



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Εφαρμογές του tDCs στην πολλαπλή σκλήρυνση»

Ανδρέου Κωνσταντίνα

Λογοθεραπεύτρια

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2024



DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY



POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

Applications of tDCs in multiple sclerosis

Andreou Konstantina

Speech Therapist

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

Larissa, September 2024

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

Υπογραφή:

Ανδρέου Κωνσταντίνα

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Βασίλειος Σιώκας, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Βασίλειος Σιώκας, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Ευθύμιος Δαρδιώτης, Καθηγητής Νευρολογίας Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Μάρκος Σγάντζος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας – Ιστορίας της Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Applications of tDCs in multiple sclerosis

Περιεχόμενα

Πρόλογος – Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη	6
Abstract.....	7
1. Εισαγωγή.....	8
2. Επιδημιολογία	11
3. Παθοφυσιολογία – Αιτιολογικοί παράγοντες	14
4. Κλινική εικόνα	21
5. Διάγνωση	25
6. Αντιμετώπιση – θεραπευτική προσέγγιση.....	29
7. Μέθοδος t DCS.....	33
8. Νεότερα δεδομένα – κλινικές εφαρμογές του tDCS στην ΠΣ.....	35
9. Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	47
10. Βιβλιογραφία.....	51

Πρόλογος – Ευχαριστίες

Καθώς η πολλαπλή σκλήρυνση προσβάλλει ολοένα και περισσότερους ανθρώπους, αφήνει το στίγμα της όχι μόνο στους ασθενείς αλλά και στις οικογένειες τους και το άμεσο φιλικό περιβάλλον τους. Επηρεάζει κυρίως νέους ανθρώπους, αλλά και ανθρώπους μέσης ηλικίας, προσβάλλοντας έτσι ολόκληρες οικογένειες και ολόκληρες γενιές, αυτές των παιδιών τους.

Για εμένα, αυτή η νόσος δεν είναι απλά μία διπλωματική εργασία ή μία πάθηση όπως οι άλλες, αλλά έχει σάρκα και οστά, και κυρίως έχει μορφή, αυτή της μητέρας μου, αλλά και όλων όσων πάσχουν, τους οποίους συμμερίζομαι με βαθιά ενσυναίσθηση.

Ολοκληρώνοντας αυτόν τον κύκλο μεταπτυχιακών σπουδών, οφείλω να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή μου κύριο Σιώκα Βασίλειο, για το θέμα στο οποίο δουλέψαμε αλλά και για την εμπιστοσύνη του στο πρόσωπο μου να το φέρω εις πέρας.

Φυσικά δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την φίλη μου Δέσποινα για την πολύτιμη στήριξη της, τον σύζυγο μου, την μητέρα μου, και φυσικά την κόρη μου, με την οποία υπήρξαμε από την αρχή, συνοδοιπόροι αυτής της όμορφης αλλά και κοπιαστικής προσπάθειας.

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις στη λευκή ουσία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Αναγνωρίζεται πλέον ως παγκόσμια ασθένεια με περισσότερα από 2,3 εκατομμύρια άτομα να νοσούν. Οι ασθενείς αντιμετωπίζουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών στο βάδισμα, στο συντονισμό των κινήσεων και της όρασης, καθώς και πόνο, κόπωση και κατάθλιψη, καθιστώντας έτσι τη ΠΣ την κύρια αιτία νευρολογικής αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες.

Η ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων τροποποίησης της νόσου τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έχει αλλάξει τη μακροπρόθεσμη έκβαση της νόσου. Ωστόσο, υπάρχει ακόμη συνεχής ανάγκη διαχείρισης μιας σειράς εξουθενωτικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των κινητικών και γνωστικών συμπτωμάτων, που επιτυγχάνεται κυρίως με μη φαρμακολογικές μεθόδους, όπως διάφορες προσεγγίσεις αποκατάστασης. Μια ιδιαίτερα πολλά υποσχόμενη προσέγγιση είναι η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος – διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (tDCS) με την οποία χορηγείται στον ασθενή ρεύμα, μέσω ηλεκτροδίων στο τριχωτό της κεφαλής, μεταβάλλοντας τη διεγερσιμότητα του φλοιού των στοχευόμενων περιοχών του εγκεφάλου. Καθώς ευεργετικά αποτελέσματα του tDCS έχουν βρεθεί σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, νόσο Alzheimer και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η μέθοδος αξιολογείται και ως προς την πιθανή κλινική εφαρμογή της στη ΠΣ.

