



## ΕΝΟΤΗΤΑ 1

# ΚΑΤΑΝΟΩΝΤΑΣ ΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Έκδοση στην Ελληνική Γλώσσα



Ένα έργο της Ευρωπαϊκής Πλατφόρμας για την Σκλήρυνση Κατά Πλάκας



## ΕΝΟΤΗΤΑ 1:

### Κατανοώντας τη σκλήρυνση κατά πλάκας



#### 1 Γιατί η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΣΚΠ μπορεί να βελτιώσει τη φροντίδα των ασθενών;

##### Intro

Είναι σημαντικό για τους Νοσηλευτές της ΣΚΠ να έχουν μια εκτίμηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συμβάλουν στην ανάπτυξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Αυτό θα τους παρέχει τις βασικές έννοιες και πληροφορίες που απαιτούνται για να απαντήσουν στις ερωτήσεις των ασθενών σχετικά με το τι προκαλεί την ασθένεια τους και πώς η ασθένεια θα επηρεάσει τη μελλοντική τους ζωή. Αυτή η εκπαίδευση και η παροχή συμβουλών θα βοηθήσει τους ασθενείς, τις οικογένειές τους και τους νοσηλευτές να αναπτύξουν μια ρεαλιστική εικόνα της εξέλιξης της νόσου, να αξιολογούν τα οφέλη της θεραπείας και να καλλιεργούν κατάλληλες προσδοκίες σχετικά με τη διαχείριση της.

Η παθοφυσιολογία βοηθά επίσης στην εξήγηση πολλαπλών συμπτωμάτων που εμφανίζουν τα άτομα με ΣΚΠ, και βοηθά στον εντοπισμό των θεραπευτικών στόχων και στη βελτιστοποίηση των υφιστάμενων και αναδυόμενων θεραπειών. Επιπλέον, η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΣΚΠ μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο ένα άτομο με ΣΚΠ ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Επίσης προσφέρει μια πολύτιμη εικόνα για τον εντοπισμό και τη διαχείριση πιθανών παρενεργειών που μπορεί να προκύψουν από αυτές τις θεραπείες.

## 2 Δημογραφικά Στοιχεία για την ΣΚΠ



### 2.1 Μαθησιακοί Στόχοι

Μετά την ολοκλήρωση της παρούσας ενότητας, θα μπορείτε να:

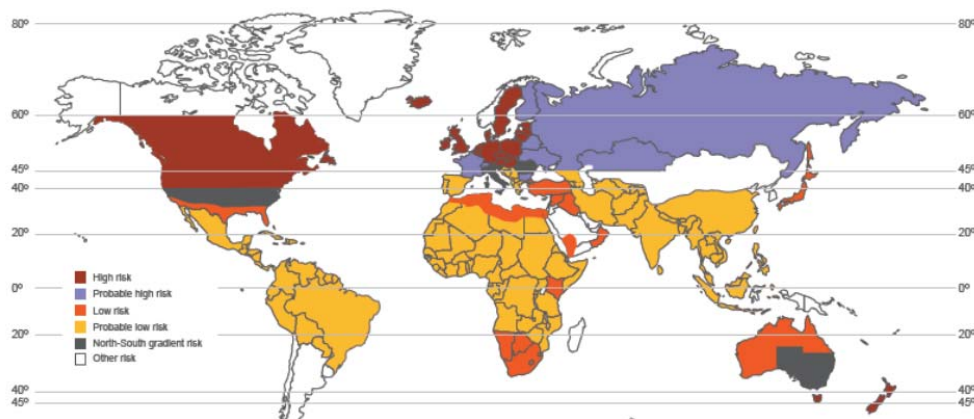
- Εκτιμήσετε τη σημασία κατανόησης της παθοφυσιολογίας της ΣΚΠ, ως βάσης για τη λήψη αποφάσεων ως προς τη διαχείριση της ΣΚΠ.
- Αναγνωρίζετε τους διάφορους τύπους της ΣΚΠ, το φυσικό ιστορικό και την εξέλιξή τους.
- Αναφέρετε τους γενετικούς, φυλετικούς, περιβαλλοντικούς παράγοντες και τους παράγοντες φύλου, που επηρεάζουν την εμφάνιση της ΣΚΠ.

### 2.2 Γενικά για τη ΣΚΠ

Η κατανομή της ΣΚΠ ποικίλλει ανά τον κόσμο και φαίνεται να σχετίζεται με τη γεωγραφική θέση και το γενετικό υπόβαθρο. Παγκοσμίως, υπολογίζεται ότι έως και 2,5 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΣΚΠ, η οποία συναντάται πιο συχνά στα ψυχρότερα κλίματα<sup>1</sup>. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η εκτιμώμενη μέση συχνότητα εμφάνισης της ΣΚΠ είναι 2,5 ανά 100.000 (με εύρος 1,1 έως 4)<sup>2</sup>. Σε τοπικό επίπεδο, η εκτιμώμενη επίπτωση της ΣΚΠ είναι μεγαλύτερη στην Ευρώπη (3,8 ανά 100.000), ακολουθούμενη από την Ανατολική Μεσόγειο (2), την Αμερική (1,5), το Δυτικό Ειρηνικό (0,9) και την Αφρική (0,1). Οι γυναίκες που προσβάλλονται από τη νόσο είναι διπλάσιες από τους άνδρες (δια βίου κίνδυνος για ΣΚΠ: 2,5% για τις γυναίκες και 1,4% για τους άνδρες)<sup>3</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης φαίνεται να είναι υψηλότερη μεταξύ των ηλικιών 35 και 64<sup>4</sup>.



Η μέση επίπτωση της ΣΚΠ εκτιμάται σε 4 περιπτώσεις στα 100.000 άτομα ανά έτος, με τις γυναίκες να προσβάλλονται δυο φορές περισσότερο από τους άνδρες.

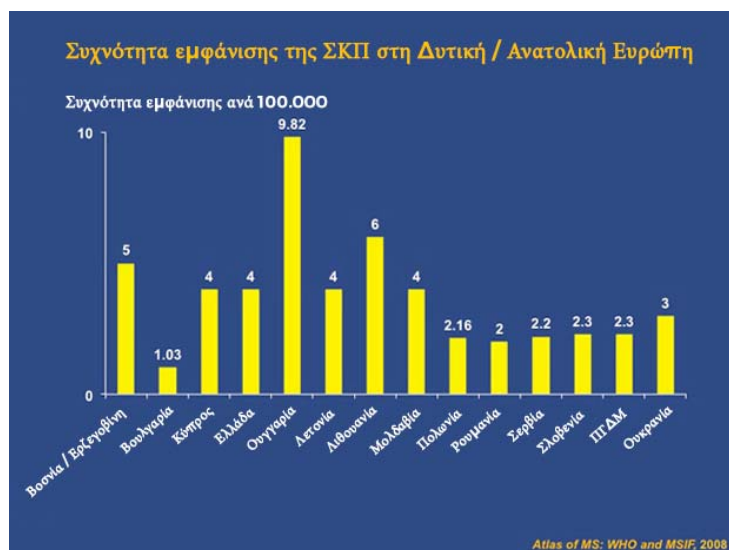


Σχήμα 1 – Η γεωγραφία της ΣΚΠ

Οι ευρωπαϊκές χώρες που αναφέρουν την υψηλότερη εκτιμώμενη επίπτωση είναι η Κροατία (29 στις 100.000), η Ισλανδία (10), η Ουγγαρία (9,8), η Σλοβακία (7,5), η Μεγάλη Βρετανία (6), η Λιθουανία (6), η Δανία (5,9), η Νορβηγία (5,5) και η Ελβετία (5). (Σχήμα 2 και 3)<sup>2</sup>.



Σχήμα 2 – Επίπτωση της ΣΚΠ στη Δυτική Ευρώπη



Σχήμα 3 – Επίπτωση της ΣΚΠ στην Ανατολική Ευρώπη

Η ΣΚΠ είναι η συνηθέστερη σοβαρή, χρόνια νευρολογική διαταραχή σε νεαρούς ενήλικες<sup>5</sup>. Είναι μια προοδευτική, αυτοάνοση, εκφυλιστική ασθένεια, και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), κυρίως της λευκής ουσίας, η οποία προκαλείται από ένα συνδυασμό κλινικών, παθολογικών και ανοσολογικών παραγόντων, σε συνδυασμό με μία αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος<sup>6</sup>. Η ασθένεια αρχίζει συνήθως μεταξύ των ηλικιών 20 και 40 ετών και είναι περισσότερο συχνή στις νεαρές γυναίκες από τους άνδρες. Ωστόσο, οι άνδρες έχουν συχνά μια μεταγενέστερη εμφάνιση της νόσου και χειρότερη πρόγνωση<sup>7</sup>. Και στα δυο φύλα, συχνά διαγιγνώσκεται σε περιόδους που η οικογενειακές και οι επαγγελματικές ευθύνες είναι πολύ απαιτητικές και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα σοβαρό κοινωνικο-οικονομικό αντίκτυπο στην οικογένεια<sup>8,9</sup>.

Η ΣΚΠ μπορεί να προκαλέσει απρόβλεπτες και ποικίλες νευρολογικές βλάβες που είναι μοναδικές για κάθε άτομο. Καθώς μια νευρολογική βλάβη μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του ΚΝΣ, η ΣΚΠ

μπορεί να προκαλέσει διάφορα ενοχλητικά συμπτώματα, όπως κόπωση, διαταραχές της όρασης, ακράτεια ούρων και του εντέρου, προβλήματα κινητικότητας, σπαστικότητα, τρόμο, πόνο, σεξουαλική δυσλειτουργία, κατάθλιψη και γνωστική δυσλειτουργία. Πολλοί άνθρωποι με ΣΚΠ βιώνουν πολλαπλά συμπτώματα ταυτόχρονα ενώ το 90% των ατόμων με ΣΚΠ τα βιώνουν σε πρώιμο στάδιο. Στην πλειοψηφία των ασθενών, η νόσος θα συνεχίσει προοδευτικά, έως την ανάπτυξη αναπηρίας<sup>8</sup>. Αυτή η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων, και η απρόβλεπτη φύση της ΣΚΠ, είναι που την καθιστούν μία από τις πιο δύσκολες νευρολογικές παθήσεις που συναντάμε.

Ο αναφερόμενος χρόνος επιβίωσης των ατόμων με ΣΚΠ κυμαινόταν σημαντικά κατά το παρελθόν, αλλά πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει επαναλήψιμα στατιστικά στοιχεία. Για παράδειγμα, στη Μ.Βρετανία πρόσφατα αναφέρθηκε ότι οι βρετανοί ασθενείς με ΣΚΠ εμφανίζουν 3.5 φορές υψηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό<sup>10</sup>. Το κάπνισμα και οι παθήσεις του αναπνευστικού έχουν αναφερθεί ως οι σημαντικότεροι παράγοντες που συνδέονται με την αυξημένη θνησιμότητα. Σε μια νορβηγική μελέτη, ο μέσος χρόνος επιβίωσης από την έναρξη της ΣΚΠ ήταν τα 41 έτη, σε σύγκριση με τα 49 έτη στον αντίστοιχο πληθυσμό, και η θνησιμότητα ήταν 2,5 φορές υψηλότερη<sup>11</sup>. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν μεγαλύτερος στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (49 έτη) από ό, τι σε ασθενείς με την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή (PPMS) (43 έτη), και ο σχετικός κίνδυνος θνησιμότητας (RMR) ήταν υψηλότερος σε PPMS (RRM = 1,55). Σύμφωνα με τα πιστοποιητικά θανάτου, το 57% απεβίωσε από σκλήρυνση κατά πλάκας. Ομοίως, σε μια μεγάλη καναδική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 6.917 ασθενείς με ΣΚΠ βρέθηκε ένας τυποποιημένος συντελεστής θνησιμότητας 2,89 σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας και οι ασθενείς με ΣΚΠ επέζησαν περίπου 6 χρόνια λιγότερο από ό, τι αναμενόταν σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό<sup>12</sup>.



Η ΣΚΠ είναι η συνηθέστερη σοβαρή, χρόνια νευρολογική διαταραχή σε νεαρούς ενήλικες. Οι άνδρες έχουν συχνά μεταγενέστερη εμφάνιση της νόσου και χειρότερη πρόγνωση. Η ΣΚΠ μπορεί να προκαλέσει απρόβλεπτες και ποικίλες νευρολογικές βλάβες που είναι μοναδικές για κάθε άτομο.



### Μάθηση και Σκέψη

Πως θα βελτιωθεί η ικανότητά μου να συζητώ με τους ασθενείς μου για την ΣΚΠ, μέσω της βαθύτερης κατανόησης των υποκείμενων αιτίων εκ μέρους μου;

---

---

---

---

## 2.3 Ορισμός και Κατάταξη της ΣΚΠ

Στην κλινική πράξη μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωριστεί μια συγκεκριμένη κατηγορία ή κατάταξη σ' έναν ασθενή, καθώς η ΣΚΠ παρουσιάζει σημαντική ατομική μεταβλητότητα. Κατά συνέπεια, είναι απαραίτητο να είμαστε προσεκτικοί κατά τη συζήτηση της μορφής της ασθένειας, και να διασφαλίσουμε ότι οι ασθενείς συνειδητοποιούν ότι το είδος της ΣΚΠ από το οποίο πάσχουν θα διαρκέσει για όλη τους τη ζωή, με μια μορφή μοναδική για τον καθένα τους. Επιπλέον, όλοι οι άνθρωποι με σκλήρυνση κατά πλάκας δεν θα φτάσουν το ίδιο επίπεδο αναπηρίας, και μπορεί να υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην πρόγνωση και τις λειτουργικές δυσκολίες μεταξύ διαφορετικών προσώπων. Υπάρχουν κάποια σαφώς καθορισμένα στάδια και τύποι ΣΚΠ, που περιγράφονται παρακάτω.



Βεβαιωθείτε ότι οι ασθενείς σας κατανοούν ότι η ΣΚΠ θα διαρκέσει για όλη τους τη ζωή, με μορφή μοναδική για τον καθένα τους.

Οι τέσσερις κατηγορίες για την πορεία της νόσου παρουσιάζονται συνοπτικά παρακάτω<sup>13</sup>. Θα παρουσιαστούν με περισσότερες λεπτομέρειες στην Ενότητα 2. Εν συντομία, οι κατηγορίες ταξινομούνται ως εξής:

### 2.3.1 Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ (RRMS)

Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ είναι η πιο συνηθισμένη μορφή και συνιστά περίπου 85% όλων των περιπτώσεων με ΣΚΠ στην έναρξη της νόσου. Χαρακτηρίζεται από σαφείς υποτροπές (μια χρονική περίοδος που το άτομο με ΣΚΠ παρουσιάζει μια οξεία λειτουργική επιδείνωση που διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες, διαρκεί συνήθως για περισσότερες μέρες ή εβδομάδες, και ακολουθείται από μια βελτίωση που διαρκεί τουλάχιστον ένα μήνα) . οι οποίες γενικά εξελίσσονται σε μια περίοδο αρκετών ημερών ή εβδομάδων και ακολουθεί είτε πλήρης ανάρρωση είτε παραμένει κάποιο «υπολειπόμενο» έλλειμμα μετά την ύφεσή τους.



Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ είναι η πιο συνηθισμένη μορφή και συνιστά περίπου 85% όλων των περιπτώσεων με ΣΚΠ στην έναρξη της νόσου.

### 2.3.2 Δευτεροπαθώς Προϊούσα ΣΚΠ (SPMS)

Η δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ είναι το μακροχρόνιο αποτέλεσμα της RRMS και εμφανίζεται όταν η κλινική πορεία της RRMS αλλάζει, έτσι ώστε ο ασθενής να παρουσιάζει μια σταθερή λειτουργική επιδείνωση. Η περίοδος μεταξύ των υποτροπών γίνεται όλο και πιο μεγάλος και εμφανίζεται μια σταθερή επιδείνωση της νευρολογικής λειτουργίας<sup>1</sup>.

### 2.3.3 Πρωτοπαθώς Προϊούσα ΣΚΠ (PPMS)

Η πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ προσβάλλει περίπου ~10-15 των ατόμων με ΣΚΠ. Σε αντίθεση με την RRMS, και στα δύο φύλα με αυτή τη μορφή της ΣΚΠ, τα συμπτώματα αναπτύσσονται πιο γρήγορα, και η ασθένεια είναι προοδευτική από την έναρξή της, χωρίς διακριτές περιόδους υποτροπής και ύφεσης.



Η πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ προσβάλλει περίπου ~10-15 των ατόμων με ΣΚΠ.

### 2.3.4 Προϊούσα Υποτροπιάζουσα ΣΚΠ (PRMS)

Η Προϊούσα Υποτροπιάζουσα ΣΚΠ (PRMS) συνιστά ~5% των περιπτώσεων με ΣΚΠ. Όπως και στους ασθενείς με PPMS, και στα άτομα με PRMS εμφανίζεται μια σταθερή επιδείνωση της κατάστασής τους από την έναρξη της νόσου, αλλά, όπως στους ασθενείς με SPMS παρουσιάζουν κάποιες περιστασιακές εξάρσεις, παράλληλα με την προοδευτική εξέλιξη.





