άλλα μορφώματα. Αποτελεί το πρόσθιο τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους.

3. Ο μέσος εγκέφαλος ή αλλιώς μεσεγκέφαλος που αποτελεί το υπ’ αριθμόν νούμερο ένα τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους. Σε εξέταση του εγκεφάλου εις του ακεραίου ενός ενήλικα, διακρίνεται στη συμβολή του οπίσθιου και μέσου κρανιακού βόθρου.

4. Ο οπίσθιος εγκέφαλος ονομάζεται μετεγκέφαλος και σχηματίζει την παρεγκεφαλίδα αποτελούμενη από τα δυο ημισφαίρια και το μεσαίο τμήμα, καθώς επίσης σχηματίζει και τη γέφυρα που είναι ένα εμπρόσθιο από την παρεγκεφαλίδα όγκωμα του εγκεφαλικού στελέχους.

5. Τέλος, είναι ο προμήκης μυελός ή αλλιώς μυελεγκέφαλος που αποτελεί το ουραίο τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους. Αυτό, τερματίζεται στα ανώτατα εκφυτικά ριζίδια αυχενικού νεύρου ή στο ινιακό.

### 1.1.2 Νωτιαίος μυελός

Όπως προαναφέρθηκε, ο νωτιαίος μυελός, είναι το άλλο κύριο συστατικό του ΚΝΣ. Ουσιαστικά, πρόκειται για μια διαμορφωμένη δέσμη που αποτελείται από νευρικές ίνες και έχει κυλινδρική μορφή, φτάνοντας μέχρι τον εγκέφαλο με τον οποίο και συνδέονται. Προστατεύεται από την σπονδυλική στήλη που ξεκινάει από το κρανίο και φτάνει έως την μέση. Μέσα από τα νεύρα του νωτιαίου μυελού μεταδίδονται οι εκάστοτε πληροφορίες που προέρχονται από τα διάφορα όργανα καθώς επίσης παράλληλα μεταφέρει προς τον εγκέφαλο τα εξωτερικά ερεθίσματα που λαμβάνει. Μέσα από τον νωτιαίο μυελό και τα νεύρα αυτού, στέλνονται οι πληροφορίες προς όλα τα μέρη του σώματος που προέρχονται από το μυαλό. Υπάρχει συγκρότηση των νεύρων του νωτιαίου μυελού σε δέσμες νευρικών ινών οι οποίες έχουν δύο κατευθύνσεις (Frostell, Hakim, THelin, Mattsson & Svensson, 2016).

### 1.1.3 Νευρώνες

Οι νευρώνες, είναι συστατικά που αποτελούν τα κελιά του νευρικού συστήματος και περιέχουν νευρικές διεργασίες οι οποίες αποτελούνται από δενδρίτες και άξονες. Τα στοιχεία αυτά, είναι ικανά να παίρνουν και να μεταδίδουν σήματα. Οι δενδρίτες και οι άξονες έχουν μεταξύ τους δεσίματα που ονομάζονται νεύρα. Τα νεύρα είναι αυτά που στέλνουν τα σήματα από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό καθώς επίσης και τα λοιπά όργανα, κάτι που γίνεται με τις νευρικές ωθήσεις.

Υπάρχει διαχωρισμός των νευρώνων σε κατηγορίες που είναι οι ενδονευρώνες, οι νευρώνες της αίσθησης και της κίνησης. Στην κατηγορία των ενδονευρώνων ανήκουν αυτοί που συνδυάζουν τα σήματα ανάμεσα στους νευρώνες της αίσθησης και της κίνησης. Οι νευρώνες της αίσθησης μεταφέρουν πληροφορίες από τα εξωτερικά ερεθίσματα ή από τα εσωτερικά όργανα προς το ΚΝΣ. Αντίστοιχα οι νευρώνες της κίνησης στέλνουν τις πληροφορίες που προέρχονται από το ΚΝΣ προς τους μυς και τα διάφορα όργανα (Sutton and Schuman, 2006).

## 1.2 Φυσιολογία νευρικού συστήματος

Είναι υψίστης σημασίας η εργασία που επιτελεί το νευρικό σύστημα ενός οργανισμού, μια και είναι το σύστημα που βοηθάει τον οργανισμό να νιώθει τα περιβαλλοντολογικά ερεθίσματα, τον βοηθάει να τα επεξεργάζεται και έτσι να μπορεί να αντιδράσει με άμεσο τρόπο προς σε αυτά. Πέρα όμως από τον έλεγχο τον οποίο ασκεί πλειοψηφικά στις διεργασίες και μάλιστα με άμεσο τρόπο, υπάρχει σύνδεση του νευρικού συστήματος και με τα όργανα του σώματος στο σύνολό τους, επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο τις λειτουργίες αυτών. Στον νευρώνα, μεταφέρονται οι πληροφορίες μέσω των ερεθισμάτων από τους δενδρίτες στο κυτταρικό σώμα. Στον νευράξονα μεταφέρονται τα ερεθίσματα προς τους λοιπούς ιστούς από το νευρικό κύτταρο. Τα νευρικά ερεθίσματα μεταφέρονται από την νευρική μεμβράνη που είναι η κυτταρική μεμβράνη που έχει ο νευρώνας, και πιο συγκεκριμένα η μεταφορά των ερεθισμάτων συμβαίνει μέσω της μεταβολής που υπάρχει στο ηλεκτρικό δυναμικό της. Έτσι, είναι «ηλεκτρικός» ουσιαστικά ο τρόπος με τον οποίο μεταβιβάζονται τα ερεθίσματα αυτά, οπότε για αυτό και καλούνται νευρικά ερεθίσματα. Ως βασική λειτουργία οι νευρώνες έχουν το να προσλαμβάνουν, να επεξεργάζονται και τέλος να μεταφέρουν τα δεχόμενα νευρικά ερεθίσματα, όπως αντίστοιχα τα νευρογλοιακά κύτταρα έχουν ως βασική λειτουργία το να υποστηρίζουν με θρεπτική και δομική προστασία τους νευρώνες (Χαρατσή – Γιωτάκη, 2010).

Παράλληλα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό βρίσκεται και κυκλοφορεί μέσα από τις τέσσερις κοιλίες του εγκεφάλου καθώς και στον υπαραχνοειδή χώρο ο οποίος βρίσκεται γύρω από τον νωτιαίο μυελό αλλά και τον εγκέφαλο. Το μεγαλύτερο ποσοστό του εγκεφαλονωτιαίου υγρού επαναρροφάται εντός του φλεβικού συστήματος μέσα από τα αραχνοειδή και τα τοιχώματα των τριχοειδών αγγείων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, καθώς και της χοριοειδούς μήνιγγας. Φυσιολογικά, στον υπαραχνοειδή χώρο εμπεριέχονται 500ml ανά 24ώρες, γεγονός που συνάγει με ανανέωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού 3 φορές περίπου κάθε 24ώρες. Στο αυχενικό πλέγμα, δίδεται γένεση σε 31 ζεύγη νεύρων από τον νωτιαίο μυελό, όπως επίσης και στο βραχιόνιο πλέγμα που βρίσκεται στα άνω άκρα αλλά και στο οσφυοϊερό πλέγμα των κάτω άκρων και επίσης στην πύελο. Τα νωτιαία νεύρα με τις κινητικές ίνες νευρώνουν τους μυς του σκελετού ενώ οι αισθητικές ίνες αποδίδουν πληροφορίες στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα δια μέσου των αρθρώσεων, των σκελετικών μυών και του δέρματος (Hansen & Koeppen,, 2002).

Πέρα από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα που αποτελείται από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο, το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα αποτελείται από το σύνολο των υπόλοιπων νευρικών στοιχείων, παρέχοντας όλες τις απαραίτητες συνδέσεις ανάμεσα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και στα υπόλοιπα οργανικά συστήματα ενός σώματος. Πιο συγκεκριμένα, το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα αποτελείται από αυτόνομα και σωματικά στοιχεία. Πιο αναλυτικά:

1. Το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, λειτουργεί ανεξάρτητα και είναι το σύστημα εντός του οποίου συμπεριλαμβάνονται οι φυγόκεντροι νευρώνες οι οποίοι νευρώνουν τους ακούσιους μυς και τους αδένες, καθώς και το τοπικό νευρικό σύστημα των κοιλιακών σπλάχνων. Υπάρχουν 3 τμήματα εντός του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος που είναι το εντερικό, το παρασυμπαθητικό και το συμπαθητικό. Οι δύο βασικότερες φυγοκεντρικοί οδοί του ΑΝΣ, είναι τα παρασυμπαθητικά και τα συμπαθητικά τμήματα. Μέσω αυτού του συστήματος, ελέγχονται και ρυθμίζονται οι σπλαχνικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως επίσης συμπεριλαμβάνονται και η πέψη, η αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, η λειτουργία του αναπαραγωγικού και η θερμορύθμιση του σώματος (Boron & Boulpaep, 2006).

2. Το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα εκτός από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, αποτελείται και από το Σωματικό Στοιχείο που ουσιαστικά νευρώνει το δέρμα και τους μύες του σκελετού. Εντός των Σωματικών Στοιχείων που βρίσκονται στα Περιφερικά Νεύρα, εμπεριέχονται οι αισθητικοί και οι κινητικοί άξονες. Αντίστοιχα, τα κυτταρικά σώματα των αισθητικών νευρώνων είναι τοποθετημένα στα ραχιαία γάγγλια των ριζών ενώ των κινητικών νευρώνων είναι στη φαιά ουσία και συγκεκριμένα στο πρόσθιο κέρας της (Hansen & Koeppen,, 2002).

Νευρογλοιακά κύτταρα και νευρώνες αποτελούν τον νευρικό ιστό. Το πιο σύνθετο και περίπλοκο έργο στο σώμα συγκριτικά με κάθε άλλης μορφής κύτταρο, το επιτελούν οι νευρώνες και για αυτόν τον λόγο παρουσιάζουν αρκετά πολύπλοκη φυσιολογία και μορφολογία. Έκαστος νευρώνας αποτελεί μια περίπλοκη εξειδικευμένη υπολογιστική συσκευή. Δεκάδες χιλιάδες νευρώνες μπορούν να στείλουν χημικά σήματα σε έναν μόνο μεμονωμένο νευρώνα. Ο ίδιος μόλις τα δεχτεί, μεταφράζει τα αμέτρητα σήματα σε ένα πιο απλό σύνολο από ηλεκτρικές μεταβολές στο μήκος της μεμβράνης του κυττάρου του. Οι εν λόγω ιοντικές διαμεμβρανικές μεταβολές μετατρέπονται από τον νευρώνα σύμφωνα με καθορισμένους εκ της ξεχωριστής του μορφής, κανόνες, καθώς επίσης σε αυτές τις μεταβολές συνεισφέρουν και οι ιδιαίτερες ηλεκτρικές ιδιότητες του, διαβιβάζοντας με αυτόν τον τρόπο ένα μονήρες καινούργιο μήνυμα διαμέσου του άξονα του. Ο άξονας αυτός, δύναται από μονός του να έχει επαφές, μεταδίδοντας σε εκατοντάδες διαφορετικούς νευρώνες, πληροφορίες. Οι νευρώνες, υπό κατάλληλες συνθήκες, έχουν την μνημονική ιδιότητα, με αποτέλεσμα ορισμένες εκ των πληροφοριών οι οποίες διασχίζουν τις συνάψεις να αποθηκεύονται για κάποια χρονικά διαστήματα που μπορεί να φτάνουν μέχρι και αρκετά έτη (Boron & Boulpaep, 2006).

## ****1.3 Απομυελινωτικά νοσήματα****

Ως βασικός εκπρόσωπος των απομυελινωτικών παθήσεων εμφανίζεται να είναι η πάθηση της σκλήρυνσης κατά πλάκας που επηρεάζει άμεσα το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Στην περίπτωση της ασθένειας αυτής, υπάρχει καταστροφή της φυσιολογικής αναπτυχθείσας μυελίνης ή του κυττάρου που είναι η πηγή παραγωγής αυτής, ενώ συνδέεται με παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης και με αυτόν τον τρόπο επέρχεται η απομυελίνωση. Όταν υπάρχει πρωτοπαθής βιοχημική ανωμαλία και δεν ολοκληρώνεται η παραγωγή μυελίνης, τότε υπάρχει δυσμυελίνωση. Οι παθήσεις δυσμυελίνωσης είναι νοσήματα σχετικά σπάνια και συχνά έχουν κληρονομικό υπόβαθρο, εμφανίζοντας κάποια κοινά παθολογοανατομικά ή κλινικά ευρήματα. Ορισμένες παθήσεις τέτοιου τύπου είναι το σύνδρομο Cocckayne, η νόσος Krabbe, η ορθοχρωματική λευκοδυστροφία, η μεταχρωματική λευκοδυστροφία, η αδρενολευκοστροφία, η νόσος Alexander και η σπογγώδης σκλήρυνση (Marsden & Fowler, 2001).

Αναφορικά με τις απομυελινώσεις στις οποίες η εστία της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι η κυριαρχία των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων που απευθείας αντιδρούν με τα αντιγόνα τα οποία τοποθετούνται στους εμμύελους ιστούς, είναι άγνωστοι οι λόγοι για τους οποίους επιτελείται η εν λόγω ανοσιακή διεργασία. Στις περιπτώσεις αυτές, υπάρχει η εικασία πως είναι φυσιολογικές πρωτεΐνες οι τιμές της μυελίνης. Πιο συγκεκριμένα, οι νευρώνες σχετίζονται με την ακεραιότητα που έχει το μυελώδες έλυτρο του νευραξόνα του. Έτσι, οποιαδήποτε καταστροφή υπέστη η μυελίνη, τόσες μεγαλύτερες δυσκολίες δημιουργούνται κατά την λειτουργία του νευροάξονα. Έπειτα από την ανοσιακή αντίδραση, δύναται να υπάρξει διαδικασία διόρθωσης ως προς τις προαναφερθείσες βλάβες, γεγονός που επιφέρει από μερικές έως και πλήρεις αποκαταστάσεις στα κλινικά συμπτώματα των ασθενών.

Μια απομυελυνωτική πάθηση ως αίτιο-παθογένεια έχει το κέντρο βάρους της στους μηχανισμούς που ενεργοποιούνται και τις προκαλούν, εμφανίζοντας σε πολλές περιπτώσεις αρκετές ομοιότητες με άλλες παθήσεις που οι παράγοντες είναι αγγειακά προβλήματα, μεταβολικά ακόμη και τοξικά αίτια. Η Ταξινόμηση των απομυελινωτικών νοσημάτων γίνεται με βάση την αξιολόγηση των κριτηρίων, την κλινική εξέταση και με τον εντοπισμό τυχόν βλαβών κατά τη πορεία της νόσου. Συχνά εμφανίζονται διαφορετικά και ποικίλα κλινικά συμπτώματα. Έτσι, γίνεται κατηγοριοποίηση των απομυελινωτικών νοσημάτων σε τρεις κατηγορίες, που είναι 1) τα πολυφασικά – πολυεστιακά, 2) τα μοναφασικά – πολυεστιακά και 3) τα μοναφασικά – εστιακά νοσήματα. Στις πολυφασικές – πολυεστιακές βασικότερος εκπρόσωπος είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας καθώς επίσης και ορισμένες παραλλαγές αυτής που είναι η Νόσος Devic, η Νόσος Schilder, η Νόσος Balo και η Νόσος Marburg. Στις περιπτώσεις των μονοφασικών – πολυεστιακών ανήκει η οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελτίτιδα. Τέλος, στις περιπτώσεις των μονοφασικών – εστιακών, βασικά συμπτώματα είναι η οξεία απομυελίνωση εγκεφαλικού στελέχους, η οξεία εγκάρσια μυελίτιδα και η οξεία νευρίτιδα (Fernandez, 2010).

Οι βλάβες παθολόγο-ανατομικού τύπου, εμφανίζονται να είναι κατά βάση ασύμμετρες σε μια απομυελινωτική πάθηση, εμφανίζοντας φλεγμονώδη στοιχεία μέτριου βαθμού, με αφοριζόμενα όρια, ενώ δεν έχουν σχέση με τους νευραξόνες εμφανίζοντας ανομοιογενή γλοίωση. Στην αντίθετη περίπτωση, στις δυσμυελινώσεις οι εμφανιζόμενες βλάβες σχετίζονται κατά βάση με τους νευροάξονες και την μυελίνη, παρουσιάζοντας πιο λίγα φλεγμονώδη στοιχεία, έχουν ομοιογενή γλοίωση και είναι διάχυτες (Marsden & Fowler, 2001).

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Στην σύγχρονη εποχή, μια από τις πιο γνωστές και διαδεδομένες νευρολογικές διαταραχές είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας με μεγαλύτερο επιπολασμό σε νεαρά άτομα. Σε αρκετές επιστημονικές έρευνες κατά βάση αναζητούνται τα αίτια που προκαλούν την ασθένεια αυτή και έως και τις ημέρες μας δεν υπάρχει μια οριστική και μοναδική θεραπεία ή τρόπος έτσι ώστε να εμποδιστεί και να μην εκδηλωθεί ποτέ (Μητσικώστας, 2015). Ωστόσο, μέσα από ποικίλες ιατρικές έρευνες που διεξάγονται ανά τον κόσμο, έχουν προκύπτει ορισμένοι προτεινόμενοι τρόποι που μπορούν να ακολουθήσουν οι ασθενείς έτσι ώστε να αντιμετωπιστούν πλειοψηφικά η ένταση των συμπτωμάτων όπως και να εμποδιστεί η γρηγορότερη επιδείνωση αυτής της ασθένειας. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ότι η σκλήρυνση κατά πλάκας δεν είναι απόλυτο γεγονός πως μειώνει το προσδόκιμο ζωής στους ασθενείς (Murray, 2006).

Είναι σημαντικό να τονιστεί στο σημείο αυτό, το γεγονός της μη μεταδοτικότητας αυτής της παθήσεως, κάτι που αρκετοί πολίτες αγνοούν. Σε αυτό το τόσο εξειδικευμένο ιατρικό θέμα, όπου το επιστημονικό του πεδίο σε όλο του το φάσμα ακόμα μελετάται, είναι σημαντικό να δοθεί έμφαση στις επιπλοκές που μπορεί να προκληθούν εκ της συγκεκριμένης ασθένειας που σε πολλές περιπτώσεις είναι αρκετές. Μια από τις πιο επικίνδυνες για την υγεία του ασθενή είναι η περίπτωση μόλυνσης, που δύναται να προκληθεί όταν το άτομο πάσχει από αυτή την ασθένεια για πολλά χρόνια και μπορεί να τον καταστήσει αδύναμο σωματικά με αποτέλεσμα να μην μπορεί να έχει ενεργό ρόλο σε ποικίλους τομείς της καθημερινής του ζωής (Πολυκανδριώτη & Κυρίτση, 2006).

Σε κάθε περίπτωση η έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας, μπορεί να βοηθήσει σε μεγάλο βαθμό τον ασθενή, αφού μπορούν να ακολουθηθούν επιμέρους θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα τον βοηθήσουν στο να ελέγχει την συμπτωματολογία του. Η ασθένεια αυτή, έχει ως στόχο το ΚΝΣ άρα τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό δυσχεραίνοντας την λειτουργία ορισμένων οργάνων που εξαρτώνται λειτουργικά από τα παραπάνω. Έτσι, οι σοβαρές επιπτώσεις της ασθένειας που γίνονται εις βάρος της υγείας του ασθενή μέσα από έγκαιρη διάγνωση μπορούν να ελαφρυνθούν. Για να συμβεί αυτό χρειάζονται ορισμένες εξειδικευμένες εξετάσεις και καταγραφή και παρακολούθηση του ιστορικού. Είναι κομβικής σημασίας η ορθή συνεχής παρακολούθηση του ασθενή και της συμπτωματολογίας του (Τσούγγου κ. συν., 2016).

## 2.1 Αιτίες και παθογένεια

Από την εποχή του Jean-Martin Charcot, ο οποίος ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τις νευρολογικές ασθένειες έως και την σύγχρονη εποχή, η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια ασθένεια που απασχολεί σε τεράστιο βαθμό τον τομέα της Νευρολογίας. Υπάρχουν ελάχιστες επίσημες απαντήσεις από την επιστημονική κοινότητα αναφορικά με τα αίτια της προσβολής από την νόσο αυτή, παρά την έκταση των ερευνών (Γεωργάρας & Μαλτέζου, 2003).

Δεν είναι λοιπόν εφικτές οι ξεκάθαρες απαντήσεις αναφορικά με την ακριβή αιτία της εμφάνισης της νόσου και οι ερευνητές μέσα από ελάχιστες μελέτες αποκαλύπτουν πως η ασθένεια συχνά εμφανίζεται έπειτα από έκθεση του ατόμου σε έναν ιό δηλαδή σε έναν μεταδοτικό μικροοργανισμό ο οποίος προσβάλλει τα κύτταρα που είναι εν ζωή. Είναι δυνατό με λανθάνων τρόπο ο ιός να μείνει για ορισμένο χρονικό διάστημα και αυτό εξαιτίας κάποιων συγκεκριμένων περιβαλλοντικών παραγόντων, ωστόσο όταν γίνει για δεύτερη φορά έκθεση του ατόμου με τον ιό τότε είναι που εμφανίζεται η ασθένεια αυτή. Σε άλλες μελέτες, προκύπτει πως ουσιαστικά οι άνθρωποι που προσβάλλονται από την ασθένεια αυτή, έχουν ήδη αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα και με αυτόν τον τρόπο γίνονται περισσότερο επιρρεπείς ως προς την ασθένεια που έρχεται έπειτα λόγω της έκθεσης στον ιό (Iraj Jeffrey & Zacharys, 1995).

Στην ημέρες μας, υπάρχει η πεποίθηση από την πλευρά των επιστημόνων πως η ασθένεια της σκλήρυνσης κατά πλάκας, έχει τις βάσεις της σε συνδυαστικούς παράγοντες όπως π.χ. φυλή, ηλικία, κλίμα και γεωγραφική θέση, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, στη σύγχρονη βιομηχανοποίηση, στην λήψη λινολεϊκού οξέος δηλαδή τροφικός παράγοντας κ.ά.. Επιπρόσθετα, κάποιοι άλλοι παράγοντες δύναται να είναι οι γενετικοί π.χ. κληρονομική προδιάθεση ή κάποιος ιός. Ωστόσο, είναι δυνατό να μην γίνεται μεταβίβαση της ασθένειας από γενιά σε γενιά, παρόλο που υπάρχουν ορισμένοι άνθρωποι οι οποίοι λόγω DNA εμφανίζουν αυτήν την γενετική προδιάθεση. Διάφορες μελέτες κυρίως σε αδέρφια που είναι δίδυμα, έρχονται να ενισχύσουν αυτού του είδους την υπόθεση (Hemmer, Cepok, Nessler, & Sommer, 2002).

Έτσι, μέσα από τον συνδυασμό ποικίλων παραγόντων δύναται ανά άτομο να οριστούν ορισμένα αίτια ως προς την εκδήλωση της ασθένειας της σκλήρυνσης κατά πλάκα. Οι έρευνες δεν συγκεντρώνονται σε έναν επιστημονικό τομέα, αλλά αντιθέτως την ασθένεια μελετάει και το πεδίο της επιδημιολογίας, της ανοσολογίας αλλά και της γενετικής. Όταν προκύψουν εμπεριστατωμένα συμπεράσματα σχετικά με τα αίτια της ασθένειας, τότε θα είναι δυνατή και η αντιμετώπισή της με εστιασμένη θεραπεία όπως και η κατανόηση της πορείας του νοσήματος και η ορθή θεραπευτική αντιμετώπισή των συμπτωμάτων και της ίδιας.

Ως νόσος εμφανίζεται στον κάθε ασθενή με διαφορετική συμπτωματολογία. Υπάρχουν συμπτώματα τα οποία μπορεί να βιώσει ένας ασθενής για μικρό χρονικό διάστημα και κατά τα άλλα να μένει υγιής τον υπόλοιπο χρόνο, ενώ σε άλλες περιπτώσεις δύναται να υπάρχει μια επιδείνωση με σταθερό μοτίβο λόγω της ασθένειας στο άτομο. Αρκετοί ερευνητές κατατάσσουν την ασθένεια αυτή στα αυτοάνοσα νοσήματα, λόγω των λευκών αιμοσφαιρίων που ενώ είναι προγραμματισμένα για να αντιμετωπίζουν ασθένειες και μολύνσεις, σε αυτήν την περίπτωση λανθασμένα οδηγούνται στο να επιτεθούν στα κύτταρα του ίδιου του οργανισμού. Έτσι λοιπόν, δημιουργούνται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα φλεγμονές που είναι γνωστές αλλιώς και ως «ενεργές βλάβες». Πιο συγκεκριμένα, περιοχές που έχουν πυκνό ιστό και ονομάζονται «πλάκες», εμφανίζονται στον τραυματισμένο μυελό κατά μήκος του. Λόγω των αλλαγών από άτομο σε άτομο αναφορικά με την περιοχή που βρίσκονται αυτές, το μέγεθος όπως και τον αριθμό των βλαβών διαφαίνονται διαφορετικού βαθμού και εντάσεως οι επιπτώσεις όπως και διαφέρει και ο τύπος των συμπτωμάτων που εμφανίζει ο ασθενής στο σώμα του (Tafti, Ehsan & Xixis, 2020)..

### 2.1.1 Ανοσολογικοί Παράγοντες

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, στην σκλήρυνση κατά πλάκας, γίνεται επίθεση στον μυελό από μία ανοσοποιητική απόκριση η οποία είναι διαταραγμένη. Έτσι, διαταράσσεται η προστασία των νευρικών ινών του ΚΝΣ. Ερευνητές εντόπισαν ποια είναι τα κύτταρα αυτά τα οποία ευθύνονται ως προς τις επιθέσεις, τους παράγοντες εκείνους οι οποίοι τα καθοδηγούν στο να κάνουν την επίθεση όπως και το γεγονός ότι υπάρχουν μεταξύ των επιτιθέμενων κυττάρων ορισμένοι υποδοχείς που προσελκύονται εκ του μυελού, ξεκινώντας έτσι και η διαδικασία που οδηγούν στην καταστροφή τους. Αρκετές έρευνες εξακολουθούν να είναι σε εξέλιξη, αναζητώντας τον τρόπο λειτουργίας της ασθένειας, καθώς επίσης και τον τρόπο με τον οποίο δύναται να σταματήσει η δράση της σε περίπτωση που υπάρχει ήδη. Αυτό θα συμβεί όταν επιτευχθεί η πλήρης γνώση αναφορικά με την ασθένεια αυτή (Bahrun, & Wijaya, 2018).

### 2.1.2 Περιβαλλοντολογικοί Παράγοντες

Όπως είναι διαδεδομένο, η σκλήρυνση κατά πλάκας, τείνει να εμφανίζεται γεωγραφικά σε πληθυσμό που είναι μακριά από την ζώνη του ισημερινού. Οι επιδημιολόγοι, ασχολούνται και μελετούν τα μοτίβα των ασθενειών, δίνοντας έμφαση στην διαφοροποίηση των ασθενών ανάλογα με την δημογραφία, την γεωγραφία, τις μεταναστευτικές ροές και την γενετική, προσπαθώντας να εντοπίσουν τους τρόπους της επιρροής του περιβάλλοντος ως προς την νόσο. Έρευνες αποκάλυψαν πως άνθρωποι που γεννήθηκαν σε περιοχές όπου είναι υψηλός ο κίνδυνος της εμφάνισης της σκλήρυνσης κατά πλάκας, αν μεταναστεύσουν πριν από τα 16 τους χρόνια σε χώρες που είναι χαμηλότερου κινδύνου εμφάνισης της ασθένειας, έχουν λιγότερες πιθανότητες να διαγνωστούν με σκλήρυνση. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως όταν υπάρχει έλλειψη βιταμίνης D, τότε είναι πιο εφικτή η εμφάνιση της ασθένειας. Αντίστοιχα, όπως προκύπτει από στοιχεία ερευνών, οι άνθρωποι που ζουν πιο κοντά στην ζώνη του ισημερινού, εμφανίζουν σπανιότερα την ασθένεια και σε μικρότερο ποσοστό, λόγω του ότι η ακτινοβολία του ηλίου σε εκείνες τις περιοχές είναι πιο έντονη και δεν υπάρχει έλλειψη βιταμίνης D, αφού η ηλιακή ακτινοβολία είναι ο καθοριστικός παράγοντας στην παραγωγή της. Η βιταμίνη αυτή, βοηθάει και υποστηρίζει το ανοσοποιητικό σύστημα και προστατεύει τον οργανισμό στα νοσήματα αυτοάνοσου τύπου (Orton, Wald, Confavreux, Vukusic, Krohn, Ramagopalan, et al., 2011).