Το tDCS έχει εφαρμοστεί στη ΠΣ προκειμένου να μειωθεί η κόπωση και ο πόνος και να βελτιωθούν οι γνωστικές και κινητικές λειτουργίες, με τα ευρήματα να δείχνουν μία νέα προσέγγιση στην νευρολογική αποκατάσταση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, και την εφαρμογή του tDCS ως συμπληρωματικό θεραπευτικό εργαλείο. Ωστόσο, χρειάζονται μελλοντικές μελέτες μεγάλης κλίμακας, για τη σύγκριση των επιδράσεων του tDCS σε διαφορετικές θέσεις του φλοιού, την αλλαγή του τρόπου διέγερσης, την παράταση της διάρκειας του πρωτοκόλλου και τη σύζευξη του tDCS με τεχνικές νευροαπεικόνισης για καλύτερη κατανόηση του πιθανού μηχανισμού δράσης του.

Λέξεις κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, tDCS

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, characterized by changes in the white matter of the brain and spinal cord. It is now recognized as a global disease with more than 2.3 million people affected. Patients experience a wide range of symptoms, including disturbances in gait, motor coordination, and vision, as well as pain, fatigue, and depression, making MS the leading cause of neurological disability in young adults.

The development of effective disease-modifying therapeutic interventions over the past three decades has changed the long-term outcome of the disease. However, there is still a continuing need to manage a range of debilitating conditions, including motor and cognitive symptoms, achieved mainly by non-pharmacological methods, such as various rehabilitation approaches. A particularly promising approach is transcranial direct current stimulation (tDCS) in which electricity is administered to the patient via electrodes on the scalp, altering the cortical excitability of targeted brain areas. As beneficial effects of tDCS have been found in patients with major depressive disorder, Alzheimer's disease and stroke, the method is also being evaluated for its potential clinical application in MS.

The tDCS method has been applied to MS in order to reduce fatigue and pain and improve cognitive and motor functions, with the findings showing a new approach to MS neurological rehabilitation, and the application of tDCS as an adjunctive therapeutic tool. However, future large-scale studies are needed to compare the effects of tDCS at different cortical sites, change the stimulation modality, extend the duration of the protocol, and couple tDCS with neuroimaging techniques to better understand its potential mechanism of action.

Key words: multiple sclerosis, tDCS

1. Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που χαρακτηρίζεται από εστιακές αλλοιώσεις στη λευκή ουσία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, ως αποτέλεσμα της απομυελίνωσης των νευραξόνων, ενώ πλέον είναι γνωστό ότι αντίστοιχες βλάβες ανευρίσκονται και στη φαιά ουσία, συμπεριλαμβανομένου του φλοιού, των βασικών γαγγλίων, του εγκεφαλικού στελέχους και της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού. Η απομυελίνωση και ο επακόλουθος νευροεκφυλισμός τελικά οδηγούν σε εκτεταμένη καταστροφή του εγκεφαλικού ιστού και ατροφία, η οποία είναι πιο έντονη σε μεταγενέστερο στάδιο της νόσου (Lassmann, 2018).

Τα άτομα με ΠΣ αντιμετωπίζουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών στο βάδισμα, στο συντονισμό των κινήσεων και της όρασης, καθώς και πόνο, κόπωση και κατάθλιψη (Kister et al., 2013). Αρχικά, στην πλειονότητα των ασθενών η νόσος παρουσιάζεται με μια υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή, αλλά συνήθως με την πάροδο του χρόνου εγκαθίσταται μία μη αναστρέψιμη δυσλειτουργία, καθιστώντας έτσι τη ΠΣ την κύρια αιτία νευρολογικής αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες (Brownlee et al., 2017). Υπολογίζεται ότι το 40%-60% των ασθενών εμφανίζουν διαταραχή στη βάδιση που παρεμβαίνει στις καθημερινές δραστηριότητες (Frechette et al., 2019) ενώ, έως και το 82% των ασθενών εμφανίζει γνωστική εξασθένηση ακόμη και στα πιο πρώιμα στάδια της νόσου, αναγκάζοντας τους να αποσυρθούν από την επαγγελματική τους δραστηριότητα από το πρώιμο κιόλας στάδιο (Ziemssen et al., 2016).