Η Προϊούσα Υποτροπιάζουσα ΣΚΠ (PRMS) συνιστά ~5% των περιπτώσεων με ΣΚΠ.

Η σοβαρότητα της νόσου ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων με ΣΚΠ, ανεξάρτητα από τον τύπο της ασθένειας που προσδιορίστηκε κατά τη διάγνωση<sup>15</sup>.

## 2.4 Η κλινική πορεία της ΣΚΠ στο χρόνο

Παρά τον απρόβλεπτο χαρακτήρα της ΣΚΠ, αποτελέσματα μελετών κοόρτης έχουν δώσει τους παρακάτω γενικούς δείκτες πρόγνωσης:

1. Παράγοντες που δείχνουν ευνοϊκή πρόγνωση:
  - Μικρή ηλικία εκδήλωσης
  - Θηλυκό γένος
  - Μονοσυμπτωματική εμφάνιση (κυρίως με οπτικά ή αισθητικά συμπτώματα)
  - Πλήρης αποκατάσταση μεταξύ των υποτροπών
  - Μεγάλα διαστήματα μεταξύ των υποτροπών και μειωμένος αριθμός υποτροπών
2. Παράγοντες που δείχνουν μη ευνοϊκή πρόγνωση:
  - Αρσενικό γένος
  - Μεγαλύτερη ηλικίας εκδήλωσης (>40 ετών)
  - Κινητικά, παρεγκεφαλιδικά ή σφιγκτηριακά κατά την αρχική εκδήλωση
  - Πολυσυμπτωματική εμφάνιση
  - Συχνές ώσεις κατά τα 5 πρώτα έτη
  - Σύντομο διάστημα μεταξύ των δυο πρώτων ώσεων
  - Σύντομο διάστημα εξέλιξης στο βαθμό 4 της κλίμακας EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).

*Παρακαλούμε μελετήστε την Ενότητα 2, Τμήμα 6 για περισσότερες πληροφορίες για την πρόγνωση της ΣΚΠ.*

## 2.5 Παράγοντες που συμβάλλουν στην ΣΚΠ

Οι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην αιτιολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας, ενώ οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν επίσης στην προδιάθεση και ευαισθησία για ΣΚΠ. Η ΣΚΠ είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε πληθυσμούς της Βόρειας Ευρώπης και τους απογόνους τους, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που ζουν στην Αυστραλία, τη Νέα Ζηλανδία και τη Βόρεια Αμερική. Έχει προταθεί ότι η ΣΚΠ είναι πιο συχνή σε περιοχές που κατοικήθηκαν από Βίκινγκς και Γότθους, και ότι οι μετανάστες από αυτές τις περιοχές μετέφεραν αυτή την ευπάθεια σε όλη την Ευρώπη, το Νέο Κόσμο, τη Νότια Αφρική, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία<sup>16</sup>. Άλλα ποσοστά επιπολασμού έχουν ως εξής<sup>17,18</sup>:

- Ηνωμένο Βασίλειο: 80-250 ανά 100.000.
- Σκανδιναβία: 32 έως 93 ανά 100.000.
- Βόρειες Ηνωμένες Πολιτείες (πάνω από 37° Β): 69 ανά 100.000.
- Ασία, Αφρική, Νότια Αμερική: 5 ανά 100.000.
- Καναδάς: 150-200 ανά 100.000.

- Orkney και νησιά Σέτλαντ, Νοτιοανατολική Σκωτία: 250 ανά 100.000 πληθυσμού - αυτός είναι ο υψηλότερος επιπολασμός στον κόσμο.

Ο επιπολασμός της ΣΚΠ αυξάνει σημαντικά για κάθε βαθμό βόρειου γεωγραφικού πλάτους, κατά 1,5% στους άνδρες ( $p = 0,013$ ) και κατά 1% στις γυναίκες ( $p = 0,015$ ). Οι χώρες του Ισημερινού είναι συνήθως περιοχές χαμηλού κινδύνου, ενώ οι βορειότερες και νοτιότερες χώρες τείνουν να είναι περιοχές υψηλού κινδύνου<sup>7</sup>.



Οι περιβαλλοντικοί αλλά και οι γενετικοί παράγοντες συμβάλουν στην αιτιολογία της ΣΚΠ, ενώ οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν και στην προδιάθεση για ΣΚΠ.

Οι άνθρωποι συχνά ρωτούν γιατί πάσχουν από ΣΚΠ. Δεν υπάρχει κάποια αιτία και η ασθένεια είναι πολυπαραγοντική - συμπεριλαμβανομένης της γενετικής ευπάθειας, των περιβαλλοντικών παραγόντων, της ιογενούς έκθεσης και, ενδεχομένως, της ορμονικής αλληλεπίδρασης.

Οι νοσηλευτές ΣΚΠ πρέπει να έχουν γνώση των σημερινών θεωριών για την αιτιολογία της ΣΚΠ και των παθολογικών αλλαγών που είναι χαρακτηριστικές της νόσου, έτσι ώστε να είναι σε καλύτερη θέση να αντιμετωπίσουν τις ανησυχίες των ασθενών και των οικογενειών τους.

### 2.5.1 Φυλή

Η ΣΚΠ επηρεάζει την Καυκάσια φυλή περισσότερο από άλλες<sup>19</sup>. Η ΣΚΠ ήταν σχεδόν άγνωστη μεταξύ των μαύρων Αφρικανών, αν και, πρόσφατα, υπάρχουν αυξανόμενες αναφορές μεταξύ αυτών των φυλών. Πράγματι, ενώ η ΣΚΠ έχει υψηλότερη συχνότητα στους Καυκάσιους Αμερικανούς από ό, τι στους Αφροαμερικανούς, οι τελευταίοι μπορεί να έχουν πιο επιθετική πορεία της νόσου και να βιώσουν μεγαλύτερη αναπηρία<sup>20</sup>. Οι μελέτες μετανάστευσης είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες, όταν μελετούν την αιτία της ΣΚΠ. Η δυναμική ανάπτυξης της ΣΚΠ μπορεί να εμφανιστεί νωρίς στη ζωή ενός ανθρώπου. Έτσι, αν ένα άτομο γεννηθεί σε μια περιοχή υψηλού κινδύνου (π.χ. Βόρεια Ευρώπη, Βόρεια Αμερική, Νότιο Καναδά, Νότια Αυστραλία ή τη Νέα Ζηλανδία), αλλά κινείται σε μια περιοχή χαμηλού κινδύνου (π.χ. Ασία, Λατινική Αμερική, Μέση Ανατολή) πριν από την ηλικία των 15 ετών, θα αποκτήσει το χαμηλό δυνητικό κίνδυνο. Ομοίως, οι άνθρωποι ιαπωνικής καταγωγής που ζουν στις ΗΠΑ είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ΣΚΠ από ό, τι εκείνοι που ζουν στην Ιαπωνία<sup>21</sup>.

Ορισμένες εθνικές ομάδες δείχνουν δυσανάλογα χαμηλές συχνότητες ΣΚΠ, π.χ. Μάλτα, Ινουλ, Λαπωνία, Σιβηρία, Ούγγροι Τσιγγάνοι και την Ασία της κεντρικής Ασίας<sup>15</sup>.



Η ΣΚΠ επηρεάζει την Καυκάσια φυλή περισσότερο από τις άλλες φυλές. Η πιθανότητα ανάπτυξης ΣΚΠ μπορεί να καθορίζεται σε νεαρή ηλικία.

### 2.5.2 Ηλικία

Παρά το γεγονός ότι η ΣΚΠ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, η μέση ηλικία διάγνωσης είναι περίπου τα 30 έτη σε όλο τον κόσμο. Η παιδική ΣΚΠ είναι ασυνήθιστη (~ 5% των περιπτώσεων), και η παιδιατρική εμφάνιση γενικά περιλαμβάνει υποτροπές αισθητικών συμπτωμάτων. Περισσότερο από το 90% του πληθυσμού της παιδιατρικής ΣΚΠ έχουν RRMS. Η πορεία της νόσου είναι συνήθως πιο αργή από ό, τι στους ενήλικες, αλλά σημαντική αναπηρία μπορεί να εμφανιστεί κατά την πρώιμη ενήλικη ζωή. Δεν είναι σαφές κατά την έναρξη των συμπτωμάτων, ποια παιδιά θα αναπτύξουν ΣΚΠ<sup>22</sup>.



Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι περί τα 30 έτη, παγκοσμίως.



### 2.5.3 Φύλο

Όπως η πλειοψηφία άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, η ΣΚΠ επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες. Η αναλογία των γυναικών προς τους άνδρες με σκλήρυνση κατά πλάκας είναι περίπου 2: 1. Αυτό είναι σε συμφωνία με το φαινόμενο ότι οι γυναίκες, ειδικά κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγική ηλικίας, είναι πιο πιθανό να έχουν αυτοάνοσες ασθένειες. Οι γυναίκες στις περιοχές υψηλού κινδύνου έχουν έναν δια βίου κίνδυνο 1 στα 200<sup>23</sup>. Επιπλέον, τα συμπτώματα της ΣΚΠ επηρεάζονται από τις ορμονικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου<sup>24</sup>. Η μόνη εξαίρεση είναι η PPMS, στην οποία δεν υπάρχει επικράτηση του γυναικείου φύλου. Ωστόσο, όταν παρούσα, η ΣΚΠ τείνει να είναι πιο σοβαρή στους άνδρες και το αρσενικό φύλο τυπικά σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση<sup>25</sup>.



Η ΣΚΠ τείνει να είναι πιο σοβαρή στους άνδρες, ενώ το αρσενικό φύλο τυπικά σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση.

Οι φυλετικές ορμόνες είναι γνωστό ότι παίζουν κεντρικό ρόλο ως ρυθμιστές της ανοσολογικής απάντησης σε αυτοάνοσες νόσους. Η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ΣΚΠ - υποδηλώνοντας ότι οι φυλετικές ορμόνες μπορεί να παίζουν ένα ρόλο στη μείωση της συχνότητας υποτροπών που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της αύξησής τους, που παρατηρείται μετά τον τοκετό. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί η ακριβής σχέση μεταξύ της ΣΚΠ και της ορμονικής αστάθειας.

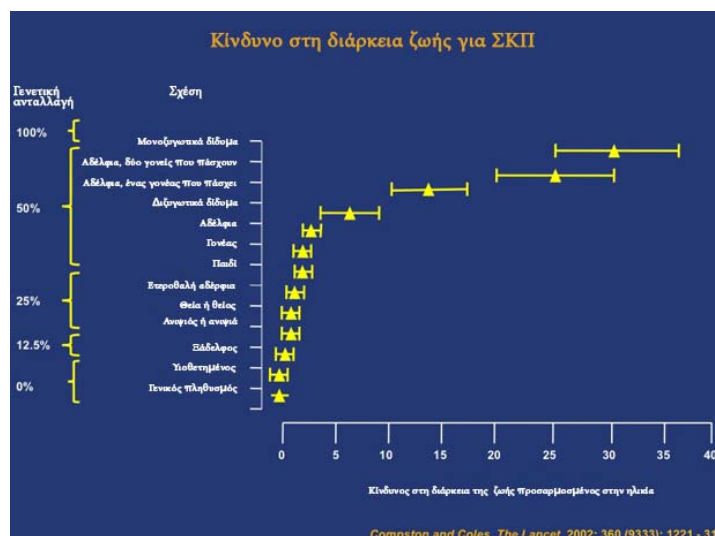
### 2.5.4 Γενετικοί Παράγοντες

Μερικές από τις γεωγραφικές διαφορές της νόσου μπορεί να οφείλονται σε γενετική προδιάθεση. Μελέτες οικογενειών και μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει ότι υπάρχει ισχυρή γενετική συνιστώσα στην αιτιολογία της ΣΚΠ. Το ποσοστό της ΣΚΠ μεταξύ των μελών της οικογένειας ενός ατόμου που πάσχει από την ασθένεια είναι υψηλότερο από αυτό που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός αυτής της ασθένειας μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού των προσβεβλημένων ατόμων είναι 20 έως 40 φορές υψηλότερος από το συνολικό πληθυσμό. Ωστόσο, αυτό δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στην γενετική, καθώς τα περισσότερα μέλη της οικογένειας μοιράζονται παρόμοιο περιβάλλον και τρόπο ζωής



20% των ασθενών ΣΚΠ έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό.

Μία από τις πιο συχνές ερωτήσεις ενός ατόμου που πρόσφατα διαγνώστηκε με ΣΚΠ είναι «Είναι η ΣΚΠ κληρονομική;» Στη συμβουλευτική ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας και των συγγενών τους, θα πρέπει να εξηγηθεί ότι ο κίνδυνος για τους συγγενείς πρώτου βαθμού των ατόμων με ΣΚΠ είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο για τους συγγενείς δευτέρου βαθμού. Συνολικά, τα αδέλφια έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο, προσαρμοσμένο με την ηλικία, και ακολουθούνται από τους γονείς, τα παιδιά, τους θείους, τις θείες και τα ξαδέλφια<sup>26</sup> (Σχήμα 4).



Σχήμα 4 – Ο δια βίου κίνδυνος για ΣΚΠ

#### „Είναι η ΣΚΠ κληρονομική;”

Μια μελέτη που έγινε στην Μεγάλη Βρετανία εξέτασε τον κίνδυνο ανάπτυξης της ΣΚΠ στους συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού ενός ασθενούς με ΣΚΠ και ανέφερε τα ακόλουθα δεδομένα<sup>27</sup>:

- Αδελφή = 4,4%
- Αδελφός = 3,2 %
- Γονιός = 2,1 %
- Παιδί = 1,8 %

Σε περίπτωση που και οι δύο γονείς πάσχουν από ΣΚΠ, ο κίνδυνος για τα παιδιά είναι υψηλότερος και πλησιάζει το 20%.



Ο κίνδυνος για τους συγγενείς πρώτου βαθμού των ατόμων με ΣΚΠ είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο για τους συγγενείς δεύτερου βαθμού.

Ορισμένοι ειδικοί γονιδιακοί δείκτες έχουν ταυτοποιηθεί ως πιθανά υπεύθυνα γονίδια στη ΣΚΠ, αν και δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η σταθερή εμφάνισή τους στον γενικό πληθυσμό της ΣΚΠ. Οι ασθενείς μπορούν να ζητήσουν γενετική συμβουλευτική, αν σχεδιάζουν τη δημιουργία οικογένειας, αλλά λόγω της πολυπλοκότητας της γενετικής και της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, ο γενετικός έλεγχος και η συμβουλευτική είναι δύσκολα. Σήμερα δεν υπάρχει διαθέσιμος γενετικός έλεγχος για την ΣΚΠ. Υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ ορισμένων αλληλόμορφων των αντιγόνων ιστοσυμβατικότητας HLA, όπως το HLA-DR2, και της ανάπτυξης ΣΚΠ. Άλλα, μη-HLA ,γονίδια μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο στην προδιάθεση για ΣΚΠ.

Η ΣΚΠ δεν είναι μια ασθένεια αποκλειστικά κληρονομική, όπως δείχνουν τα στοιχεία που αφορούν τους δίδυμους. Το υψηλότερο ποσοστό αντιστοιχίας της πάθησης στην περίπτωση των μονοζυγωτικών δίδυμων (25-34%) σε σύγκριση με τα διζυγωτικά δίδυμα (2-5%) δείχνει ένα υψηλό επίπεδο κληρονομικότητας. Διάφορες γενετικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου μεταξύ των μελών της οικογένειας ενός ατόμου που πάσχει από αυτή την αρρώστια. Έτσι, τα γενετικά πανομοιότυπα άτομα (μονοζυγωτικοί δίδυμοι) παρουσιάζουν τον υψηλότερο κίνδυνο (~ 25-34%) ενώ εκείνα που δεν έχουν γενετική σχέση (γενικός πληθυσμός) παρουσιάζουν τον χαμηλότερο κίνδυνο (~ 0,1-0,2% σε περιοχές υψηλού κινδύνου). Τα υιοθετημένα άτομα παρουσιάζουν ένα ποσοστό κινδύνου συγκρίσιμο με εκείνο του γενικού πληθυσμού, πράγμα που δείχνει ότι η συμβίωση μ' ένα πάσχον άτομο δεν έχει ουσιαστικά καμία επίδραση στην ευαισθησία ή την ευπάθεια, απουσία βιολογικής σχέσης<sup>7,26</sup>. Οι

ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τόσο η γενετική προδιάθεση όσο και οι περιβαλλοντικές επιδράσεις επηρεάζουν την ανάπτυξη και την κλινική εκδήλωση της ΣΚΠ<sup>29</sup>.



Η γενετική προδιάθεση και το περιβάλλον επηρεάζουν την ανάπτυξη και τις κλινικές εκδηλώσεις της ΣΚΠ.