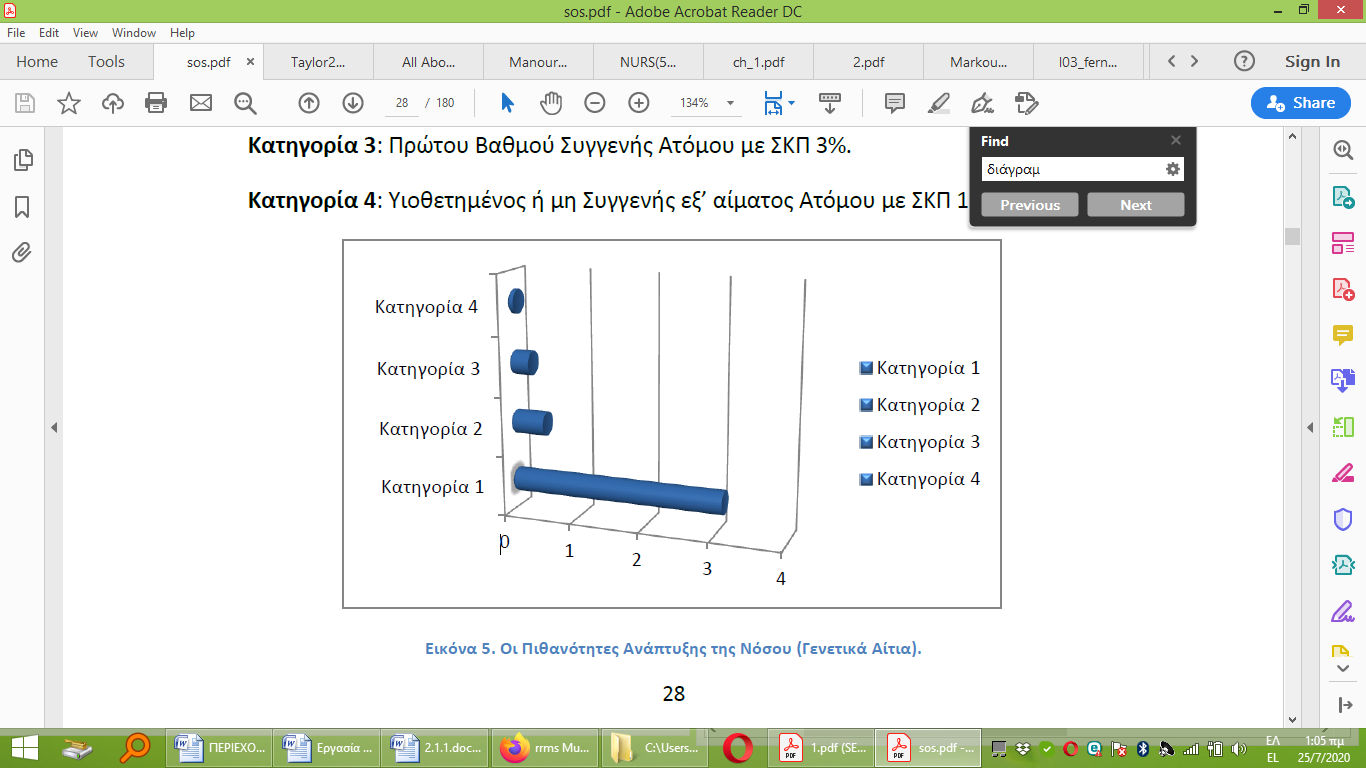
Τέλος, ακόμη ένας αρκετά σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση της ασθένειας, είναι το κάπνισμα. Μέσα από έρευνες διαφαίνεται πως ένα βασικό αίτιο το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη της ασθένειας ΣΚΠ, είναι το κάπνισμα, καθώς επίσης ευθύνεται και για την επιδείνωση των εκάστοτε συμπτωμάτων της. Αντίστοιχα, μέσα στις ίδιες έρευνες προκύπτει πως σε περίπτωση διακοπής του καπνίσματος, προτού ή έπειτα από την εμφάνιση της νόσου, υπάρχει άμεση σχέση με την επιδείνωση της αναπηρίας με πιο αργούς ρυθμούς (Briggs, Acuna, Shen, RamsayQuach, Bernstein, et al. (2014).

### 2.1.3 Μολυσματικοί Παράγοντες

Μέσα από σύγχρονες μελέτες και έρευνες προκύπτει πως στην περίπτωση έκθεσης κατά την παιδική ηλικία σε βακτήρια και ιούς και λόγω του ότι είναι ήδη γνωστό πως οι ιοί ευθύνονται για την απομυελίνωση και τις φλεγμονές, αυξάνονται οι πιθανότητες εμφάνισης της νόσου. Είναι λοιπόν ένας κομβικός παράγοντας η έκθεση σε βακτήρια και ιούς ως προς την εμφάνιση της ασθένειας και ορισμένοι από τους ιούς αυτούς είναι και ο ανθρώπινος έρπητας, τα χλαμύδια, ο Epstein-Barr (Ascherio & Munger, 2007) και εξακολουθούν να διερευνώνται και άλλοι για να διαπιστωθεί η εμπλοκή αυτών στην ανάπτυξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

### 2.1.4 Γενετικοί Παράγοντες

Είναι πλέον αποδεδειγμένο πως η σκλήρυνση κατά πλάκας, δεν αποτελεί κληρονομική ασθένεια, ωστόσο φαίνεται πως η συγγένεια έχει ουσιαστικό ρόλο αναφορικά με την εμφάνιση της. Στην περίπτωση πρώτου βαθμού συγγένειας π.χ. γονέα ή αδέρφια με τον ασθενή τότε είναι σημαντικά αυξημένες οι πιθανότητες για εμφάνιση της στον συγγενή. Όπως φάνηκε μέσα από έρευνες συμβαίνει υψηλότερη επικράτηση σε κάποια από τα γονίδια στους πληθυσμούς που εμφανίζουν υψηλά ποσοστά της ασθένειας. Επιπρόσθετα, έχουν βρεθεί ορισμένοι γενετικοί παράγοντες μέσα σε οικογένειες που υπάρχουν παραπάνω μέλη με την νόσο. Ορισμένοι ερευνητές αναφέρονται στη γενετική προδιάθεση του ατόμου οπότε αντιδρά αυτό στους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες εάν ο οργανισμός εκτεθεί σε αυτούς, κάτι που πυροδοτεί απόκριση του ανοσοποιητικού. Τελευταίες έρευνες βρίσκονται κοντά στην ανακάλυψη του κατά πόσο έχουν ενεργό ρόλο τα γονίδια αναφορικά με την ανάπτυξη της νόσου. Στο διάγραμμα που ακολουθεί αναφέρονται οι πιθανότητες να εμφανιστεί η νόσος βάσει διαφόρων γενετικών αιτιών καθώς επίσης κατηγοριοποιούνται ανά γενετική συγγένειας. Για την κατανόηση του διαγράμματος αναφέρουμε σε τι αντιστοιχεί η κάθε κατηγορία. Η πρώτη αναφέρεται σε πανομοιότυτπα δίδυμα αδέρφια ασθενούς με ΣΚΠ (31%), στη δεύτερη σε μη-πανομοιότυπα Δίδυμα Αδερφια ασθενούς με ΣΚΠ (5%), στην τρίτη κατηγορία αναφέρονται περιπτώσεις ατόμου συγγενικού περιβάλλοντος πρώτου βαθμού με ασθενή με ΣΚΠ (3%) και στην τελευταία κατηγορία την περίπτωση υιοθετημένου ατόμου ή γενικότερα συγγενή που δεν είναι εξ’ αίματος με ασθενή που πάσχει από ΣΚΠ (1%).

****

Εικόνα 1: Οι Πιθανότητες Ανάπτυξης της Νόσου (Γενετικά Αίτια)

Πηγή: Αλατσαθιάνου & Κωνσταντίνου (2014)

## 2.2 Μορφές της νόσου

Η νόσος της πολλαπλής σκλήρυνση εμφανίζεται μέσα από διάφορες μορφές που βασίζονται σε διαφορετικά κριτήρια παθολογοανατομίας, ανοσολογίας ή νευρολογίας. Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι σειρά απομυελινωτικών παθήσεων που προσβάλουν το κεντρικό νευρικό σύστημα του ατόμου και διακρίνονται σε πέντε διαφορετικές κλινικές οντότητες, με διαφορετικά χαρακτηριστικά που αναφέρονται στην κλινική εικόνα, την ανατομία αλλά και την παθολογία του ασθενούς. Οι παραπάνω κλινικές οντότητες χαρακτηρίζονται από ιδιοπάθεια και άλλοτε παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά όπως σε αυτά της παθολοανατομίας. Για τους παραπάνω λόγους, δυσχεραίνεται η δυνατότητα διαχωρισμού.

Παρόλα ταύτα, η μορφή που θεωρείται ως η κλασσική για τη νόσο της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι αυτή που είναι και η κυρίαρχη. Τα βασικά χαρακτηριστικά αυτής της μορφής είναι η χρόνια παρουσία της στον ασθενή, με χαμηλά ποσοστά ατροφικότητας του εγκεφάλου και περιορισμό στη διάταση των κοιλιών. Άλλο χαρακτηριστικό της κλασσικής μορφής είναι η καταγραφή αυξημένου αριθμού απομυελινωτικών πλακών στη λευκή ουσία αντίθετα με τη μικρότερη καταγραφή στην φαιά ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Επιπρόσθετα, καταγράφεται διαφορά σε διάφορα χαρακτηριστικά του ασθενούς πχ την ηλικία αλλά και στις εμφάνιση των πλακών στο πλαίσιο της μορφής ή του μεγέθους τους. Οι πλάκες εντοπίζονται συχνότερα στα αιμοφόρα αγγεία και περιμετρικα από αυτά χωρίς να είναι μόνιμο γεγονός για όλους τους ασθενείς. Τονίζεται ιδιαίτερα ότι η παρουσία τους βρίσκεται άλλοτε περικοιλιακά στο στέλεχος, είτε στα παρεγκεφαλιδικά σκέλη του ανώτερου επιπέδου, εντός της λευκής ουσίας της παρεγκεφαλίτιδας, στην περιοχή του νωτιαίου μυελού, στα ιναιακά κέρατα αλλά στις οπτικές οδούς.

Η παραλλαγή Marburg της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή Fulminant σκλήρυνση κατά πλάκας (FMS) είναι μια σπάνια αλλά εξαιρετικά επιθετική ασθένεια. Χαρακτηρίζεται από ταχέως προοδευτική επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων, μερικές φορές, ακόμη και εβδομάδες ή μήνες μετά την πρώτη επίθεση (Ropper & Samuels, 2009). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική ευρεία καταστροφή των λευκών ουσιών στον εγκεφαλικό φλοιό, αλλά μπορεί ακόμη και να επεκταθεί ώστε να περιλάβει ζωτικές δομές εγκεφάλου. Η διαχείριση αυτής της παραλλαγής είναι πολύ δύσκολη καθώς το αποτέλεσμα σε πολλές περιπτώσεις είναι είτε σοβαρή αναπηρία του ασθενούς, είτε θάνατος. Οι επιλογές θεραπείας για την FMS περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης, σειριακές μεταγγίσεις ανταλλαγής πλάσματος, ανοσοσφαιρίνες και παράγοντες τροποποίησης της νόσου (μιτοξαντρόνη και κυκλοφωσφαμίδη). Οι ασθενείς χρειάζονται επίσης έντονη συμμετοχή διαφόρων υπηρεσιών υποστήριξης για να τους βοηθήσουν σε περιόδους αναπηρίας (Imtiaz, Siddiqui & Arsalan, 2015).

Η μυελινοκλαστική διάχυτη σκλήρυνση ή διάχυτη εγκεφαλική σκλήρυνση (νόσος του Schilder) είναι μια σπάνια απομυελινωτική ασθένεια (Poser, 1985). Ο όρος οδήγησε σε σύγχυση επειδή εφαρμόζεται σε διάφορες ασθένειες που προσβάλουν την λευκή ύλη. Ορισμένες περιπτώσεις της νόσου Schilder αντιπροσωπεύονται από αδρενολευκοδυστροφία (adrenoleukodystrophy), οξεία εγκεφαλομυελίτιδα (acute disseminated encephalomyelitis- ADEM) ή «μεταβατικές» περιπτώσεις μεταξύ μυελινοκλαστικής διάχυτης σκλήρυνσης (myelinoclastic diffuse sclerosis- MDS) και σκλήρυνσης κατά πλάκας (multiple sclerosis- MS) (Poser, 1986). Άλλοι μελετητές πιστεύουν ότι η μυελινοκλαστική διάχυτη σκλήρυνση αντιπροσωπεύει μια σπάνια τοπογραφική και επιθετική παραλλαγή στο φάσμα της πολλαπλής σκλήρυνσης (Hainfellner, Schmidbauer, Scmutzhard, Maier & Budka, 1992).

Η συγκεντρική σκλήρυνση του Balo (BCS) είναι μια σπάνια απομυελινωτική ασθένεια που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον ουγγρικό νευροπαθολόγο Josef Balo το 1928. Η αρχική ορολογία αυτής της οντότητας ήταν «λευκο-εγκεφαλίτιδα periaxialiscentrica», η οποία προήλθε από τον ορισμό της ως «ασθένεια που καταστρέφει τη λευκή ύλη του εγκεφάλου σε ομόκεντρα στρώματα αφήνοντας άθικτο τον κύλινδρο άξονα» (Balo, 1928). Παραδοσιακά, η κλινική πορεία της BCS θεωρήθηκε παρόμοια με την παραλλαγή της σκλήρυνσης κατά πλάκας του Schilder ή του Marburg (MS), η οποία εμφανίζει επιφανειακή πρόοδο, συχνά με μοιραίο αποτέλεσμα. Ωστόσο, η πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρει ότι η BCS ακολουθεί συχνά μια καλοήθη πορεία με παρατεταμένη επιβίωση. Επίσης, οι βλάβες που μοιάζουν με την BCS και την πολλαπλή σκλήρυνση αυξάνονται -αναφέρεται ότι συμβαίνουν ταυτόχρονα, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να αντιπροσωπεύουν ένα συνεχές της ίδιας διαδικασίας της νόσου (Wallner-Blazek, Rovira, Fillipp, et al, 2013).

Σχετικά με τις μορφές της σκλήρυνσης κατά πλάκας οι Lyblin και Reingold έχουν οδηγηθεί στα παρακάτω που σχετίζονται στην κλινική εκδήλωση της νόσου αλλά και την πορεία τους μέσω του ΚΝΣ του ασθενούς. Μία μορφή είναι αυτή του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου (CIS). Το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (CIS) αναφέρεται σε μία κλινική επίθεση φλεγμονωδών απομυελινωτικών συμπτωμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που υποδηλώνουν σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Οι παρουσιάσεις CIS μπορεί να είναι μονοεστιακές ή πολυεστιακές και συνήθως περιλαμβάνουν το οπτικό νεύρο, το εγκεφαλικό στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα, τον νωτιαίο μυελό ή τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Παρόλο που η CIS μπορεί να αντιπροσωπεύει την πρώτη εκδήλωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας (DMS), ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να μην αναπτύξουν δεύτερη κλινική υποτροπή. Για να χαρακτηριστεί ως CIS, το επεισόδιο θα πρέπει να διαρκέσει τουλάχιστον 24 ώρες και θα πρέπει να συμβεί απουσία πυρετού ή λοίμωξης και χωρίς κλινικά χαρακτηριστικά εγκεφαλοπάθειας (Platten, Lanz, Bendszus & Diem, 2013)

Η πορεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας μετά από CIS είναι μεταβλητή: μετά από 15-20 χρόνια, το ένα τρίτο των ασθενών έχει καλοήθη πορεία με ελάχιστη ή καθόλου αναπηρία, ενώ οι μισοί θα αναπτύξουν δευτερογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας με αυξανόμενη αναπηρία. Οι τρέχουσες προβλέψεις της μακροχρόνιας πορείας κατά την έναρξη της νόσου είναι αναξιόπιστες (Miller, Chard & Ciccarelli, 2012). Η έναρξη της ΣΚΠ στο 85% των νεαρών ενηλίκων (ηλικίας 20-45 ετών) είναι με υποξεία CIS των οπτικών νεύρων, του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού. Ενώ υπάρχουν πολυεστιακές εγκεφαλικές βλάβες σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) σε πολλούς ασθενείς με CIS, ορισμένοι ασθενείς έχουν επιπλέον ανωμαλίες στην ποσοτική μαγνητική τομογραφία σε κατά τα άλλα φυσιολογικά εμφανιζόμενη λευκή και γκρίζα ύλη, γεγονός που υποδηλώνει μια εκτεταμένη παθολογική διαδικασία (Miller, Barkhof, Montalban, Thompson & Filippi, 2005). Αν και οι ασθενείς συνήθως αναρρώνουν από το επεισόδιο που παρουσιάζουν, η CIS είναι συχνά η πρώτη εκδήλωση της ΣΚΠ. Μια ανασκόπηση μιας μεγάλης βάσης δεδομένων ασθενών με CIS διαπίστωσε ότι το 21% εμφάνισε οπτική νευρίτιδα, 46% με σημεία και συμπτώματα μακράς οδού, 10% με σύνδρομο εγκεφάλου και 23% με πολυεστιακές ανωμαλίες. Επομένως, το σύνδρομο απομονώθηκε στο διάστημα μόνο στο 77% των παρουσιάσεων, αν και όλες οι παρουσιάσεις απομονώθηκαν εγκαίρως.

Μία άλλη μορφή της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι και η υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS). Θεωρείται η πιο κοινή πορεία της νόσου. Χαρακτηρίζεται από σαφώς καθορισμένες επιθέσεις νέων ή αυξανόμενων νευρολογικών συμπτωμάτων. Αυτές οι επιθέσεις - που ονομάζονται επίσης υποτροπές ή παροξύνσεις - ακολουθούνται από περιόδους μερικής ή ολικής ανάκαμψης (υποχωρήσεις). Κατά τη διάρκεια της ύφεσης, όλα τα συμπτώματα μπορεί να εξαφανιστούν ή ορισμένα συμπτώματα μπορεί να συνεχιστούν και να γίνουν μόνιμα. Ωστόσο, δεν υπάρχει εμφανής πρόοδος της νόσου κατά τις περιόδους ύφεσης. Η RRMS μπορεί περαιτέρω να χαρακτηριστεί είτε ενεργή (με υποτροπές ή / και ενδείξεις νέας δραστηριότητας μαγνητικής τομογραφίας για μια καθορισμένη χρονική περίοδο) ή ως μη ενεργή, καθώς και επιδείνωση (επιβεβαιωμένη αύξηση της αναπηρίας μετά από υποτροπή) ή όχι επιδείνωση. Περίπου το 85% των ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας αρχικά διαγιγνώσκονται με RRMS (Τσούγγου κ. συν., 2016). Επίσης και η μορφή της δευτεροπαθούς προϊούσας πολλαπλής σκλήρυνσης (SPMS) παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις έως ότου ο ασθενής να οδηγηθεί σε μία διαρκή φθίνουσα πορεία της νόσου και των χαρακτηριστικών της (Τσούγγου κ. συν., 2016). Η πρωτοπαθής προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση είναι μία επιπλέον μορφή που παρουσιάζεται σπανιότερα συγκριτικά με άλλες μορφές της νόσου. Στην πρωτοπαθή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση ο ασθενής παρουσιάζει έντονα νευρολογικά συμπτώματα χωρίς εξάρσεις με το αρσενικό φύλο να βάλετε συχνότερα μετά τα 40 τους χρόνια. Τέλος, η μορφή της προϊούσας υποτροπιάζουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (PRMS) που είναι ακόμη πιο σπάνια στις καταγραφές στο σύνολο του πληθυσμού καταγράφει επεισόδια στους ασθενείς που ενώ αναφέρουν προοδευτική πορεία της νόσου, παρουσιάζουν σπανιότερα και εξάρσεις. Παρατηρείται συνηθέστερα σε ασθενείς που βίωσαν την νόσο για πρώτη φορά μετά τα 40 ή ακόμη και 50 έτη ηλικίας τους (Τσούγγου κ. συν., 2016).

## 2.3 Πορεία και πρόγνωση

Γενικότερα η πρόγνωση στους ασθενείς εκείνους που δεν εμφανίζουν έντονες δυσκολίες κατά τα πρώτα πέντε χρόνια από την εμφάνιση της νόσου, είναι αρκετά καλή. Ωστόσο, η συμμετοχή του συστήματος της παρεγκεφαλίδας συχνά υποδεικνύει δυσμενότερη εξέλιξη. Γενικότερα, είναι αποδεκτό το γεγονός πως αρκετοί ασθενείς καταλήγουν να είναι κατάκοιτοι έπειτα από αρκετά χρόνια, εμφανίζοντας απώλεια ούρων αλλά και κοπράνων, έχοντας δυνατούς και επώδυνους σπασμούς των μυών στα κάτω άκρα όπως επίσης συχνά εμφανίζουν εμπύρετα επεισόδια που προκύπτουν από λοιμώξεις. Η σκλήρυνση κατά πλάκας δημιουργεί επεισόδια που μπορεί να είναι πολύ δυσάρεστα (Γεωργίου & Λέγουρα, 2001).

Η εξελικτική πορεία της νόσου δεν ακολουθεί κανόνες που να είναι συγκεκριμένοι και αναμενόμενοι. Αντίθετα, εμφανίζονται εξάρσεις και μπορεί να υπάρξουν και υφέσεις που δύναται να είναι ολικές ή μερικές και διαδέχονται συχνά η μία την άλλη. Συνήθως η εξέλιξη της ασθένειας πλειοψηφικά στους ασθενείς εμφανίζεται να είναι σταδιακή και συνήθως ζουν μια ζωή που είναι φυσιολογική. Όταν οι αλλαγές συμβαίνουν σταδιακά είναι ευκολότερο να γίνουν πρακτικές και ψυχολογικές αναπροσαρμογές κυρίως εντός του οικογενειακού περιβάλλοντος, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση των ώσων. Ωστόσο, δεν είναι σπάνιο το ενδεχόμενο όπου εισβάλει η νόσος σε οξέα μορφή, προσβάλλοντας αρκετά συστήματα μαζί όπου συχνά ο ασθενής καταλήγει πολύ σύντομα στον θάνατο. Συνηθέστερο όμως είναι να υπάρχει εξέλιξη της νόσου κατά ώσεις, κάτι που συνεπάγεται με μια αρχική εμφάνιση αδυναμίας στα άκρα, μείωση όρασης, αισθητικές διαταραχές, να παρέλθουν έπειτα από κάποιες μέρες έως και εβδομάδες με πλήρη κλινική αποκατάσταση του ασθενή.

Καθώς περνάνε τα χρόνια ανάμεσα στο πρώτο έτος έως και τα δέκα έτη, έρχεται συνήθως και δεύτερη ώση που μπορεί να εμφανιστεί πιο εκτεταμένη συμπτωματολογικά και συγκριτικά με την πρώτη, που συχνά εντός ενός διαστήματος μηνών, φεύγει, αφήνοντας μόνο λίγα υπολείμματα στον νοσούν. Έπειτα, εμφανίζεται η τρίτη καθώς και η τέταρτη ώση και σε εκείνη τη φάση δύναται τελικά ο ασθενής να γίνει μόνιμα παραπληγικός. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως σε ορισμένες περιπτώσεις, εμφανίστηκε μία ώση μόνο στην διάρκεια ολόκληρης της ζωής του ασθενή και έπειτα σταμάτησε η ασθένεια για πολλά χρόνια, κάτι που παραπέμπει στο ότι ο ασθενής ήταν καλά σε βάθος χρόνου. Ωστόσο, υπήρξαν και οι περιπτώσεις στις οποίες η πρώτη ώση ήταν και η καθοριστική λόγω της σοβαρότητας της, δεν υποχώρησε και χαρακτηρίστηκε ως χρόνια εξελικτική (Γεωργίου & Λέγουρα, 2001).

## 2.4 Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

Έως τις ημέρες μας, παρ’ όλη την πληθώρα των υπαρχουσών ερευνών και τα ποικίλα εργαστηριακά ευρήματα, δεν υπάρχουν εξετάσεις οι οποίες να είναι ικανές στο να καθορίσουν με βεβαιότητα εάν κάποιο άτομο νοσεί με Σκλήρυνση κατά Πλάκας. Υπάρχουν αρκετές στρατηγικές οι οποίες εφαρμόζονται έτσι ώστε να διαγνωστεί εάν το άτομο πληρεί τα μακροχρόνια κριτήρια της εν λόγω ασθένειας, αποκλείοντας με την αφαιρετική μέθοδο τυχόν πιθανά αίτια πέρα από την ΣΚΠ αναφορικά με τα συμπτώματα. Οι εξετάσεις αυτές, περιορίζονται σε ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού καθώς και μαγνητική τομογραφία (MRI).

Για να μπορέσει ο ιατρός να γνωματεύσει την ασθένεια της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας, χρειάζεται να γίνει εύρεση στοιχείων βλάβης σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές περιοχές του ΚΝΣ, όπου συμπεριλαμβάνεται ο εγκέφαλος, ο νωτιαίος μυελός και τα οπτικά νεύρα. Επιπρόσθετα, χρειάζεται να βρεθούν στοιχεία που να εξακριβώνουν πως η έκαστη βλάβη επιτελέστηκε με διαφορά ενός μηνός η μία από την άλλη. Βασική προϋπόθεση είναι επίσης ο αποκλεισμός των περιπτώσεων άλλων ασθενειών.

Πιο αναλυτικά, ο γιατρός ορίζει μια σειρά από εξετάσεις έτσι ώστε να μπορέσει να αξιολογήσει τις συνθήκες στις οποίες βρίσκεται ο ασθενής π.χ. την ψυχική του κατάσταση, τις γλωσσικές λειτουργίες του, το συναισθηματικό του στάτους, τον συντονισμό των κινήσεων του και γενικότερα την κίνηση του, την όραση, την ισορροπία και γενικότερα τις αισθήσεις του. Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις όπου το ιατρικό ιστορικό ενός ατόμου καθώς και οι νευρολογικές εξετάσεις του, αποδίδουν πολλά στοιχεία έτσι ώστε να έρχονται σε συμφωνία με τα διαγνωστικά κριτήρια τα οποία προαναφέρθηκαν. Επίσης είναι σημαντικό να αναφερθεί πως δεν υπάρχει κάποια εξέταση αίματος που να είναι ειδική και να διευκολύνει την διάγνωση της ασθένειας, ωστόσο, μέσα από εξετάσεις αίματος είναι δυνατό να αποκλειστούν λοιπές ασθένειες οι οποίες παρουσιάζουν συμπτώματα όμοια με αυτά της εν λόγω νόσου.

Με την χρήση του μαγνητικού τομογράφου, το οποίο είναι ένα καλό διαγνωστικό εργαλείο για την συγκεκριμένη νόσο, προσφέρεται η δυνατότητα για πιο ευαίσθητη απεικόνιση του μυελού των οστών και του εγκεφάλου. Αποτελεί το πλέον ενδεδειγμένο εργαλείο ως προς την δυνατότητα ορθής διάγνωσης της νόσου καθώς επίσης είναι ένα σημαντικό εργαλείο το οποίο συμμετέχει και στην παρακολούθηση της εξελικτικής πορείας της. Μέσα λοιπόν από την μέθοδο αυτή, κατέστη εφικτή η ανάκτηση μεγαλύτερης αντίληψης μέσω των απεικονίσεων αναφορικά με την παθολογία της νόσου (Iraj et al., 1995).