Η ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων τροποποίησης της νόσου τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έχει αλλάξει τη μακροπρόθεσμη έκβαση της νόσου (Montalban et al., 2018). Παρά αυτές τις σημαντικές εξελίξεις, ωστόσο, υπάρχει συνεχής ανάγκη διαχείρισης μιας σειράς εξουθενωτικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των κινητικών και γνωστικών συμπτωμάτων. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με μη φαρμακολογικές μεθόδους, όπως διάφορες προσεγγίσεις αποκατάστασης με τα αποτελέσματα τους να είναι σε μεγάλο βαθμό απρόβλεπτα στις διάφορες περιπτώσεις (Tomassini et al., 2012).

Η νευρική πλαστικότητα μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτές τις διαδικασίες. Για παράδειγμα, προηγούμενες εργασίες έχουν δείξει ότι η μακροπρόθεσμη πλαστικότητα των κινητικών νευρώνων παραμένει ανεπηρέαστη σε ήπια έως μέτρια νόσο (Zeller et al., 2010) και επιπλέον μειώνεται με την ηλικία του ασθενούς και με τη διάρκεια της νόσου. Γίνεται συνεπώς αντιληπτή η σημασία της στοχευμένης ατομικής δομικής αναδιοργάνωσης του

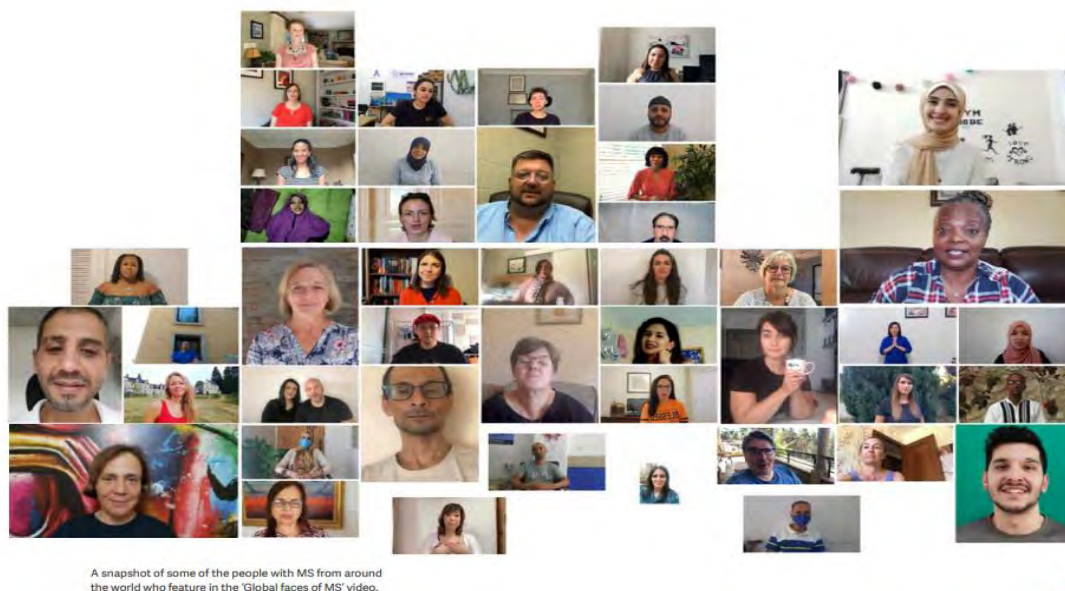
εγκεφάλου για την επίτευξη επιτυχημένης εξατομικευμένης αποκατάστασης. Έτσι, οι νευροτροποποιητικές προσεγγίσεις, όπως η μη επεμβατική διέγερση του εγκεφάλου, έχουν τραβήξει την προσοχή των ερευνητών καθώς έχουν τη δυνατότητα να ενισχύσουν τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών θεραπειών (Schoonheim et al., 2010).