Επειδή δεν υπάρχουν εξετάσεις για την αξιολόγηση της γενετικής ευαισθησίας των ατόμων για σκλήρυνση κατά πλάκας, είναι δύσκολη η συμβουλευτική των ασθενών που θέλουν να γνωρίζουν τις πιθανότητες μετάδοσης της ασθένειας στα παιδιά τους. Το καλύτερο που μπορούμε να κάνουμε είναι να αξιολογήσουμε το οικογενειακό ιστορικό και να έχουμε κατανόηση.

#### Μελέτες σε δίδυμα αδέρφια

Θεωρητικά, αν τα γονίδια ήταν αποκλειστικά υπεύθυνα για τον καθορισμό του κινδύνου για την ανάπτυξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας, θα συμπεραίναμε ότι αν ένας μονοζυγωτικός δίδυμος διαγνωστεί με σκλήρυνση κατά πλάκας, τότε θα υπάρχει πιθανότητα 100% του άλλου διδύμου για ανάπτυξη της νόσου. Στην πραγματικότητα, αυτό δεν συμβαίνει. Σε μια канаδική μελέτη δίδυμων ζευγών, ο Sadovnick και οι συνεργάτες του παρακολούθησαν την ομάδα μελέτης τους για 7,5 χρόνια<sup>30</sup>. Ανακάλυψαν ότι το ποσοστό αντιστοιχίας σε ό,τι αφορά τη πάθηση, είναι περίπου 30% στα μονοζυγωτικά δίδυμα, κάτι που έρχεται σε αντίθεση με το ποσοστό των διζυγωτικών διδύμων, περίπου στο 4,7%. Το ποσοστό της τελευταίας ομάδας είναι περίπου το ίδιο με τον κίνδυνο σε μη δίδυμα αδέρφια.

Πρόσφατες μελέτες έχουν τονίσει το γεγονός ότι οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι δεν μπορούν στην πραγματικότητα να είναι γενετικά ή επιγενετικά ίδιοι<sup>31</sup>. Ο Baranzini και συνεργάτες ανέλυσαν το γονιδίωμα δύο διδύμων, εκ των οποίων μόνο ο ένας έπασχε από ΣΚΠ, και εξέτασε επίσης τη μεθυλίωση του DNA και την γονιδιακή έκφραση σε ολόκληρο το γονιδίωμα<sup>32</sup>. Δεν βρέθηκε καμία ουσιαστική διαφορά στην αλληλουχία του DNA, στη μεθυλίωση ή τη γονιδιακή έκφραση του DNA μεταξύ των προσβεβλημένων και μη προσβεβλημένων διδύμων. Αυτό το αποτέλεσμα έδειξε ότι το περιβάλλον είναι πιθανώς η βασική αιτία της αναντιστοιχίας των διδύμων σε ό,τι αφορά τη ΣΚΠ..

Αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα ότι μέχρι 75% των περιπτώσεων η ΣΚΠ πρέπει να οφείλεται σε μη γενετικούς παράγοντες<sup>33,34</sup>.

### **2.5.5 Βιταμίνη D**

Ένας άλλος παράγοντας για τον οποίο πιστεύεται ότι συμβάλλει στην ΣΚΠ είναι η **βιταμίνη D** στον οργανισμό, από την διατροφή ή ενεργοποιημένης από το φως<sup>35</sup>. Έχουν παρατηρηθεί επανειλημμένα γεωγραφικές διαφορές σε σχέση με τη ΣΚΠ, με τον επιπολασμό της νόσου να αυξάνεται με το γεωγραφικό πλάτος - δηλαδή, με την απομάκρυνση από τον ισημερινό.

Η υπόθεση της Υγιεινής - η άποψη για ότι η σύγχρονη ζωή μας, σε συνθήκες διαβίωσης υπερ-καθαρές, προκαλεί μια υπερ-αντιδραστικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος - θα μπορούσε επίσης να διαδραματίζει έναν ρόλο, διότι η γεωγραφική κατανομή της νόσου συμπίπτει με την θέση των πιο ανεπτυγμένων χωρών του κόσμου<sup>37</sup>.

### **2.5.6 Ο ρόλος του άγχους στην ΣΚΠ**

Η άποψη ότι το στρες μπορεί να προκαλέσει υποτροπές της ΣΚΠ διατυπώθηκε πριν από πολύ καιρό και έχει επιβεβαιωθεί από πρόσφατες μελέτες. Για παράδειγμα, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των υποτροπών της ΣΚΠ σε ασθενείς που ζουν σε εμπολέμες περιοχές.

### **2.5.7 Το κάπνισμα και η ΣΚΠ**

Έχει παρατηρηθεί ότι το κάπνισμα διαδραματίζει έναν επιπλέον συνεργικό ρόλο στην ΣΚΠ. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ΣΚΠ κατά 40-80%<sup>39</sup>. Τα παιδιά που εκτίθενται στον καπνό του τσιγάρου (δηλαδή παθητικό κάπνισμα) έχουν επίσης υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΚΠ - και όσο η έκθεση είναι μεγαλύτερης διάρκειας, τόσο ο κίνδυνος είναι υψηλότερος<sup>39</sup>. Όσον αφορά την πιθανότητα ότι το κάπνισμα είναι ένας καθοριστικός παράγοντας στην μετατροπή της RRMS σε SPMS, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι αντιφατικά.

Για τα άτομα που πάσχουν από ΣΚΠ, το κάπνισμα συνδέεται με αυξημένα επίπεδα της αναπηρίας, με ένα μεγαλύτερο αριθμό εμπλουτιζόμενων T2 και T1 βλαβών, με μεγαλύτερο όγκο βλαβών καθώς και μια πιο έντονη εγκεφαλική ατροφία<sup>40</sup>.

### 2.5.8 Ιογενείς παράγοντες

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η ΣΚΠ και οι εξάρσεις της συνδέονται με ιογενείς και μικροβιακές λοιμώξεις<sup>41</sup>. Για παράδειγμα, μια υποτροπή θα μπορούσε να εμφανισθεί μετά από μια ιογενή λοίμωξη, όπως μια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος<sup>42</sup>. Έχουν αναφερθεί πολλοί ιοί ως πιθανοί πυροδοτητές, όπως ο παραμυξοϊός, ο κορονοϊός, ο ιός Epstein-Barr, ο ιός του έρπητα ζωστήρα, ο ιός του απλού έρπητα, ο ανθρώπινος ερπητοϊός, ο ιός της ιλαράς και ο ιός της ερυθράς<sup>43</sup>.

#### **Βιταμίνη D**

Οι επιδράσεις της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα και στο ΚΝΣ είναι όλο και καλύτερα κατανοητές σήμερα, καθώς και οι βασικές επιδράσεις της βιταμίνης D στην ΣΚΠ. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο βιολογικά ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D μπορεί να ρυθμίσει τη σύνθεση των T-κυττάρων προς μια κατάσταση περισσότερο αντι-φλεγμονώδη και καλύτερα σταθεροποιημένη<sup>36</sup>. Επομένως, η γεωγραφική κατανομή της ΣΚΠ μπορεί να εξηγηθεί με την υπόθεση της βιταμίνης D.



### Συμβουλές Φροντίδας

Πώς θα περιγράφατε κάποιες από τις τρέχουσες θεωρίες σχετικά με τα αίτια της σκλήρυνσης κατά πλάκας σε κάποιον που έχει μόλις διαγνωστεί;

Πώς θα ελέγξετε ότι το άτομο έχει κατανοήσει τις πληροφορίες που του έχουν δοθεί;

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες για το τι προκαλεί τη ΣΚΠ και οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς συχνά θέλουν να ξέρουν «πώς κόλλησα την ασθένεια;». Είναι σημαντικό να εξηγηθεί αυτό, διότι χωρίς μια σαφή κατανόηση συχνά αρνούνται ότι έχουν την ασθένεια και μπορεί να επιλέξουν να μην την αντιμετωπίσουν με τροποποιητικές θεραπείες. Οι περιβαλλοντικοί και οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην αιτιολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας, ενώ οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν επίσης στην ευαισθησία στη ΣΚΠ. Η ΣΚΠ είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε πληθυσμούς της Βόρειας Ευρώπης και τους απογόνους τους. Δεν υπάρχει μία αιτία και η ασθένεια είναι πολυπαραγοντική – συμπεριλαμβανομένης της γενετικής ευαισθησίας, περιβαλλοντικών παραγόντων, ιογενούς έκθεσης και, ενδεχομένως, ορμονικής αλληλεπίδρασης.

Η ΣΚΠ επηρεάζει την καυκάσια φυλή περισσότερο από άλλες. Η δυναμική για την ανάπτυξη της ΣΚΠ μπορεί να αναπτυχθεί σε πρώιμο στάδιο της ζωής. Άτομα που έχουν γεννηθεί σε μια περιοχή υψηλού κινδύνου (π.χ. Βόρεια Ευρώπη, Βόρεια Αμερική), αλλά κινούνται σε περιοχή χαμηλού κινδύνου (π.χ. Ασία, Λατινική Αμερική, Μέση Ανατολή) πριν από την ηλικία των 15 ετών, έχουν το χαμηλό δυνητικό κίνδυνο. Παρά το γεγονός ότι η ΣΚΠ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι περίπου τα 30 έτη, παγκοσμίως. Τη συναντάμε σε παιδιά και σε ηλικιωμένους, επίσης. Όπως η πλειοψηφία άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, η ΣΚΠ επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες.

Μερικές από τις γεωγραφικές παραλλαγές της νόσου μπορεί να προκύψουν από τη γενετική προδιάθεση. Ο επιπολασμός της ασθένειας μεταξύ των συγγενών πρώτου βαθμού των προσβεβλημένων ατόμων είναι 20 έως 40 φορές υψηλότερος σε σχέση με τον συνολικό πληθυσμό. Ωστόσο, αυτό δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στην γενετική, καθώς τα περισσότερα μέλη της οικογένειας μοιράζονται παρόμοιο περιβάλλον και τρόπο ζωής. Μερικοί ειδικοί γονιδιακοί δείκτες έχουν ταυτοποιηθεί ως πιθανά αιτιολογικά γονίδια στην ΣΚΠ, αν και δεν έχει ακόμη καθοριστεί η συνοχή τους στον πληθυσμό της ΣΚΠ.

Ένας άλλος παράγοντας που πιστεύεται ότι συμβάλλει στην ΣΚΠ είναι η βιταμίνη D στον οργανισμό, η οποία ενεργοποιείται με το φως του ήλιου. Οι γεωγραφικές αποκλίσεις έχουν παρατηρηθεί επανειλημμένα στην ΣΚΠ, με τα ποσοστά επιπολασμού της νόσου να αυξάνονται στα υψηλότερα γεωγραφικά πλάτη - δηλαδή με την αύξηση της απόστασης από τον ισημερινό. Έχει παρατηρηθεί ότι το κάπνισμα παίζει έναν συνεργικό ρόλο στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Μελέτες Επιδημιολογίας έχουν δείξει ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο της ΣΚΠ κατά 40-80%. Αρκετές μελέτες προτείνουν ότι η ΣΚΠ και οι εξάρσεις της συνδέονται με ιογενείς ή μικροβιακές λοιμώξεις.

Οι Νοσηλευτές θα πρέπει να συζητήσουν αυτές τις πληροφορίες με τον ασθενή και την οικογένειά του. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε συγκεκριμένες ερωτήσεις που μπορεί να τεθούν, όπως το ιστορικό της ΣΚΠ στην οικογένεια. Όλες αυτές οι πληροφορίες μπορούν να ανασκοπηθούν με την ευκαιρία μιας συζήτησης σχετικά με τις θεραπείες της νόσου. Μπορείτε επίσης να ζητήσετε από τους ασθενείς να επαναλάβουν με δικά τους λόγια όσα κατανόησαν από τα αίτια της νόσου.



## 2.6 Περίληψη

- Η ΣΚΠ είναι η συνηθέστερη χρόνια νευρολογική διαταραχή σε νεαρούς ενήλικες.
- Τείνει να είναι πιο συχνή σε χώρες με μεγαλύτερη απόσταση από τον ισημερινό.
- Η φυλή, το φύλο, η γενετική και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου.
- Ενώ η ΣΚΠ συνήθως κατατάσσεται σε τέσσερις βασικούς τύπους (RRMS, SPMS, PPMS και PRMS), η πρόγνωση μπορεί να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ασθενών.



## Μάθηση και Σκέψη

Πώς συνδέονται οι γνώσεις μου πάνω στους παράγοντες που συμβάλλουν στην ΣΚΠ με τις δεξιότητές μου ως Νοσηλεύτης ΣΚΠ;

---

---

---

---

---

---

---

---

### 3 Κατανοώντας τις αιτίες της ΣΚΠ



#### 3.1 Προτεινόμενη βιβλιογραφία για αυτό το κεφάλαιο

Marieb EN. *Essentials of Human Anatomy and Physiology*. 8th Edition. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings; 2006.

Herlihy B. Nervous system: nervous tissue and brain. In: Herlihy B. (ed.), *The Human Body in Health and Illness*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W B Saunders; 2007.

Hauser SL (ed.). *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. New York, NY: McGraw Hill; 2006



#### 3.2 Εισαγωγή

Μία καλή γνώση της παθοφυσιολογίας της ΣΚΠ είναι σημαντική για τους νοσηλευτές ΣΚΠ, επειδή μία από τις πιο συχνές ερωτήσεις των ανθρώπων που πάσχουν από ΣΚΠ είναι "Τι προκάλεσε αυτή την ασθένεια;». Επομένως, είναι σημαντικό να μπορείτε να τους δώσετε μια σαφή απάντηση, που να τους βοηθήσει να έχουν μια καλύτερη κατανόηση της κατάστασης υγείας τους, και να τους παρέχει μια βάση για να κατανοήσουν τη λογική για τη θεραπεία που κάνουν, τόσο σχετικά με την φαρμακευτική αγωγή αλλά και για την τόσο σημαντική αυτο-διαχείριση τους.



Μία καλή γνώση της παθοφυσιολογίας της ΣΚΠ είναι σημαντική για τους νοσηλευτές ΣΚΠ, επειδή μία από τις πιο συχνές ερωτήσεις των ανθρώπων που πάσχουν από ΣΚΠ είναι "Τι προκάλεσε αυτή την ασθένεια;».

Η παθοφυσιολογία της ΣΚΠ περιλαμβάνει επίσης τους υποκείμενους μηχανισμούς φλεγμονής και εκφύλισης του νευρικού συστήματος, που εμπλέκονται συνήθως στην ΣΚΠ. Αυτό το γεγονός έχει πρακτικές συνέπειες όσον αφορά τη χρήση των τροποποιητικών της νόσου θεραπειών που είναι σήμερα διαθέσιμες, καθώς και για τις σύγχρονες και μελλοντικές προσπάθειες στον τομέα της έρευνας. Αυτή η γνώση παρέχει ένα πλαίσιο για την ορθολογική επιλογή της θεραπείας, βοηθά στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης και συμβάλλει στην κατανόηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, εάν εμφανιστούν.

#### 3.3 Μαθησιακοί στόχοι



Μετά την ολοκλήρωση αυτής της ενότητας, θα πρέπει να μπορείτε:

- Να περιγράφετε την δομή του νευρικού συστήματος και τον τρόπο με τον οποίο η λειτουργία του επηρεάζεται από την ΣΚΠ.
- Να εξηγήσετε τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και τον τρόπο με τον οποίο ο ρόλος του διαταράσσεται στην ΣΚΠ.



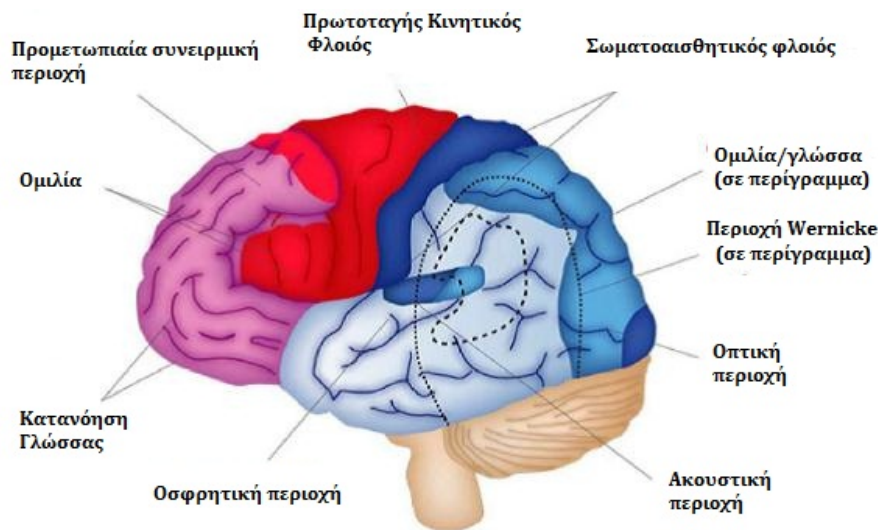
### 3.4 Η συνολική δομή του υγιούς νευρικού συστήματος

Το νευρικό σύστημα αποτελείται από:

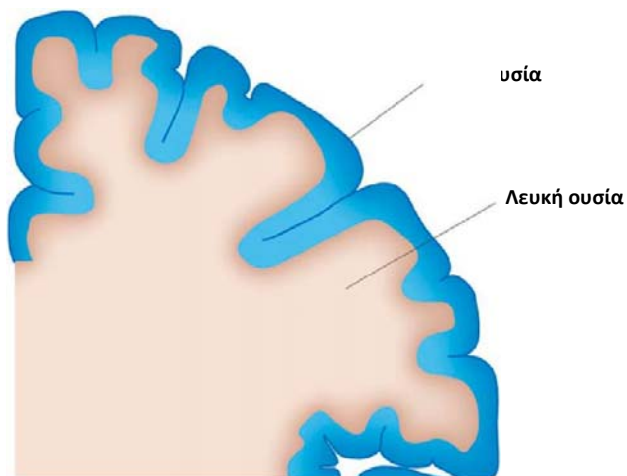
- Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)
- Το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ): αυτό αποτελείται από τα νεύρα που βρίσκονται εκτός εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού.