Ο μαγνητικός τομογράφος, σε αντίθεση με την αξονική τομογραφία δεν έχει ραδιενέργεια. Με το MRI, είναι δυνατή η καταγραφή της περιεκτικότητας του νερού που βρίσκεται στους μη υγιής ιστούς καθώς και στους υγιής, λόγω του ότι δημιουργεί ισχυρό μαγνητικό πεδίο που αναγκάζει τα πρωτόνια του υδρογόνου που βρίσκονται στα μόρια του νερού έρθουν σε ευθυγράμμιση με το μαγνητικό πεδίο και την κατεύθυνση αυτού, ενώ όταν γίνει αυτό, τότε έρχονται ραδιοκύματα τα οποία τα θέτουν εκτός της προηγούμενης γραμμικής τους τοποθέτησης. Στη συνέχεια, ραδιοκύματα που εκπέμπονται τα σταματάνε και έτσι επιστρέφουν τα πρωτόνια στην προηγούμενη τους κατάσταση, ενώ όταν γίνεται αυτό εκπέμπονται σήματα τα οποία μεταδίδονται σε υπολογιστή για να γίνει η απεικόνιση που είναι και το επιθυμητό αποτέλεσμα της εξέτασης αυτής. Η διάρκεια είναι από σαράντα έως ογδόντα λεπτά. Καθ’ όλη τη διάρκεια κατά την εξέταση, γίνεται λήψη πολλών απεικονίσεων του νοσούν, ο οποίος δεν πρέπει να φέρει το οποιοδήποτε μεταλλικό αντικείμενο επάνω του εξαιτίας του ισχυρού μαγνητικού πεδίου του τομογράφου που δημιουργείται κατά την διάρκεια της λειτουργίας του (Lorraine de Souza, 1997).

Είναι απαραίτητο να διάφορο-διαγνωστεί η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας από αρκετές αγγειακές παθήσεις, μεταβολικά νοσήματα, λοιμώδεις παθήσεις, νευρολογικές παθήσεις και άλλες πριν γίνει η διάγνωσή της με σιγουριά. Αυτές οι παθήσεις με τις οποίες μπορεί να εμφανίσει κοινή συμπτωματολογία είναι οι εξής:

* Αγγειίτιδες όπως είναι η Νόσος Αδαμαντιάδη - Behcet, ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, η Οζώδης πολυαρτηρήτιδα και το Σύνδρομο Sjogren.
* Η εγκεφαλική αγγειοπάθεια, που μπορεί να προήλθε από σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, Σύνδρομο αντικαρδιολιπίνης και Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.
* Τα μεταβολικά νοσήματα, π.χ. Υποξεία συνδυασμένη σκλήρυνση, Μεταχρωματική λευκοδυστροφία και Αδρενολευκοδυστροφία.
* Οι λοιμώδεις παθήσεις π.χ. Οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα, Νόσος Lyme, HTLV-1, AIDS, Νευροσύφιλη κ.ά.
* Παραλλαγές πολλαπλής Σκλήρυνσης π.χ. συγκεντρική σκλήρυνση, Διάχυτη εγκεφαλική σκλήρυνση, οπτική νευρομυελίτιδα ή Σύνδρομο Devic κ.ά.
* Λοιπές παθήσεις π.χ. Μυελοπάθεια εκ πιέσεως, Σαρκοείδωση, Νόσος Whipple, Όγκοι του ΚΝΣ, Κληρονομική οπτική νευροπάθεια του Leber, ψυχικές διαταραχές, Οικογενής σπαστική παραπληγία, απομυελινωτικές διαταραχές κ.ά.

## 2.5 Είδη και τύποι

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης και απομυελινωτική αυτοάνοση ασθένεια. Οι κύριες αιτίες που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας περιλαμβάνουν εξωγενείς, περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες. Η σκλήρυνση κατά πλάκας χαρακτηρίζεται από πολυεστιακή και χρονικά διάσπαρτη βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που οδηγεί στην αξονική βλάβη. Μεταξύ των κλινικών μαθημάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας μπορεί να γίνει διάκριση της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS), της δευτερογενούς προοδευτικής πολλαπλής σκλήρυνσης (SPSM), της πρωτοπαθούς προοδευτικής πολλαπλής σκλήρυνσης (PPMS) και της προοδευτικής υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης (RPMS). Ανάλογα με τη σοβαρότητα των σημείων και συμπτωμάτων, η σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να περιγραφεί ως καλοήθης ή κακοήθης σκλήρυνση κατά πλάκας (Kamińska, Koper, Piechal, Kemona, 2017).

Εικόνα 2: Παρουσίαση υγιούς και επηρεασμένου από ΠΣ ανθρώπινου νεύρου

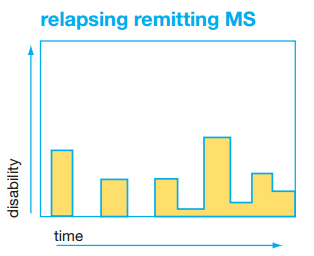


Στην πλειονότητα των ασθενών, η σκλήρυνση κατά πλάκας ξεκινά με μια υποτροπιάζουσα πορεία απομάκρυνσης (RRMS), η οποία μπορεί αργότερα να μετατραπεί σε δευτερογενή προοδευτική νόσο (SPMS). Σε μια μειοψηφία ασθενών παραλείπεται η υποτροπιάζουσα επαναληπτική νόσος και οι ασθενείς εμφανίζουν πρόοδο από την αρχή (πρωτογενής προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας, PPMS). Τα αποδεικτικά στοιχεία που έχουν ληφθεί μέχρι στιγμής δείχνουν σημαντικές διαφορές μεταξύ RRMS και προοδευτικής MS, αλλά δεν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ SPMS και PPMS, με εξαίρεση μια χαμηλότερη επίπτωση στο παγκόσμιο φορτίο των εστιακών λευκών υλικών βλαβών και ιδίως παρουσία κλασικών ενεργών πλακών στην PPMS (Lassmann, 2018).

## 2.5.1 Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Μορφή (Relapsing remitting MS- RRMS)

Η RRMS είναι η πιο κοινή μορφή σκλήρυνσης κατά πλάκας, με περίπου 85% των προσβεβλημένων ατόμων να διαγιγνώσκονται σε αυτό το στάδιο. Χαρακτηρίζεται από σαφώς καθορισμένες υποτροπές ή επιθέσεις νευρολογικών συμπτωμάτων. Μεταξύ των επιθέσεων, υπάρχει μια περίοδος πλήρους ανάρρωσης ή ύφεσης κατά τη διάρκεια της οποίας όλα τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να εξαφανιστούν ή ορισμένα σημάδια μπορεί να συνεχιστούν καθώς η εξέλιξη της νόσου απουσιάζει. Τα όσα νέα συμπτώματα που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια μιας υποτροπής προκαλούνται από νέες βλάβες στον εγκέφαλο και μπορεί να σταματήσουν χωρίς να αυξηθεί το επίπεδο αναπηρίας του ατόμου. Ωστόσο, νέες βλάβες μπορούν να εντοπιστούν κατά τη διάρκεια της μαγνητικής τομογραφίας ακόμα και όταν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός (Goldenberg, 2012).

Εικόνα 3: Συσχέτιση αναπηρίας και χρόνου υποτροπών RRMS



Πηγή: <https://www.mstrust.org.uk/about-ms/what-ms/types-ms> (2020)

Οι υποτροπές είναι επεισόδια νέων ή επιδεινούμενων συμπτωμάτων που διαρκούν τουλάχιστον 24 ώρες, αλλά συνήθως οτιδήποτε από μερικές ημέρες έως αρκετές εβδομάδες ή μήνες. Ορισμένες υποτροπές είναι σχετικά ήπιες, αλλά μερικές είναι πιο σοβαρές. Τα συμπτώματα συνήθως βελτιώνονται και μπορεί να εξαφανιστούν εντελώς καθώς το σώμα αντιδρά. Οι υποτροπές μπορούν να αντιμετωπιστούν με στεροειδή τις πρώτες ημέρες για να επιταχυνθεί η ανάρρωση. Κάθε υποτροπή είναι διαφορετική και δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί πότε θα συμβούν υποτροπές ή πόσο συχνά. Η συχνότητα των υποτροπών, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων και η διάρκεια του χάσματος μεταξύ των επιθέσεων είναι απρόβλεπτα. Ομοίως, μπορεί μερικές φορές να είναι δύσκολο να προσδιοριστεί τι είναι η διακύμανση των συμπτωμάτων (καθημερινή επιδείνωση ή βελτίωση) και τι είναι υποτροπή. Κατά μέσο όρο, τα άτομα με υποτροπιάζουσα MS έχουν μία ή δύο επιθέσεις το χρόνο. Αν και η ανάρρωση από υποτροπές μπορεί να γίνει λιγότερο πλήρης, το επίπεδο αναπηρίας θα παραμείνει σε μεγάλο βαθμό σταθερό μεταξύ των υποτροπών.

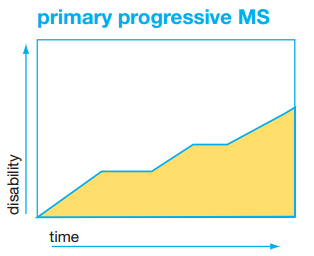
### 2.5.2 Δευτερογενής προοδευτική πολλαπλή σκλήρυνση (Secondary Progressive SM- SPSM)

Η SPMS είναι ένας τύπος ΣΚΠ στον οποίο υπάρχει μείωση της διάρκειας ύφεσης μεταξύ επιθέσεων και η κατάσταση εξελίσσεται σταθερά. Σε περίπου 50% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, η ασθένεια σταδιακά επιδεινώνεται σε SPMS εντός 10 έως 20 ετών από τη διάγνωση RRMS. Αυτό οφείλεται σε προοδευτική βλάβη στις νευρικές ίνες που επηρεάζουν τη νευρολογική λειτουργία και αυτή η βλάβη οδηγεί συχνά σε αυξημένα επίπεδα αναπηρίας με την πάροδο του χρόνου. Σε ορισμένα άτομα με SPMS, οι περιστασιακές περίοδοι σταθερότητας είναι συχνές. Το SPMS μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωστεί και οι νευρολόγοι συχνά αναζητούν τουλάχιστον έξι μήνες εξέλιξης της νόσου προτού επιβεβαιώσουν αυτή τη μορφή της νόσου (Goldenberg, 2012).

### 2.5.3 Πρωτεύουσα Προοδευτική Μορφή της ΣΚΠ (Primary Progressive MS- PPMS)

Η PPMS εμφανίζεται μόνο σε περίπου 10-15% των ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας. Χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των συμπτωμάτων και αργή αύξηση των επιπέδων αναπηρίας. Μπορεί να υπάρχουν σύντομες περίοδοι σταθερότητας και ακόμη και κάποια βελτίωση, αλλά χωρίς ύφεση ή επιθέσεις. Αυτή η μορφή σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι πιο ανθεκτική στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της νόσου (Goldenberg, 2012).

Εικόνα 4: Συσχέτιση αναπηρίας και χρόνου υποτροπών PPMS



Πηγή: <https://www.mstrust.org.uk/about-ms/what-ms/types-ms> (2020)

Μελέτες που παρακολούθησαν άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας για μεγάλο χρονικό διάστημα υποδηλώνουν ότι μετά από 19 χρόνια, τα μισά άτομα που είχαν διαγνωστεί με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας θα έχουν αναπτύξει δευτερογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας. «Προοδευτική» είναι η λέξη που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την αλλαγή προς αύξηση της αναπηρίας στους ασθενείς. Παρόλο που η αναπηρία αυξάνεται στην προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας, ο ρυθμός με τον οποίο αυτό συμβαίνει ποικίλλει από άτομο σε άτομο.

### 2.5.4 Προοδευτική υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (Progressive-relapsing MS- RPMS)

Η PRMS είναι ο πιο σπάνιος από όλους τους τύπους MS και εμφανίζεται σε περίπου 5% των ασθενών με την πάθηση. Σε ασθενείς με αυτή τη μορφή σκλήρυνσης κατά πλάκας, η ασθένεια επιδεινώνεται σταθερά από τη στιγμή της διάγνωσης και οι άνθρωποι βιώνουν επιθέσεις και συμπτώματα με ή σπανιότερα χωρίς ύφεση (Goldenberg, 2012).

# 2.6 Συμπτώματα

Η διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας βασίζεται στα διαγνωστικά κριτήρια της McDonald, τα οποία συνδέουν την κλινική εκδήλωση με χαρακτηριστικές βλάβες που αποδεικνύονται με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) και οπτικά προκλητικά δυναμικά. Μεταξύ εργαστηριακών δοκιμών CSF που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας εφαρμόζονται: Tibbling & Link IgG index, reinbegrams και CSF isoelectrofocusing για την ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών. Πρέπει να τονιστεί, ότι παρά την τεράστια πρόοδο όσον αφορά τη σκλήρυνση κατά πλάκας καθώς και τη διαθεσιμότητα διαφορετικών μεθόδων διάγνωσης, αυτή η ασθένεια εξακολουθεί να αποτελεί διαγνωστική πρόκληση. Μπορεί να προκύψει από το γεγονός ότι η σκλήρυνση κατά πλάκας έχει διαφορετική κλινική πορεία και υπάρχει έλλειψη μεμονωμένης εξέτασης, η οποία θα ήταν κατάλληλης διαγνωστικής ευαισθησίας και ειδικότητας για γρήγορη και ακριβή διάγνωση. Τα συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι πολύπλοκα, μεταβλητά και απρόβλεπτα.

### 2.6.1 Μυϊκή κόπωση

Οι συνέπειες της MS περιλαμβάνουν την καταστροφή της μυελίνης, των ολιγοδενδροκυττάρων και των αξόνων, με αποτέλεσμα την απομυελίνωση που θέτει σε κίνδυνο τη λειτουργία των νευρικών ινών με επιβράδυνση της ευκαμψίας της αξονικής αγωγιμότητας και που οδηγεί σε μια ποικιλία βλαβών. Μία από αυτές τις διαταραχές αφορά τη μείωση της μηχανικής λειτουργίας των μυών (δηλ. την ισομετρική δύναμη, την αντοχή, την ταχεία ανάπτυξη δύναμης και την μυϊκή ισχύ). Τα παραπάνω συμπτώματα αναφέρονται συχνά ως PwMS (muscle power multiple sclerosis (Hvid, Suetta, Nielsen, Jensen, Frandsen et al., 2014).

Μελέτες δείχνουν ότι η μειωμένη μυϊκή δύναμη και δύναμη του κάτω άκρου επηρεάζει αρνητικά την απόδοση του, την ισορροπία, την αναρρίχηση στα σκαλοπάτια και την ικανότητα μεταφοράς από καθιστή σε όρθια στάση, που αναφέρονται τόσο στην κίνηση του περπατήματος αντικειμενικά (Kjolhede, Vissing, Langeskov-Christensen, Stenager & Petersen, 2015) όσο και υποκειμενικά (Larocca, 2011). Τελικά, η συνολική μυϊκή κόπωση είναι πιθανό να προκαλέσει μειωμένη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, επιδείνωση των βλαβών και αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις και άλλων συννοσηρότητας (Wens, Dalgas, Stenager & Eijnde, 2013). Είναι πολύ σημαντικό να κατανοηθεί η μηχανική λειτουργία των μυών κατά την παρουσία της νόσου, προκειμένου να αναπτυχθούν μελλοντικές παρεμβάσεις με στόχο τη βελτίωση της μηχανικής λειτουργίας των μυών (Jørgensen, Dalgas, Wens & Hvid, 2017).

### 2.6.2 Σπαστικότητα

Η σπαστικότητα είναι συχνή σε πολλές νευρολογικές διαταραχές, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο και σκλήρυνση κατά πλάκας. Είναι μέρος του συνδρόμου του ανώτερου κινητικού νευρώνα που εκδηλώνεται ως αυξημένος τόνος, κλώνος, σπασμοί, σπαστική δυστονία και συστολές. Ο αντίκτυπος της σπαστικότητας ποικίλλει από ένα ελάχιστα αισθητό νευρολογικό σημάδι έως σοβαρούς σπασμούς που προκαλούν πόνο και συσπάσεις. Η υπάρχουσα σπαστικότητα μπορεί να επιδεινωθεί από εξωτερικούς παράγοντες όπως δυσκοιλιότητα, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος κ.ά. (Kheder & Nair, 2012).

Η σπαστικότητα, μια κινητική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μια εξαρτώμενη από την ταχύτητα αύξηση των τονωτικών τεντωμένων αντανακλαστικών, λόγω αλλοιώσεων σε διαφορετικά επίπεδα ΚΝΣ, είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα σε ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας. Μια μεγάλη έρευνα στις Ηνωμένες Πολιτείες διαπίστωσε ότι το 84% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσίαζαν σπαστικότητα (Rizzo, Hadjimichael, Preiningerova & Vollmer, 2004). Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν σε πιο πρόσφατη έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο, η οποία ανέφερε κάποια μορφή σπαστικότητας στο 86% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (Milinis, Tennant & Young 2016). Η σπαστικότητα είναι ένα σημαντικό σύμπτωμα της σκλήρυνσης κατά πλάκας επειδή έχει αρνητική επίδραση στην κινητικότητα και μπορεί να είναι οδυνηρή (Sosnoff, Gappmaier, Frame & Motl, 2011), και θεωρείται ότι έχει μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Heller & Taylor, 2017). Επιπλέον, η μυϊκή ακαμψία και η σπαστικότητα προκαλούν, επιδεινώνουν ή σχετίζονται με άλλες λειτουργίες ή/και συμπτώματα σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας πέρα από την κινητικότητα, όπως κόπωση (Flachenecker, Henze & Zettl, 2014), διαταραχές του ύπνου και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης.

Η αταξία, που αναφέρθηκε σε έως και το 80% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας σε κάποιο σημείο της νόσου τους (**20**) και ο τρόμος, που εντοπίστηκε σε περισσότερα από τα μισά άτομα σε ένα δείγμα τυχαία επιλεγμένων ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας σε βρετανική μελέτη (**21**), είναι επίσης εξασθένιση συμπτωμάτων που μπορούν να επηρεάσουν την κινητικότητα.

### 2.6.3 Προβλήματα όρασης, ομιλίας

Ο όρος οπτική νευρίτιδα (ΟΝ) αναφέρεται σε φλεγμονή του οπτικού νεύρου λόγω πολλών αιτιών, που υποδηλώνεται από υποξεία μονομερή οδυνηρή απώλεια όρασης κυρίως σε μια νεαρή υγιή γυναίκα και αποκλείοντας το γλαύκωμα. Η οπτική νευρίτιδα είναι η πιο σχετική οπτική νευροπάθεια σε άτομα κάτω των 50 ετών. Είναι το παλαιότερο κλινικό σύμπτωμα σε περίπου 20% των περιπτώσεων ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (Hoorbakht & Bagherkashi, 2012).

Μερικοί άνθρωποι βιώνουν θολή όραση, άλλοι μπορεί να χάσουν προσωρινά την όρασή τους. Μερικοί παρατηρούν ένα θολό ή τυφλό σημείο στο κέντρο της όρασης τους. Τα χρώματα μπορεί επίσης να φαίνονται πιο σκούρα ή ξεπλυμένα, μπορεί να εμφανιστούν φώτα που αναβοσβήνουν και η κίνηση των ματιών μπορεί να είναι επώδυνη. Ενώ τα παραπάνω πιθανά να ακούγονται τρομακτικά, αυτά τα συμπτώματα μπορεί μερικές φορές να εξαφανιστούν μόνα τους μέσα σε λίγες εβδομάδες. Η μελέτη του οπτικού μονοπατιού υπήρξε ένα πεδίο ενδιαφέροντος καθώς μπορεί να αντικατοπτρίζει τις εγκεφαλικές αλλαγές που συμβάλλουν στην αναπηρία του ασθενούς (Costello, 2013). Ο αμφιβληστροειδής και το οπτικό νεύρο είναι λειτουργικά εύγλωττες δομές, που είναι γνωστό ότι είναι σημαντικοί στόχοι της νόσου ακόμη και σε ασθενείς χωρίς οπτική νευρίτιδα (ΟΝ).

### 2.6.4 Συμπτώματα ουροδόχου κύστεως και Εντερικά προβλήματα

Τα προβλήματα του εντέρου και της ουροδόχου κύστης επηρεάζουν περισσότερο από το 50% των ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Αυτά τα προβλήματα έχουν μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και επιβαρύνουν σημαντικά τα συστήματα υγείας. Ο αντίκτυπος αυτών των προβλημάτων του εντέρου και της ουροδόχου κύστης είναι σημαντικός και είναι ένα από τα πιο κοινά προβλήματα που περιορίζουν την ικανότητα των ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας να εργάζονται και να παραμένουν απασχολούμενα. Μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε κοινωνική ταλαιπωρία και απομόνωση, μειωμένη ποιότητα ζωής και αυξημένη νοσηρότητα. Επιπλέον, το οικονομικό κόστος που σχετίζεται με τη δυσλειτουργία του εντέρου και της ουροδόχου κύστης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είναι σημαντικό (Lin, Butler, Boswell-Ruys, Hoang, Jarvis, Gandevia & McCaughey, 2019).

Η μελέτη των Nazari et al. (2020), διεξήχθη για να εξετάσει τον επιπολασμό των παραπάνω επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΚΠ. Το ποσοστό επικράτησης των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (LUTS) ήταν 87,6% μεταξύ όλων των ατόμων, με παρόμοιο ποσοστό μεταξύ των γυναικών (88.0%) και των ανδρών (86.0%). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ γυναικών και ανδρών όσον αφορά τον επιπολασμό άλλων συμπτωμάτων (P> 0,050). Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στα συμπτώματα σε σχέση με την ηλικία, την οικογενειακή κατάσταση, τη διάρκεια του γάμου, την εκπαίδευση, τη διάρκεια της ασθένειας, την κλινική πορεία, την αναπηρία, το άγχος, την κατάθλιψη και το άγχος (P <0,05). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η επιδείνωση των συμπτωμάτων του ουροποιητικού συστήματος σχετίζεται με την αύξηση της εμπλοκής του νωτιαίου μυελού σε άτομα με MS.

Για τον εντοπισμό του τύπου και της πορείας της ακύρωσης της δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας σε σχέση με τις ουροδυναμικές αλλαγές του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (LUT), οι Torad, Shalaby, Hussein, et al. (2020), εκπόνησαν μια μελέτη προοπτικής παρατήρησης που περιελάμβανε 120 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας για 1 έτος. Εκ των αποτελεσμάτων, παρατηρήθηκε ότι τα ερεθιστικά συμπτώματα και η υπερδραστήρια ουροδόχος κύστη φαίνεται να είναι η συχνότερη δυσλειτουργία των ούρων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι αρχικές ουροδυναμικές ανωμαλίες σχετίζονται με την χειρότερη έκβαση της δυσλειτουργίας των ούρων μετά από 1 έτος σύμφωνα με τους μελετητές.

### 2.6.5 Προβλήματα βάδισης

Τα άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας (people with multiple sclerosis- PwMS) συχνά αναφέρουν διαταραχές ισορροπίας και περπατήματος και, κατά συνέπεια, περιορίζονται στην εκτέλεση δραστηριοτήτων και καθημερινών εργασιών. Το περπάτημα μπορεί να επηρεαστεί από νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου. Μελέτες αναφέρουν ότι οι PwMS αντιμετωπίζουν σημαντικό κίνδυνο πτώσης και οι δραστηριότητες περπατήματος συχνά συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο πτώσεων (Gunn, Creanor, Haas, Marsden & Freeman, 2014). Μια ανασκόπηση συνοψίζει την ανισορροπία ως μειωμένη ικανότητα διατήρησης μιας θέσης, βραδύτερες προληπτικές αντιδράσεις ισορροπίας όταν καταγράφεται προσπάθεια να φτάσουν σε ένα τελικό σημείο και καθυστερημένη απόκριση καθώς και δυσκολία διατήρησης της σταθερότητας. Αρκετοί παράγοντες αλληλεπιδρούν στην πρόκληση ανισορροπίας και δυσλειτουργίας στο περπάτημα: μυϊκή αδυναμία, σπαστικότητα, αταξία παρεγκεφαλίδας, επιβράδυνση της σωματοαισθητικής δραστηριότητας και κόπωση (Cameron & Nilsagard, 2013). Επιπλέον, το περπάτημα κατά την εκτέλεση γνωστικών εργασιών σχετίζεται με μειωμένη ταχύτητα βάδισης και το μήκος διασκελισμού και θεωρείται ως βασικός κίνδυνος πτώσης. Οι ασθενείς με MS έχουν μειωμένη σταθερότητα στον κορμό σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε όρθια ισορροπία, αναφέρονται ελλείμματα με αυξημένη ταλάντωση κορμού. (Forsberg, Koch & Nilsagård, 2016).

Επιπλέον, στην πρόσφατη μελέτη τωνCraig, Bruetsch, Lynch & Huisinga (2020), οι μετρήσεις του δείκτη πολλαπλής σταθερότητας βάδισης συσχετίστηκαν σημαντικά με κλινικά μέτρα αναπηρίας και κινητικότητας σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας (r = 0,354-0,528), αλλά δεν βρέθηκαν συσχετίσεις για αισθητικές κινητικές καθυστερήσεις ή αίσθηση χαμηλότερου άκρου. Πολλαπλοί δείκτες σταθερότητας βάδισης πραγματοποιήθηκαν καθώς και κλινικά ερωτηματολόγια για το διαχωρισμό των όσων ασθενών αντιμετώπιζαν πτώσεις και των όσων δεν αντιμετώπιζαν ανάλογες πτώσεις. Οι μελετητές, λοιπόν, της παραπάνω μελέτης οδηγήθηκαν στην ερμηνεία που αναφέρει ότι οι δείκτες σταθερότητας βάδισης μπορούν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν εκτός εργαστηριακής ρύθμισης για τη μέτρηση των χαρακτηριστικών περπατήματος που σχετίζονται με το ιστορικό πτώσης και το επίπεδο αναπηρίας σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας.

### 2.6.6 Μούδιασμα, ζαλάδα και ίλιγγος

Ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα παρουσίασης στη σκλήρυνση κατά πλάκας είναι η παραισθησία. Περίπου το 40% των ασθενών ανέφεραν ότι τέτοια συμπτώματα είχαν σημαντική αρνητική επίδραση στις καθημερινές δραστηριότητες. Η επίπονη παραισθησία οδηγεί σε αποφυγή οποιωνδήποτε δραστηριοτήτων ενεργοποίησης. Το μούδιασμα και το μυρμήγκιασμα είναι δύο από τα πιο κοινά συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS). Στην πραγματικότητα, δύναται να είναι μερικά από τα πρώτα συμπτώματα και μπορεί να είναι αυτά που οδηγούν στη διάγνωση. Ενώ το μούδιασμα μπορεί να είναι τρομακτική αίσθηση, συνήθως δεν δύναται να απενεργοποιήσει τον ασθενή όσο τα κινητικά συμπτώματα. Με την παρουσία του μουδιάσματος δεν σημαίνει απαραίτητα ότι η σκλήρυνση κατά πλάκας προοδεύει αλλά απλώς ο ασθενής να υποφέρει είτε από υποτροπή.

Ο ίλιγγος και η ζαλάδα είναι κοινά συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS) που μπορεί να προκληθούν από μια κεντρική ή περιφερειακή εμπλοκή των αιθουσαίων οδών. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) χρησιμοποιείται συνήθως για την αξιολόγηση της εξέλιξης της σκλήρυνσης κατά πλάκας αλλά δεν είναι αρκετά ευαίσθητη για την ανίχνευση μικρών βλαβών (Di Stadio, Dipietro, Ralli, Greco, Ricci & Bernitsas, 2019).

Το εγκεφαλικό στέλεχος και η παρεγκεφαλίδα συνδέονται λειτουργικά στον έλεγχο της εισόδου των αισθητηριακών κέντρων και των κέντρων εξόδου για την κίνηση. Συνδέονται επίσης με το οπτικοακουστικό σύστημα, το οποίο συμμετέχει στην πολυαισθητοποιημένη ολοκλήρωση και στον συντονισμό των κινητικών απαντήσεων του ατόμου. Έτσι, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS), οι οποίοι συχνά παραπονούνται για ίλιγγο, θα πρέπει να διεξάγουν πάντοτε ακριβή νευροφυσιολογική διερεύνηση του εγκεφάλου. Ωστόσο, ο ίλιγγος σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί επίσης να προκληθεί από μια περιφερική κατάσταση που ονομάζεται καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος θέσης (benign paroxysmal positional vertigo- BPPV), ανεξάρτητα από την παρουσία κεντρικών άτυπων σημείων. Λόγω της ύπαρξης διαφορετικών, περιφερειακών ή κεντρικών, αιθουσαίων ελλειμμάτων σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας, είναι σημαντικό να αναπτυχθούν επαρκείς διαφορικές διαγνωστικές στρατηγικές.

### 2.6.7 Γνωστικές αλλαγές

Οι γνωστικές αλλαγές αναγνωρίζονται ως ένα διαδεδομένο και εξουθενωτικό σύμπτωμα της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS), με ειδικά ελλείμματα στην επεισοδιακή μνήμη και την ταχύτητα επεξεργασίας. Η ομάδα ερευνητών και κλινικών γιατρών με ποικίλη εμπειρογνωμοσύνη εξέτασε την τρέχουσα κατάσταση του πεδίου και εντοπίζουμε πολλές σημαντικές πρακτικές και θεωρητικές προκλήσεις, συμπεριλαμβανομένων βασικών κενών γνώσεων και μεθοδολογικών περιορισμών που σχετίζονται με (1) κατανόηση και μέτρηση των γνωστικών ελλειμμάτων, ( 2) τον νευροαπεικονισμό νευρικών βάσεων και συσχετισμών ελλειμμάτων και (3) την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών (Sumowski, Benedict, Enzinger, Filippi, Geurts, Hamalainen, P., et al. 2018).

Έχουν περάσει 140 χρόνια από τότε που ο Charcot (1877) περιέγραψε την «έντονη υπερφόρτωση της μνήμης» με «αντιλήψεις [που] σχηματίζονται αργά» σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας. Τέτοια γνωστικά συμπτώματα παραβλέφθηκαν κατά τη διάρκεια ενός μεγάλου μέρους του 20ού αιώνα πριν από τους Rao et al .(1989), που έφεραν νέα σημασία στα γνωστικά ελλείμματα της MS στη Νευρολογία πριν από περίπου 25 χρόνια, ξεκινώντας ένα τέταρτο αιώνα έρευνας σχετικά με τον επιπολασμό, την έκφραση και τις νευρικές βάσεις της MS γνωστικής δυσλειτουργίας.

Η αργή ταχύτητα της γνωστικής επεξεργασίας και η μείωση της επεισοδιακής μνήμης είναι τα πιο συνηθισμένα γνωστικά ελλείμματα στη σκλήρυνση κατά πλάκας, με πρόσθετες δυσκολίες στην εκτελεστική λειτουργία, τη λεκτική ευχέρεια και την οπτικοακουστική ανάλυση (Deloire, Ruet, Hamel, Bonnet, Dousset & Brochet, 2011) Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν δυσκολίες κατά την πολλαπλή εργασία και την εύρεση λέξεων, οι οποίες είναι πολύ ανεπαρκείς. Η γνωστική μείωση εμφανίζεται συχνά νωρίς στην ασθένεια, αλλά η εξασθένηση είναι πιο διαδεδομένη και μπορεί να διαφέρει ποιοτικά (π.χ., κίνδυνος έλλειψης μνήμης κατά την εργασία) μεταξύ ατόμων με προοδευτική έναντι υποτροπιάζουσας νόσου. Παρόλο που η σκλήρυνση κατά πλάκας οδηγεί σε ελλείμματα σε πολλαπλούς γνωστικούς τομείς σε επίπεδο ομάδας, γνωρίζουμε λίγα για τη μεταβλητότητα στην έκφραση των γνωστικών ελλειμμάτων σε επίπεδο ασθενούς (π.χ., μοντέλα μεμονωμένων έναντι συνυπάρχοντων ελλειμμάτων). Είναι επίσης άγνωστο εάν τα ελλείμματα σε έναν γνωστικό τομέα (π.χ. ταχύτητα) συμβάλλουν στη δυσλειτουργία σε άλλους τομείς (π.χ. μνήμη). Παρόλο που η ταχύτητα και η μνήμη συσχετίζονται στην MS συσχετίζονται επίσης έντονα σε υγιή άτομα (πιθανότατα οφείλεται σε γενική ικανότητα), έτσι τα συμπεράσματα σχετικά με τους άμεσους συνδέσμους μεταξύ της μείωσης της ταχύτητας, της μνήμης ή οποιασδήποτε λειτουργίας ανεξάρτητης από την προνοητική ικανότητα ή τους μεσολαβητές που σχετίζονται με ασθένειες (π.χ., εγκεφαλική ατροφία) είναι πρόωρη και δυνητικά παραπλανητική (δηλαδή, μπορεί να ενθαρρύνει αβάσιμες προσδοκίες, π.χ., ότι η θεραπεία μίας λειτουργίας οδηγεί σε βελτίωση των συσχετισμένων λειτουργιών) (Sumowski, et al., 2018).

### 2.6.8 Σεξουαλικά προβλήματα

Συνήθως, τα πρώτα συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας εμφανίζονται σε άτομα μεταξύ των ηλικιών είκοσι και 40 ετών, επομένως ζητήματα που αφορούν τη σεξουαλική λειτουργία είναι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και τη γονιμότητα. Οι νέες γυναίκες που πλήττονται από σκλήρυνση κατά πλάκας αντιμετωπίζουν πρόκληση να βρουν έναν σύντροφο, να δημιουργήσουν σχέση, να δημιουργήσουν οικογένειες και οδηγούνται σεξουαλικές δραστηριότητες ρουτίνας. Οι χρόνιες ιατρικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας, συχνά συνδέονται με σεξουαλική δυσλειτουργία (sexual dysfunction- SD), η οποία συχνά δεν αναφέρεται και δεν διαγιγνώσκεται. Οι ασθενείς μπορεί να αισθάνονται ότι τα σεξουαλικά τους προβλήματα είναι αρκετά σημαντικά για να το αναφέρουν στο γιατρό τους. Επιπλέον, η σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάσει τον οικογενειακό προγραμματισμό και τη γονιμότητα (Bronner, Elram, Golomb & Korczyn, 2010).

Η σεξουαλική δυσλειτουργία (SD) είναι ένα κοινό παράπονο σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) και μπορεί να προκύψει ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλή αναπηρία. Η αύξηση της νευρολογικής και σωματικής βλάβης, των ψυχολογικών παραγόντων και των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής πιστεύεται ότι αυξάνει τα ποσοστά της SD. Για να προσδιοριστεί ο επιπολασμός διαφόρων συμπτωμάτων SD στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, ο αντίκτυπός τους στην αυτοαναφερόμενη σεξουαλική δραστηριότητα και η ικανοποίηση (SAS) του ασθενούς και να εξεταστούν οι ρυθμοί με τους οποίους οι συμπτωματικοί ασθενείς χρησιμοποιούν θεραπείες για τα παράπονά τους, πραγματοποιήθηκε μία έρευνα από τους Orasanu, Grasure, Wyman και Mahajan (2013). Πιο συγκεκριμένα, διερευνήθηκαν τα συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και εξετάστηκαν οι ρυθμοί με τους οποίους οι συμπτωματικοί ασθενείς χρησιμοποίησαν θεραπείες. Εκ των αποτελεσμάτων, τονίζεται ότι η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι ένα κοινό πρόβλημα υγείας σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Είναι ένα πολυπαραγοντικό σύμπτωμα και σχεδόν παρόμοιο σε άνδρες και γυναίκες. Τέλος, τονίστηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν αναζητούν θεραπευτικές επιλογές για τα παράπονα σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

## 2.7 Θεραπεία (φαρμακευτική και χειρουργική)

Η επιλογή της θεραπείας για ένα άτομο με σκλήρυνση κατά πλάκας θα εξαρτηθεί από τη φάση και την κλινική δραστηριότητα της νόσου, τις σκέψεις των μεμονωμένων ασθενών και την πρακτικότητα χορήγησης του εκάστοτε φαρμάκου. Οι διάφορες θεραπείες έχουν διαφορετικά επίπεδα αποτελεσματικότητας, αλλά ο αντίκτυπος ακόμη και των πιο αποτελεσματικών παραγόντων βραχυπρόθεσμα έως μεσοπρόθεσμα στην πρόοδο της νόσου και την ατροφία του εγκεφάλου είναι μέτρια. Η μετατροπή ή η συνέχιση της προοδευτικής νόσου μπορεί ακόμα να συμβεί κατά τη χρήση των πιο αποτελεσματικών θεραπειών, αν και οι ενδείξεις νέας δραστηριότητας της φλεγμονώδους νόσου, όπως οι κλινικές υποτροπές και οι νέες βλάβες που εντοπίζονται με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), ενδέχεται να έχουν σχεδόν καταργηθεί πλήρως. Τα δύο φάρμακα με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα χορηγούνται και τα δύο ως ενδοφλέβιες εγχύσεις. Το καθένα σχετίζεται με σημαντικούς κινδύνους, είτε με τη μορφή προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) (ναταλιζουμάμπη- natalizumab) (Clifford, De Luca, Simpson, et al., 2010) ή την ανάπτυξη άλλων αυτοάνοσων ασθενειών, συνήθως της νόσου του Graves (**Αλεμτουζουμάμπη-** alemtuzumab) (Cohen, Coles, Arnold, et al., 2012).

Η ασφάλεια των μακροχρόνιων ενέσιμων θεραπειών (β-ιντερφερόνες και οξική γκλατιραμέρη) έχει επιβεβαιωθεί για δύο δεκαετίες χρήσης, αλλά αυτά τα φάρμακα έχουν μικρές παρενέργειες και απαιτούν αυτο-χορηγούμενες υποδόριες ή ενδομυϊκές ενέσεις. Η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη υποτροπών είναι μέτρια, αλλά το μακροπρόθεσμο όφελος τους στη μείωση των ποσοστών δευτερογενούς εξέλιξης είναι ενθαρρυντικό (Goodin, Reder, Ebers, et al, 2012). Τα παρασκευάσματα αυτών των δύο παραγόντων που απαιτούν λιγότερο συχνή χορήγηση μπορεί να βελτιώσουν την ανεκτικότητά τους από τον ασθενή (Kieseier, Arnold, Balcer, et al., 2014).

Τα φάρμακα κατάποσης που περιέχουν την φαρμακευτική ουσία φινγκολιμόδη (fingolimod) και **φουμαρικός διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate)** έχουν ενδιάμεση αποτελεσματικότητα, φαίνεται να είναι ασφαλή και έχουν καλή ανεκτικότητα. Επιπρόσθετα, έχουν σχετικά χαμηλές ανεπιθύμητες ενέργειες που πρέπει να παρακολουθούνται και να επιζητούν διαχείριση (Gold, Kappos, Arnold, et al., 2012).

Η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής ουσίας τεριφλουνομίδη (teriflunomide), φαίνεται να βρίσκεται κάπου μεταξύ εκείνων των άλλων δύο από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων και των ενέσιμων θεραπειών (β-ιντερφερόνες και οξική γκλατιραμέρη). Τέλος, το προφίλ ασφαλείας αυτής της ουσίας είναι επίσης καθησυχαστικό (O’Connor, Wolinsky, Confavreux, et al., 2011).

Προς το παρόν, δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Η θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας βασίστηκε κυρίως στη συνταγή ανοσοκατασταλτικών και ανοσορυθμιστικών παραγόντων. Ωστόσο, έχουν σχεδιαστεί διάφορες θεραπείες τροποποίησης της νόσου (DMTs) που μειώνουν το ποσοστό επίθεσης και καθυστερούν την εξέλιξη και στοχεύουν κυρίως τις ρυθμίσεις φλεγμονής σε αυτούς τους ασθενείς. Παρόλο που σημειώθηκαν αξιοσημείωτες εξελίξεις στη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας, το ποσοστό προοδευτικής αναπηρίας και πρόωρης θνησιμότητας εξακολουθεί να είναι ανησυχητικό. Πρόσφατα, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ocrelizumab) αποδείχθηκε ωφέλιμο σε μια κλινική δοκιμή πρωτογενούς προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας. Επιπλέον, αξιολογούνται νέες στρατηγικές θεραπείας που επικεντρώνονται στην επαναμυελίνωση ή τη νευροπροστασία (Gholamzad, Ebtekar, Shafiee, Azimi, et al., 2018).

Επιπρόσθετα, πέραν της φαρμακευτικής αγωγής που προαναφέρεται, ακολουθείται και η διαδικασία χειρουργικής αντιμετώπισης στις περιπτώσεις εμφάνισης παραμόρφωσης ή σπαστικότητας. Συχνά η φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση δύναται να προλάβει τα προβλήματα που δημιουργεί η πολλαπλή σκλήρυνση στους ασθενείς ακολουθούνται και χειρουργικές επεμβάσεις όπως στην περίπτωση της πτώσης του άκρου ποδός που προέρχεται από έντονη πελματιαία κάμψη (τενοντοτομή στον αχίλλειο τένοντα) με στόχο την διατομή του αχίλλειου τένοντα (Osborn 2012).

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: ΝΟΣΟΣ DEVIC

## 3.1 Ιστορική διαδρομή νόσου

Η σχέση μεταξύ οξείας μυελίτιδας και της διαταραχής των οπτικών νεύρων αναφέρθηκε το 1870 για πρώτη φορά από τον Albutt (1870). Εννέα χρόνια αργότερα, ο Erb (1879-1880), ανέφερε έναν άνδρα 52 ετών που εμφάνιζε υποτροπιάζουσα οπτική νευρίτιδα και 3 μήνες αργότερα, επήλθε και η μυελίτιδα. Ο ασθενής τελικά ανάρρωσε πλήρως από τη μυελίτιδα και πρακτικά υπήρξε και πλήρης ανάκτηση της οπτικής του λειτουργίας. Το 1880, ο Seguin (1880), ήταν ο πρώτος συγγραφέας που ανέφερε μια παρόμοια υπόθεση στην Αμερική. Άλλες παρόμοιες περιπτώσεις με την προαναφερθείσα, σημειώθηκαν επίσης το 1880 από τους Steffan (1879) και Noyes (1881). Το 1882, η Chisholm (1882), κατέγραψε μια υπόθεση που κατέληξε σε θάνατο 12 ημέρες μετά την αναγνώριση της σοβαρότητας της νόσου. Την ίδια χρονιά, Ο Dreschfeld (1882) απέδειξε για πρώτη φορά μέσα από μια υπόθεση αυτοψίας, την εμφάνιση φλεγμονωδών διηθήσεων στα οπτικά νεύρα και τον νωτιαίο μυελό, αλλά δεν υπήρχαν ανωμαλίες στον εγκέφαλο. Σε αυτό το σημείο αναγνώρισε τις θεωρίες των Gowers που προείπαν πως σε αυτήν την περίπτωση η οπτική νευρίτιδα και η μυελίτιδα ήταν και τα δύο αποτέλεσμα μιας κοινής αιτίας.

Το 1894, ο Eugène Devic ανέφερε την περίπτωση μιας 45χρονης γυναίκας Γαλλίδας που εμφανίστηκε στο Νοσοκομείο “Hôtel-Dieu” της Λυών με εμφανή συμπτώματα δυσάρεστης κεφαλαλγίας και κατάθλιψης καθώς και αισθήματα γενικής κόπωσης και εξάντλησης. Ένα μήνα αργότερα ανέπτυξε σοβαρή κατακράτηση ούρων, πλήρη παραπληγία και τύφλωση και πέθανε λίγες εβδομάδες αργότερα. Η αυτοψία αποκάλυψε σοβαρές απομυελινωτικές και νεκρωτικές βλάβες που εκτείνονταν για 4-5 εκατοστά σε μήκος του κάτω θωρακικού και οσφυϊκού νωτιαίου μυελού. Οι βλάβες αφορούσαν τόσο τη λευκή όσο και την φαιά ουσία και συσχετίστηκαν με κυτταρικά διηθήματα και πάχυνση των τοιχωμάτων των αγγείων. Υπήρξε απομυελίνωση στα οπτικά νεύρα αλλά η εξέταση του εγκεφάλου δεν έδειξε ευρήματα. Ο Devic παρουσίασε την υπόθεση στο «Πρώτο Συνέδριο Εσωτερικής Ιατρικής» στη Λυών όπου και ανέφερε επιπρόσθετα άλλες 16 βιβλιογραφικές περιπτώσεις. Στην εργασία του ο Devic πρότεινε το να υπάρξει μια ξεχωριστή ονομασία της παθολογικής κατάστασης όπου συμπεριλαμβάνονται βλάβες στα δύο σημεία του νωτιαίου μυελού και των οπτικών νεύρων και συγκεκριμένα να ονομάζονται ως σύνδρομο «Neuro-myélite optique» ή «neuroptico-myélite», δηλαδή οπτική νευρομυελίτιδα και επιπρόσθετα αναφέρθηκε στη σχέση αυτής με την πολλαπλή σκλήρυνση.

Ο Fernand Gault (1894) που ήταν μαθητής των Devic, εξέτασε με λεπτομερή ανάλυση και τις 17 περιπτώσεις εντός της διδακτορικής του διατριβής η οποία είχε την ονομασία "De la neuromyélite optique aigué" προτείνοντας την αντιπροσώπευση μιας ξεχωριστής νοσολογικής οντότητας. Η πρόταση για την ονομασία «Νόσος Devic» έγινε το 1907 από την Acchiote (1907).

Ο Goulden, το 1914 εξέτασε 51 βιβλιογραφικές περιπτώσεις οι οποίες πληρούσαν τα προαναφερθέντα διαγνωστικά κριτήρια όπως αυτά προτάθηκαν από τον Devic προσθέτοντας και μια δική του περίπτωση. Το 1927, ο Beck εξέτασε 71 περιπτώσεις και περιέγραψε μια αραίωση των οπτικών νεύρων και του νωτιαίου μυελού, πολυμορφοπυρηνικά διηθήματα, εκτεταμένη απομυελίνωση και νέκρωση τα οποία εκτείνονταν σε πολλά τμήματα του νωτιαίου μυελού. Τόνισε ότι αυτά τα παθολογικά ευρήματα που αποτελούσα ανωμαλίες ήταν διαφορετικές από αυτές που βρέθηκαν στις περιπτώσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Το 1937 και άλλοι συγγραφείς όπως οι Hassin και Lowenberg et al. (1947) περιέγραψαν την εμπλοκή τόσο της λευκής όσο και της φαιάς ουσίας στον νωτιαίο μυελό με έντονα φλεγμονώδη διηθήματα και απουσία γλοίωσης. Ο Stansbury το 1949, με βάση την επανεξέταση σε πάνω από 200 περιπτώσεις και την ανάλυση 20 υποθέσεων που υποβλήθηκαν σε αυτοψία, κατέληξε σε ορισμένα συμπεράσματα. Αυτά είναι τα εξής:

* Η οπτική νευρομυελίτιδα εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι συχνότερη σε άτομα ηλικίας μεταξύ 30 και 50 ετών.
* Η αρχική αναπηρία κατανέμεται εξίσου μεταξύ του οπτικού νεύρου και του νωτιαίου μυελού.
* Η απώλεια της όρασης είναι ένα χαρακτηριστικό της νόσου και δύναται να συμβεί ακόμα και μόνο στο ένα μάτι.
* Ο ίδιος διατύπωσε πως η έκβαση της νόσου συνήθως είναι εξαιρετικά κακή και αυτό λόγω του ότι οι ασθενείς πέθαναν κατά βάση λίγους μήνες μετά την έναρξη της νόσου.
* Επιπλέον παρατήρησε πως οι βλάβες προχώρησαν μέσα από μια σειρά διαφορετικών σταδίων. Αρχικά υπάρχουν εμφανή περιαγγειακά διηθήματα πολυμορφοπύρηνων κυττάρων, λευκοκυττάρων και κύτταρα πλάσματος. Στη συνέχεια, εμφανίζονται περιφερικές εστίες απομυελίνωσης και η νέκρωση ακολούθως συνενώνεται σε μεγαλύτερες αλλοιώσεις με αξονική βλάβη. Η φαιά ουσία του νωτιαίου μυελού μπορεί να επηρεάζεται ξεχωριστά ή μπορεί να εμπλέκεται με επέκταση των παρακείμενων αλλοιώσεων λευκής ύλης. Οι νεκρωτικές περιοχές παρατηρούνται συνηθέστερα στον νωτιαίο μυελό και λιγότερο συχνά στα οπτικά νεύρα. Τέλος, σχηματίζονται γλοιακές ουλές αν και οι ουλές αυτές είναι λιγότερο συχνές και συνήθως είναι μερικές σε αντίθεση με τις τυπικές αλλοιώσεις που εμφανίζονται στην πολλαπλή σκλήρυνση.

Το 1952, ο Scott αναφερόμενος στις έρευνες του Stanbury και επανεξετάζοντας αυτές, διαφώνησε ως προς το συμπέρασμά αναφορικά με την κακή έκβαση της νόσου και το ότι αυτή είναι αναπόφευκτη, τονίζοντας το γεγονός πως υπήρξαν και περιπτώσεις που εμφάνισαν ανάκαμψη και καλή πορεία. Περίγραψε περιπτώσεις όπου υπήρξε απώλεια όρασης η οποία σχετιζόταν με ελάχιστη δυσλειτουργία του νωτιαίου μυελού και ακόμη και με την εμφάνιση «αποβολικών τύπων» με διοφθαλμική απώλεια όρασης που δεν ακολουθήθηκε από παραπληγία. Σε παρόμοιες παρατηρήσεις είχε αναφερθεί στο παρελθόν και ο Walsh (1935). Περισσότερες από 300 περιπτώσεις της νόσου του Devic εμφανίστηκαν έως το 1958 στη παγκόσμια βιβλιογραφία οπότε φάνηκε πως η κατάσταση αυτή ήταν πιο συχνή από ό, τι υπήρχε η πεποίθηση κατά τα προηγούμενα χρόνια.

Ο Aluizio ήταν ο πρώτος που αναφέρθηκε σε περίπτωση οπτικής νευρομυελίτιδας στη Λατινική Αμερική και το 1943 ο Marques περιέγραψε δύο περιπτώσεις στην περιοχή του Ρίο ντε Τζανέιρο. Η πρώτη περίπτωση αφορούσε μια ασθενή 21 ετών η οποία ανέπτυξε ταυτόχρονη αμφίπλευρη τύφλωση και παραπληγία κατά τη διάρκεια παρωτίτιδας. Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού αποκάλυψε 17 κύτταρα / mm3. Κατά την κλινική εξέταση που διεξάγει 3 μήνες αργότερα αποκάλυψε μερική ανάκαμψη της όρασης και πλήρη αποκατάσταση του κινητικής και αισθητηριακής λειτουργίας. Η δεύτερη περίπτωση αναφέρεται σε μια γυναίκα 45 ετών που παρουσίασε οξεία εγκάρσια μυελίτιδα, ακολουθούμενη έπειτα από ένα μήνα από διμερή οπτική νευρίτιδα. Η εξέταση εννέα μήνες μετά την έναρξη της νόσου δεν έδειξε σημάδια ανάρρωση.

Οι Gault και Devic το 1894, πρότειναν ότι εντός της διάγνωσης χρειάζεται να περιορίζονται μόνο οι περιπτώσεις κατά τις οποίες εμφανίζεται διμερή οπτική νευρίτιδα και οξεία μυελίτιδα ταυτόχρονα ή εάν προκύψουν με μια χρονική καθυστέρηση έως και μερικές εβδομάδες. Επιπρόσθετα, δύναται να εμφανιστούν και άλλα σημάδια της εμπλοκής του ΚΝΣ περιστασιακά. Οι Shibasaki et al. (1981) σε μια μελέτη τους αναφορικά με τις διαφορές σε περιπτώσεις ΣΚΠ ανάμεσα σε Βρετανούς και Ιάπωνες που θεωρούνταν ότι πάσχουν από τη νόσο του Devic, αναφέρθηκαν σε ασθενείς με οξεία αμφίπλευρη οπτική νευρίτιδα και οξεία μυελίτιδα, που δεν εμφάνιζαν άλλα σημάδια εμπλοκής του νευρικού συστήματος, να εμφανίζουν μονοφασική πορεία και μάλιστα εντός ενός διαστήματος των τεσσάρων εβδομάδων.

Οι Mandler et al. το 1993, πρόσθεσε απεικονίσεις, CSF και παθολογικά χαρακτηριστικά στα κλινικά ευρήματα ως διαγνωστικά κριτήρια. Επιπρόσθετα στην εμφάνιση της οπτικής νευρίτιδας και της μυελίτιδας, τα οποία θα μπορούσαν να είναι συμπτωματικά ή να διαχωριστούν από ένα διάστημα μηνών έως ετών, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να έχουν σημάδια εμπλοκής πέραν των περιοχών του οπτικού νεύρου και νωτιαίου μυελού. Κατά την απεικόνιση σε μαγνητικό τομογράφο (MRI) τα ευρήματα περιλάμβαναν φυσιολογικό εγκέφαλο και παρουσία σημείων σπηλαίωσης στον νωτιαίο μυελό. Η ανάλυση CSF σε αυτές τις περιπτώσεις, αποκάλυψε μειωμένη αναλογία λευκωματίνης ορού / CSF, κανονική IgG σύνθεση και συνήθως απουσία ολιγοκλωνικών ζωνών. Τα παθολογικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβάνανε νέκρωση και σπηλαίωση της σπονδυλικής στήλης με παρουσία πενιχρών φλεγμονωδών διηθήσεων. Σε εκείνο το σημείο βρίσκονταν τα σημάδια απομυελίνωσης των οπτικών νεύρων, ενώ δεν βρέθηκαν βλάβες στον εγκέφαλο και την παρεγκεφαλίδα.

Το 1996, οι O'Riordan et al., ασχολήθηκαν με τα αρχεία των περιπτώσεων ασθενών από το “Εθνικό Νοσοκομείο Νευρολογίας και Νευροχειρουργικής”, το “Queen Square” και το “Moorfield's Eye Hospital” που είχαν διακομιστεί από το 1986 έως και το 1994. Η ασθένεια στις περιπτώσεις αυτές είχε χαρακτηριστεί ως οξεία μυελίτιδα που σχετίζονταν με οξεία μονομερή ή διμερή οπτική νευρίτιδα και δεν αναφέρονταν άλλα σημάδια εμπλοκής άλλων περιοχών του εγκεφάλου πέρα από βλάβες που παρατηρήθηκαν στα οπτικά νεύρα. Οι ασθενείς σε κάποιες περιπτώσεις ακολούθησαν μονοφασική πορεία ή σε άλλες περιπτώσεις υπήρξε υποτροπιάζουσα πορεία. Το ενδιαφέρον ήταν πως στις 5 από τις 12 περιπτώσεις υπήρξε πιθανή αιτιολογία. Οι 2 ασθενείς είχαν πιθανή «οξεία διάδοση της εγκεφαλομυελίτιδας» δύο εβδομάδες μετά από μη εξακριβωμένη μολυσματική ασθένεια και η μαγνητική τομογραφία έδειξε πρήξιμο και μη φυσιολογικό μέγεθος που εκτείνονταν σε πολλά τμήματα του νωτιαίου μυελού. Ο ένας ασθενής είχε συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ένας άλλος ασθενής είχε ασθένεια του συνδετικού ιστού και η πέμπτη ασθενής έπασχε από φυματίωση. Επιπρόσθετα, 6 ακόμη ασθενείς παρουσίασαν μια ποικιλία αυτοαντισωμάτων αποκαλύπτοντας έναν περαιτέρω ανοσολογικό μηχανισμό για την ασθένεια.