**Το ΚΝΣ** αποτελείται από τον εγκεφαλο, το νωτιαίο μυελό και το οπτικό νεύρο. Είναι το κύριο σύστημα ελέγχου και συντονισμού του σώματος, που λαμβάνει και επεξεργάζεται τα δεδομένα και δίνει τις εντολές. Ο εγκεφαλος περιέχει τέσσερις κύριες περιοχές:

**Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια**, που είναι υπεύθυνα για τις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες όπως η ομιλία, η μνήμη, η λογική, τα συναισθήματα, η συνείδηση, η ερμηνεία και επεξεργασία αισθήσεων, και οι εκούσιες κινήσεις. Τα σώματα των κυττάρων των νευρώνων που εμπλέκονται σε αυτές τις ανώτερες λειτουργίες βρίσκονται στην εξωτερική αμύελη περιοχή της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου, που ονομάζεται **εγκεφαλικός φλοιός**. Αυτός αποτελείται από πολλές εκατοντάδες δισεκατομμύρια νευρώνες και είναι η θέση όπου γίνεται η επεξεργασία πληροφοριών. Η λευκή εμμύελη ουσία αποτελείται από συμπαγείς συστάδες των νευρικών ινών, που μεταφέρουν τους ηλεκτρικούς παλμούς στον φλοιό. Η λευκή ουσία εξασφαλίζει την επικοινωνία μεταξύ διαφορετικών περιοχών της φαιάς ουσίας και μεταξύ φαιάς ουσίας και το σώμα (βλέπε σχήμα 5 και 6).



Σχήμα 5 - Λειτουργικές περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου



**Σχήμα 6 - Ο εγκεφαλικός φλοιός**

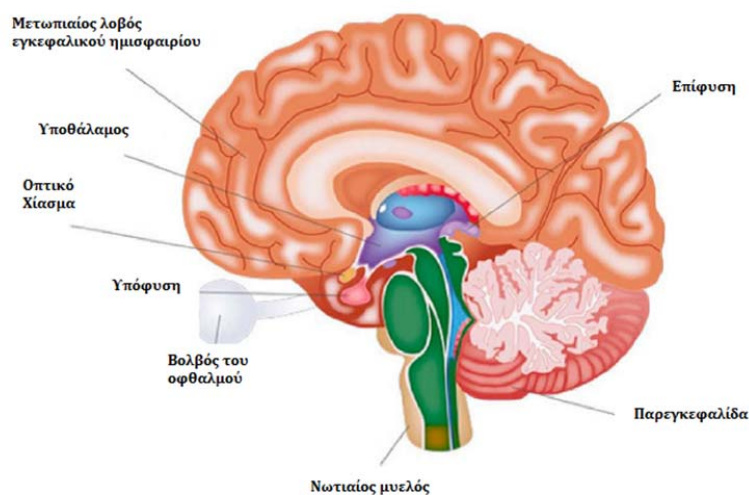
Ο **διεγκέφαλος** βρίσκεται επάνω από το εγκεφαλικό στέλεχος, και είναι καλυμμένος από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Αποτελείται από:

- **τον θάλαμο**, σταθμός μετάδοσης για τα αισθητηριακά νευρικά ερεθίσματα που περνούν στον αισθητικό φλοιό,
- **τον υποθάλαμο**, ο οποίος ρυθμίζει τη θερμοκρασία του σώματος, την υδρική ισορροπία και το μεταβολισμό

**τον επιθάλαμο**, που περιέχει την επίφυση και το χοριοειδές πλέγμα – ένα πλέγμα τριχοειδών αγγείων απ' όπου προέρχεται το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

**Το εγκεφαλικό στέλεχος**, που ελέγχει, μεταξύ άλλων, τις βασικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως η αναπνοή, η αρτηριακή πίεση, η κατάποση και ο έμετος.

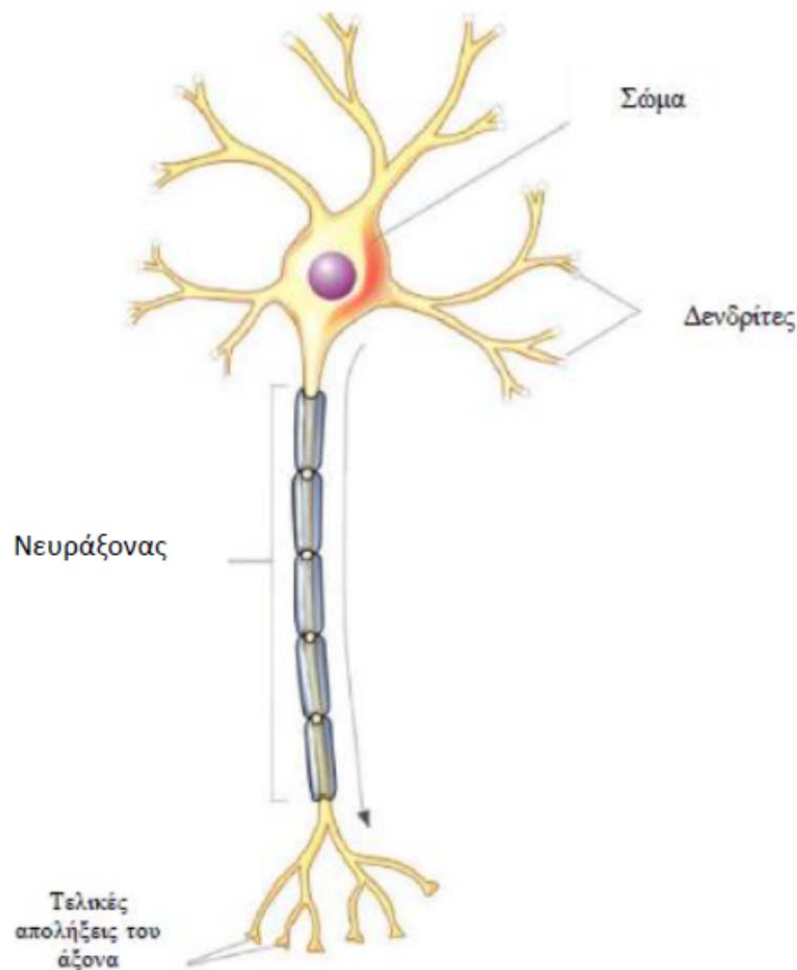
**Η παρεγκεφαλίδα**, η οποία συντονίζει τη μυοσκελετική δραστηριότητα και ελέγχει την ισορροπία (βλέπε Σχήμα 7).



**Σχήμα 7 - Το εγκεφαλικό στέλεχος, ο τελικός εγκέφαλος και η παρεγκεφαλίδα**

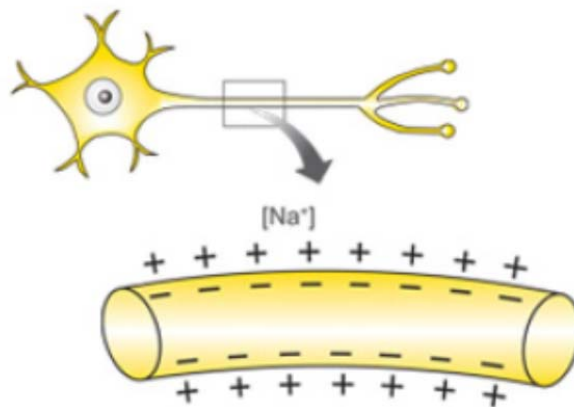
Ένας **νευρώνας** αποτελείται από το κυτταρικό σώμα ή το κύριο σώμα του κυττάρου, το οποίο περιέχει τον πυρήνα και άλλα κυτταρικά οργανίδια. Αυτό συνιστά το μεταβολικό κέντρο του κυττάρου (βλέπε Σχήμα 8). Στο κύτταρο διακρίνονται οι νευρικές αποφυάδες ή ίνες σαν διακλαδώσεις, που μπορεί να φτάσουν έως και ένα μέτρο μήκος. Οι ίνες αυτές είναι δύο ειδών:

- οι δενδρίτες, που λαμβάνουν τα ηλεκτρικά σήματα από τα γειτονικά κύτταρα
- οι νευράξονες, που παράγουν, μεταδίδουν και μεταφέρουν τα σήματα στον επόμενο νευρώνα.

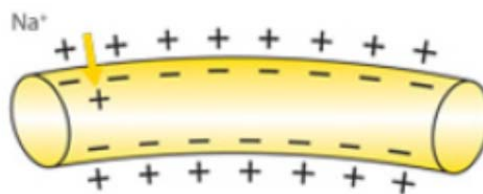


**Σχήμα 8 – Διάγραμμα ενός νευρώνα**

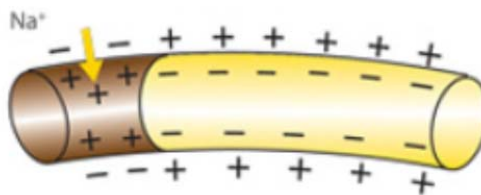
Η πληροφορία μεταδίδεται κατά μήκος ενός νευρώνα μέσω ηλεκτρικών σημάτων (βλέπε Σχήμα 9). Αυτά τα σήματα περιλαμβάνουν μια σειρά από γεγονότα (κυρίως την κίνηση των ιόντων, ιδιαίτερα του νατρίου ( $\text{Na}^+$ ) και καλίου ( $\text{K}^+$ ), τα οποία κάνουν το ηλεκτρικό φορτίο που υπάρχει στο εσωτερικό του κυττάρου να μεταβάλλεται από την θετική, εκπολωμένη του κατάσταση, πίσω στην αρνητική κατάσταση ηρεμίας. Τα κύματα ηλεκτρικής δραστηριότητας που παράγονται είναι γνωστά ως δυναμικά δράσης.



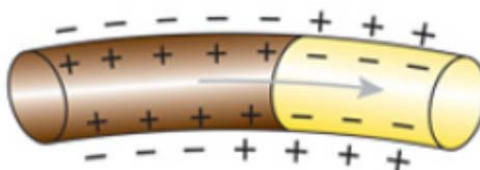
α. Δυναμικό ηρεμίας: το εξωτερικό της μεμβράνης είναι ελαφρώς θετικά φορτισμένο,  $\text{Na}^+$  στο εξωτερικό,  $\text{K}^+$  στο εσωτερικό



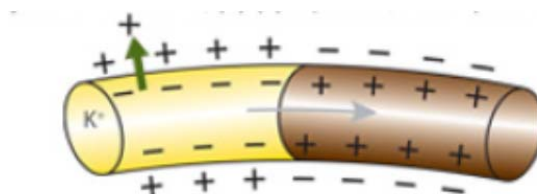
β. Ερέθισμα: εκκινεί την τοπική εκπόλωση της μεμβράνης, η διαπερατότητα της μεμβράνης αλλάζει, το  $\text{Na}^+$  εισέρχεται στο κύτταρο



γ. Ισχυρό ερέθισμα: η πολικότητα της μεμβράνης αντιστρέφεται, το δυναμικό δράσης ξεκινάει



δ. Διάδοση: η εκπόλωση της μεμβράνης μεταβάλλει την διαπερατότητα της διπλανής μεμβράνης, (β) - (γ) επαναλαμβάνονται, το δυναμικό δράσης διαδίδεται



ε. Επαναπόλωση: με την διάχυση των ιόντων μέσω της τροποποιημένης διαπερατότητας της μεμβράνης

**Σχήμα 9 – Νευρικά ερεθίσματα**

Η άφιξη της νευρικής ώσης στα τελικά κομβία των νευραξόνων διεγείρει την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών στη συναπτική σχισμή των γειτονικών νευρώνων. Οι νευροδιαβιβαστές διαχέονται μετά μέσω της συναπτικής σχισμής, συνδέονται με τους υποδοχείς και διεγείρουν τους δενδρίτες του δευτέρου νευρώνα. Έτσι, η νευρική ώση διαδίδεται τόσο με ηλεκτρικά όσο και με χημικά μέσα, εντός και μεταξύ των κυττάρων.



Η νευρική ώση διαδίδεται τόσο με ηλεκτρικά όσο και με χημικά μέσα, εντός και μεταξύ των κυττάρων.

Οι νευράξονες περιβάλλονται από μια θήκη μυελίνης (**έλυτρα μυελίνης**), όπως η πλαστική επίστρωση που περιβάλλει το μεταλλικό πυρήνα ενός ηλεκτρικού καλωδίου. Αυτό εμποδίζει την διάχυση των ηλεκτρικών σημάτων κατά το μήκος του νευράξονα. Αυτές οι θήκες μυελίνης σχηματίζονται από κύτταρα που υπάρχουν αποκλειστικά στο ΚΝΣ και ονομάζονται **ολιγοδενδροκύτταρα**, τα οποία περιτυλίγονται γύρω από πολλούς νευράξονες- μέχρι και 60 διαφορετικούς νευράξονες ταυτόχρονα. Τα έλυτρα μυελίνης διακόπτονται ανά διαστήματα αφήνοντας μεταξύ τους μικρά κενά κατά μήκος του κάθε νευράξονα, που ονομάζονται **Κόμβιοι του Ranvier**, όπου η μυελίνη λείπει. Οι κόμβιοι του Ranvier είναι τα μέσα με τα οποία οι ηλεκτρικές ωθήσεις οδηγούνται γρήγορα μέσω του νευράξονα – επιτρέπουν την μετάδοση των δυναμικών δράσης από το ένα κόμβιο στον άλλο, με επιταχυνόμενο ρυθμό.

Η μυελίνη είναι μία γλυκοπρωτεΐνη (μία πρωτεΐνη με συνδεδεμένα μόρια υδατανθράκων) και αναγνωρίζεται έτσι από τα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος. Στη ΣΚΠ, η μυελίνη δέχεται επίθεση από το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς και καταστρέφεται, με αποτέλεσμα τις σκληρές πλάκες που ονομάζονται **σκληρύνσεις**. Το έλυτρο μυελίνης καταστρέφεται και το ηλεκτρικό σήμα είναι βραχυκυκλωμένο. Αρχικά, το έλυτρο μυελίνης επισκευάζεται (αντιπροσωπεύει την ύφεση σε πρώιμα στάδια ορισμένων τύπων ΣΚΠ), αλλά, τελικά, το έλυτρο μυελίνης καταστρέφεται, οι νευράξονες δέχονται επίθεση και καταστρέφονται. Αυτό συνδέεται με αυξανόμενο βαθμό αναπηρίας.



Στη ΣΚΠ, η μυελίνη δέχεται επίθεση από το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς και καταστρέφεται, με αποτέλεσμα τις σκληρές πλάκες που ονομάζονται σκληρύνσεις.

Οι διαφορετικοί τύποι κυττάρων που περιβάλλουν τους νευρώνες είναι γνωστοί με την ονομασία **των νευρογλοιακών κυττάρων**.

Ο εγκέφαλος και το νευρικό σύστημα προστατεύονται από τις πιθανόν τοξικές χημικές ουσίες (συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων φαρμάκων) και από τους μικροοργανισμούς μέσω **του αιματοεγκεφαλικού φραγμού**. Αυτός αποτελείται από τα λιγότερο διαπερατά τριχοειδή αγγεία του σώματος, με επένδυση από ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν συγκεντρωθεί εδώ πιο συμπαγώς από οπουδήποτε αλλού στο σώμα, σχηματίζοντας σφικτές ενώσεις. Επιπλέον, στην πλευρά του φραγμού όπου βρίσκεται το ΚΝΣ, τα ενδοθηλιακά κύτταρα καλύπτονται με μια λεπτή μεμβράνη κυττάρων που ονομάζονται **περικύτταρα** και από τα «πόδια» των αστροκυττάρων (βλέπε Σχήμα10).

Τα νευρογλοιακά κύτταρα περιλαμβάνουν:

#### **Αστροκύτταρα**

Αυτά τα κύτταρα έχουν ρόλο στην υποστήριξη και την σταθεροποίηση μεταξύ των νευρώνων και των τριχοειδών αγγείων. Παίζουν επίσης ρόλο στις ανταλλαγές μεταξύ των νευρώνων και των τριχοειδών αγγείων και δρουν ως ρυθμιστικό στοιχείο, που προστατεύει τον εύθραυστο νευρώνα από τις τοξικές ουσίες του αίματος.