Το 1999 ξεκίνησε μια σειρά ερευνών στη κλινική Mayo όπου μέσα από αυτές αποδόθηκε μια σαφώς καλύτερη εικόνα αναφορικά με την οπτική νευρομυελίτιδα αλλάζοντας κατά πολύ την έννοια της ιατρικής αυτής περίπτωσης. Έτσι, διευκρινίστηκαν διάφορα ζητήματα που αφορούν τα κλινικά χαρακτηριστικά της ασθένειας, την παθολογία της, τους ανοσολογικούς μηχανισμούς και την απεικόνιση της (Wingerchuk, Lennon, Pittocj, Lucchinetti & Weinshenker (2006). Μέσα από μια μελέτη 71 ασθενών που εμφάνιζαν οπτική νευρίτιδα (μονομερής ή διμερής), οξεία μυελίτιδα και καμία ένδειξη κλινικής νόσου έξω από τον οπτικό νευρικό νωτιαίο μυελό, διαπιστώθηκε πως στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει υποτροπιάζουσα πορεία. Οι ασθενείς με μονοφασική πορεία έχουν πιο σοβαρές επιπλοκές, καθώς επίσης φάνηκε πως το ένα τρίτο των ασθενών πάσχουν από πλειοκυττάρωση (CSF) με περισσότερα από 50 κύτταρα / mm3; και στη μαγνητική τομογραφία νωτιαίου μυελού σχεδόν στο 90% των περιπτώσεων εμφανίζεται ανωμαλία που εκτείνεται σε τρία ή περισσότερα σπονδυλικά τμήματα.

Μέσα από τα παραπάνω ευρήματα προέκυψαν προτάσεις από συγγραφείς αναφορικά με νέα διαγνωστικά κριτήρια. Χαρακτηριστικά οι Lucchinetti et al. το 2002, διεύρυναν τη γνώση της παθολογίας της οπτικής νευρομυελίτιδας και τόνισαν τις διαφορές αλλά και τις επικρατούσες κουλτούρες που υπερισχύουν αναφορικά με τη νόσο από τα κράτη μέλη. Συγκεκριμένα, σε αντιδιαστολή με την περίπτωση της πολλαπλής σκλήρυνσης, στην περίπτωση της οπτικής νευρομυελίτιδας, υπάρχει έντονη περιαγγειακή εναπόθεση και συμπλήρωμα ανοσοσφαιρίνης, ηωσινόφιλη διήθηση και εξέχουσα αγγειακή ίνωση και υαλίνωση εντός των βλαβών. Έτσι προέκυψε το συμπέρασμα μέσα από αυτά τα ευρήματα ότι ο ρόλος της χημικής ανοσίας στην παθογένεση της οπτικής νευρομυελίτιδας είναι σημαντικός. Οι Lennon et al. το 2004, εντόπισαν και δημοσίευσαν σε άρθρο, έναν δείκτη αυτοαντισώματος ορού με την ονομασία NMO-IgG, ο οποίος μπορεί να διακρίνει το την οπτική νευρομυελίτιδα από την πολλαπλή σκλήρυνση και άλλες απομυελινωτικές διαταραχές. Το 2005, οι Lennon et al. απέδειξαν ότι το NMO-IgG συνδέεται επιλεκτικά με το aquaporin-4 (AQP-4). Τέλος, οι Pittock et al. (2006) ανέφεραν το γεγονός ότι δε βρέθηκαν ειδικές αλλοιώσεις κατά την εγκεφαλική μαγνητική τομογραφία στην πλειονότητα των ασθενών με οπτική νευρομυελίτιδα.

## 3.2 Κατηγοριοποίηση

Η Οπτική Νευρομυελίτιδα που είναι επίσης γνωστή και ως νόσος ή σύνδρομο Devic, είναι μια απομυελινωτική νόσος που αφορά το ΚΝΣ και είναι επίκτητη. Πλειοψηφικά των περιπτώσεων δύναται να μιμηθεί την Πολλαπλή Σκλήρυνση, αλλά η διαφοροποίησή αυτής έγκειται στη τυπική συμπτωματολογία της και την γενετική προέλευση.

Το σύνδρομο Devic ή αλλιώς «NMO», αφορά μια φλεγμονώδη ιδιοπαθή απομυελίνωση και νεκρωτική ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από την κυρίαρχη εμπλοκή των οπτικών νεύρων και του νωτιαίου μυελού. Στις ασιατικές χώρες η κατάσταση της υποτροπιάζουσας οπτικής νευρομυελίτιδας, ήταν γνωστή ως «Οπτική Σπονδυλική Σκλήρυνση». Υπήρχαν για αρκετά χρόνια θεωρίες αναφορικά για το εάν η εν λόγω νόσος, είναι μια παραλλαγή της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS) ή μιας διακριτής νόσου. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η NMO έχει συχνότερα αυτοτροπιάζουσα πορεία και είναι αποτέλεσμα της επίθεσης στην ακουαρίνη-4 που είναι το κυρίαρχο κανάλι νερού στο ΚΝΣ.

Τα διακριτικά παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, περιλαμβάνουν την περιαγγειακή εναπόθεση IgG και συμπληρώματος στον περιαγγειακό χώρο, διηθήματα κοκκιοκυττάρων και ηωσινόφιλων και υαλίνωση των αγγειακών τοιχωμάτων. Αυτά τα χαρακτηριστικά διακρίνουν την οπτική νευρομυελίτιδα από άλλες απομυελινωτικές ασθένειες όπως είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας και η οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελοπάθεια. Χαρακτηριστικά, ένα IgG-αντίσωμα που συνδέεται με το aquaporin-4, που ονομάζεται NMO-IgG εμφανίζει υψηλή ευαισθησία. Μέσα από μελέτες μαγνητικής τομογραφίας (MRI) οι οποίες αποκάλυψαν ότι συχνά υπάρχει μια μακρά βλάβη του νωτιαίου μυελού που εκτείνεται μέσω τριών ή περισσότερων σπονδυλικών τμημάτων στο μήκος, την ξεχωρίζει από την σκλήρυνση κατά πλάκας όπου στις περισσότερες περιπτώσεις οι αλλοιώσεις της εγκεφαλικής μαγνητικής τομογραφίας είναι άτυπες.

Μελέτες δείχνουν ότι το σύνδρομο Devic εμφανίζεται μόνο σε μια μειονότητα περιπτώσεων, με γυναίκες και άνδρες να επηρεάζονται εξίσου. Σε περισσότερο από 80-90% των περιπτώσεων, η NMO ακολουθεί μια υποτροπιάζουσα πορεία, η οποία απαντάται συχνότερα σε γυναίκες και σχετίζεται με μεγαλύτερες ηλικίες κατά την έναρξη της, όπως επίσης υπάρχει συχνά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ των συμπτωμάτων (Mata & Lolli, 2011; Papadopoulos, Bennett & Verkeman, 2014).

Οι διαταραχές φάσματος NMO (NMOSD) είναι ένας προτεινόμενος όρος για την ταξινόμηση ασθενών που δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του 2006. Αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται από την οροθετικότητα των anti-AQP4 εκτός από περιορισμένες μορφές NMO, συμπεριλαμβανομένων των ιδιοπαθών μεμονωμένων ή επαναλαμβανόμενων συμβάντων εκτεταμένης μυελίτιδας, ταυτόχρονης διμερούς ή επαναλαμβανόμενης

## 3.3 Επιδημιολογία

Οι μελέτες για την επιδημιολογία της NMO είναι ακόμη λίγες και τα δεδομένα μπορεί να είναι παραπλανητικά λόγω του ότι έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικοί συντάκτες διαφορετική διακριτή ορολογία και ορισμό της νόσου, καθώς και διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια και μεθόδους έρευνας.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά NMO του Devic σε όλες τις ηπείρους και τις φυλές, αν και η ασθένεια είναι πιο διαδεδομένη σε περιοχές με πληθυσμούς Αφρικανών, Ασιατικών και Ινδών, όπου ο επιπολασμός της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι συνήθως χαμηλός (Barnado, Crofford & Oates, 2015; Carmona-Rivera & Kaplan, 2013).

Φαίνεται πως ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι 1<100.000 με 4,4<100.000 σε Ευρώπη Νότια και Αμερική, δεδομένο που προκύπτει μέσα από πληθυσμιακές και επιδημιολογικές μελέτες (Jarius, Wildermann & Paul, 2014). Στον Ελλαδικό χώρο δεν είναι γνωστός ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από οπτική νευρομυελίτιδα. Ωστόσο, όπως προκύπτει, οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά κινδύνου για εμφάνιση υποτροπών, παρόλο που το φύλο δεν σχετίζεται άμεσα με την συχνότητα τους, με την ανάκαμψη από τη νόσο ή τη θνητότητα.

## 3.4 Παθολογία και ανοσοπαθογένεια

Η εν λόγω ασθένεια, είναι μια φλεγμονώδης διαταραχή των οπτικών νεύρων και του νωτιαίου μυελού που σχετίζεται και με την φαιά αλλά και την λευκή ουσία. Ανατομικές βλάβες επηρεάζουν τόσο το νωτιαίο μυελό, τον υποθάλαμο και το μεσολόβιο, το εγκεφαλικό στέλεχος και το οπτικό νεύρο. Παθογενετικό ρόλο ως προς την δημιουργία της νόσου, φαίνεται μέσα από στοιχεία ότι έχουν τα αντισώματα έναντι της Ακουαπορίνης-4 (AQP4).

Η οπτική νευρομυελίτιδα, αποτελεί μια πολύπλοκη ασθένεια με αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων του ξενιστή. Το κύριο ανοσολογικό χαρακτηριστικό της NMO είναι όπως προαναφέρθηκε, η παρουσία αντισωμάτων κατά της ακουαπορίνης 4. Ωστόσο, η έλλειψη οροθετικότητας κατά του AQP4 σε ένα υποσύνολο ασθενών με NMO υποδηλώνει ότι η μυελίτιδα και η οπτική νευρίτιδα μπορεί να προκληθούν από άλλους μηχανισμούς, όπως είναι οι διάφορες διαταραχές του συνδετικού ιστού, παρανεοπλασματικές διαταραχές (Jariu, Paul, Granciotta, DeSeze, Munch, Salvetti et al., 2012) ή μολυσματικές ασθένειες (Sellner, Hemmer & Muhlau, 2010), παρέχοντας ισχυρές ενδείξεις υπέρ της υπόθεσης του NMO να είναι ετεροπαθογενετικά ετερογενής (Jarius & Wildemann, 2013).

## 3.5 Κλινικά χαρακτηριστικά

Το 1870, έγινε για πρώτη φορά η αναφορά στη οπτική νευρομυελίτιδα από τον Thomas Clifford Allbutt ο οποίος εστίασε στη σχέση μεταξύ της μονομερούς διαταραχής του οπτικού νεύρου και της μυελίτιδας. Το 1894, ο Eugène Devic και ο μαθητής του Fernand Gault ξεχώρισαν και μελέτησαν 16 ασθενείς που εμφάνιζαν απώλεια όρασης διμερώς ή μονομερώς και εντός λίγων εβδομάδων αναπτύχθηκε απώλεια ελέγχου του σφιγκτήρα, σπαστική τετραπάρεση ή παραβολή και απώλεια αίσθησης.

Μερικά συμπτώματα που εμφανίζουν οι ασθενείς ως κλινικά χαρακτηριστικά είναι η υποθερμία, ο πυρετός, η υπόταση, η βραδυκαρδία, ναρκοληψία, ανορεξία ή υπερφαγία, ναυτία, εμετός και λόξυγκας (Lana-Peixoto & Callegaro, 2012). Η υπονατριαιμία και το σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) είναι άλλες ασυνήθιστες επιπλοκές σε ασθενείς με NMO (Weinshenker, 2014).

Επίσης, έχουν αναφερθεί διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες σε έως και 30% των ασθενών με NMO, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα άτομα με αυτήν την πάθηση ενδέχεται έχουν γενετική προδιάθεση για παρεκκλίνουσα αυτοανοσία (Mandler, 2006). Υπάρχει μια δυνατή αναγνωρισμένη σχέση μεταξύ της NMO με άλλες συστηματικές αυτοάνοσες ασθένειες, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (SLE), Σύνδρομο Sjögren (SS), μυασθένεια gravis (MG), σύνδρομο anticardiolipin, ασθένειες που σχετίζονται με ANCA, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, κακοήθης αναιμία, ελκώδη κολίτιδα, ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και σαρκοείδωση (Jarius, Paul, Franciotta, De Seze, Münch & Salvetti, et al., 2012).

Σε πολλές περιπτώσεις, η NMO συνδέεται συχνά με πολλά άλλα αυτοαντισώματα, συμπεριλαμβανομένων ειδικών αντισωμάτων κατά μια ομάδας εξωκυτταρικών και ενδοκυτταρικών αντιγόνων, όπως αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), αντισώματα εναντίον δίκλωνου DNA (αντι-dsDNA), εκχυλίσιμου πυρηνικού αντιγόνου (αντι-ΕΝΑ), ελαστικών υπεροξειδάσης (αντι-ΤΡΟ), ελαστικών σφαιρίνης (αντι-Tg), υποδοχέα ακετυλοχολίνης (AChR-Ab) και σχετιζόμενη με κοιλιοκάκη αντισώματα, όπως τα απαμιδιωμένα γλιαδίνη και τα αντισώματα τρανσγλουταμινάσης ιστού. Άλλα αυτοαντισώματα που βρέθηκαν σε ασθενείς με NMO είναι αντι-μυελίνη γλυκοπρωτεΐνη ολιγοδενδροκυττάρων (αντι-MOG) και βασική πρωτεΐνη αντι-μυελίνης (Jarius et al., 2012). Τέλος, υπάρχουν μερικά ακόμα σύνδρομα τα οποία αναγνωρίστηκε πρόσφατα πως είναι σε συσχέτιση με την NMO, όπως είναι ο opsoclonus-myoclonus, η γνωστική μείωση, η οξεία μυοπάθεια με υπερκαμεμία, η απώλεια ακοής και η οσφυϊκή μυελοραδικίτιδα (Weinshenker, 2014).

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις συμπτωμάτων που μπορεί να προέρχονται από την υποτροπιάζουσα μορφή της ασθένειας, είναι ορισμένα οφθαλμολογικά συμπτώματα όπως ο οφθαλμικός πόνος, διαταραχές της όρασης, αμφίπλευρη ή μονόπλευρη οπτική νευρίτιδα. Ορισμένα νευρολογικά συμπτώματα που μπορεί να συνθέσουν την κλινική εικόνα της οπτικής νευρομυελίτιδας, είναι η δυσλειτουργία του εντέρου και της ουροδόχου κύστης, τετραπληγία ή παραπληγία κ.ά. Είναι δυνατό να εμφανιστούν τα παραπάνω την ίδια στιγμή ή ως μεμονωμένα επεισόδια τα οποία έχουν μεταξύ τους κενό ένα χρονικό διάστημα που μπορεί να είναι από ορισμένες εβδομάδες έως και κάποια χρόνια, κάτι που συνηθίζεται στην υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου και συνήθως ακολουθούν σοβαρές υποτροπές. Αντίθετα, στην ταχεία μονοφασική περίπτωση πορείας της νόσου, υπάρχουν ορισμένα διαδοχικά επεισόδια που χαρακτηρίζονται από μέτρια ανάρρωση.

## 3.6 Διάγνωση

Τα πρώτα διαγνωστικά κριτήρια για τη NMO προτάθηκαν το 1999, αλλά αυτά εξετάστηκαν το 2006 και οι συγγραφείς πρότειναν κριτήρια που καταργούν τον περιορισμό της εμπλοκής του ΚΝΣ πέρα από τα οπτικά νεύρα και τη σπονδυλική στήλη και περιελάμβανε οροθετικότητα αντι-AQP4. Τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια είναι η οξεία μυελίτιδα, η οπτική νευρίτιδα και τουλάχιστον δύο από τα τρία υποστηρικτικά κριτήρια: συνεχής βλάβη MRI του νωτιαίου μυελού που εκτείνεται πάνω από ≥3 σπονδυλικά τμήματα, εγκεφαλική μαγνητική τομογραφία που δεν πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια για MS και αντι-QP4 οροθετική κατάσταση (Wingerchuk, Lennon, Pittock, Lucchinetti, Weinshenker, 2006).

##### Ορισμένες ενδείξεις για έλεγχο είναι η εμφάνιση οξείας μυελίτιδας, οπτική νευρίτιδα και η υποψία ΠΣ που φέρει συμπτωματολογία από το ΚΝΣ. Μείζονα κριτήρια είναι η παρουσία οξείας μυελίτιδας, η ύπαρξη οπτική νευρίτιδα και η εμφάνιση τουλάχιστον δύο εκ των ελασσόνων κριτηρίων που είναι: α) ευρήματα σε MRI τα οποία δεν είναι συμβατά με ΠΣ, β) βλάβες που είναι ορατές μέσω MRI και συνεχόμενες σε νωτιαίο μυελό με επέκταση σε σπονδυλικά τμήματα που είναι >3 και τέλος γ) αντισώματα θετικά έναντι AQP4 τα οποία βρίσκονται σε ποσοστό 70% σε ασθενείς που εμφανίζουν οπτική νευρομυελίτιδα.

## 3.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση

### 3.7.1 Θεραπευτικές αγωγές της οπτικής νευρομυελίτιδας

Η θεραπεία για τις διαταραχές του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας εστιάζεται στη διαχείριση των συμπτωμάτων και στην πρόληψη υποτροπών. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν στεροειδή φάρμακα σε υψηλές δόσεις τα οποία καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς επίσης μπορούν παράλληλα να χρησιμοποιηθούν και φάρμακα για τον πόνο (Wu, Zhong & Geng, 2019). Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί όταν τα συμπτώματα είναι πολύ σοβαρά η πλασμαφαίρεση που είναι η διαδικασία κατά την οποία με την χρήση της συσκευής του διαχωριστή κυττάρων, αφαιρείται από το αίμα το πλάσμα, δηλαδή το ρευστό αιματολογικό συστατικό, οπότε αφαιρούνται τα κυκλοφορούντα αντισώματα (Bruscolini, Saccetti, La Cava et al., 2018).

Οι ειδικοί οι οποίοι εμπλέκονται στη διαδικασία της φροντίδας των ατόμων με οπτική νευρομυελίτιδα είναι οι οφθαλμίατροι, οι νευρολόγοι, οι φυσιοθεραπευτές και οι εργοθεραπευτές.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα τα οποία έχουν εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων ή αλλιώς “FDA” και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενδεδειγμένες θεραπευτικές αγωγές. Είναι γνωστά με την ονομασία «ορφανά φάρμακα» και ο λόγος είναι ότι γίνεται μεν η χρήση αυτών σε περιπτώσεις σπάνιων παθήσεων, ωστόσο εξαιτίας του γεγονότος αυτού, δηλαδή ότι αναφέρονται μόνο σε μικρό πληθυσμό, οι φαρμακοβιομηχανίες διστάζουν να τα αναπτύξουν σε μεγαλύτερο βαθμό για οικονομικούς λόγους. Το αποτέλεσμα είναι οι σπόνσορες και οι φαρμακευτικές εταιρίες να μην μπορούν να παράγουν και να διαθέτουν τέτοιου είδους σκευάσματα μαζικά, οπότε να μην υιοθετούνται και να μην συμπεριλαμβάνονται καν τις περισσότερες φορές σε ερευνητικά προγράμματα. Γενικότερα η πορεία ενός τέτοιου είδους φαρμάκου οικονομικά κοστίζει πολλές χιλιάδες ευρώ και χρονικά από την στιγμή που θα δημιουργηθεί μέχρι την στιγμή που θα διατεθεί στην εμπορία είναι περίπου 10 έτη. Το αρχικό κεφάλαιο που έχει διατεθεί δεν ανακτάται και έτσι για οικονομικούς λόγους πολλές εταιρίες διστάζουν να ασχοληθούν με την δημιουργία τέτοιων φαρμάκων. Επιπρόσθετα, η θεραπευτική του αξία μπορεί συνήθως μόνο μερικώς να καλύψει τις υπάρχουσες ανάγκες, ωστόσο είναι απαραίτητο γιατί μόνο αυτά μπορούν έστω και μερικώς να ανταποκριθούν στις εξειδικευμένες ανάγκες που μπορεί να εμφανιστούν στην δημόσια υγεία.

Συγκεκριμένα ως εγκεκριμένες θεραπείες από την FDA για την εν λόγω πάθηση είναι τα εξής (Wu, Zhong & Geng, 2019):

1. Satralizumab (επωνυμία: Enspryng) - Κατασκευάζεται από την Genentech. Ένδειξη εγκεκριμένη από τον FDA: Το Enspryng ενδείκνυται για τη θεραπεία της διαταραχής του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που είναι θετικοί στο αντίσωμα κατά της ενυαπορίνης- 4 (AQP4).

2. Eculizumab (επωνυμία: Soliris) - Κατασκευάστηκε από την Alexion Pharmaceuticals, Inc. Ένδειξη εγκεκριμένη από την FDA: Ιούνιος 2019, το eculizumab (Soliris) εγκρίθηκε για τη θεραπεία της διαταραχής φάσματος οπτικής νευρομυελίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που είναι θετικοί στο αντίσωμα αντι-ενυαπορίνη- 4 (AQP4).

3. Inebilizumab (επωνυμία: Uplizna) - Κατασκευάζεται από τη Viela Bio. Ένδειξη εγκεκριμένη από τον FDA: Το Uplizna ενδείκνυται για τη θεραπεία της διαταραχής του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD) σε ενήλικες ασθενείς που είναι θετικοί στο αντίσωμα κατά της ενυαπορίνης-4 (AQP4).

Κατά τη θεραπεία της οξείας υποτροπής της οπτικής νευρομυελίτιδας, αντικατοπτρίζεται ότι ακριβώς συμβαίνει και στην περίπτωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, όπου χορηγούνται κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης και δύναται στις σοβαρές υποτροπές ο θεράποντας να προβεί σε απόφαση για πλασμαφαίρεση του ασθενούς. Αρκετές θεραπείες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την πρόληψη των προσβολών της σκλήρυνσης κατά πλάκας ήταν σε ορισμένες περιπτώσεις αναποτελεσματικές ή στην περίπτωση της οπτικής νευρομυελίτιδας επιβλαβείς. Η μελέτη ανοσοθεραπειών που έχει ως στόχο την πρόληψη των νέων υποτροπών στη οπτική νευρομυελίτιδα, χρειάζεται να συμβαδίζει με τα δεδομένα που προκύπτουν ανασκοπικά από την παρατήρηση, καθώς και η θεραπεία επίσης προκύπτει από τα προαναφερθέντα δεδομένα, ωστόσο δύναται να επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό και από το κόστος και τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων, τις προτιμήσεις των ιατρών και των ασθενών, τις ιατρικές συννοσηρότητες και άλλες μεταβλητές.

Εντός των νέων προληπτικών θεραπειών εντάσσονται και ορισμένα ακόμη φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται υπό συνθήκες και έπειτα από πολυετή παρατήρηση και συνήθως είναι το rituximab, το mycophenolate mofetil η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη, η μιτοξαντρόνη, η κυκλοσπορίνη Α κ.ά. Στόχος είναι η μείωση των υποτροπών και η πρόληψη ως προς την αναπηρία στοχεύοντας σε διάφορες οδούς στην παθοφυσιολογία της οπτικής νευρομυελίτιδας (Bruscolini et al., 2018). Τα εν λόγω φάρμακα αναφέρονται πιο εκτεταμένα παρακάτω μιας και ανήκουν στο φάσμα μιας πιο πειραματικής ανασκοπικής προσέγγισης.

### 3.7.2. Έρευνες στο πλαίσιο της θεραπείας

Η θεραπεία της διαταραχής του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD) έχει μέχρι στιγμής βασιστεί σε ανασκοπικές περιπτώσεις μελέτης. Αποτελέσματα από 6 κλινικές δοκιμές έχουν πρόσφατα δημοσιευθεί, συμπεριλαμβανομένων 5 διαφορετικών μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν σε τέσσερα μόρια και 3 ξεχωριστές παθοφυσιολογικές οδούς. Αρκετές θεραπείες που είναι αποτελεσματικές στη σκλήρυνση κατά πλάκας (MS), όπως η ιντερφερόνη βήτα, η φινγκολιμόδη, το alemtuzumab και το natalizumab σχετίζονται με σοβαρή έκβαση, συμπεριλαμβανομένων καταστροφικών παροξύνσεων σε ασθενείς με NMOSD (Azzopardi, Cox, McCarthy, Jones & Coles, 2016).

Η υπάρχουσες και οι ολοένα αναδυόμενες θεραπείες της οπτικής νευρομυελίτιδας ουσιαστικά βασίζονται σε σειρά προϋπαρχόντων περιπτώσεων φυσικά έχοντας πλήρη συναίνεση (Duchow, Paul, Bellmann-Strobl, 2020), και ο στόχος είναι η εφαρμογή στην κλινική πρακτική. Πειραματικές θεραπείες αναθεωρούνται συνεχώς.

Στις περιπτώσεις των εγκύων γυναικών με οπτική νευρομυελίτιδα, λόγω του ότι το AQP4-IgG εκφράζεται στον πλακούντα εμφανίζεται υψηλός κίνδυνος προεκλαμψίας, εκλαμψίας και αποβολής κυρίως εάν δεν υποβάλλονται σε θεραπεία ή είναι ασταθείς (Delgado-Garcia, Chavez, Rivas-Alonso, Corona & Flores-Rivera, 2018) Τέλος, αναφορικά με αυτήν την ομάδα των νοσούντων, υπάρχει υψηλός κίνδυνος υποτροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς επίσης και έπειτα από τον τοκετό (Mao-Draayer, Thiel, Mills, Chitnis, Fabian, Katz et al., 2020; Borisow, Hellwig & Paul, 2018).

Η παραδοσιακή ανοσοκατασταλτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της αζαθειοπρίνης ή της μυκοφαινολάτης μοφετίλης σε συνδυασμό με χαμηλή δόση κορτικοστεροειδή υπήρξε ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία της οπτικής νευρομυελίτιδας και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό (Fragoso, Sousa, Alves-Leon, Dias, Pimentel, Gomes et al, 2019). Η χρήση κορτικοστεροειδών χαμηλής δόσης ως θεραπεία συντήρησης υποστηρίζεται εδώ και αρκετά χρόνια όπως προκύπτει από ανασκοπικά στοιχεία (Watanabe, Misu, Miyazawa, Nakashima, Shiga, Fujihara et al, 2007) , αλλά δεν έχει μελετηθεί σε συστηματικό βαθμό.

Η αζαθειοπρίνη είναι ένα προφάρμακο 6-μερκαπτοπουρίνης, το οποίο αναστέλλει τη σύνθεση πουρίνης και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (Tiede, Fritz, Strand, Poppe, Dvorsky, Strand et al, 2003). Θετικά αποτελέσματα στην οπτική νευρομυελίτιδα αναφέρθηκαν για πρώτη φορά το 1998 σε μια μελέτη που εμφάνιζε προοπτικές και αναφερόταν σε επτά ασθενείς με διάρκεια για περισσότερο από 18 μήνες (Mandler, Ahmed & Dencoff, 1998). Η μέση βαθμολογία στην κλίμακα της κατάστασης της αναπηρίας βελτιώθηκε και συγκεκριμένα από 9,0 έφτασε η βαθμολογία σε 3,0 χωρίς να σημειωθούν υποτροπές.

Στην περίπτωση των εγκύων που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη η οποία μεταφέρεται μέσω του πλακούντα, επειδή το έμβρυο στερείται του ενζύμου που παράγει ενεργούς μεταβολίτες, οι συγκεντρώσεις αυτών είναι χαμηλότερες από αυτές της μητέρας (de Boer, Jarbandhan, Mulder, van Elburg & van Bodegraven, 2006). Μια πρόσφατη μελέτη εμπειρογνωμόνων τόνισε πως η αζαθειοπρίνη μπορεί ωστόσο να είναι σχετικά ασφαλής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Klawiter, Bove, Elsone, Alvarez, Borisow, Cortez et al, 2017). Από την άλλη, δύο άλλες μεγάλες ανασκοπικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό καθώς επίσης και χαμηλού βάρους γέννησης του βρέφους, όπως και εμφάνιση καρδιακών ελαττωμένων διαφραγμάτων (Cleary & Kallen, 2009).

Από την άλλη πλευρά, μια άλλη μελέτη δεν επιβεβαίωσε τα προαναφερθέντα, αλλά τόνισε πως μπορεί να συμβεί καταστολή του μυελού των οστών στο βρέφος (Jharap, de Boer, Stokkers, Hommes, Oldenburg, Dijkstra et al, 2014), οπότε είναι απαραίτητες οι τακτικές εργαστηριακές εξετάσεις και ο έλεγχος υπερήχων έτσι ώστε να γίνεται ορθά η αξιολόγηση της ανάπτυξης του εμβρύου και της ανάπτυξης οργάνων του στην περίπτωση που υπάρξει ανάγκη για μείωση της δόσης.

Για την περίοδο θηλασμού αναφέρεται πως το ενεργό φάρμακο απουσιάζει σε μεγάλο βαθμό στο μητρικό γάλα και η μέγιστη έκθεση του φαρμάκου στο βρέφος είναι <1% της μητρικής δόσης. Επίσης φαίνεται πως απουσιάζει σε μεγάλο βαθμό και στο αίμα του βρέφους (Christensen, Dahlerup, Nielsen, Fallingborg, Schmiegelow, 2008). Το αποτέλεσμα είναι να καθίσταται δυνατός ο θηλασμός. Ωστόσο, μέσα από άλλη μελέτη έχει αναφερθεί να εμφανίζεται ασυμπτωματική ουδετεροπενία. Πιο συγκεκριμένα, το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας συνιστά τη θεραπευτική αγωγή με συνέχιση της αζαθειοπρίνης καθ’όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ωστόσο τη συνιστά υπό όρους όταν η μητέρα βρίσκεται στη διάρκεια της περιόδου θηλασμού (Pellkofer, Krumbholz, Berthele, Hemmer, Gerdes, Havla et al., 2011).

Πρόσφατα, η αζαθειοπρίνη αποδείχτηκε κατώτερη του rituximab και tocilizumab σε περιπτώσεις υποτροπών και ως προς την εξέλιξη της αναπηρίας σε μελέτες (Tahara, Oeda, Okada, Kiriyama, Ochi, Maruyama et al 2020), υποστηρίζοντας με αυτόν τον τρόπο ορισμένες προηγούμενες μελέτες περιπτώσεων καθώς επίσης και μια ανοιχτή κλινική δοκιμή που δείχνει ότι η αζαθειοπρίνη μπορεί όντως να είναι κατώτερη από το mycophenolate mofetil και τη rituximab (Jeong, Park, Kim, Hyun, Joo & Kim (2016); Nikoo, Badihian, Shaygannejad, Asgari & Ashtari,2017).

Η μέση τιμή υποτροπής σε 36 ασθενείς που προέρχονταν από το Σάο Πάολο, εμφάνισε μείωση από 5,0 σε 1,0 και αυτό έπειτα από τη θεραπεία (Bichuetti, Lobato Oliveira, Oliveira, de Amorin & Gabbai, 2010). Από τους 99 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην κλινική Mayo έως το 2009, οι 38 διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών ή λόγω της εξέλιξης της δραστηριότητας της νόσου. Οι υπόλοιποι 61 ασθενείς, εμφάνισαν στο ετήσιο ποσοστό υποτροπής μείωση της τάξεως του 1,5 σε 0,2 ενώ οι 26 δεν εμφάνισαν υποτροπές. Το ποσοστό αποτυχίας της αζαθειοπρίνης αναφέρθηκε αργότερα ότι ήταν υψηλότερο από ό, τι είχε το mycophenolate mofetil και το rituximab. Στο σύνολο των 100 ασθενών από τη Βραζιλία οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για επτά χρόνια, οι 69 δεν εμφάνισαν ανάπτυξη στο βαθμό αναπηρίας, ωστόσο οι 11 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ορισμένων παρενεργειών (Bichuetti, Perin, Souza& Oliveira, 2019). Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα στην περίπτωση 28 Ιρανών ασθενών (Sahraian, Moinfar, Khorramnia & Ebrahim, 2010), όπου εκ των 103 θετικών σε AQP4-IgG ασθενών από το Ηνωμένο Βασίλειο, οι 63 παρέμειναν χωρίς υποτροπές για κατά μέσο όρο παρακολούθησης 18 μηνών. Η αζαθειοπρίνη παρ' όλα αυτά διακόπηκε στους 47 ασθενείς κατά βάση εξαιτίας ορισμένων παρενεργειών (Elsone, Kitley, Luppe, Lythgoe, Mutch, Jacob et al 2014).

Όσον αφορά την προαναφερθείσα μυκοφαινολάτη μοφετίλη, αυτή αναφέρεται σε έναν αναστρέψιμο αναστολέα της αφυδρογονάσης μονοφωσφορικής ινοσίνης, η οποία εμπλέκεται στη σύνθεση νουκλεοτιδίων γουανοσίνης που απαιτείται για τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Υπάρχει αναφορά για το έτος 2006, όπου ένα κορίτσι με οπτική νευρομυελίτιδα αντιμετωπίστηκε με μυκοφαινολάτη επιτυχώς για δύο χρόνια (Falcini, Trapani, Ricci, Resti, Simonini & de Martino, 2006).

Σε μία άλλη έρευνα που επιτελέστηκε στην κλινική Mayo, 24 ασθενείς εντός διαμέσου διαστήματος 28 μηνών, εμφάνισαν μείωση στη διάμεση ARR από 1,3 σε 0,09 καθώς επίσης, η αναπηρία σταθεροποιήθηκε πλειοψηφικά και μειώθηκε σε 22 ασθενείς. Ανάμεσα στους 28 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία στο νοσοκομείο Johns Hopkins και στην κλινική Mayo, το ποσοστό ανεπάρκειας (36%) ήταν παρόμοιο με αυτό που προέκυψε από τη χρήση της ριτουξιμάμπης και σε κάθε περίπτωση ήταν καλύτερο από ότι ήταν στην περίπτωση της αζαθειοπρίνης (Mealy, Wingerchuk, Palace, Greenberg & Levy, 2014). Σε μελέτη επιβεβαιώθηκαν τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, όπου 36 από τους 62 Κινέζους ασθενείς δεν εμφάνισαν υποτροπές για διάμεσο χρόνο 1,5 έτη (Chen, Zhang, Shi, Feng, Yao, Xie et al 2016). Μέσα από την ερευνητική ανασκόπηση φαίνεται πως η αποτελεσματικότητα της μυκοφαινολάτης μοφετίλ είναι συγκρίσιμη με τη ριτουξιμάμπη και μάλιστα η μυκοφαινολάτη μοφετίλ φάνηκε να είναι πιο ανεκτή κατά την μετά-ανάλυση (Huang, Wang, Zhang, Zhou, Zhang & Quan, 2019).

Η μεθοτρεξάτη είναι ένα παράγωγο φολικού που αναστέλλει τη σύνθεση νουκλεοτιδίων. Σε μια μελέτη 14 οροθετικών ασθενών AQP4-IgG που ακολούθησαν την θεραπεία αυτού του είδους για διάμεσο χρόνο 21,5 μήνες, η διάμεση ARR μειώθηκε από 1,4 σε 0,2 και το 43% των ασθενών δεν εμφάνισε υποτροπές (Kitley, Elsone, George, Waters, Woodhall, Vincent et al, 2014). Η αναπηρία σταθεροποιήθηκε και εμφανίστηκε βελτίωση στο 79% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία εξαιτίας ανεπιθύμητων παρενεργειών και δυσμενών επιπτώσεων. Τέλος, σε 9 ασθενείς, το μέσο ARR μειώθηκε από 3,1 σε 1,1 έπειτα από τη θεραπεία (RamanathanS, Malhotra & Scott, 2014).

Η μιτοξαντρόνη φαίνεται πως επεμβαίνει στο DNA προκαλώντας διασταυρούμενους συνδέσμους καθώς και σπασίματα κλώνων. Σε μελέτη του 2006, αναφέρθηκε πως 5 ασθενείς οι οποίοι παρακολούθησαν επί δύο έτη θεραπευτική αγωγή με βάση τη μιτοξαντρόνη, εμφάνισαν δύο υποτροπές (Weinstock-Guttman, Ramanathan, Lincoff, Napoli, Sharma, Feichter et al., 2006). Σε 20 ασθενείς οι οποίοι ακολούθησαν την αγωγή με μέσο όρο τους 41 μήνες και έλαβαν αθροιστική δόση 120 mg / m2 φάνηκε πως ο ρυθμός υποτροπής μειώθηκε κατά 75% όπως επίσης και η αναπηρία σταθεροποιήθηκε ή βελτιώθηκε σε όλους τους ασθενείς (Kim, Kim, Park, Sohn, Li, Kim, 2011).

Η κυκλοσπορίνη Α είναι ένα φυσικό ανοσοκατασταλτικό το οποίο απομονώνεται από τον μύκητα Beauveria nivea. Σε εννέα ασθενείς θετικούς σε AQP4-IgG με οπτική νευρομυελίτιδα που έλαβαν θεραπεία έως και 51 μήνες, η ARR μειώθηκε από 2,7 σε 0,4 (Kageyama, Komori, Miyamoto, Ozaki, Suenaga, Takahashi et al, 2013).

Το κυκλοφωσφαμίδιο είναι ένας αλκυλιωτικός παράγοντας ο οποίος διασυνδέει βάσεις γουανίνης στο DNA. Σε έρευνα με 4 θετικούς ασθενείς σε AQP4-IgG, το EDSS φάνηκε πως βελτιώθηκε από 8,0 σε 5,74 μετά το πέρας της θεραπείας (Yaguchi, Sakushima, Takahashi et al., 2013). Σε μια άλλη έρευνα, ομάδα 41 ασθενών που έλαβαν θεραπεία για διάμεσο χρονικό διάστημα 13,6 μηνών, η διάμεση ARR μειώθηκε από 0,7 σε 0,0 (Xu, Wang, Ren, Qiao, et al., 2016). Παρ’ όλα αυτά φαίνεται πως υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές και αυτό επειδή 6 από τους 7 ασθενείς στο Ομοσπονδιακό Πανεπιστήμιο του Σάο Πάολο, οι οποίοι έλαβαν δόσεις κυκλοφωσφαμίδης, συνέχισαν να έχουν υποτροπές και εξαιτίας αυτών ο ένας ασθενείς κατέληξε (Bichuetti, Oliveira, Boulos & Gabbai, 2012).

Γενικότερα η μεθοτρεξάτη, η μυκοφαινολάτη μοφετίλη, η μιτοξαντρόνη και η κυκλοφωσφαμίδη όπως προκύπτει είναι τερατογόνα (Coscia, Armenti, King, Sifontis, Constantinescu &, Moritz, 2015). Για αυτόν τον λόγο, χρειάζεται να αποφεύγονται όσο είναι δυνατόν σε γυναίκες με νευρομυελίτιδα που πρόκειται στο άμεσο ή το εγγύς μέλλον να τεκνοποιήσουν.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΝΟΣΩΝ

## 4.1 Συγκριτικές μελέτες

Οι προαναφερόμενες νόσοι διαφοροποιούνται σε διάφορα σημεία και χαρακτηριστικά. Παρακάτω ακολουθεί πίνακας όπου παρουσιάζονται τα διακριτικά χαρακτηριστικά της Πολλαπλής Σκλήρυνση (MS) συγκρινόμενα με αυτά της Διαταραχής του φάσματος οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD).

Πίνακας 1: Διαφοροποίηση χαρακτηριστικών της MS και της NMOSD

|  |  | **MS[[1]](#footnote-1)** | **NMOSD[[2]](#footnote-2)** | **Αναφορές** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά** | | | | |
| Επικράτηση, ανά 100,0005 ανθρώπους | Δανία | 154.5 εθνικώς | 4.4 στη νότια Δανία | Asgari et al., 2011 |
|  | ΗΠΑ | 177 στη Μινεσότα | 3.9 στη Μινεσότα | Mayr et al., 2003 |
|  | Martinique, Γαλλία |  | 10 στην Martinique | Flanagan et al., 2016 |
|  | Ηνωμένο Βασίλειο | 203.4 εθνικώς | 1.96 στη νοτιοανατολική Ουαλία | Cossburn et al., 2012 |
|  | Ιαπωνία | 10 εθνικώς | 3.65 εθνικώς | Ochi and Fujihara, 2016q Miyamoto, 2015 |
| Αναλογία φύλου |  | Μέτρια γυναικεία επικράτηση | Υψηλή γυναικεία επικράτηση (9:1–3:1). | Kim et al., 2012 |
| Ηλικία έναρξης/ εμφάνισης πρώτων συμπτωμάτων |  | Μέσος όρος τα 29 έτη, όχι συχνότητα σε παιδιά και> 50 ετών | Μέσος όρος 40-45 ετών, με ευρεία κατανομή από μικρά παιδιά έως και ηλικιωμένους | Kitley et al., 2012 |
| **Συμπτώματα και ενδείξεις** | | | | |
| Οπτική νευρίτιδα | Έλλειμμα στο οπτικό πεδίο | Ασυνήθης | Σχετικά συχνά (έως 25%) | Nakajima et al., 210 |
|  | Σοβαρή απώλεια όρασης (και στα δύο μάτια ⩽0.1) στο χρόνιο στάδιο | Ασυνήθης (4.2% σε 11 χρόνια μετά από την έναρξη της νόσου) | Συχνές (50% στα 10 χρόνια από την έναρξη της νόσου) | Merle et al., 2007 |
| Μυελίτιδα | Σοβαρή μυελίτιδα που προκαλεί πλήρη παραπληγία | Σπάνια | Σχετικά συχνά (30-70% στην πρώτη επίθεση) | Wingerchuk, 2004 |
|  | Οδυνηρός σπασμός που σχετίζεται με μυελίτιδα | Σπάνια | Σχετικά συχνά (έως 25%) | Kim et al., 2012 |
| Εγκέφαλος | Ανυπόφορος λόξυγγας και ναυτία (σχετίζεται με βλάβες μετά από οίδημα της περιοχής) | Σπάνια | Σχετικά συχνά (12–17%) | Apiwattanakul et al., 2010 |
| **MRI ευρήματα** | | | | |
| Νωτιαίος μυελός | Διαμήκους εκτεταμένη σπονδυλική βλάβη που εκτείνεται σε τρία ή περισσότερα σπονδυλικά τμήματα | Ενήλικες: Σπάνια (<5%) Ανήλικα παιδιά: σχετικά ασυνήθιστη (14%) | Ενήλικες: πολύ συχνά (έως 94%) Ανήλικα παιδιά: πολύ συχνά (έως 100%) | Banwell et al., 2008 |
|  | Θέση των σπονδυλικών βλαβών στην αξονική εικόνα | Ασύμμετρη και περιφερειακή, συχνά οπίσθια εμπλοκή | Κεντρική εμπλοκή της φαιάς ουσίας | Kim et al., 2015 |
|  | Φωτεινές βλάβες, που ορίζονται ως πολύ υπερτασικές βλάβες στο αξονικό T2WI | Σπανίως (3%) | Συχνά (54%) | Yonezu et al., 2014 |
| Εγκέφαλος | Πολλαπλή βελτιωμένη ενίσχυση με θολά όρια σε παρακείμενες περιοχές | Ασυνήθης (8%) | Συχνά (90%) | Ito et al., 2009 |
|  | Μοτίβο αλλοιώσεων του μεσολόβιου | Μικρό, απομονωμένο και μη οιδηματώδες | Μπορεί να είναι μεγάλο και οιδηματώδες | Nakamura et al., 2009 |
|  | Βλάβες κάθετες προς μια πλευρική κοιλία (δάχτυλα Dawson) | Συχνά | Σπανίως | Matthews et al., 2013 |
|  | Βλάβες που γειτνιάζουν με την πλευρική κοιλία και τον κατώτερο κροταφικό λοβό | Συχνά | Σπανίως | Matthews et al., 2013 |
|  | Μεγάλες και συρρέουσες βλάβες λευκής ύλης, μερικές φορές μοιάζουν με μοτίβο PRES[[3]](#footnote-3) | Πολύ σπάνια | Κάποιες φορές | Kim et al., 2012 |
| Οπτικό νεύρο | Οπτική χιασμική εμπλοκή | Σπανίως | Σχετικά κοινό  (25–75%) | Lim et al., 2014 |
| **Πρότυπο ατροφίας του ΚΝΣ** | | | | |
|  |  | Πιο σοβαρή ατροφία του εγκεφάλου | Πιο σοβαρή ατροφία του νωτιαίου μυελού | Liu et al., 2015 |
| **Πρόγνωση** | | | | |
|  | Δευτεροβάθμια προοδευτική πορεία | Συχνά | Προτείνεται να είναι ασυνήθιστη (2% από τα δεδομένα που βασιζονται στα κριτήρια του NMO[[4]](#footnote-4) – 2006) | Wingerchuk et al., 2007 |
|  | Ποσοστό εξέλιξης αναπηρίας | Σχετικά αργή (διάμεση διάρκεια 23,1 ετών από την έναρξη έως το EDSS 6[[5]](#footnote-5)) | Μπορεί να είναι γρήγορη (διάμεσος 12 ετών έως το EDSS 6) | Cree et al., 2016 |
|  | Θνησιμότητα | Χαμηλό (το προσδόκιμο ζωής μειώνεται κατά 7-14 χρόνια σε σύγκριση με τον γενικό, υγιή πληθυσμό) | Μπορεί να είναι υψηλή (η πενταετής επιβίωση μπορεί να είναι τόσο χαμηλή όσο το 68%, όπως προσδιορίστηκε σε προηγούμενη μελέτη) | Scalfari et al., 2013 |

### 4.1.1 Διαφορές και ομοιότητες σε παθολογικά χαρακτηριστικά

Τα χαρακτηριστικά των MS αλλοιώσεων έχουν καθοριστεί καλά και παρόλο που είναι ετερογενή, μπορούν να ταξινομηθούν σε 4 τύπους (Lucchinetti et al. 2001): Οι αλλοιώσεις του προτύπου I και II χαρακτηρίζονται από ενεργή απομυελίνωση, που σχετίζεται με φλεγμονή που κυριαρχείται από κύτταρα Τ και μακροφάγα. Η απομυελίνωση είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό των αλλοιώσεων της MS. Από την άλλη πλευρά, οι βλάβες της NMOSD εμφανίζονται κλασικά με εναπόθεση συμπληρώματος, διήθηση κοκκιοκυττάρων και νέκρωση αστροκυττάρων, που οδηγούν σε παγκόσμια καταστροφή ιστών (Fujihara, 2011). Ωστόσο, οι Misu et al. (2013) περιέγραψαν ότι οι βλάβες της NMOSD είναι εξαιρετικά ετερογενείς και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε 6 διαφορετικούς τύπους σύμφωνα με παθολογικές αναλύσεις. Οι βλάβες τύπου 1, 2 και 3 αντικατοπτρίζουν τις τυπικές βλάβες NMOSD που περιγράφηκαν προηγουμένως. Αυτές οι βλάβες ακολουθούνται από απομυελίνωση, που οδηγεί σε παγκόσμια καταστροφή ιστών, συνοδευόμενη από εκφυλισμό Wallerian. Οι βλάβες τύπου 4 και 5 χαρακτηρίζονται από κλασματοδενδρώδωση αστροκυττάρων, ελλείψει ενεργοποίησης συμπληρώματος. Είναι ενδιαφέρον ότι οι βλάβες τύπου 6 χαρακτηρίζονται από πρωτογενή απομυελίνωση σε συνδυασμό με απόπτωση ολιγοδενδροκυττάρων και αστροκυτταρική κλασματοδένδρωση, η οποία είναι παρόμοια με βλάβη μοτίβου III σε ασθενείς με MS. Επιπλέον, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι οι βλάβες τύπου 6 παρατηρήθηκαν σε 4 από 7 ασθενείς με NMOSD, υποδηλώνοντας ότι οι βλάβες τύπου 6 είναι συχνές σε ασθενείς με NMOSD (Yokote & Muzuasawa, 2016).

### 4.1.2 Διαφορές και ομοιότητες σε ακτινολογικά χαρακτηριστικά

Μελέτες μαγνητικού συντονισμού (MRI) αποκάλυψαν επίσης εμφανείς ομοιότητες μεταξύ MS και NMOSD. Παρόλο που οι επιμήκεις εκτεταμένες εγκάρσιες μυελίτιδες βλάβες θεωρούνται χαρακτηριστικά γνωρίσματα του NMOSD (Fujihara, 2011), η μυελίτιδα βρέθηκε στο 14% των αρχικών περιστατικών μυελίτιδας μεταξύ 25 ασθενών με NMOSD θετικά για αντισώματα αντι-AQP4 και το 40% αυτών των ασθενών με σύντομη μυελίτιδα κατά την πρώτη εκδήλωση (Flanagan et al., 2015). Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι τα επεισόδια μικρής μυελίτιδας μπορεί να μην είναι ασυνήθιστα μεταξύ των ασθενών με NMOSD με αντισώματα αντι-AQP4 και ότι το NMOSD δεν μπορεί να διακριθεί από τη σκλήρυνση κατά πλάκας μόνο με βάση ένα εύρημα MRI ενός νωτιαίου μυελού.

Πρόσφατα, αναφέρθηκε από τους Yokote et al. (2015), ότι η ενίσχυση του νωτιαίου μυελού (RE) ήταν συχνή όχι μόνο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, αλλά και σε ασθενείς με NMOSD στην ενεργή φάση, με συχνότητα 31,2%. Αυτές οι ομοιότητες δημιούργησαν κάποια αμφιβολία σχετικά με το εάν οι βλάβες του νωτιαίου μυελού με RE στην NMOSD ήταν εντελώς διαφορετικές από αυτές στην MS.

Είναι ενδιαφέρον ότι βρέθηκε επίσης ότι το αρσενικό φύλλο συσχετίστηκε σημαντικά με το νωτιαίο μυελό RE (Yokote et al., 2015). Η NMOSD επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες (Fujihara, 2011). Αυτή η κυριαρχία μπορεί να υποστηρίξει την ιδέα ότι οι βλάβες του νωτιαίου μυελού με RE θα μπορούσαν να διαφέρουν από τις «τυπικές» βλάβες NMOSD που ταξινομούνται ως τύποι 1, 2 και 3.

### 4.1.3 Διαφορές και ομοιότητες στα ανοσολογικά χαρακτηριστικά

Μια άλλη ομοιότητα μεταξύ της MS και της NMOSD είναι το προφίλ κυτοκίνης. Παρόλο που η σκλήρυνση κατά πλάκας έχει θεωρηθεί κλασικά ως ασθένεια που σχετίζεται με τον Τ βοηθητικό (Th) 1, πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ότι η ιντερλευκίνη (IL) -17 παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (ΕΑΕ) σε μοντέλα ποντικών με MS. Στους ανθρώπους, η συχνότητα των κυττάρων Th17 στο CSF των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των ασθενών με μη φλεγμονώδη νευρολογική νόσο (Brucklacher-Waldert et al., 2009). Επιπλέον, ο αριθμός των Th17 κυττάρων στο CSF αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της σκλήρυνσης κατά πλάκας, αλλά αυτός των κυττάρων Th1 δεν το κάνει (Brucklacher-Waldert et al., 2009). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν έντονα ότι η IL-17 παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της ΣΚΠ. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη, ο απόλυτος αριθμός κυττάρων Th1 τόσο στο αίμα όσο και στο CSF ήταν περίπου 10 φορές υψηλότερος από τον αριθμό των κυττάρων Th17, υποδεικνύοντας περαιτέρω ότι τα κύτταρα Th1 είναι οι βασικοί παράγοντες της MS. Σε ασθενείς με NMOSD, οι κυτοκίνες που σχετίζονται με Th17 και Th2 αυξάνονται τόσο στο CSF όσο και στον ορό, σε σύγκριση με ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα κύτταρα Th17 εμπλέκονται κυρίως (Uzawa, Masahiro & Kuwabara, 2014). Με βάση αυτά τα δεδομένα, είναι πιθανό ότι η «τυπικό» MS είναι ανοσολογικά διαφορετική από την NMOSD.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Συγκρίνοντας τα δεδομένα που της εγχώριας και διεθνούς αρθρογραφίας παρουσιάζεται ένα μεγάλο κενό στην επαρκή έρευνα σχετικά με τον οικονομικό αντίκτυπο της σκλήρυνσης κατά πλάκας στην Ελλάδα (Vozikis & Sotiropoulou, 2013). Αυτό το κενό φέρει ως αποτέλεσμα την απουσία επαρκούς υποστήριξης για τους ασθενείς που βιώνουν την νόσο αλλά και για τις οικογένειές τους. Τα οφέλη που παρέχονται από τον κρατικό μηχανισμό είναι περιορισμένα και ως εκ τούτου δεν μπορούν να καλύψουν τα σημαντικά ποσά που χρειάζεται να ξοδεύουν οι οικογένειες των ασθενών για αυτήν τη συγκεκριμένη ασθένεια, καθώς είναι υψηλό το κόστος ως μια χρόνια ασθένεια. Οι ασθενείς εξαρτώνται κυρίως από την οικογένειά τους για τις καθημερινές τους ανάγκες και επίσης για την οικονομική τους υποστήριξη. Η έρευνα που εκπόνησαν οι Vozikis και Sotiropoulou (2013) επιβεβαιώνει το παραπάνω συμπέρασμα.

Οι παραπάνω ερευνητές οδηγήθηκαν στα ευρήματά τους και τα σύγκριναν με προηγούμενα αποτελέσματα της μελέτης της Ελληνικής Εταιρείας για ΣΚΠ (Orologas, Thomaidis, Baloyianni, Kaplatsanidis, Daglis, Tsantaki, 2013). Η μελέτη τους έδειξε ότι το 75% - 100% των δαπανών καλύπτεται από συστήματα κοινωνικής ασφάλισης, αλλά τα ποσά που παρέχονται δεν επαρκούν για την πληρωμή ειδικών θεραπειών που απαιτούνται στο πλαίσιο αντιμετώπισης της νόσου.

Για να υπολογιστούν τα ερευνητικά ευρήματα των παραπάνω ερευνών που σχετίζονται με την οικονομική επιβάρυνση των κρατών μελών, η κλίμακα EDSS χρησιμοποιήθηκε. Συγκεκριμένα, η έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο είχε μέσο ποσοστό EDSS 5,1, στη Γερμανία 4,4 , ενώ στην Ελλάδα, το ποσοστό είναι 3, το οποίο καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι Έλληνες ερευνητές καταγράφουν τους ασθενείς να είναι πλήρως περιπατητικοί και να παρουσιάζουν μέτρια λειτουργική αναπηρία (Vozikis & Sotiropoulou, 2013).

Ωστόσο, οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και οι οικογένειές τους πρέπει να προσαρμόσουν έναν νέο τρόπο ζωής, καθώς η καθημερινή ρουτίνα τους αλλάζει. Τα άμεσα και έμμεσα έξοδά τους λόγω της νόσου είναι αρκετά αυξημένα, επομένως δεν είναι πάντα σε θέση να καλύψουν τις ανάγκες τους. Αυτό το παγκόσμιο πρόβλημα, αν και ο αντίκτυπός του ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων χωρών, αποκαλύπτεται και από την έρευνα των Vozikis και Sotiropoulou (2013). στην Ελλάδα.