#### **Μικρογλοία**

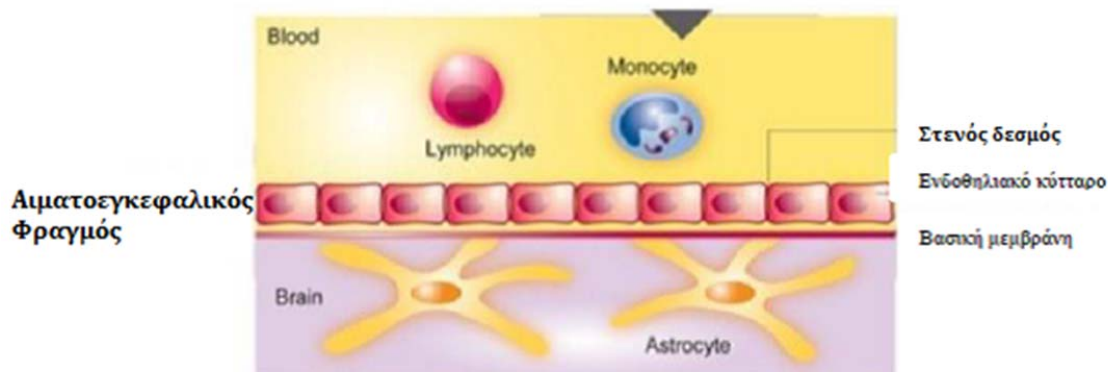
Τα κύτταρα αυτά παίζουν ένα φαγοκυτταρικό ρόλο (ενσωματώνουν κύτταρα) και είναι ανοσοϊκανά κύτταρα. Εμπλέκονται στην ανάπτυξη ενός αριθμού απομυελινωτικών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της ΣΚΠ.

### Επενδυματικά κύτταρα

Νευρογλοιακά κύτταρα που «επενδύουν» τις κοιλίες του εγκεφάλου και τον κεντρικό σωλήνα του νωτιαίου μυελού και βοηθάνε και στην κίνηση του υγρού που σχηματίζει ένα προστατευτικό «μαξιλάρι» γύρω από το ΚΝΣ.



Ο εγκέφαλος και το νευρικό σύστημα προστατεύονται από τις τοξικές χημικές ουσίες και από τους οργανισμούς μέσω του **αιματοεγκεφαλικού φραγμού**.



Σχήμα 10 – Διάγραμμα ενός αιμοφόρου αγγείου του ΚΝΣ που σχηματίζει το αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

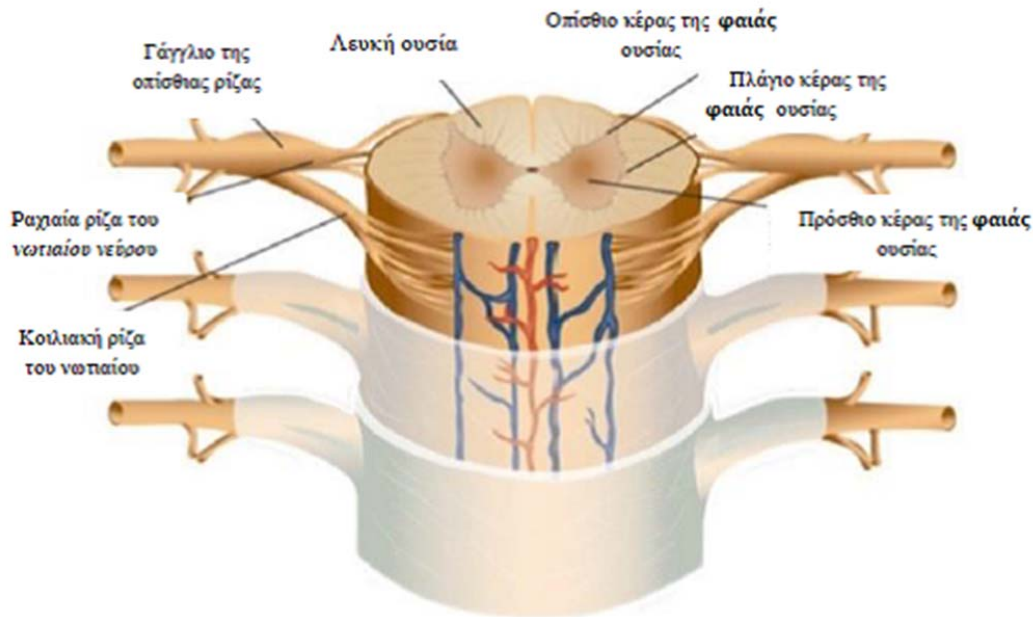
Μόνο το νερό, η γλυκόζη, τα απαραίτητα αμινοξέα, τα λιπίδια και τα λιποδιαλυτά μόρια μπορούν να περάσουν μέσα από την μεμβράνη των τριχοειδών αγγείων. Έτσι, οι ορμόνες δεν περνούν κανονικά από αυτό το φραγμό, αλλά οι λιποδιαλυτές ενώσεις όπως είναι το αλκοόλ, τα αναισθητικά και ορισμένα φάρμακα μπορούν να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

#### 3.4.1 Η δομή του νωτιαίου μυελού

Ο νωτιαίος μυελός είναι η επέκταση του εγκεφαλικού στελέχους, που παρέχει την αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του σώματος και του εγκεφάλου. Στους ανθρώπους, υπάρχουν 31 ζεύγη νωτιαίων νεύρων που εισέρχονται στο νωτιαίο μυελό, μέσα από τα σπονδυλικά τρήματα.

Ο νωτιαίος μυελός αποτελείται από περιοχές φαιάς και λευκής ουσίας. Η φαιά ουσία περιβάλλει το κεντρικό σωλήνα του νωτιαίου μυελού, ο οποίος είναι γεμάτος με εγκεφαλονωτιαίο υγρό, και έχει σχήμα κεράτων – το οπίσθιο και το πρόσθιο κέρα. Τα νεύρα εισέρχονται στο νωτιαίο μυελό μέσω των γαγγλίων της ραχιαίας και κοιλιακής ρίζας, και οι κινητικοί νευρώνες εισέρχονται μέσω του γαγγλίου της κοιλιακής ρίζας. Η λευκή ουσία βρίσκεται στις οπίσθιες, πλάγιες και πρόσθιες στήλες, γύρω από τα κέρατα της φαιάς ουσίας (βλέπε Σχήμα 11).





**Εικόνα 11 – Διάγραμμα της δομής του νωτιαίου μυελού**

### 3.4.2 Περίληψη



Το νευρικό σύστημα αποτελείται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ). Μαζί μεταδίδουν σωματικές και γνωστικές πληροφορίες σχετικά με μακρο- και μικροπεριβάλλοντα μέσα και γύρω από το σώμα, χρησιμοποιώντας ηλεκτρικούς παλμούς όπως μια συσκευή παραγωγής σήματος.

Η θήκη που περιβάλλει την ίνα του νευράξονα αποτελείται από μυελίνη, και είναι ζωτικής σημασίας για την παραγωγή και την μετάδοση των ηλεκτρικών σημάτων κατά μήκος της ίνας του νευράξονα. Στην ΣΚΠ, το έλυτρο μυελίνης δέχεται επίθεση από το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του ατόμου και καταστρέφεται.

## 3.5 Η γενική λειτουργία ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι πολύ εξειδικευμένο και αποτελείται από πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων και πολυάριθμους πολύπλοκους μηχανισμούς. Εξελήχθη ως μέσο άμυνας εναντίον συγκεκριμένων απειλών, συμπεριλαμβανομένων των μικροοργανισμών, ορισμένων μορίων, όπως τοξίνες και εσωτερικών απειλών, όπως κακοήγη φαινόμενα. Το ανοσοποιητικό σύστημα:

- Είναι ειδικό για κάθε αντιγόνο - αναγνωρίζει τις πρωτεΐνες και τις γλυκοπρωτεΐνες της μεμβράνης ενός εισβάλλοντος κυττάρου.
- Είναι συστηματικό - τα συστατικά του βρίσκονται στη συστηματική κυκλοφορία.

- Έχει μνήμη - όταν το σώμα αναγνωρίζει ένα αντιγόνο, διατηρεί την ικανότητα να προκαλέσει μία ανοσολογική απόκριση έναντι αυτού του αντιγόνου, όταν εμφανιστεί ξανά στο σώμα.



Το ανοσοποιητικό σύστημα προστατεύει τον οργανισμό εναντίον συγκεκριμένων απειλών, συμπεριλαμβανομένων των μικροοργανισμών, ορισμένων μορίων, όπως τοξίνες και εσωτερικών απειλών, όπως κακοήγη φαινόμενα.

### 3.5.1 Φυσική και επίκτητη (προσαρμοστική) ανοσία

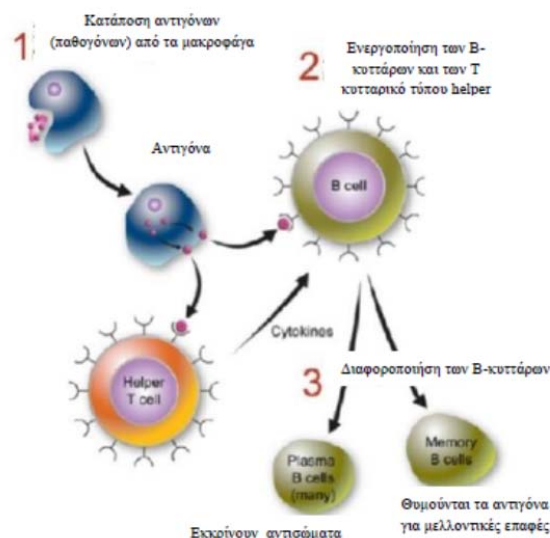
Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει δύο ξεχωριστές λειτουργίες που αλληλεπιδρούν, για να υπερασπιστεί τον οργανισμό κατά των διάφορων οργανισμών και επικίνδυνων ενώσεων που εισέρχονται στο σώμα:

- **το φυσικό (έμφυτο) ανοσοποιητικό σύστημα**, πιο πρωτόγονο (πρώτη γραμμή μη ειδικής άμυνας κατά των μολύνσεων που προκαλούνται από άλλους οργανισμούς).
- **το επίκτητο (προσαρμοστικό) ανοσοποιητικό σύστημα**, που αποτελείται από πολύ εξειδικευμένα συστηματικά κύτταρα και διαδικασίες που εξαλείφουν ή αποτρέπουν την ανάπτυξη των παθογόνων. Διαθέτει την ικανότητα να αναγνωρίζει και να θυμάται ειδικά παθογόνα (για να δημιουργήσει ανοσία) ώστε να ξεκινάει ισχυρότερες επιθέσεις, κάθε φορά που αντιμετωπίζει το παθογόνο.

Όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού προέρχονται από αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών. Μετά τον πολλαπλασιασμό ως αδιαφοροποίητα βλαστικά κύτταρα, αρχίζουν να διαφοροποιούνται σε λεμφοειδή και μυελοειδή κύτταρα.

Τα λεμφοειδή κύτταρα (T-λεμφοκύτταρα και B-λεμφοκύτταρα) είναι πολύ εξειδικευμένα και αποτελούν μέρος της επίκτητης (προσαρμοστικής) ανοσολογικής απάντησης.

Τα λεμφοειδή κύτταρα διαφοροποιούνται σε **B-λεμφοκύτταρα** ή **T-λεμφοκύτταρα**, ανάλογα με το αν παράγονται στο μυελό των οστών (B-λεμφοκύτταρα) ή παράγονται στο μυελό των οστών και μεταναστεύουν εντός του θύμου αδένος όπου ωριμάζουν (T-λεμφοκύτταρα). Κάθε κύτταρο παρουσιάζει ένα μοναδικό τύπο υποδοχέα στην επιφάνειά του και έτσι αναγνωρίζει μόνο ένα συγκεκριμένο τύπο αντιγόνου (βλέπε Σχήμα 12).



Σχήμα 12 – Χυμική ανοσολογική απάντηση

Τα λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν τον «εαυτό» τους συνήθως καταστρέφονται γρήγορα και αποτελεσματικά αμέσως μόλις προκύψουν. Αυτή η διαδικασία αποτυγχάνει στην περίπτωση των αυτοάνοσων νοσημάτων.

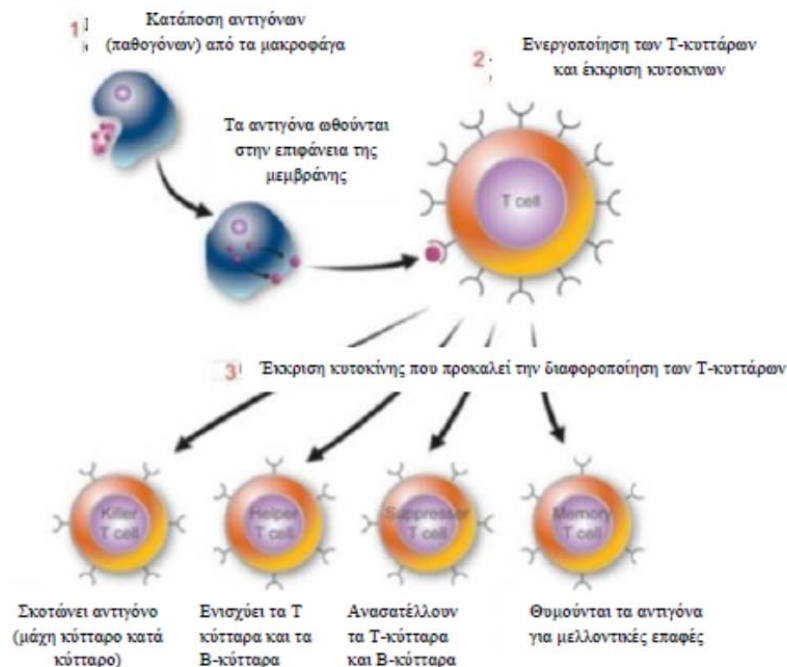
#### **B-λεμφοκύτταρα**

Τα B-λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στο σπλήνα, στους λεμφαδένες και στο λεμφικό ιστό των βλεννογόνων (MALT). Αυτά τα κύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή και έκκριση αντισωμάτων. Διακρίνονται σε **B πλασματοκύτταρα**, τα οποία παράγουν αντισώματα απαντώντας σε αντιγονικές προκλήσεις, και σε **B-λεμφοκύτταρα μνήμης** (που φέρουν το αντίσωμα ή τον υποδοχέα για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο, και εμφανίζονται μετά από την πρώτη έκθεση στο συγκεκριμένο αντιγόνο). Όταν ερεθίζονται ξανά, στην δεύτερη έκθεση σε αντιγόνο, τα B-λεμφοκύτταρα μνήμης προκαλούν μία ανοσολογική αντίδραση, πιο γρήγορη και πιο αποτελεσματική από τα B-λεμφοκύτταρα που δεν εκτέθηκαν προηγουμένως.

#### **T-λεμφοκύτταρα**

Τα T-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται και ωριμάζουν στο θύμο αδένα και στη συνέχεια συγκεντρώνονται σε δευτερογενή λεμφοειδή όργανα, όπου διαφοροποιούνται σε κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (επίσης γνωστά ως  $T\ CD8^+$ ) ή βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (γνωστά ως  $T\ CD4^+$ ). Τα T-λεμφοκύτταρα διεγείρονται από τα μακροφάγα που φαγοκυττάρωσαν κύτταρα ή ιούς-εισβολείς, τους έχουν μερικώς χωνέψει, και στη συνέχεια παρουσιάζουν στη κυτταρική τους επιφάνεια διάφορα τμήματα του εισβολέα ενωμένα με ένα δικό τους δείκτη από το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC). Αυτό διεγείρει τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα να αντιδράσουν, απελευθερώνοντας τοξικές χημικές ουσίες για να σκοτώσουν τα μολυσμένα κύτταρα. Τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα διεγείρουν επίσης τα T-λεμφοκύτταρα να διαφοροποιηθούν σε:

- Κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (killer) (σκοτώνουν τα κύτταρα που εκφράζουν τα αντιγόνα για τα οποία είναι ειδικά).
- Βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (διεγείρουν τα T- και τα B- λεμφοκύτταρα)
- Ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (αναστέλλουν τα T- και τα B- λεμφοκύτταρα και μειώνουν την ανοσολογική απάντηση όταν τελειώσει η επίθεση)
- T- λεμφοκύτταρα μνήμης (θυμούνται τα αντιγόνα για μελλοντικές επαφές).



**Σχήμα 13 – Κυτταρική ανοσολογική απάντηση**

### 3.5.2 Φυσική ανοσία

Τα μυελοειδή κύτταρα ανταποκρίνονται έγκαιρα και μη ειδικά στις λοιμώξεις, σχηματίζοντας την φυσική ανοσολογική απάντηση. Η φυσική ανοσία είναι ένας μη ειδικός, γενετικός μηχανισμός άμυνας που εξασφαλίζει ένα φράγμα ενάντια στη μόλυνση. Σε αυτή την ανοσία λείπει η εξειδίκευση και η μνήμη, και δεν παρέχεται μακροχρόνια ανοσία ή προστασία. Ωστόσο, παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του προσαρμοστικού (επίκτητου) ανοσοποιητικού συστήματος με την διαδικασία της αντιγόνο-παρουσίασης.

Οι κυτταρικοί μεσολαβητές του φυσικού ανοσοποιητικού συστήματος είναι τα φαγοκύτταρα (μονοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και κοκκιοκύτταρα) και τα φυσικά κύτταρα φονείς (NK). Τα διαλυτά συστατικά του είναι, μεταξύ άλλων, οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος και οι κυτοκίνες.

### 3.5.3 Επίκτητη (προσαρμοστική) ανοσία

Υπάρχουν δύο τύποι ειδικής προσαρμοστικής ανοσολογικής απάντησης: χυμική ανοσιακή απάντηση και κυτταρική απάντηση. Τα Τ-λεμφοκύτταρα είναι οι αποτελεσματικοί μεσολαβητές της κυτταρικής απάντησης, ενώ τα αντισώματα που εκκρίνονται από τα Β-λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την χυμική απάντηση.

#### Κυτταρική ανοσία ή με τη μεσολάβηση κυττάρων

Εδώ τα λευκά αιμοσφαίρια ασχολούνται με την ανοσολογική δραστηριότητα. Εμπλέκονται κυρίως τα λεμφοκύτταρα, μερικά από τα οποία δρουν καταστρέφοντας άμεσα τα ξένα κύτταρα, είτε έμμεσα με την απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών που ενισχύουν την φλεγμονώδη απόκριση ή ενεργοποιούν κύτταρα για να καταστρέψουν τους εισβολείς.

#### Χυμική ανοσία

Το ανοσοποιητικό σύστημα λειτουργεί κυρίως μέσω της παραγωγής αντισωμάτων κατά του αντιγόνου. Τα αντισώματα είναι μόρια που παράγονται από τα Β-λεμφοκύτταρα και κυκλοφορούν στο αίμα και στη λέμφο. Προσκολλώνται στα αντιγόνα που επιδεικνύουν τα βακτηρίδια, οι ιοί και άλλοι οργανισμοί-εισβολείς, και είτε τα απενεργοποιούν, είτε διευκολύνουν την καταστροφή τους από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού.



### Συμβουλές φροντίδας

Πως θα μπορούσατε να περιγράψετε την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος σε ένα άτομο που πάσχει από ΣΚΠ;

Μια καλή γνώση της παθοφυσιολογίας της ΣΚΠ είναι σημαντική, διότι μια από τις πιο συχνές ερωτήσεις που θέτουν τα άτομα με ΣΚΠ είναι «Τι προκάλεσε αυτή την αρρώστια;»

Κανονικά, θα αρχίσω να εξηγώ για το νευρικό σύστημα και την κατανομή του σε δύο βασικά τμήματα:

- Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)
- Το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) που αποτελείται από τα νεύρα που βρίσκονται εκτός εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού

Το ΚΝΣ αποτελείται από τον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και το οπτικό νεύρο. Είναι το κύριο σύστημα ελέγχου και συντονισμού του σώματος, που λαμβάνει και επεξεργάζεται τα δεδομένα και δίνει τις εντολές. Το ΚΝΣ αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων. Οι νευρώνες είναι τα κύτταρα που στέλνουν μηνύματα από τον εγκέφαλο προς το σώμα και πίσω. Οι νευρώνες αποτελούνται από το σώμα του κυττάρου και το νευράξονα, που είναι σαν μια μακριά ουρά. Ο νευράξονας καλύπτεται από ένα προστατευτικό περίβλημα που ονομάζεται μυελίνη. Στη ΣΚΠ, η μυελίνη δέχεται επίθεση από το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς και καταστρέφεται, με αποτέλεσμα την εμφάνιση σκληρών πλακών που ονομάζονται σκληρύνσεις. Όταν η μυελίνη καταστρέφεται, οι νευράξονες μπορεί να καταστραφούν. Αυτές οι κατεστραμμένες περιοχές είναι συχνά εμφανείς στη μαγνητική τομογραφία MRI, και πολλές από αυτές παράγουν συμπτώματα ΣΚΠ.

Το ανοσοποιητικό σύστημα μας προστατεύει από παθογόνα και ανταποκρίνεται στις βλάβες. Το φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αναγνωρίσει μια μεγάλη ποικιλία παθογόνων, να αφήσει το δικό του ιστό άθικτο, και να θυμάται μια προηγούμενη έκθεση σε ένα ξένο παθογόνο. Ωστόσο, σε περίπτωση διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος, τα ανοσολογικά κύτταρα όπως τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα Β-λεμφοκύτταρα θα επιτεθούν εσφαλμένα στους ιστούς του ίδιου του ατόμου. Αυτή είναι η περίπτωση των αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως είναι και η ΣΚΠ. Η έρευνες δείχνουν ότι η ΣΚΠ είναι συνέπεια μιας μη φυσιολογικής αυτοάνοσης απάντησης στη μυελίνη, που αναπτύσσεται μετά από έκθεση σε κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Ως αποτέλεσμα της αυτοάνοσης απόκρισης, προκαλεί την απομυελίνωση, την βλάβη και καταστροφή των νευραξόνων, γεγονός που εξηγεί της καινούριες αλλοιώσεις στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό κατά την διενέργεια MRI σε άτομα με ΣΚΠ.

### 3.5.4 Περίληψη



- Το ανοσοποιητικό σύστημα μας προστατεύει από παθογόνα και ανταποκρίνεται στις βλάβες. Έχει πολλά σημαντικά χαρακτηριστικά: ποικιλομορφία, εξειδίκευση, την ικανότητα να διακρίνει τον εαυτό από τον μη-εαυτό, και τη μνήμη.
- Το φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αναγνωρίσει μια ποικιλία παθογόνων, να μην επιτίθεται στους δικούς του ιστούς και να θυμάται τις προηγούμενες εκθέσεις σε ένα ξένο παθογόνο και την αντίστοιχη απάντηση.
- Ορισμένα Τ- και Β- λεμφοκύτταρα έχουν επίσης τη δυνατότητα να αντιδρούν σε αυτο-αντιγόνα. Ένα κανονικό ανοσοποιητικό σύστημα διατηρεί αυτά τα αυτοαντιδραστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος σε έλεγχο, έτσι ώστε να μην προκαλούν ανεπιθύμητες απαντήσεις.
- Ωστόσο, εάν το ανοσοποιητικό σύστημα είναι απορρυθμισμένο, η ανοχή σε ορισμένα αυτο-αντιγόνα μπορεί να διαταραχθεί, και τα αυτο-αντιδραστικά Τ- και Β- λεμφοκύτταρα θα επιτεθούν εσφαλμένα στους ιστούς του ίδιου του ατόμου. Αυτό συμβαίνει σε μια αυτοάνοση νόσο, όπως η ΣΚΠ.

## 3.6 Η παθοφυσιολογία της ΣΚΠ

### Τα αίτια της ΣΚΠ

Η αιτία της ΣΚΠ δεν είναι γνωστή, αλλά φαίνεται ότι αυτή εκδηλώνεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα δεν είναι σε θέση να διακρίνει τα αυτο-αντιγόνα από τα ξένα αντιγόνα. Η έρευνα δείχνει ότι η ΣΚΠ είναι συνέπεια μιας μη φυσιολογικής αυτοάνοσης απάντησης στη μυελίνη, που αναπτύσσεται μετά από έκθεση σε κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα, σε ενήλικες με γενετική προδιάθεση<sup>44</sup>.



Η έρευνα δείχνει ότι η ΣΚΠ είναι συνέπεια μιας μη φυσιολογικής αυτοάνοσης απόκρισης στη μυελίνη, η οποία αναπτύσσεται μετά από έκθεση ενός γενετικά προδιατεθειμένου ατόμου<sup>44</sup> σε κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα.

Όταν η ανοσοαπόκριση ενεργοποιείται, υπάρχει περιφερική ενεργοποίηση των Τ κυττάρων και αυτά τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα εξέρχονται από τους λεμφαδένες και μεταναστεύουν κατά μήκος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) εντός του ΚΝΣ. Όταν έχουν εγκατασταθεί στο εσωτερικό του ΚΝΣ, αυτά τα κύτταρα επανενεργοποιούνται και διεγείρουν την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτοκινών που βλάπτουν το BBB και τα στοιχεία του ΚΝΣ.

Τα συνδυασμένα αποτελέσματα αυτής της αυτοάνοσης απόκρισης προκαλούν απομυελίνωση, αξονική βλάβη και ουλές, και συμβάλλουν στις νέες βλάβες στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό που είναι ορατές στην MRI των ατόμων με ΣΚΠ. Η αξονική εκφύλιση και η αξονική διατομή μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμη νευρολογική δυσλειτουργία και αυτό μπορεί να συμβεί νωρίς στην πορεία της νόσου. Αυτή η διαταραχή αγωγιμότητας στα νεύρα και στη λειτουργία των νευρών προκαλεί τα αισθητηριακά, κινητικά και γνωστικά συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Επιπλέον, μπορεί να συμβεί ατροφία του εγκεφάλου που πιστεύεται ότι αντανακλά μη αναστρέψιμη βλάβη των ιστών.

- Είναι βέβαιο κάποιο γενετικό στοιχείο
- Έχουν προταθεί πιθανοί περιβαλλοντικοί κίνδυνοι



Αυτή η διαταραχή αγωγιμότητας στα νεύρα και στη λειτουργία των νευρών προκαλεί τα αισθητηριακά, κινητικά και γνωστικά συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

### 3.6.1 Οι βλάβες της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας

Το παθολογικό γνώρισμα της ΣΚΠ είναι η πλάκα<sup>45,46</sup>. Οι βλάβες χαρακτηρίζονται ιστολογικά από κυτταροβρίθεια, διήθηση λεμφοκυττάρων γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία, απώλεια των ολιγοδενδροκυττάρων και της μυελίνης, αξονική βλάβη και παρεγχυματικό οίδημα. Περιστασιακά, έχει παρατηρηθεί και επαναμυελίνωση. Οι βλάβες μπορεί να συμβούν οπουδήποτε στη λευκή και τη φαιά ουσία του ΚΝΣ. Ωστόσο, συνήθως τις συναντούμε στην εν τω βάθει λευκή ουσία και στο νωτιαίο μυελό.



Το παθολογικό γνώρισμα της ΣΚΠ είναι η πλάκα. Οι βλάβες μπορεί να συμβούν οπουδήποτε στη λευκή και φαιά ουσία του ΚΝΣ. Ωστόσο, κυρίως φαίνονται στην εν τω βάθει λευκή ουσία και στο νωτιαίο μυελό.

Υπάρχει μια προτίμηση για περιαγγειακό σχηματισμό της βλάβης και γύρω από το φλεβικό δίκτυο. Κατά συνέπεια, οι βλάβες βρίσκονται συνήθως σε περιοχές με υψηλή αγγείωση, όπως το οπτικό νεύρο, ο νωτιαίος μυελός, η υποφλοιώδης και η περικουλιακή περιοχή.

Έτσι, τα αρχικά κλινικά συμπτώματα συχνά σχετίζονται με το εγκεφαλικό στέλεχος, το οπτικό νεύρο, το νωτιαίο μυελό, ή με παρεγκεφαλιδικές βλάβες, προκαλώντας οπτική νευρίτιδα, εγκάρσια μυελίτιδα ή σύνδρομο του εγκεφαλικού στελέχους

### 3.6.2 Οι Κύριες Παθολογικές διαδικασίες: Φλεγμονή και νευροεκφύλιση

Η κύρια κλινική έκφραση της ΣΚΠ είναι οι υποτροπές και η εξέλιξη της νόσου, η οποία οδηγεί σε προοδευτική μόνιμη αναπηρία.

- Οι υποτροπές προκαλούνται από οξεία φλεγμονώδη απομυελίνωση
- Η εξέλιξη αντανακλά την νευροεκφύλιση, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας νευραξόνων και της γλοίωσης (σκλήρυνσης), και την αυξανόμενη ατροφία του εγκεφάλου<sup>47-50</sup>.

Παλαιότερα θεωρούνταν ότι η παθολογική ακολουθία είναι: αρχικά η φλεγμονή προκαλεί απομυελίνωση και, αργότερα στη νόσο, οδηγεί σε απώλεια νευραξόνων, μετά από επανειλημμένα φλεγμονώδη γεγονότα. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η φλεγμονή και η νευροεκφύλιση συμβαίνουν κατά, ή περίπου, το ίδιο χρονικό διάστημα. Αυτό υποστηρίζεται από μελέτες αυτοψίας και μαγνητικής τομογραφίας που έχουν δείξει ότι η αξονική βλάβη συμβαίνει στα πρώτα στάδια της ΣΚΠ<sup>14, 47,50-52</sup>. Πράγματι, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η αξονική / νευρωνική βλάβη στη ΣΚΠ μπορεί να συμβεί σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητα από τις φλεγμονώδεις διαδικασίες<sup>52</sup>. Τα στοιχεία αυτά συνηγορούν υπέρ της έναρξης της θεραπείας της ΣΚΠ όσο το δυνατόν νωρίτερα, σίγουρα πριν να είναι εμφανής η μόνιμη αναπηρία.<sup>52</sup>





Οι υποτροπές προκαλούνται από οξεία φλεγμονώδη απομυελίνωση. Η εξέλιξη της νόσου αντανακλά την νευροεκφύλιση, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας νευραξόνων. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η φλεγμονή και η νευροεκφύλιση συμβαίνουν κατά, ή περίπου, το ίδιο χρονικό διάστημα.

### 3.6.3 Κύτταρα που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΣΚΠ

Οι κύριοι τύποι κυττάρων που εμπλέκονται στη ΣΚΠ είναι τα Τ κύτταρα και Β κύτταρα. Η ΣΚΠ φαίνεται να προκαλείται από Τ κύτταρα ειδικά ενεργοποιημένα από τη μυελίνη, τα οποία αντιδρούν με ένα ή περισσότερα αντιγόνα στη μυελίνη, οδηγώντας στο σχηματισμό των τυπικών φλεγμονωδών απομυελινωτικών βλαβών<sup>46,47,53</sup>.

Αυτό υποστηρίζεται από ζωικά μοντέλα, όπου έχειδειχθεί ότι τα αυτοαντιδραστικά Τ κύτταρα CD4<sup>+</sup> ή CD8<sup>+</sup> Τ προκαλούν απομυελίνωση του ΚΝΣ. Η είσοδος αυτών των ενεργοποιημένων κυττάρων από την περιφέρεια μέσα στο ΚΝΣ έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB). Σε άτομα με γενετική προδιάθεση για ΣΚΠ, αυτό πιθανώς αρχίζει με ένα περιβαλλοντικό ερέθισμα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (π.χ. ένα μολυσματικό παράγοντα)<sup>46,53</sup>. Αυτό το αρχικό γεγονός μπορεί να προκαλέσει αυξορρόφιση ενός μορίου προσκόλλησης στο ενδοθήλιο του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (π.χ. VCAM-1), επιτρέποντας την μετανάστευση των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων<sup>46,53</sup>.

Τα Τ-λεμφοκύτταρα πρέπει να είναι ενεργοποιημένα για να εισέλθουν στο ΚΝΣ και τα γεγονότα που εμπλέκονται στη διάσπαση του BBB και στην επακόλουθη βλάβη των ιστών είναι πολύπλοκα, και απαιτούν προσκόλληση και επανενεργοποίηση τους μετά την είσοδο στο ΚΝΣ.

Αν και η εστίαση της βλάβης του ΚΝΣ στη ΣΚΠ επικεντρώνεται στην παθογένεση μέσω των κυττάρων Τ, όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι η χυμική ανοσία παίζει επίσης ρόλο<sup>54-56</sup>. Αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών στο ΕΝΥ έχουν εδώ και καιρό παρατηρηθεί σε άτομα με ΣΚΠ<sup>54</sup>.

Τα τελευταία χρόνια εξετάζεται η πιθανότητα απομυελίνωσης, η οποία επάγεται από την παρουσία των ανοσοσφαιρινών<sup>54,55</sup>. Η παρουσία Β λεμφοκυττάρων έχει αναφερθεί στις μήνιγγες πολλών ασθενών με ΣΚΠ, ειδικά εκείνων με SPMS, γεγονός που δείχνει ότι η ωρίμανση των κυττάρων Β μπορεί να υποστηριχθεί στο ΚΝΣ<sup>56</sup>.

#### Πολυπλοκότητα

Το πρώτο βήμα είναι η περιφερική ενεργοποίηση των Τ κυττάρων που αναγνωρίζουν τα αντιγόνα στο ΚΝΣ. Για να συμβεί αυτό, το τμήμα του αντιγόνου πρέπει να παρουσιαστεί στο Τ κύτταρο, διπλωμένο στο MHC, το οποίο παρουσιάζεται στα αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά κύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα, μικρογλοιακά κύτταρα του ΚΝΣ και Β κύτταρα)<sup>44</sup>. Τα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (στάδιο 2). Διαλυτές πρωτεΐνες επιτίθενται στο BBB, και βοηθούν τα Τ κύτταρα να εισβάλλουν στο ΚΝΣ, όπου ενεργοποιούνται και προσβάλλουν την μυελίνη.

Τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε υποσύνολα γνωστά ως βοηθητικά κύτταρα, τα οποία περιλαμβάνουν:

- Βοηθητικά κύτταρα τύπου 1 (Th-1): Οι κυτοκίνες που παράγονται περιλαμβάνουν τις καταστροφικές, προφλεγμονώδεις IL 12, IL 23, INFγ, TNFα
- Βοηθητικά κύτταρα τύπου 2 (Th-2): Οι κυτοκίνες που απελευθερώνονται περιλαμβάνουν τις αντι-φλεγμονώδεις/προστατευτικές IL 4, IL 5 και IL 13, και, ενδεχομένως, IL 10.

Στη ΣΚΠ η ισορροπία κλίνει προς μια Th-1 ανοσιακή απάντηση και η ρύθμιση των Th-1 και Th-2 απαντήσεων είναι ένας στόχος της θεραπείας της ΣΚΠ<sup>44</sup>.

#### Τα Β λεμφοκύτταρα έχουν αναφερθεί στις μήνιγγες πολλών ασθενών με ΣΚΠ

Πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η συσσώρευση των Β λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ μπορεί να συμβάλει στην παθογένεση της ΣΚΠ περιλαμβάνουν την παρουσίαση αντιγόνου, την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, τη σύνδεση του συμπληρώματος και τα αντι-ιδιοτυπικά δίκτυα. Μια θεωρία είναι ότι τα κύτταρα μνήμης Β στο ΕΝΥ ασθενών με ΣΚΠ μπορούν να ενισχύουν τις απαντήσεις των Τ λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ μέσω παρουσίας αντιγονικών πεπτιδίων.



## Μάθηση και Σκέψη

Ποια είναι η σημασία της κατανόησης των φλεγμονωδών και νευροεκφυλιστικών διεργασιών στην ΣΚΠ στο ρόλο μου ως Νοσηλεύτη ΣΚΠ;

---

---

---

---

## 4 Η σύνδεση μεταξύ της παθοφυσιολογίας και των συμπτωμάτων της ΣΚΠ



### 4.1 Μαθησιακοί Στόχοι

Μετά την παρούσα ενότητα, θα μπορείτε καλύτερα να:

- Περιγράψετε τις υποκείμενες παθοφυσιολογικές αιτίες των πιο κοινών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη ΣΚΠ.
- Αναγνωρίσετε ότι η κεντρική αιτία αυτής είναι η φλεγμονή και απομυελίνωση των νευραξόνων που διαταράσσουν τη νευρική αγωγιμότητα.
- Εκτιμήσετε ότι η παθολογία φλοιού, δηλαδή οι φλεγμονώδεις εστιακές βλάβες (φλοιώδεις βλάβες) και η ατροφία (το πάχος του φλοιού), μπορεί να καθορίσουν τη γνωστική έκπτωση στη ΣΚΠ.



### 4.2 Εισαγωγή

Οι άνθρωποι με σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να παρουσιάζουν μια εξαιρετικά μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ημι-τυχαία κατανομή των βλαβών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Οι περισσότερες βλάβες εμφανίζονται σε φαινομενικά «σιωπηλές» περιοχές του εγκεφάλου, και έτσι δεν προκαλούν ανιχνεύσιμα συμπτώματα. Η ασθένεια είναι επομένως πολύ πιο δραστική από ό,τι θα πρότεινε η κλινική παρακολούθηση. Τα περισσότερα συμπτώματα σχετίζονται με λειτουργική απώλεια. Κατά τη διάρκεια των υποτροπών, αυτό οφείλεται στην αδυναμία της αξονικής αγωγιμότητας στην περιοχή της βλάβης. Η αναστολή αγωγιμότητας προκαλείται από την τοπική απομυελίνωση η οποία εμποδίζει την αγωγιμότητα κατά άλματα. Επίσης επηρεάζεται από τη φλεγμονή που συμβάλλει στη νευρολογική ανεπάρκεια, τροποποιώντας τις ιδιότητες των κυττάρων, ιδιαίτερα των αστροκυττάρων και των μικρογλοιακών κυττάρων. Αυτό μπορεί να επηρεάσει τη νευρολογική λειτουργία.

Οι υφέσεις σχετίζονται με την αποκατάσταση της λειτουργίας των επηρεαζόμενων αξόνων και την επαναμυελίνωση που αποκαθιστά την αγωγιμότητα στους απομυελινωμένους άξονες. Υπάρχει επίσης αποκατάσταση της φλεγμονής. Ωστόσο, η νευρική αγωγιμότητα παραμένει πιο αργή και λιγότερο

αποτελεσματική από το φυσιολογικό, μεταβάλλεται εύκολα από αλλαγές, όπως η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος (φαινόμενο του Uhthoff), και πρόσφατο ιστορικό μεγάλου αριθμού ώσεων. Η ύφεση δεν είναι πλήρης, όταν η βλάβη έχει οδηγήσει σε αξονική διατομή και επομένως σε απώλεια νευραξόνων. Η εξέλιξη της ΣΚΠ σχετίζεται κυρίως με μια «βραδυφλεγή», διάχυτη και χρόνια απώλεια νευραξόνων σε ένα τοπίο φλεγμονής.



Συνιστώμενη βιβλιογραφία: Smith KL. Pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006; 56(12): 1299-303.



Οι υφέσεις σχετίζονται με την αποκατάσταση της λειτουργίας των επηρεασμένων αξόνων και την επαναμυελίνωση που αποκαθιστά την αγωγιμότητα στους απομυελινωμένους άξονες. Η εξέλιξη της ΣΚΠ σχετίζεται κυρίως με μια «βραδυφλεγή», διάχυτη και χρόνια απώλεια νευραξόνων σε ένα τοπίο φλεγμονής.

Μερικά συμπτώματα της ΣΚΠ είναι τα λεγόμενα «θετικά», που προκύπτουν από επίκτητη υπερδιέγερση των απομυελινωμένων αξόνων. Αυτά μπορεί να προκύψουν είτε αυτόματα (π.χ. παραισθησίες) ή μηχανικά.

#### 4.3 Η ευαισθησία των ατόμων με ΣΚΠ στη ζέστη



Προτεινόμενη Βιβλιογραφία<sup>57</sup>: Flensner G, Ek A-C, Soderhamn O, *et al.* Sensitivity to heat in SM patients: a factor strongly influencing symptomatology – an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11:27.

Το 60%-80% των ατόμων που έχουν διαγνωστεί με σκλήρυνση κατά πλάκας αναφέρονται ως ευαίσθητα στην περιβαλλοντική ζέστη<sup>58</sup>. Πράγματι, η θολή όραση, γνωστή ως φαινόμενο του Uhthoff, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1890, προκαλείται από την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος λόγω της φυσικής άσκησης ή της σωματικής κόπωσης<sup>59</sup>. Σε μια πολυεθνική διαδικτυακή έρευνα σε άτομα με ΣΚΠ (n = 2529), το 70% ανέφερε ότι οι υψηλές θερμοκρασίες επιδεινώνουν τη ΣΚΠ τους (π.χ. ένα ζεστό ντους ή η χρήση του στεγνωτήρα μαλλιών), ενώ ένα ποτήρι κρύο νερό θα μπορούσε να τους ανακουφίσει τα συμπτώματα.<sup>60</sup>



Το 60%-80% των ατόμων που έχουν διαγνωστεί με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν αναφερθεί ως ευαίσθητα στην περιβαλλοντική ζέστη.

Η αντίδραση στη θερμότητα μπλοκάρει το δυναμικό δράσης (μπλοκ αγωγιμότητας) του απομυελινωτικού νευρώνα<sup>59,61</sup>. Η απομυελίνωση οδηγεί σε πιο αργή ταχύτητα αγωγής νεύρων. Είναι ενδιαφέρον ότι πολύ μικρές αυξήσεις της θερμοκρασίας (λόγω εξωτερικών συνθηκών και άσκησης) μπορεί επίσης να μπλοκάρουν τα δυναμικά δράσης<sup>61,62</sup>. Οι δηλώσεις των ασθενών για τις μεταβολές της θερμοκρασίας μπορεί να ποικίλουν σημαντικά, υποδεικνύοντας ότι οι μηχανισμοί μπορεί να είναι πολλαπλοί.

Μετά την ομαλοποίηση της θερμοκρασίας, τα σημεία και τα συμπτώματα συνήθως βελτιώνονται ή εξαφανίζονται<sup>58,59</sup>. Η ευαισθησία στη θερμότητα έχει περιγραφεί ότι σχετίζεται σημαντικά με το σύμπτωμα της κόπωσης στη ΣΚΠ<sup>63-65</sup>.



Πολύ μικρές αυξήσεις της θερμοκρασίας μπορούν να μπλοκάρουν τα δυναμικά δράσης. Μετά την ομαλοποίηση της θερμοκρασίας, τα συμπτώματα συνήθως βελτιώνονται ή εξαφανίζονται.

#### 4.4 Η σύνδεση της Κόπωσης με την παθοφυσιολογία της ΣΚΠ



Συνιστώμενη βιβλιογραφία<sup>66</sup>: Pellicano C., Gallo A, Li X, *et al.* Relationship of fatigue to ΣΚΠ Pathophysiology. *Arch Neurol.* 2010; 67 (4): 447-53.

Η κόπωση είναι ένα συχνό σύμπτωμα των ασθενών με ΣΚΠ<sup>63</sup>. Έχει σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής<sup>67</sup>, αλλά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί. Μια εξήγηση είναι ότι η κόπωση στη σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να οφείλεται περισσότερο στην κακή επιλογή και τον προγραμματισμό των δράσεων, καθώς και στην διαταραγμένη ενσωμάτωση διαφορετικών πληροφοριών, παρά στην έκταση της σωματικής αναπηρίας και της κινητικής αδυναμίας<sup>68-71</sup>. Αυτό συμφωνεί με ένα μοντέλο των Chaudhuri και Behan, το οποίο αναφέρει ότι υπάρχει, «αποτυχία εκκίνησης και / ή διατήρησης μιας εργασίας συγκέντρωσης/προσοχής (ψυχική κόπωση) και φυσικής δραστηριότητας (σωματική κόπωση) που απαιτεί αυτό-κίνητρα<sup>72</sup>.



Η κόπωση στην ΣΚΠ μπορεί να οφείλεται στην κακή επιλογή και προγραμματισμό των δραστηριοτήτων.

#### 4.5 Οπτική Νευρίτιδα



Συνιστώμενη βιβλιογραφία<sup>73</sup>: Chu ER. Optic neuritis – more than a loss of vision. *Australian Family Physician* 2009; 38(10): 789-93.

Η Οπτική νευρίτιδα (ON) προκαλείται από την οξεία φλεγμονή του οπτικού νεύρου που οδηγεί σε επώδυνη απώλεια της όρασης. Είναι η πιο συχνά απαντώμενη οπτική νευροπάθεια στην κλινική πρακτική<sup>74,75</sup> και συνδέεται συχνά με τη ΣΚΠ<sup>76</sup>. Ωστόσο, μεταξύ των ώσεων, τα οπτικά νεύρα μπορούν αποκαταστήσουν την όραση.



Η Οπτική νευρίτιδα προκαλείται από οξεία φλεγμονή του οπτικού νεύρου που οδηγεί σε επώδυνη απώλεια της όρασης.

Η ON μπορεί να οφείλεται σε απομυελίνωση και φλεγμονή του οπτικού νεύρου, με αποτέλεσμα τη φλεγμονή των μυών που περιβάλλουν το οπτικό νεύρο. Η συμμετοχή των μυών οδηγεί σε οφθαλμικό πόνο, ιδιαίτερα με τις κινήσεις των ματιών. Ανεξαρτήτως της αιτιολογίας, τα φλεγμονώδη κύτταρα περιβάλλουν το οπτικό νεύρο με αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδήματος και τον κατακερματισμό του νευρικού ιστού, που στη συνέχεια φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα, οδηγώντας σε περαιτέρω εκφυλισμό των νεύρων και σε σημάδια δυσλειτουργίας του οπτικού νεύρου<sup>77</sup>.

#### 4.6 Θετικά συμπτώματα και ΣΚΠ

Οι άνθρωποι με ΣΚΠ μπορούν να βιώσουν ένα ευρύ φάσμα θετικών φαινομένων και οι καταγραφές σε πειραματικά απομυελινωμένους άξονες δείχνουν ότι αυτό οφείλεται σε έκτοπη δραστηριότητα και

υπερδιεργεσιμότητα των απομυελωμένων αξόνων. Αυτή εκδηλώνεται κλινικά ως μυρμήγκιασμα στον κορμό και τα άκρα. Μερικοί ασθενείς αναφέρουν επίσης την παρουσία αισθήσεων που προκαλούνται από κινήσεις του σώματος που στρέφουν περιοχές του νευρικού συστήματος που περιέχουν απομυελινωμένους άξονες. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με εστίες στις οπίσθιες αυχενικές δέσμες μπορεί να βιώσουν μια αίσθηση «ηλεκτροπληξίας», όταν γυρίζουν το κεφάλι τους και, ομοίως, ασθενείς με απομυελινωτικές βλάβες στο οπτικό νεύρο να έχουν λάμψεις φωτός κατά την κίνηση των ματιών.

Ο πόνος είναι ένα κοινό παράπονο σε ασθενείς με ΣΚΠ και φαίνεται να έχει πολλές προελεύσεις. Φαίνεται ότι η αίσθηση πόνου προκύπτει από έκτοπα ερεθίσματα που δημιουργούνται στις ίνες πόνου. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι ορισμένα θετικά φαινόμενα μπορεί να προκληθούν από την εξάπλωση φυσιολογικών ερεθισμάτων μέσα από περιοχές απομυελίνωσης.

#### 4.7 Ψυχιατρικές Διαταραχές σε άτομα με ΣΚΠ



**Συνιστώμενη βιβλιογραφία**<sup>78</sup>: Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsychiatr* 2009; 67(3a): 664-7

Η ΣΚΠ μπορεί να σχετίζεται με διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές που διαταράσσουν τη διάθεση, τη συμπεριφορά και την προσωπικότητα. Μεταξύ αυτών των διαταραχών, η κατάθλιψη είναι από τα πιο συχνά συμπτώματα που αναφέρονται<sup>79</sup>. Ψυχιατρικά συμπτώματα παρατηρούνται συνήθως κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου, αλλά είναι ασυνήθιστα σαν πρώτα συμπτώματα της νόσου και η εμφάνισή τους εκτιμάται σε 1% των περιπτώσεων ΣΚΠ.

Άτομα με ΣΚΠ παρουσιάζουν ψυχιατρικές διαταραχές μετά από απομυελινωτικές βλάβες στον κροταφικό λοβό. Η φυσιοπαθολογία αυτής της παρατήρησης δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή<sup>80,81</sup>. Οι λειτουργίες του κροταφικού λοβού είναι η γλώσσα, η μνήμη και το συναίσθημα. Οι βλάβες σε αυτή τη θέση του εγκεφάλου μπορεί να προκαλέσουν παραισθήσεις, διαταραχές στη διάθεση και στη σκέψη, ευφορία, ευερεθιστότητα και γνωστική διαταραχή. Αυτή η θέση του εγκεφάλου σχετίζεται κυρίως με ψυχιατρικές διαταραχές.<sup>80</sup>

#### 4.8 Νοητική Δυσλειτουργία στην ΣΚΠ

Ανάλογα με το στάδιο και τον τύπο της νόσου, 40-65% των ατόμων με ΣΚΠ αναπτύσσει διάφορους βαθμούς νοητικής δυσλειτουργίας. Παθολογοανατομικές μελέτες και μελέτες μαγνητικής τομογραφίας δεν έχουν καταφέρει να αποδείξουν την ύπαρξη μιας αυστηρής σχέσης μεταξύ γνωστικής δυσλειτουργίας και της παθολογίας της υποφλοιώδους λευκής ουσίας. Η συσχέτιση είναι επίσης φτωχή, στην περίπτωση μετρήσεων με MRI της ατροφίας ολόκληρου του εγκεφάλου (λευκή συν φαιά ουσία). Κατά την τελευταία δεκαετία, όλο και περισσότερες παρατηρήσεις παρείχαν αποδείξεις ενός πρωταρχικού ρόλου της παθολογίας του φλοιού - δηλαδή, φλεγμονώδεις εστιακές βλάβες (βλάβες φλοιού) και φλοιϊκή ατροφία (το πάχος του φλοιού) - στην πρόβλεψη της ολικής ή / και επιλεκτικής νοητικής αναπηρίας σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Εφαρμόζοντας μια νέα τεχνική, έχει παρατηρηθεί ότι συγκεκριμένες γνωστικές δυσλειτουργίες, όπως εξασθένηση της μνήμης, διάσπαση προσοχής και μειωμένη ταχύτητα νοητικής επεξεργασίας, θα μπορούσαν να εξηγηθούν καλύτερα με δομικές ανωμαλίες φλοιού παρά με υποφλοιώδεις βλάβες της λευκής ουσίας. Ως εκ τούτου, η MRI αξιολόγηση της φλοιϊκής παθολογίας πρέπει να περιλαμβάνεται στην εξέταση ρουτίνας των ατόμων με ΣΚΠ, ειδικά σε εκείνα με αρχικές ενδείξεις / συμπτώματα γνωστικής δυσλειτουργίας.