Σύμφωνα με τα ευρήματα, λοιπόν, αυτής της έρευνας παρατηρείται σημαντική μείωση του εισοδήματος του πληθυσμού του που αντιμετωπίζει τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης, ειδικά κατά τα δύο πρώτα χρόνια της έναρξης της ασθένειας. Συγκεκριμένα, το μέσο εισόδημά τους πριν από την ασθένεια ήταν 14.714 ευρώ ενώ ένα χρόνο αργότερα, μειώθηκε σε 13.555 ευρώ, πέντε χρόνια αργότερα ήταν 12.824 ευρώ, γεγονός που επισημαίνει μείωση περίπου 2.000 ευρώ. Επιπλέον, σύμφωνα με τα συμπεράσματα της έρευνας οι μέσες πληρωμές των ασθενών και των οικογενειών τους στην Ελλάδα που δεν καλύπτονται από το κράτος ανέρχονται σε 8.334 ευρώ ετησίως.

Στα έξοδα που δεν καλύπτονται από την δημόσια ασφάλιση που υπολογίστηκαν παραπάνω, οι ερευνητές πρόσθεσαν τη μείωση του εισοδήματος των ασθενών, λόγω της ασθένειάς τους, με αποτέλεσμα η μέση οικονομική επιβάρυνση ετησίως να αυξάνεται σε 10.334 ευρώ. Αυτό το ποσό μπορεί να θεωρηθεί πολύ υψηλότερο στην περίπτωση που οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση δεν μπορούν να εργαστούν πλέον (κάτι αρκετά κοινό να συμβαίνει) ή εάν ένα μέλος της οικογένειας σταματήσει να εργάζεται για να μείνει στο σπίτι και να τους φροντίσει (Kapina, 2009).

Αν και το σύστημα υγείας στην Ελλάδα πρέπει να είναι ανοιχτό και προσβάσιμο σε όλους, οι υπηρεσίες του συγκεντρώνονται κυρίως σε μεγάλες πόλεις. Αυτό το γεγονός οδηγεί στο αποτέλεσμα ότι οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που ζουν σε αγροτικές περιοχές πρέπει πάντα να μετακινούνται ή να ταξιδεύουν σε αστικές περιοχές όπου μπορούν να έχουν πρόσβαση στις κατάλληλες υπηρεσίες υγείας. Τα παραπάνω προκαλούν επίσης αυξημένα έξοδα τα οποία δεν καλύπτονται πάντοτε και πλήρως από τον οργανισμό κοινωνικής ασφάλισης, αν και αξίζει να σημειωθεί ότι μεγάλο μέρος των συνολικών εξόδων για τους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας καλύπτεται.

Αντίστοιχη μελέτη καταγραφής του κόστους της πολλαπλής σκλήρυνσης για τον ασθενή έχει πραγματοποιηθεί στην Αυστρία. Ένα σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης είναι η συντριπτική παρουσία κόπωσης σε όλους σχεδόν τους ασθενείς και η σημασία των γνωστικών δυσκολιών, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου. Ομοίως, προβλήματα με το άγχος και την κατάθλιψη υπάρχουν στο ίδιο επίπεδο (σε περίπου 50% των ασθενών) καθ’ όλη την διάρκεια της νόσου. Παρόλο που τα δεδομένα δεν επιτρέπουν τη διερεύνηση αιτιωδών επιπτώσεων, σημειώνεται ότι και στις 16 χώρες της μελέτης ένας σημαντικός αριθμός ασθενών δεν είναι σε θέση να εργαστούν λόγω της σκλήρυνσης κατά πλάκας ήδη πολύ νωρίς στην ασθένεια και βασικά χωρίς σωματική αναπηρία. Στην Αυστρία, το 11,5% των ασθενών στην ήπια ομάδα (EDSS, 0–3) λαμβάνουν σύνταξη αναπηρίας. Έτσι, τα αποτελέσματα της μελέτης μας επιβεβαιώνουν προηγούμενα ευρήματα σε μια μελέτη με γερμανούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που «αόρατα συμπτώματα όπως κόπωση, γνωστικές δυσκολίες και διαταραχές της διάθεσης μπορεί να έχουν τεράστιο αντίκτυπο στην ικανότητα εργασίας (Sterz, Ellenberger, Friede et al, 2016). Αυτά τα αποτελέσματα έχουν σημαντικές συνέπειες, τόσο για τη διαχείριση ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, για παράδειγμα, επικεντρώνονται στη συμπτωματική θεραπεία ή ακόμη και στην πρόληψη αυτών των συμπτωμάτων, και νομικά όργανα, όπως τα ταμεία ασθενείας και η πολιτική υγείας, για την αναγνώριση του κοινωνικοοικονομικού αντίκτυπου αυτών των εξουθενωτικών συμπτωμάτων στις ικανότητες εργασίας και την πρόωρη συνταξιοδότηση. Συμπερασματικά, αυτά τα δεδομένα χαρακτηρίζουν διάφορες πτυχές του βάρους της νόσου για τους ασθενείς και την κοινωνία και καταγράφουν τα πρότυπα χρήσης των πόρων που θα μπορούσαν να ενημερώσουν τις μελλοντικές συστάσεις πολιτικής. Επιπλέον, αυτά τα δεδομένα παρέχουν είσοδο σε αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας για αποφάσεις αποζημίωσης.

Στην περίπτωση της Ολλανδίας, μόνο το 31% των ασθενών σε ηλικία εργασίας απασχολούνταν πραγματικά, κανένας από αυτούς δεν εργάστηκε με πλήρη απασχόληση και 15 από τους 96 συμμετέχοντες συμμετείχαν σε μακροχρόνια άδεια ασθενείας (Uitdehaag, Kobel, Berg, Capsa & Dalén, 2017). Στο Βέλγιο, το 44% των ασθενών εργάστηκε, το ένα τέταρτο από αυτούς πλήρους απασχόλησης, ενώ στη Γερμανία τα ποσοστά ήταν 51% και 35%. Η χαμηλή συμμετοχή του εργατικού δυναμικού στις Κάτω Χώρες μπορεί να επηρεαστεί από το σχετικά γενναιόδωρο σύστημα παροχών αναπηρίας και τη συχνότητα της μερικής απασχόλησης, όχι μόνο από την ίδια την ασθένεια. Η συνέπεια αυτών των δύο παραγόντων, το χαμηλό κόστος υγειονομικής περίθαλψης και το χαμηλό ποσοστό συμμετοχής στην εργασία, είναι ότι οι απώλειες παραγωγής αντιπροσωπεύουν πολύ μεγαλύτερο ποσοστό κόστους σε ήπιες και μέτριες ασθένειες από ό, τι στις άλλες ευρωπαϊκές χώρες.

Αντίστοιχα, στην περίπτωση της Γαλλίας σε μελέτη του 2005, το ετήσιο άμεσο κόστος ανά ασθενή (προσαρμοσμένο στις τιμές του 2015 χρησιμοποιώντας τον δείκτη τιμών καταναλωτή) ήταν 20.800 ευρώ, σε σύγκριση με 21.800 ευρώ σε νεώτερη μελέτη (Lebrun-Frenay, Kobelt, Berg, Capsa & Gannedahl, 2017). Έτσι, παρόλο που το 2015 οι συμμετέχοντες ήταν ελαφρώς νεότεροι (47 έτη σε σύγκριση με 49 έτη μέσος όρος ηλικίας) και είχαν χαμηλότερο μέσο EDSS (3,6 σε σύγκριση με 4,4), το συνολικό άμεσο κόστος έχει αυξηθεί. Το κόστος των θεραπειών αντιμετώπισης της νόσου της πολλαπλής σκλήρυνσης αντιπροσώπευε το 50%, το οποίο, ωστόσο, αντισταθμίστηκε σχεδόν πλήρως από σημαντικές μειώσεις στη νοσηλεία και την συμβουλευτική. Τα δεδομένα σύμφωνα με τους ερευνητές δεν επιτρέπουν λεπτομερή ανάλυση των λόγων αυτών των αλλαγών, αλλά εν μέρει μπορεί να οφείλονται στη χαμηλότερη βαθμολογία EDSS και σε χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με υποτροπή (15% σε σύγκριση με το 25%), εν μέρει συνέπεια της η γενική τάση για περισσότερη θεραπεία ασθενών εκτός νοσοκομείου.

Συμπερασματικά, η μελέτη της Γαλλίας επιβεβαιώνει ότι το μεγαλύτερο μέρος του κόστους οφείλεται σε θεραπείες σε πρώιμες ασθένειες με ήπια αναπηρία και απώλεια κινητικότητας και οικογενειακή βοήθεια σε μεταγενέστερα στάδια με υψηλότερες βαθμολογίες EDSS. Ωστόσο, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι συμπτώματα όπως κόπωση και γνωστικοί περιορισμοί δεν καταγράφονται από το EDSS και μπορεί να είναι η αιτία για τους ασθενείς που πρέπει να εγκαταλείψουν το εργατικό δυναμικό νωρίς παρά τα πολύ χαμηλά επίπεδα EDSS. Η σκλήρυνση κατά πλάκας έχει δει μια εντυπωσιακή θεραπευτική πρόοδο, αλλά παραμένει μια πιο αόρατη αναπηρία που δεν αντιμετωπίζεται και επηρεάζει έντονα τις δραστηριότητες των ασθενών και την ποιότητα ζωής τους.

Αντίστοιχη έρευνα που εκπονήθηκε με πληθυσμό ασθενείς στη Σουηδία (Brundin, Kobelt, Berg, Capsa, & Eriksson, 2017), οδήγησε στις παρακάτω παρατηρήσεις: Η προσωπική βοήθεια χρησιμοποιείται από το 13% των ασθενών του δείγματος, κατά μέσο όρο περίπου 400 ώρες το μήνα. Το 2005, ένα παρόμοιο ποσοστό ασθενών χρησιμοποίησε την υπηρεσία, αλλά κατά μέσο όρο 300 ώρες το μήνα, παρά τον υψηλότερο μέσο EDSS.3 Αυτή η αύξηση μπορεί να εξηγηθεί από μια γενική εξέλιξη της υπηρεσίας. Η διαθεσιμότητα προσωπικών βοηθών σε ασθενείς με μειονεκτήματα είναι μια ιδιαίτερη και πολύ γενναιόδωρη υπηρεσία που ιδρύθηκε στη Σουηδία στις αρχές της δεκαετίας του 1990, αλλά το κόστος της τίθεται υπό αμφισβήτηση. Το συνολικό κόστος αυξήθηκε από περίπου 5 δισεκατομμύρια SEK[[6]](#footnote-6) στις αρχές της δεκαετίας του 1990 σε 30 δισεκατομμύρια SEK σήμερα. Οι μέσες εγκεκριμένες ώρες βοήθειας την εβδομάδα διπλασιάστηκαν από 65 ώρες το 1994 σε 130 ώρες το 2016 ή 18 ώρες την ημέρα. Η συμμετοχή του εργατικού δυναμικού ήταν υψηλή, λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή ηλικία και τη σοβαρότητα της νόσου στο δείγμα. Ωστόσο, όπως αναμενόταν με υψηλή απασχόληση σε μια σοβαρή ασθένεια, η πλειοψηφία των ασθενών εργάζονταν με μερική απασχόληση και ένα μεγάλο ποσοστό ήταν σε μακροχρόνια άδεια ασθενείας. Το ίδιο μοτίβο παρατηρήθηκε και το 2005. Η Σουηδία ήταν η μόνη χώρα που εφάρμοσε μια κοινωνική προοπτική για αποφάσεις σχετικά με τη χρηματοδότηση. Πιο πρόσφατα, έγιναν συζητήσεις σχετικά με το εάν η συμπερίληψη των απωλειών παραγωγής διακρίνει τις ασθένειες που επηρεάζουν κυρίως έναν ηλικιωμένο πληθυσμό. Ως αποτέλεσμα, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας πρέπει τώρα να εκτιμάται με και χωρίς απώλειες παραγωγής, ώστε να συμμορφώνεται με την ηθική πλατφόρμα των αρχών αποζημίωσης. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η παράβλεψη αυτών των δαπανών δεν φαίνεται λογική.

Συμπερασματικά, η μελέτη της Σουηδίας παρέχει ενημερωμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση πόρων και το κόστος στα κράτη μέλη και επιβεβαιώνει τις τάσεις που εντοπίστηκαν σε προηγούμενες μελέτες. Ωστόσο, υπογραμμίζει τη σημασία των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη σκλήρυνση κατά πλάκας, όπως κόπωση, επίγνωση και πόνος και προτείνει ότι η επίδραση αυτών των συμπτωμάτων στο ποιότητα ζωής των ασθενών και επίσης ιδιαίτερα στις καθημερινές δραστηριότητες, τη συμμετοχή και την υποστήριξη του εργατικού δυναμικού γεγονός που και αυτή η μελέτη προτείνει ότι πρέπει να μελετηθεί σε μεγαλύτερο βάθος.

Τέλος, αναφερόμαστε σε αντίστοιχη έρευνα που εκπονήθηκε στην Γερμανία (Flachenecker, Kobelt, Berg, Capsa & Gannedahl, 2017). Αυτή η μελέτη παρέχει μια επικαιροποίηση της τρέχουσας κατανόησης του βάρους της ΠΣ στους ασθενείς, το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και την κοινωνία γενικά στη Γερμανία, βάσει μιας διατομής έρευνας που πραγματοποιήθηκε το 2015. Το γερμανικό δείγμα είναι το μεγαλύτερο σε αυτήν την ευρωπαϊκή έρευνα, λόγω του μεγάλου αριθμού ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας στη Γερμανία και της πολύ ευρείας διανομής έντυπων ερωτηματολογίων. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν φαινομενικά χαμηλό, 12%, αλλά οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην απόφαση περιορισμού της συμμετοχής σε περίπου 5000 ασθενείς. Παρ 'όλα αυτά, το δείγμα ήταν γεωγραφικά αντιπροσωπευτικό, με επίπεδα εκπαίδευσης που ταιριάζουν με τον γενικό πληθυσμό και εξαπλώνεται καλά σε ολόκληρη τη σοβαρότητα της νόσου. Παρά τις απαντήσεις κυρίως σε έντυπη μορφή, οι ελλείπουσες απαντήσεις ήταν περιορισμένες. Έτσι, ενώ το δείγμα μπορεί να μην ταιριάζει με τον επιπολασμό όσον αφορά τη σοβαρότητα της νόσου ή τον τύπο της ΣΚΠ, τα αποτελέσματα από το EDSS είναι αντιπροσωπευτικά.

Τα συμπτώματα της ασθένειας και τα βοηθητικά προγράμματα ήταν πολύ παρόμοια με αυτά που εντοπίστηκαν σε όλες τις άλλες χώρες, επιβεβαιώνοντας το γεγονός ότι η σοβαρότητα της νόσου επηρεάζει τους ασθενείς με τον ίδιο τρόπο ανεξάρτητα από τη δικαιοδοσία ή τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η οικογενειακή υποστήριξη (άτυπη φροντίδα) βρέθηκε να βρίσκεται σε παρόμοιο επίπεδο με τις άλλες χώρες. Η χρήση των πόρων, ενώ αντανακλά τις κλινικές ανάγκες των ασθενών, πρέπει επίσης να εξεταστεί υπό το φως της οργάνωσης του γερμανικού συστήματος υγειονομικής περίθαλψης, των ιατρικών παραδόσεων και των πολιτιστικών κανόνων. Η Γερμανία έχει στο παρελθόν έχει υψηλά ποσοστά νοσοκομειακής περίθαλψης και διαβούλευσης για ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (Kobelt, Ber, Lindgren, 2006). Το ποσοστό των εισαγωγών παραμένει το υψηλότερο μεταξύ των χωρών της Δυτικής Ευρώπης και το ποσοστό των ασθενών που έχουν συμβουλευτεί έναν νευρολόγο τους τελευταίους 3 μήνες είναι το υψηλότερο στη μελέτη συνολικά. Υπάρχουν πιθανώς αρκετοί λόγοι γι 'αυτό, μεταξύ των οποίων η ιατρική παράδοση με αποτέλεσμα οι ασθενείς να επισκέπτονται νευρολόγο κάθε 3 μήνες σύμφωνα με το σύστημα πληρωμών, καθώς και το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών ακολουθείται από ιδιωτικούς νευρολόγους.

Ένα σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης είναι η συντριπτική παρουσία κόπωσης σε όλους σχεδόν τους ασθενείς και η σημασία των γνωστικών δυσκολιών, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου. Ομοίως, προβλήματα με το άγχος και την κατάθλιψη υπάρχουν στο ίδιο επίπεδο (σε περίπου 50% των ασθενών) σε όλη τη νόσο. Στη Γερμανία, το 18,5% των ασθενών στην ήπια ομάδα (EDSS 0–3) λαμβάνουν σύνταξη αναπηρίας. Έτσι, τα αποτελέσματα της μελέτης μας επιβεβαιώνουν προηγούμενα ευρήματα σε γερμανούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας ότι «αόρατα» συμπτώματα όπως κόπωση, γνωστικές δυσκολίες και διαταραχές της διάθεσης μπορεί να έχουν τεράστιο αντίκτυπο στην ικανότητα εργασίας. Συμπερασματικά, αυτά τα δεδομένα χαρακτηρίζουν διάφορες πτυχές του βάρους της ΠΣ για τους ασθενείς και την κοινωνία και καταγράφουν τα πρότυπα χρήσης των πόρων που θα μπορούσαν να ενημερώσουν τις μελλοντικές συστάσεις πολιτικής. Επιπλέον, αυτά τα δεδομένα παρέχουν είσοδο σε αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας για αποφάσεις αποζημίωσης.

# ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Όπως συζητήθηκε στις προηγούμενες ενότητες, υπάρχουν κάποιες ομοιότητες μεταξύ της πολλαπλής σκλήρυνσης και της νόσου Devic, της οπτικής νευρομυελίτιδας, αν και αυτές οι δύο ασθένειες είναι ουσιαστικά διακριτές. Η κατανόηση των ομοιοτήτων μεταξύ τους μας βοηθά να δούμε μια άτυπη περίπτωση που είναι το οριακό σημείο μεταξύ των δύο ασθενειών. Είναι σημαντικό να επιλεχθεί προσεκτικά μια κατάλληλη θεραπεία με βάση τη φύση της βλάβης και το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο του ασθενούς.

Τα άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας αποδίδουν μεγάλη σημασία στη συμμετοχή και στη σαφή επικοινωνία καθ 'όλη τη διάρκεια της διαγνωστικής διαδικασίας. Η διαγνωστική φάση έχει περιγραφεί ως περίοδος άγχους αναμονής. Ειδικότερα, η καθυστέρηση μεταξύ παρουσίασης συμπτωμάτων, διαγνωστικών εξετάσεων και λήψης αποτελεσμάτων δοκιμών είναι μια επαναλαμβανόμενη περιοχή παραπόνου. Άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας θέλουν μια σαφή ακριβή διάγνωση, πρόσβαση σε κατάλληλη υποστήριξη, πληροφόρηση και συνεχιζόμενη εκπαίδευση κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

Στην Ελλάδα, δεν έχει θεσπιστεί ειδική νομοθεσία σχετικά με τους ασθενείς που πάσχουν από σκλήρυνση κατά πλάκας και τις οικογένειές τους, γεγονός που καθιστά δύσκολο για αυτούς να αντιμετωπίσουν τις καθημερινές τους ανάγκες λόγω της νόσου τους. Στους ασθενείς και στα μέλη της οικογένειάς τους προτείνεται να παρέχεται μια ασφαλής εργασία ή ένα πρόσθετο επίδομα, το οποίο θα διασφαλίζει ότι θα μπορούσαν να καλύψουν τις καθημερινές τους ανάγκες, καθώς και τα ιατρικά έξοδά τους που δεν δύναται να καλυφθούν από τον οργανισμό κοινωνικής ασφάλισης.

Οι περισσότεροι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας εγκαταλείπουν τη δουλειά τους επειδή γίνονται σοβαρά άρρωστοι. Αυτό θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί εάν είχαν την επιλογή μερικής απασχόλησης. Οι ευέλικτες ώρες εργασίας δεν είναι η μόνη παρέμβαση, καθώς υπάρχουν και άλλες προτάσεις, που εφαρμόζονται καλά στο εξωτερικό. Για παράδειγμα, οι εργοδότες και οι εργαζόμενοι πρέπει να ενημερώνονται για το πώς η ασθένεια επηρεάζει την ικανότητα των ασθενών, ii) μια συγκεκριμένη περιοχή ανάπαυσης για να ανακουφιστεί ώστε να συνεχίσουν να εργάζονται θα μπορούσε να προβλεφθεί σε εργασιακούς χώρους όπου θα μπορούσαν να εργαστούν και ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Προτείνεται, επίσης, η οργάνωση επιστημονικών ομάδων οι οποίες χρειάζεται να εργάζονται συνολικά για να επισημάνουν και να επιλύσουν προβλήματα που αφορούν ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και τους φροντιστές τους. Αυτές οι υπηρεσίες πρέπει να παρέχονται δωρεάν από το Εθνικό Σύστημα Υγείας ή από τον οργανισμό κοινωνικής ασφάλισης.

Συμπερασματικά, στην Ελλάδα, πρέπει να ενθαρρυνθεί η έρευνα σχετικά με το οικονομικό και κοινωνικό κόστος των δύο νόσων της οπτικής νευρομυελίτιδας και της πολλαπλής σκλήρυνσης, διότι αυτό θα βοηθήσει στην αποκάλυψη της οικονομικής επιβάρυνσης για τους ασθενείς, καθώς και για τα μέλη της οικογένειάς τους, η οποία θα οδηγήσει στη λήψη των κατάλληλων μέτρων για τη στήριξή τους.

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική

Αλατσαθιάνου, Φλ. & Κωνσταντίνου, Δ. (2015). *Συστήματα παρακολούθησης, βασισμένα σε αισθητήρες, συμπτωμάτων ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας*. Διπλωματική Εργασία. Εθνικό Μετσόβιο Πανεπιστήμιο.

Boron, W.F. & Boulpaep, E.L. (2006). *Ιατρική Φυσιολογία*. (Επιμέλεια: Κουτσιλιέρης Μ.). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης.

Γεωργάρας Α. & Μαλτέζου Μ. (2003). *Νευρολογία*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης.

Γεωργίου Α. & Λέγουρα Μ., 2001. *Σκλήρυνση κατά Πλάκας* ( Παπαδημητρίου Μ.). Πάτρα.

Drake, R.L., Vogl, W. & Mitchell, A.W.M. (2005). Grays Anatomy (μτφρ.: Σκανδαλάκης, Ν.Π.). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

Hansen, T. J. & Koeppen, M.B. (2002). Φυσιολογία του Ανθρώπου: Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών. (μτφρ.: Παραμυθιώτου Ε.). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

Iraj, C., Jeffrey, E. & Zacharys, F. (1995). *Νέος οικογενειακός Ιατρικός Οδηγός, (Τόμος 1)*. Αθήνα.

Lorraine de Souza, (1997). *Θεραπευτική Προσέγγιση στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας*. Αθήνα: Εκδόσεις “Έλλην”.

Marsden, D. & Fowler, T. (2001). *Κλινική Νευρολογία*. (μτφρ.: Πασχάλης, Χ., Μαραζιώτης, Θ. & Παπαθανασόπουλος, Π.). Αθήνα: Λίτσας Ιατρικές Εκδόσεις

Μητσικώστας, Δ. (2015). Διαχείριση προβλημάτων ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. *Επικοινωνούμε, 36*, 8-9.

Murray, T.J. (2006). Διάγνωση και Θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας. (μτφρ. Ζερβουδάκη, Α.) *British Medical Journal, 332*(4), 525-527.

Πολυκανδριώτη, Μ. & Κυρίτση, Ε. (2006). Ποιότητα ζωής των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. *Νοσηλευτική,* 45(2), 207-214.

Τσούγγου, Γ. κ. συν. (2016). Ψυχοκοινωνικές διαστάσεις και ποιότητα ζωής ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση: Ανασκόπηση ποσοτικών και ποιοτικών μελετών για το διάστημα 2000-2015. *Ελληνικό Περιοδικό της Νοσηλευτικής Επιστήμης, 9*(1), 17-29.

Χαράτση-Γιωτάκη Ε., (2010). *Σύγχρονη Εσωτερική Παθολογία.* Αθήνα: Ιατρικές και Επιστημονικές Εκδόσεις.

Ξενόγλωσση

Acchiote, P. (1907). Sur un cas de neuromyélite subaiguë ou maladie de Devic [Σε περίπτωση υποξείας νευρομυελίτιδας ή νόσου του Devic]. *Rev Neurol (Paris), 20*, 775-777.

Allbutt, T.C. (1870) On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet, 1,* 76-78.

Alpini, D. , Caputo, D. Pugnetti, • L., Giuliano, • D.A., Cesarani, Α. (2001). Vertigo and multiple sclerosis: aspects of differential diagnosis. *Neurol Sci., 22*, S84–S87.

Apiwattanakul, M., Popescu, B., Matiello, M.*, et al*.(2010). Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol*.,*68*, 757–761.

Ascherio, A. & Munger, K.L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol., 61*(4), 288-99.

Asgari, N., Lillevang, S., Skejoe, H.*, et al*. (2011). A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* *76*, 1589–1595.

Azzopardi, L., Cox, A.L., McCarthy, C.L., Jones, J.L., Coles, A.J. (2016) Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol 263*(1), 25–29.

Bahrun, Ul. & Wijaya, Ch.. (2018). Immunology of multiple sclerosis. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory, 24, 191. DOI: 10.24293/ijcpml.v24i2.1323.

Balo, J. (1928). Encephalitis periaxialis concentrica. *Arch Neurol Psychiatry, 19,* 242–244.

Banwell, B., Tenembaum, S., Lennon, V.*, et al*. (2008). Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology, 70*, 344–352.

Barnado, A., Crofford, L.J., Oates, J.C.. (2015). At the Bedside: Neutrophil extracellular traps (NETs) as targets for biomarkers and therapies in autoimmune diseases. J Leukoc Biol, 265-78.

Beck, G.M. (1927). A case of diffuse myelitis associated with optic neuritis. *Brain, 50,* 687-703.

Bichuetti, D.B., Lobato. de Oliveira, E.M., Oliveira, D.M., de Amorin, S.N., Gabbai, A.A. (2010). Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol 67*(9), 1131–1136.

Bichuetti, D.B., Oliveira, E.M., Boulos, F.C., Gabbai, A.A. (2012). Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients. *Arch Neurol 69*(7), 938–939.

Bichuetti, D.B., Perin, M.M.M., Souza, N.A., Oliveira, E.M.L. (2019). Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult Scler 25*(8), 1150–1161.

Borisow, N., Hellwig, K., Paul, F. (2018) .Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measures and personalized treatment strategies. *EPMA J 9*(3), 249–256

Briggs, F.B., Acuna, B., Shen, L., Ramsay, P., Quach, H., Bernstein, A., et al. (2014). Smoking and risk of multiple sclerosis: evidence of modification by NAT1 variants. *Epidemiology, 25*(4), 605-14.

Broadley, S., Barnett, M., Boggild, M., Brew, Br., Butzkueven, H., et al. (2015). A new era in the treatment of multiple sclerosis. *The Medical Journal of Australia*. *203*, 139-41. 10.5694/mja14.01218.

Bronner, G., Elram, E. Golomb, J. & Korczyn, A.D. (2010). Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta Neurol Scand, 121*, 289-301.

Brucklacher-Waldert, V., Stuerner, K., Kolster, M., Wolthausen, J., Tolosa, E. (2009). Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain* *132*, 3329-3341.

Brundin, L., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., & Eriksson, J. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden. *Multiple Sclerosis Journal, 23*(2), 179–191.

Bruscolini, A., Saccetti, M., La Cava, M., et al. (2018). Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. Autoimmun Rev., *17*(3), 195-200.

Burks, J., Borkowski, Andr., Damiri, P. & Richman, C. (2006). All About Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis Association of America. 3rd Edition. USA.

Cameron M. H. & Nilsagard, Y. E. (2013). Measurement and treatment of imbalance and fall risk in multiple sclerosis using the international classification of functioning, disability and health model, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*,*. 24*(2), 337–354.

Carmona-Rivera, C. & Kaplan, M.J.K. (2013). Low density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. *Semin Immunopathol., 35*(4), 455-463.

Charcot, J.M. (1877). *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. Sigerson G, trans. London: New Sydenham Society.

Chen, H., Zhang, Y., Shi, Z., Feng, H., Yao, S., Xie ,J. et al (2016). The efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil in treating neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder in western China. *Clin Neuropharmacol, 39*(2), 81–87.

Chisolm, J.J. (1882). An obscure case in nerve pathology accompanying optic neuritis. *Arch Ophthalmol, 11*, 239.

Christensen, L.A., Dahlerup, J.F., Nielsen, M.J., Fallingborg, J.F., Schmiegelow, K. (2008). Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther., 28*(10), 1209–1213.

Cleary, B.J., Kallen, B. (2009). Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol., 85*(7), 647–654.

Clifford, D.B., De Luca, A., Simpson, D.M., et al. (2010). Natalizumabassociated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol., 9*, 438-446.

Cohen, J.A., Coles, A.J., Arnold, D.L., et al. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet 380*, 1819-1828.

Coscia, L.A., Armenti, D.P., King, R.W., Sifontis, N.M., Constantinescu, S., Moritz, M.J. (2015). Update on the teratogenicity of maternal mycophenolate mofetil. *J Pediatr Genet 4*(2), 42–55.

Cossburn, M., Tackley, G., Baker, K.*, et al*. (2012). The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol., 19*, 655–659.

Costello, F. (2013). The afferent visual pathway: Designing a structural‐functional paradigm of multiple sclerosis. *ISRN Neurology, 6*, 134858.

Craig, J.J., Bruetsch, A.P., Lynch, S.G. & Huisinga, J.M. (2020). Trunk and foot acceleration variability during walking relates to fall history and clinical disability in persons with multiple sclerosis. *Lecture, 80*.

Cree, B.A., Gourraud, P., Oksenberg, J.R.*, et al*. (2016). University of California, San Francisco MS-EPIC Team. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*.,*80*, 499–510.

de Boer, N.K., Jarbandhan, S.V., Mulder, C.J., van Elburg, R.M., van Bodegraven, A.A. (2006) .Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol, 101*(6), 1390–1392.

Delgado-Garcia, G., Chavez, Z., Rivas-Alonso, V., Corona, T., Flores-Rivera, J. (2018). Obstetric outcomes in a Mexican cohort of patients with AQP4-antibody-seropositive neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord., 25*, 268–270

Deloire, M.S, Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M., Dousset, V., Brochet, B. (2011). MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology, 76,* 1161–1167.

Devic, E. (1894). Myélite subaiguë compliquée de névrite optique [Η υποξεία μυελίτιδα περιπλέκεται με την οπτική νευρίτιδα]. *Bull Med (Paris), 8,* 1033-1034.

Di Stadio, A., Dipietro, L., Ralli, M., Greco, A., Ricci, G., Bernitsas, E. (2019). The role of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis-related vertigo. A systematic review of the literature. *Mult Scler Relat Disord*. *28*, 159-164. doi:10.1016/j.msard.2018.12.031

Dreschfeld, J. (1882). Acute myelitis associated with optic neuritis. *Lancet, 1*(8), 52-53.

Duchow, A., Paul F, Bellmann-Strobl J (2020) Current and emerging biologics for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. Expert Opin Biol Ther 13:1–12

Elsone, L., Kitley, J., Luppe, S., Lythgoe, D., Mutch, K., Jacob, S. et al (2014). Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler 20*(11), 1533–1540

Erb, W. (1879-1880). Über das Zusammenkommen von Neuritis optica und Myelitis subacute. *Arch Psychiatr Nervenkr, 1*, 146-157.

Falcini, F., Trapani, S., Ricci, L., Resti, M., Simonini, G., de Martino, M. (2006). Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology (Oxford), 45*(7), 913–915.

Fernandez, O. (2010). *MS clinical forms and variants*. Instituto de Neyrociencias Clinicas- Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Malaga.

Flachenecker, P., Henze, T., & Zettl, U.K. (2014). Spasticity in patients with multiple sclerosis–clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand., 129,* 154–62.

Flachenecker, P., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., & Gannedahl, M. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Multiple Sclerosis Journal, 23*(2), 78–90.

Flanagan, E., Cabre, P., Weinshenker, B.*, et al*. (2016). Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. *79*(5).

Flanagan, E.P., Weinshenker, B.G., Krecke, K.N., Lennon, V.A., Lucchinetti, C.F., McKeon, A., Wingerchuk, D.M., Shuster, E.A., Jiao, Y., Horta, E.S. & Pittock, S.J. (2015). Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol., 72*, 81-87.

Forsberg, An. & Koch, L. & Nilsagård, Yl.. (2016). Effects on Balance and Walking with the CoDuSe Balance Exercise Program in People with Multiple Sclerosis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Multiple Sclerosis International., 1-10. 10.1155/2016/7076265.

Fragoso, Y.D., Sousa, N.A.C., Alves-Leon, S.V., Dias, R.M., Pimentel, M.L.V., Gomes, S. et al (2019). Clinical characteristics of 153 Brazilian patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord 27*, 392–396

Frostell A, Hakim R, Thelin EP, Mattsson P, Svensson M. (2016). A Review of the Segmental Diameter of the Healthy Human Spinal Cord. *Front Neurol., 7,* 238.

Fujihara, K. (2011). Neuromyelitis optica and astrocytic damage in its pathogenesis. J Neurol Sci., *306*, 183-187.

Gault, F. (1894). *De la neuromyélite optique aiguë [Οξεία οπτική νευρομυελίτιδα].* Thèse. Lyon, France.

Gholamzad, M., Ebtekar, M., Shafiee Ard., Azimi, M., et al. (2018). A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis; currently and in the future. *Inflammation Research*, *10*.

Gold, R., Kappos, L., Arnold, D.L., et al. (2012). DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* *367,* 1098-1107.

Goldenberg, M.M. (2012). Multiple Sclerosis Review. *Pharmacy and Therapeutics, 37*(3), 175-184.

Goodin, D.S., Reder, A.T., Ebers, G.C., et al. (2012). Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNβ-1b trial. *Neurology 78*, 1315-1322.

Goulden, C. (1914). Optic neuritis and myelitis. *Opthalmol Rev, 34,* 193-209.

Gunn, H., Creanor, S., Haas, B., Marsden, J. & Freeman, J. (2014). Frequency, characteristics, and consequences of falls in multiple sclerosis: findings from a cohort study, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *95*(3), 538–545.

Hainfellner, J.A., Schmidbauer, M., Schmutzhard, E., Maier, H., Budka, H. (1992). Devic’s neuromyelitis optica and Schilder’s myelinoclastic diffuse sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 55*, 1194–1196.

Hassin, G.B. (1937). Neuroptica myelitis versus multiple sclerosis: a patholog­ic study. *Arch Neurol Psychiatry, 37,* 1083-1099.

Heller M, Taylor D. Greater Expectations: The Future Hopes of People With Multiple Sclerosis. (2017). Διαθέσιμο online στο: <https://pdfs.semanticscholar.org/866a/959d88a224883f7e9dd5ddbec31017f36bac.pdf>, [12/8/2020].

Hemmer, B., Cepok, S., Nessler, St. & Sommer, N. (2002). Pathogenesis of multiple sclerosis: An update on immunology. *Current opinion in neurology, 15*, 227-31.

Hoorbakht, H. & Bagherkashi, F. (2012). Optic Neuritis, its Differential Diagnosis and Management. *The open ophthalmology journal, 6*. 65-72.

Huang, W., Wang, L., Zhang, B., Zhou, L., Zhang, T., Quan, C. (2019). Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord 35*, 246–252

Hvid, L.G. , Suetta, C., Nielsen, J.H., Jensen, M.M., Frandsen, U., Ørtenblad, N., Kjaer, M. & Aagaard, P. (2014). Aging impairs the recovery inmechanical muscle function following 4 days of disuse. *Exp. Gerontol., 52*. 1–8.

Imtiaz, S., Siddiqui, M. & Arsalan Ahm. (2015). Marburg variant of multiple sclerosis; a diagnostic and therapeutic challenge. *Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS)*,10(2), 9. Διαθέσιμο Online στο: <http://ecommons.aku.edu/pjns/vol10/iss2/9>, [15/6/2020].

Ito, S., Mori, M., Makino, T.*, et al*. (2009). “Cloud-like enhancement” is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol*., *66*, 425–428.

Jarius, S. Paul, F. Franciotta, D. De Seze, J. Münch,M. Salvetti, C. et al., (2012). Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin- 4 antibody positive cases and a review of the literature, *Mult. Scler. 18*, 1135–1143.

Jarius, S. Wildemann, B. (2013). The history of neuromyelitis optica, *J. Neuroinflammation 10,* 8.

Jarius, S., Wildermann, B. & Paul, F. (2014). Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol., 176*(2), 149-64.

Jharap, B., de Boer ,N.K., Stokkers, P., Hommes, D.W., Oldenburg, B., Dijkstra, G. et al (2014). Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut., 63*(3), 451–457

Jørgensen, M.L.K., Dalgas, Ul., Wens, In. Hvid, L. (2017). Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis – A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences., 376*.

Kageyama, T., Komori, M., Miyamoto, K., Ozaki, A., Suenaga, T., Takahashi, R. et al (2013). Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol., 260*(2):, 627–634.

Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemona H. (2017). Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 71(0), 551-563. doi:10.5604/01.3001.0010.3836

Kapina, Β. (2009). The working ability of patients suffering from MS: Correlation of *clinical, psychological and neuroradiological parameters.* Ph. D. Thesis. Faculty of Medicine. Aristotle University of Thessaloniki.

Kheder, Am. & Nair, Kr.. (2012). Spasticity: Pathophysiology, evaluation and management. *Practical neurology. 12,* 289-98.

Kieseier, B.C., Arnold, D.L., Balcer, L.J., et al. (2014). Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* *21*(8):1025-35.

Kim, H. J., Paul, F., Lana-Peixoto, M.A.*, et al*. (2015).MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology, 84*, 1165–1173.

Kim, S., Kim, W., Li, X.*, et al*. (2012). Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. *Neurology, 78*, 1179–1185.

Kim, S.H., Kim, W., Park, M.S., Sohn, E.H., Li, X.F., Kim, H.J. (2011). Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol., 68*(4), 473–479.

Kim, S.M., Go, M.J., Sung, J.J.*, et al*. (2012). Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol*., *69*, 1026–1031.

Kim, S.M., Kim, J.S., Heo, Y.E.*, et al*.(2012). Cortical oscillopsia without nystagmus, an isolated symptom of neuromyelitis optica spectrum disorder with anti-aquaporin 4 antibody. *Mult Scler, 18*, 244–247.

Kitley, J., Elsone, L., George, J., Waters, P., Woodhall, M., Vincent, A. et al (2014). Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 84*(8), 918–921.

Kitley, J., Leite, M., Nakashima, I.*, et al*. (2012). Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain, 135*, 1834–1849.

Kjolhede, T., Vissing, K., Langeskov-Christensen, D., Stenager, T., Petersen, E. & Dalgas, U. (2015). Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in personswithmild tomoderate degreemultiple sclerosis, *Mult. Scler. Relat. Disord., 4*(2), 151–158.

Klawiter, E.C., Bove, R., Elsone, L., Alvarez, E., Borisow, N., Cortez, M. et al (2017). High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology 89*(22), 2238–2244

Kobelt, G, Berg, J, Lindgren, P. (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ., 7*(2), 34–44.

Kobelt, G., Lindgren, P., Parkin, D., Francis, D., Johnson, M., Bates, D., Jonsson, B. (2000). *Costs and Quality of life in multiple sclerosis: A Cross - Sectional Observational Study in the UK* (This report is part of an observational study in three countries). Stockholm School of Economics *Working Paper Series in Economics and Finance,* 398-399.

Lana-Peixoto, M.A. Callegaro, D. (2012). The expanded spectrum of neuromyelitis optica —evidences for a new definition, *Arq. Neuropsiquiatr. 70*(10), 807–813.

Larocca, N.G. (2011). Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners, *Patient, 4*(3), 189–201.

Lassmann, H. (2018). Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis*. Front Immunol., 9*, 3116.

Leary, S., Porter, M.B.E., & Thompson, A.J. (2005). Multiple sclerosis: Diagnosis and the management of acute relapses. *Postgraduate medical journal, 81,* 302-8.

Lebrun-Frenay, C., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., & Gannedahl, M. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Multiple Sclerosis Journal, 23*(2), 65–77.

Lennon, V.A., Kryser ,T.J., Pittock, S.J., Verkman, A.S., Hinson, S.R. (2005). IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med, 202,* 473-477.

Lennon, V.A., Wingerchuk, D.M., Kryser, T.J., et al. (2004). A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet 364,* 2106-2112.

Lim, Y., Pyun, S., Lim, H.*, et al*. (2014). First-ever optic neuritis: distinguishing subsequent neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurol Sci*., *35*, 781–783.

Lin, S.D., Butler, J.E., Boswell-Ruys, C.L., Hoang, P., Jarvis, T., Gandevia, S.C. & McCaughey, E.J. (2019). *The frequency of bowel and bladder problems in multiple sclerosis and its relation to fatigue: A single centre experience*. Ανακτήθηκε 20 Σεπτεμβρίου 2020 από <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222731>

Liu, Y., Wang, J., Daams, M.*, et al*. (2015). Differential patterns of spinal cord and brain atrophy in NMO and MS. *Neurology, 84*, 1465–1472.

Lowenberg, K., DeJong, R.N., Foster, D.B. (1947). Neuromyelitis optica: its relations to progressive necrosis of the spinal cord and acute multiple sclerosis. *Trans Am Neurol Assoc. 67,* 50-66.

Lucchinetti, C.F., Bruck, W., Parisi, J.E., Scheithauter, B., Rodriguez, M. & Lassmann, H. (2001) Heterogenity of multiple sclerosis lesions: implication for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol., 47*,707-717.

Lucchinetti, C.F., Mandler, R.N., McGavern, D., et al. (2002). A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic’s neuromyelitis optica. *Brain 125*, 1450-1461.

Ludwig PE, Reddy V, Varacallo M. Neuroanatomy, Central Nervous System (CNS) [Updated 2020 May 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Ανακτήθηκε 15 Ιουνίου 2020, από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442010/>

M. Kremenchutzky, D. Cottrell, G. Rice, W. Hader, J. Baskerville, W. Koopman, G. C. Ebers. (1999). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 7. Progressive–relapsing and relapsing–progressive multiple sclerosis: a re-evaluation, *Brain*, *122*(10), 1941–1950.

Mamarabadi, M., Razjouyan, H., Mohammadi, F., Moghaddasi, M. (2011). Assessment of outcome predictors after first attack of optic neuritis. *Can J Neurol Sci., 38*, 887–895.

Mandler, R.N. (2006). Neuromyelitis optica – Devic's syndrome, update, *Autoimmun. Rev. 5*, 537–543.

Mandler, R.N., Ahmed, W., Dencoff, J.E. (1998). Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology 51*(4), 1219–1220

Mandler, R.N., Davis, L.E., Jeffery, D.R., Kornfeld, M.(1993). Devic’s neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol, 34*, 162-168.

Marques, A.(1943). Da neuromielite ótica: contribuição clínica e etiológica [Οπτική νευρομυελίτιδα: κλινική και αιτιολογική συμβολή]. *Hospital, ;24,* 49-63.

Matà, S. & Lolli, F. (2011). Neuromyelitis optica: An update, *J. Neurol. Sci. 303*, 13–21.

Matthews, L., Marasco, R., Jenkinson, M.*, et al*. (2013). Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology*, *80*, 1330–1337.

Mayr, W., Pittock, S., McClelland, R.*, et al*. (2003). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985–2000. *Neurology, 61*, 1373–1377.

Mealy, M.A., Wingerchuk, D.M., Palace, J., Greenberg, B.M., Levy, M. (2014), Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol 71*(3):324–330.

Merle, H., Olindo, S., Bonnan, M.*, et al*. (2007). Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology, 114,* 810–815.

Milinis, K., Tennant, A., Young, C.A. (2016). TONiC study group . spasticity in multiple sclerosis: associations with impairments and overall quality of life. *Mult Scler Relat Disord., 5,* 34–9.

Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A. & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol., 4*, 341–348.

Miller, D.H., Chard, D.T. & Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol., 11,* 157–169.

Misu, T., Hoftberger, R., Fujihara, K., Wimmer, I., Takai, Y., Nishiyama, S., Nakashima, I., Konno, H., Bradl, M., Garzuly, F., Itoyama, Y., Aoki, M., Lassmann, H. (2013). Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol., 125*,815-827.

Miyamoto, K. (2015). Epidemiology of neuromyelitis optica. *Nihon Rinsho,* *73*(7), 260–264.

Nakajima, H., Hosokawa, T., Sugino, M.*, et al*. (2010). Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol., 10*, 45.

Nakamura, M., Misu, T., Fujihara, K.*, et al*. (2009). Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler, 15*, 695–700.

Nazari, F., Shaygannejad, V., Mohammadi Sichani, M. et al. (2020). The prevalence of lower urinary tract symptoms based on individual and clinical parameters in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol, 20*(24).

Nikoo, Z., Badihian, S., Shaygannejad, V., Asgari, N., Ashtari, F. (2017). Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol 264*(9), 2003–2009.

Noyes, H.D. (1881). Acute myelitis mit doppelseitiger Neuritis optica [Οξεία μυελίτιδα με διμερή οπτική νευρίτιδα]. *Arch F Augenheilk,* 331.

O’Connor, P., Wolinsky, J.S., Confavreux, C., et al (2011). TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* *365*, 1293-1303.

O’Riordan, J.I., Gallagher, H.L., Thompson, A.J., et al. (1996). Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 60,* 382-387.

Ochi, H. & Fujihara, K. (2016). Demyelinating diseases in Asia. *Curr Opin Neurol., 29*, 222–228.

Orasanu, B., Grasure, H., Wyman, All. & Mahajan, S.T. (2013). Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Corrigendum, 2*(3).

Orologas, Α., Thomaidis, G., Baloyianni, Ε., Kalpatsanidis, Α., Daglis, Ι., Tsantaki, Ε. (2010). *The economic and social impacts of MS in Greece– Pilot study*, 24th annual congress of the Hellenic Neurological Society. Kos. 20th -23rd May.

Orton, S.M., Wald, L., Confavreux, C., Vukusic, S,. Krohn, J.P., Ramagopalan, S.V., et al. (2011). Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology., 76*(5), 425-31.

Papadopoulos, M.C., Bennett, J.I. & Verkman, A.S. (2014). Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies, *Nat. Rev. Neurol*., Ανακτήθηκε 25 Ιουλίου 2020, από http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.141.

Pellkofer, H.L., Krumbholz, M., Berthele, A., Hemmer, B., Gerdes, L.A., Havla, J. et al (2011). Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology 76*(15), 1310–1315.

Peters, G. (1958). Neuromyelitis optica. Lubarsche O, Henke F, Rossle R.(Eds). Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII. IIA: Erkrankugen des zentralen Nerven Systems. Berlin: Springer, 630-644.

Pittock, S.J., Lennon, V.A., Krecke, K., et al. 2006. Brain abnormalities in neuro­myelitis optica. *Arch Neurol. 63*, 390-396.

Platten, M., Lanz, T., Bendszus, M. & Diem, R. (2013). Clinically isolated syndrome. *Der Nervenarzt., 84,* 1247–1259.

Poser, C. M. (1985). Myelinoclastic diffuse sclerosis. Στο: Vinken, P.J., Bruyn, G.W., Klawans, H.L. (eds) *Handbook of Clinical Neurology*, North-Holland, Amsterdam, 419–428.

Poser, C. M., Goutiéres, F., Carpentier, M.A. & Aicardi, J. (1986) Shilder’s myelinoclastic diffuse sclerosis. *Pediatrics 77,* 107–112.

Ramanathan, R.S., Malhotra, K., Scott, T. (2014), Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol 15*(14), 51.

Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology, 39,* 161–166.

Rizzo, M.A., Hadjimichael, O.C., Preiningerova, J., Vollmer, T.L. (2004). Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl., 10,* 589–95.

Rodriguez, M.., Siva, A., Cross, S.A., O'Brien, P.C., Kurland, L.T. (1995). Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology, 45*, 244–250

Ropper, A.H, Samuels, M.A. (2009). *Adams and Victor’s Principles of Neurology.* (9th ed.). USA: McGraw-Hill Companies, Inc, *chapter 36*, 875-885.

Sahraian, M.A., Moinfar, Z., Khorramnia, S., Ebrahim, M.M. (2010). Relapsing neuromyelitis optica: demographic and clinical features in Iranian patients*. Eur J Neurol 17*(6), 794–799

Scalfari, A., Knappertz, V., Cutter, G.*, et al*. (2013). Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology, 81*, 184–192.

Scott, G.I. (1952). Neuromyelitis optica. *Am J Ophthalmol, 35*, 755-764.

Seguin, E.C. (1880). On the coincidence of optic neuritis and subacute transverse myelitis. *J Nerv Ment Dis, 7,* 177-188.

Sellner, J. Hemmer, B. Mühlau, M. (2010). The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes, *J. Autoimmun. 34*, 371–379.

Shibasaki, H., McDonald, I., Kuroiwa, Y. (1981). Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between Japanese and Brit­ish patients. *J Neurol Sci., 49*, 253-271.

Shosha, E., Pittock, S.J., Flanagan, E., Weinshenker, BG. (2017). Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol* *16*(3), 154–170

Sosnoff, J.J., Gappmaier, E., Frame, A. & Motl, R.W. (2011). Influence of spasticity on mobility and balance in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther JNPT., 35*, 129–32.

Stansbury, F.C. (1949). Neuromyelitis optica (Devic’s disease): presentation of five cases with pathological study and review of the literature. *Arch Ohthalmol., 42*, 292-335.

Steffan, P. (1879). Beitrag zur Lehre des Zusammenhanges der Erkrankungen der Sehnerven mit denen des Rückenmarkes [Σύνδεση ασθενειών των οπτικών νεύρων με αυτές του νωτιαίου μυελού]. *Opthalmol Gesellschaft (Heidelberg), 12*, 90.

Sterz, C., Ellenberger, D., Friede, T., et al. (2016). Employment associated factors in multiple sclerosis – Results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium. J. Disabil. Rehab., 2*, 24–33.

Sumowski, J., Benedict, R., Enzinger, Chr., Filippi, M., Geurts, J., Hamalainen, P. et al., (2018). Cognition in multiple sclerosis State of the field and priorities for the future. *Neurology, 90*, 278-288.

Sutton, M.A. & Schuman, E.M. (2006) Dendritic Protein Synthesis, Synaptic Plasticity, and Memory. *Cell, 127*, 49–58.

Tafti, D., Ehsan, M. & Xixis, K.L. *Multiple Sclerosis*. [Updated 2020 Jun 22]. Στο StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Ανακτήθηκε 10 Ιουνίου 2020, από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>

Tahara, M., Oeda, T., Okada, K., Kiriyama, T., Ochi, K., Maruyama, H. et al (2020). Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol 19*(4), 298–306

Taylor, Br., Hardcastle, Ch. & Marsiske, M. (2019). Central Nervous System. Ανακτήθηκε 7 Ιουνίου 2020, από <https://www.researchgate.net/publication/336838788>

Tiede, I., Fritz, G., Strand, S., Poppe, D., Dvorsky, R., Strand, D. et al (2003). CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Investig 111*(8), 1133–1145

Torad, H., Shalaby, N., Hussein, H.A. *et al.* (2020). Bladder and urodynamic changes in multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.,* *56***,** 47.

Uitdehaag, B., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., & Dalén, J. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. *Multiple Sclerosis Journal, 23*(2), 117–129.

Uzawa, A., Masahiro, M. & Kuwabara, S. (2014). Cytokines and chemokines in neuromyelitis optica: Pathogenetic and therapeutic implications. *Brain Pathol,* *24*, 67-73.

Vozikis, A. & Sotiropoulou, E. (2013). Economic Burden of Multiple Sclerosis on patients: Research Findings from Greece. *Journal of Finance and Economics*, *1*(3), 36-40.

Wallner-Blazek, M., Rovira, A., Fillipp, M., et al. (2013). Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions: prognostic implications and relation to multiple sclerosis. *J Neurol, 260*, 2016–2022.

Walsh, F.B. (1935). Neuromyelitis optica: anatomical-pathological study of one case: clinical studies of three additional cases. *Bull Johns Hopkins Hosp., 56,* 183-210.

Watanabe, S., Misu, T., Miyazawa, I., Nakashima, I., Shiga, Y., Fujihara, K. et al. (2007). Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler 13*(8), 968–974

Weinshenker, B.G. (2014). Clinical spectrum of neuromyelitis optica 2013, *Neurol. Clin. Neurosci. 2*, 23–27.

Weinshenker, B.G. (2014). Clinical spectrum of neuromyelitis optica 2013, *Neurol. Clin. Neurosci. 2,* 23–27.

Weinstock-Guttman, B., Ramanathan, M., Lincoff, N., Napoli, S.Q., Sharma, J., Feichter, J. et al (2006). Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol., 63*(7), 957–963.

Wens, I., Dalgas, U., Stenager, E., Eijnde, B.O. (2013). Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis - a systematic review, *Mult. Scler. (Houndmills, Basingstoke, Engl.), 19*(12), 1556–1564.

Wingerchuk, D., Pittock, S., Lucchinetti, C*, et al*. (2007). A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology, 68*, 603–605.

Wingerchuk, D.M. (2004). Neuromyelitis optica: current concepts. *Front Biosci., 9*, 834–840.

Wingerchuk, D.M. Lennon, V.A. Pittock, S.J. Lucchinetti, C.F. Weinshenker, B.G. (2006). Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica, *Neurology, 66*, 1485–1489.

Wingerchuk, D.M., Lennon, V.A., Pittocj, S.J., Lucchinetti, C.F., Weinshenker, B.G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology 66,* 1485-1489.

Wingerchuk, D.M., Lennon, V.A., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F. & Weinshenker, B.G. (2006). Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica, *Neurology 66,* 1485–1489.

Wu, Y., Zhong, L. & Geng, J. (2019). Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. Mult Scler Relat Disord., *27*, 412-418.

Xu,Y., Wang, Q., Ren, H.T., Qiao, L., Zhang, Y., Fei, Y.Y. et al (2016). Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study*. J Neurol. Sci., 370*, 224–228.

Yaguchi, H., Sakushima, K., Takahashi, I., Nishimura, H., Yashima-Yamada, M., Nakamura, M. et al (2013). Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Intern Med., 52*(9), 969–972.

Yokote, H. & Mizusawa, H. (2016). Multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: some similarities in two distinct diseases. *Neural Regen Res, 11*(3), 410-411.

Yokote, H., Nose, Y., Ishibashi, S., Tanaka, K., Takahashi, T., Fujihara, K., Yokota, T.& Mizusawa, H. (2015). Spinal cord ring enhancement in patients with neuromyelitis optica. *Acta Neurol Scand. 132*, 37-41.

Yonezu, T., Ito, S., Mori, M.*, et al*. (2014). “Bright spotty lesions” on spinal magnetic resonance imaging differentiate neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Mult Scler*, *20*, 331–337.

1. MS, multiple sclerosis [↑](#footnote-ref-1)
2. NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder [↑](#footnote-ref-2)
3. PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome. [↑](#footnote-ref-3)
4. NMO, neuromyelitis optica [↑](#footnote-ref-4)
5. EDSS, expanded disability status scale [↑](#footnote-ref-5)
6. SEK: Σουηδική κορώνα, νόμισμα Σουηδίας [↑](#footnote-ref-6)