Παθολογοανατομικές μελέτες και μελέτες μαγνητικής τομογραφίας δεν κατάφεραν να αποδείξουν την ύπαρξη μιας αυστηρής σχέσης μεταξύ της γνωστικής δυσλειτουργίας και της υποφλοιώδους παθολογίας της λευκής ουσίας. Η MRI αξιολόγηση της φλοιϊκής παθολογίας πρέπει να περιλαμβάνεται στην εξέταση ρουτίνας των ατόμων με ΣΚΠ

Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώνονται από μια μελέτη του Calabrese και τους συνεργάτες του στην οποία 24 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (34,3%) ταξινομήθηκαν με γνωστική δυσλειτουργία<sup>82</sup>. Η μελέτη παρείχε ενδείξεις ότι το φορτίο των φλοιϊκών εστιών και η απώλεια ιστού είναι μεταξύ των μεγάλων δομικών αλλαγών που σχετίζονται με τη γνωστική δυσλειτουργία στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

#### 4.9 Παθοφυσιολογία της Εντερικής Λειτουργίας στην ΣΚΠ



Συνιστώμενη βιβλιογραφία<sup>83</sup>: Wiesel PH, Norton C, Glickman S, *etal.* Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441-8.

Η λειτουργία του εντέρου και η εγκράτεια εξαρτάται από την ακεραιότητα της εντερικής διέλευσης, τη λειτουργία των μυών του πυελικού εδάφους, την ορθοπρωκτική αίσθηση, το κίνητρο διατήρησης του ελέγχου του εντέρου, και τη δυνατότητα πρόσβασης στην τουαλέτα. Η ΣΚΠ μπορεί να επηρεάσει τον εξωγενή νευρολογικό έλεγχο του εντέρου και τη λειτουργία του σφιγκτήρα. Αυτό μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε επίπεδο της νευρικής ιεραρχίας. Για παράδειγμα, η συναισθηματική διαταραχή που οφείλεται στη συμμετοχή του μετωπιαίου λοβού μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές συμπεριφοράς που μπορεί να προκαλέσουν αδυναμία χαλάρωσης του πυελικού εδάφους, ή αγνόηση της ανάγκης για κένωση. Η συμμετοχή των εγκεφαλικών κέντρων αυτόνομου ελέγχου μπορεί να μειώσει τη κινητικότητα του παχέος εντέρου.

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις για τη συμμετοχή κινητικών οδών του νωτιαίου μυελού σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας και δυσλειτουργία του εντέρου. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία του εντέρου περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, σπαστικότητα, κούραση και περιορισμένη κινητικότητα. Ορισμένα φάρμακα επηρεάζουν τη σπλαχνική λειτουργία: για παράδειγμα, αντιχολινεργικά που χορηγούνται για την δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης, αντικαταθλιπτικά ή αντισπασμωδικά.

#### 4.10 Συμπτώματα της Ουροδόχου Κύστης και ΣΚΠ



Συνιστώμενη βιβλιογραφία<sup>84</sup>: Nicholas R, Young C, and Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 905-15

Εκτιμάται ότι 64-68% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν αυξημένη ημερήσια συχνότητα ούρησης, επιτακτική ούρηση, ακράτεια ή και διστακτικότητα.

Η τελική οδός που διαμεσολαβεί την κινητική λειτουργία της ουροδόχου κύστης, είναι μέσω χολινεργικών οδών. Η ΣΚΠ μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του ουροποιητικού συστήματος σε πολλαπλά επίπεδα, η οποία μπορεί να εξελισσεται. Τα συμπτώματα του ουροποιητικού αυξάνονται με μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου και με τη συμμετοχή του κινητικού συστήματος. Οι ανατομικές βλάβες είναι συνήθως στο νωτιαίο μυελό - αλλά μπορεί επίσης να υπάρχει συμμετοχή των φλοιωδών κέντρων.



#### 4.11 Περίληψη



- Η κύρια αιτία των συμπτωμάτων όπως παράλυση, τύφλωση και μούδιασμα είναι η παρεμπόδιση της αγωγιμότητας στα νεύρα. Αυτό προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από την απομυελίνωση και τη φλεγμονή.
- Η ευαισθησία αυτών των συμπτωμάτων στις αλλαγές της θερμοκρασίας του σώματος είναι αναγνωρισμένη.
- Συμπτώματα όπως μυρμήγιασμα οφείλονται σε έκτοπες ώσεις ή/ και την πυροδότηση άλλων έκτοπων «παρασιτικών» δυναμικών στις περιοχές απομυελίνωσης.
- Η γνωστική δυσλειτουργία οφείλεται πιθανώς σε βλάβες που συνδέονται με τον εγκεφαλικό φλοιό



#### Μάθηση και Σκέψη

Πως συσχετίζεται η κατανόηση της παθοφυσιολογίας των συμπτωμάτων της ΣΚΠ με την καλή διαχείριση των ασθενών σας;

---

---

---

---

---



## Περίληψη της Ενότητας

- Η ΣΚΠ είναι η συνηθέστερη χρόνια νευρολογική διαταραχή σε νεαρούς ενήλικες.
- Τείνει να είναι πιο συχνή σε χώρες πιο απομακρυσμένες από τον ισημερινό.
- Η φυλή, το φύλο, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου.
- Ενώ η ΣΚΠ συνήθως κατατάσσεται σε τέσσερις βασικούς τύπους, η πρόγνωση μπορεί να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ασθενών.
- Το νευρικό σύστημα χωρίζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ).
- Μαζί μεταδίδουν σωματικές και γνωστικές πληροφορίες σχετικά με μακρο- και μικροπεριβάλλοντα μέσα και γύρω από το σώμα, χρησιμοποιώντας ηλεκτρικούς παλμούς όπως μια συσκευή παραγωγής σήματος.
- Η θήκη που περιβάλλει μια ίνα νευράξονα είναι κατασκευασμένη από μυελίνη, κάτι που είναι ζωτικής σημασίας για την παραγωγή και τη μετάδοση των ηλεκτρικών σημάτων κατά μήκος της ίνας του νευράξονα.
- Στη ΣΚΠ, η θήκη μυελίνης δέχεται επίθεση από το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου και καταστρέφεται.
- Το ανοσοποιητικό σύστημα μας προστατεύει από παθογόνα και απαντά στις βλάβες. Έχει πολλά σημαντικά χαρακτηριστικά: ποικιλομορφία, εξειδίκευση, την ικανότητα να διακρίνει τον εαυτό από το μη-εαυτό, και τη μνήμη.
- Το φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αναγνωρίσει μια μεγάλη ποικιλία παθογόνων, να μην επιτίθεται στους δικούς του ιστούς και θυμάται τις προηγούμενες εκθέσεις σε ένα ξένο παθογόνο και την αντίστοιχη ανοσιακή απόκριση.
- Ορισμένα κύτταρα Τ και Β έχουν επίσης τη δυνατότητα να αντιδρούν σε αυτο-αντιγόνα. Ένα κανονικό ανοσοποιητικό σύστημα διατηρεί αυτά τα αυτοαντιδραστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος υπό έλεγχο, έτσι ώστε να μην προκαλούν ανεπιθύμητες απαντήσεις.
- Εάν το ανοσοποιητικό σύστημα είναι απορρυθμισμένο, η ανοχή σε ορισμένα αυτο-αντιγόνα μπορεί να διαταραχθεί και τα αυτοαντιδραστικά κύτταρα Τ και Β θα επιτεθούν εσφαλμένα στους ιστούς του ίδιου του ατόμου. Αυτό συμβαίνει σε μια αυτοάνοση νόσο, όπως η ΣΚΠ.
- Η παθοφυσιολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας αποτελείται από δύο συνιστώσες: τη φλεγμονή και την νευροεκφύλιση.
- Οι υποτροπές είναι η κλινική έκφραση της οξείας φλεγμονώδους απομυελίνωσης, ενώ η εξέλιξη αντανακλά νευροεκφυλιστικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας νευραξόνων και της αύξησης της εγκεφαλικής ατροφίας.
- Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η φλεγμονή και η νευροεκφύλιση συμβαίνουν κατά, ή περίπου, το ίδιο χρονικό διάστημα.
- Η κύρια αιτία των συμπτωμάτων όπως παράλυση, τύφλωση και μούδιασμα είναι η παρεμπόδιση της αγωγιμότητας στα νεύρα. Αυτό προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από την απομυελίνωση και τη φλεγμονή.
- Η ευαισθησία αυτών των συμπτωμάτων στις αλλαγές της θερμοκρασίας του σώματος είναι αναγνωρισμένη.
- Συμπτώματα όπως το μυρμήγισμα οφείλονται σε έκτοπες ώσεις ή/ και την πυροδότηση άλλων έκτοπων «παρασιτικών» ώσεων στις περιοχές απομυελίνωσης.

- Η γνωστική δυσλειτουργία οφείλεται πιθανώς σε βλάβες που συνδέονται με το φλοιό του εγκεφάλου.

## Βιβλιογραφία

1. Hauser SL and Goodin SC. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2008: Chapter 375.
2. World Health Organisation and Multiple Sclerosis International Federation. Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008.
3. Alonso A and Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. A systematic review. *Neurology* 2008; 71(2): 129-35.
4. Pugliatti M, Rosati G, Carlton H, *et al.* The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 700-22.
5. Fleming JO and Carrithers MD. Diagnosis and management of multiple sclerosis: A handful of patience. *Neurology* 2010; 74(11): 876-7.
6. Gold R, Linington C, Laszlo H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain* 2006; 129(Pt 8): 1953-71.
7. Kantarci O and Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 248-54.
8. Coleman J, Rath L, Carey J. Multiple Sclerosis and the role of the ΣΚΠ nurse consultant. *Aust Nurs J* 2001; 9(3): Suppl. 1-4.
9. Hopman WM, Coo H, Edgar CM, *et al.* Factors associated with health-related quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2007; 34(2):160-66.
10. Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP, *et al.* Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: A population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2012; e pub ahead of print.
11. Grytten-Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, *et al.* Survival and cause of death in ΣΚΠ: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1191-8.
12. Kingwell E, van de Kop M, Zhao Y, *et al.* Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(1): 61-6.
13. Lublin FD and Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907-11.
14. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006; 332(7540): 525-7.
15. Compston A. The basis for treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183: 41 - 7.
16. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1995; 161: 11-22.
17. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED (eds). *Multiple sclerosis: a re-appraisal*. Edinburgh; Churchill Livingstone; 1972: 543-48.
18. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16(2): 327-49.
19. Kurtzke JF. The epidemiology of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis, Clinical and Pathogenic Basis*. Rainew CS, McFarland HF, Tourelotte WW, Eds. London: Chapman and Hall, 1997.
20. Huang H, Hughes M, Mobley S, *et al.* APOE genotypes in African American female ΣΚΠ patients. *Neurosci Lett* 2007; 414(1): 51-6.

21. Detels R, Visscher BR, Malmgren RM, *et al.* Evidence for lower susceptibility to  $\Sigma$ KII in Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 1977; 105(4): 303-10.
22. Absoud M, Cummins C, Chong WK, *et al.* Paediatric UK demyelinating disease longitudinal study (PUDDLs). *BMC Pef/af/-2011*; 11: 68.
23. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61 (4): 288-99.
24. Wilier CJ and Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(3): 241-7.
25. Barnes D. *Multiple sclerosis. Questions and answers*. UK Merit Publishing International; 2000.
26. Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221-31.
27. Robertson NP, Fraser M, Deans J, *et al.* Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119(Pt 2): 449-55.
28. de Jong BA, Huizinga TW, Zanelli E, *et al.* Evidence of additional genetic risk indicators of relapse-onset  $\Sigma$ KII within the HLA region. *Neurology* 2002; 59(4): 549-55.
29. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, *et al.* Genetics and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Semin Immunol* 2009; 21 (6): 328-33.
30. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, *et al.* A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Annals of Neurology* 1993; 33(3): 281-5.
31. Bruder CE, Piotrowski A, Gijsber AA, *et al.* Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet* 2008; 82(3): 763-71.
32. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, *et al.* Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010; 464(7293): 1351-6.
33. Wilier CJ, Dymont DA, Risch NJ, *et al.* Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(22): 12877-82.
34. Handunnetthi L, Handel AE, Ramagopalan SV. Contribution of genetic, epigenetic and transcriptomic differences to twin discordance in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(9): 1379-81.
35. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for  $\Sigma$ KII pathogenesis, *PLoS One* 2009; 4(2): e4565.
36.  $\Sigma$ KIIholders J, Thewissen M, Peelen E, *et al.* Vitamin D status is positively correlated with regulatory T-cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2009; 4(8): e6635.
37. Cantorna MT. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutr Rev* 2008; 66(10 Suppl 2): S135-8.
38. Golan D, Somer E, Dishon S, *et al.* Impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64(2): 143-8.
39. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, *et al.* KIDSEP study group. Parental  $\Sigma$ KIIoking at home and the risk of childhood- onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130(Pt 10): 2589-95.
40. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, *et al.*  $\Sigma$ KIIoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in  $\Sigma$ KII. *Neurology* 2009; 73(7): 504-10.
41. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, *et al.* Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125(Pt 5): 952-60.
42. Kriesel JD, Sibley WA. The case for rhinoviruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Sc/er* 2005; 11(1):1-4.
43. Murray J. Infection as a cause of multiple sclerosis. *BMJ* 2002; 325(7373): 1128.
44. Bar-Or A. Immunology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1): 149-75.
45. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, *et al.* Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938-52.
46. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis - the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 942-55.
47. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, *et al.* Multiple sclerosis: Advances in understanding, diagnosing and treating the underlying disease. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(1): 91-102.

48. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, *et al.* Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(20): 1430-8.
49. Frohman EM. Multiple sclerosis. *Med Clin North Am* 2003; 87(4): 867-97.
50. Trapp BD, Petersen J, Ransohoff RM, *et al.* Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 278-85.
51. Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of ΣΚΠ. *J Neuroimmunol* 2007; 184(1-2): 37-44.
52. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, *et al.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126(Pt 2): 433-7.
53. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(22 Suppl 3): S13-21.
54. Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(5): 394-103.
55. Magliozzi R, Howell O, Vora A, *etal.* Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associated with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130(Pt 4): 1089-104.
56. Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS at a B-cell fostering environment. *Trends Immunol* 2005; 26(5): 254-6.
57. Flensner G, Ek A-C, Soderhamn O, *et al.* Sensitivity to heat in ΣΚΠ patients: a factor strongly influencing symptomology - an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11:27.
58. Syndulko K, Jafari M, Woldanski A, Baumhefner RW, Tourtellotte WW: Effects of Temperature in multiple sclerosis: a review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 1996, 10:23-34.
59. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisΣΚΠs and research potential. *J Neurol Sci* 1995, 129(1): 1-8.
60. Simmons RD, Ponsonby AL, van der Mei I, *et al.* What affects your ΣΚΠ? Responses to an anonymous, Internet- based epidemiological survey. *Mult Scler* 2004; 10(2): 202-11.
61. Marino FE. Heat reactions in multiple sclerosis: An overlooked paradigm in the study of comparative fatigue. *Int J Hyperthermia* 2009; 25(1): 34-40.
62. Baker DG. Multiple sclerosis and thermoregulatory dysfunction. *J Appl Physiol* 2002, 92(5): 1779-80.
63. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehab* 1984; 65(3):135-8.
64. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, *et al.* Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45(4): 435-7.
65. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, *et al.* A prospective study of fatigue in Multiple Sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1338-43.
66. Pellicano C, Gallo A, Li X, *etal.* Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with ΣΚΠ. *Arch Neurol* 2010; 67(4): 447-53.
67. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002; 205(1): 51-8.
68. Tartaglia MC, Narayanan S, Arnold DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur J Neurol* 2008; 15(4): 413-9.
69. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993; 50(3): 301-4.
70. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, *etal.* Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRU *Neurol Sci* 2008; 270(1-2): 28-39.
71. Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45(1): 33-8.
72. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363(9413): 978-88.

73. Chu ER and Chen CS. Optic neuritis - more than a loss of vision. *Aust Fam Physician* 2009; 38(10): 789-93.
74. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, *etal.* Acute demyelinating optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13(6): 375-80.
75. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1273-80.
76. Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. *Semin Ophthalmol* 2003; 18(4): 174-80.
77. Germann CA, Baumann MR, Hamzavi S. Ophthalmic diagnoses in the ED: Optic neuritis. *Am J Emerg Med* 2007; 25(7): 834-7.
78. Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3a): 664-7.
79. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 2): II73-6.
80. Gudiene D, Burba B. Mental disorders and their relation to brain location: diagnostic problems. *Medicina (Kaunas)* 2003; 39(2): 114-21.
81. Reiss JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *J Clin Neurosci* 2006; 13(2): 282-4.
82. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, *etal.* Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(9): 1144-50.
83. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, *etal.* Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441-8.
84. Nicholas R, Young C, and Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 905-15.