Μια ιδιαίτερα πολλά υποσχόμενη προσέγγιση είναι η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος – διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (tDCS) με την οποία χορηγείται στον ασθενή ρεύμα, μέσω ηλεκτροδίων στο τριχωτό της κεφαλής, μεταβάλλοντας τη διεγερσιμότητα του φλοιού των στοχευόμενων περιοχών του εγκεφάλου (Schoonheim et al., 2010). Αυτό το ηλεκτρικό ρεύμα έχει αποδειχθεί ότι διαμορφώνει το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης, αυξάνοντας ή μειώνοντας έτσι τους ρυθμούς πυροδότησης των νευρώνων (Sánchez-Kuhn et al., 2017). Ως αποτέλεσμα, ο συνδυασμός του tDCS με την επαναλαμβανόμενη συναπτική ενεργοποίηση χαμηλής συχνότητας, όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εξάσκησης μιας συγκεκριμένης εργασίας, ενισχύει την έκκριση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα και μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες νευροπλαστικές αποκρίσεις μέσω μακροπρόθεσμων διαδικασιών (Fritsch et al., 2010). Η ανοδική και η καθοδική διέγερση έχει βρεθεί ότι ασκούν αντίθετα αποτελέσματα. Το ανοδικό tDCS (atDCS) συνήθως αυξάνει το μέγιστο εύρος των διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών που εκπολώνουν τη μεμβράνη, ρυθμίζοντας έτσι τη διεγερσιμότητα του φλοιού. Αντίθετα, το καθοδικό tDCS υπερπολώνει τη μεμβράνη προκαλώντας αναστολή (de Souza Nicolau et al., 2018). Ως εκ τούτου, το tDCS είναι σε θέση να μετατοπίζει τα κατώφλια αποπόλωσης και να διευκολύνει ή να παρεμποδίζει την πυροδότηση νευρώνων με αποτέλεσμα τη διαμόρφωση της απόδοσης μιας εργασίας, των συμπεριφορών και των ψυχικών καταστάσεων, και έχει όντως παρατηρηθεί ότι ρυθμίζει την κινητική μάθηση, την αισθητηριακή αντίληψη, την προσοχή και τη μνήμη (Coffman et al., 2014). Η χρήση του tDCS διευκολύνεται σε μεγάλο βαθμό από το γεγονός ότι μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα κατά την εκτέλεση μιας συγκεκριμένης εργασίας, ακόμη και στο περιβάλλον του σπιτιού, και ότι οι κοινές συσκευές είναι σχετικά οικονομικές (Coffman et al., 2014).

Ερευνητές προσπαθούν να τροποποιήσουν τις ηλεκτρικές διεργασίες του εγκεφάλου ώστε να ενισχύσουν τη λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου, να θεραπεύσουν ψυχοπαθολογικές καταστάσεις και για να κατανοήσουν την φυσιολογία του εγκεφάλου. Το 1746, ο Musschenbroek χρησιμοποίησε βάζα Leyde και ηλεκτροστατικές συσκευές για τη θεραπεία της νευραλγίας, των συσπάσεων και της παράλυσης. Τον περασμένο αιώνα, οι τεχνολογικές εξελίξεις και η ενσωμάτωσή τους στις επιστήμες υγείας οδήγησαν στην ανάπτυξη πιο

αποτελεσματικών και ασφαλών συσκευών διέγερσης. Επί του παρόντος, οι πιο χρησιμοποιούμενες συσκευές διέγερσης μπορούν να χωριστούν σε επεμβατικές, όπως η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS) και τεχνικές μη επεμβατικής εγκεφαλικής διέγερσης (NiBS), των οποίων οι πιο αντιπροσωπευτικές μέθοδοι είναι η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (TMS) και η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) (Zago et al., 2008). Η μέθοδος TMS βρίσκει εφαρμογή σε ποικίλες καταστάσεις νευρολογικών διαταραχών, στις οποίες περιλαμβάνονται το εγκεφαλικό (Ntakou et al., 2022), η νόσος Parkinson (Petsani et al., 2021), η νόσος Alzheimer και γενικότερα οι καταστάσεις άνοιας (Aloizou et al., 2021), η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, η νόσος Huntington και η δυστονία (Pateraki et al., 2022).

Μεταξύ άλλων καταστάσεων, ευεργετικά αποτελέσματα του tDCS έχουν βρεθεί σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Bennabi & Haffen, 2018), νόσο Alzheimer (Penolazzi et al., 2015) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Kang et al., 2016). Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα tDCS δικαιολογούν αξιολόγηση για πιθανή κλινική εφαρμογή στη ΠΣ. Αντίστοιχα, το tDCS έχει εφαρμοστεί στη ΠΣ προκειμένου να μειωθεί η κόπωση και ο πόνος και να βελτιωθούν οι γνωστικές και κινητικές λειτουργίες (Porcaro et al., 2019).



Εικόνα 1. Ένα στιγμιότυπο μερικών από τα άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας σε όλο τον κόσμο που εμφανίζεται στο βίντεο «Παγκόσμια πρόσωπα της ΠΣ (<https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>).

2. Επιδημιολογία

Η ΠΣ αναγνωρίζεται πλέον ως παγκόσμια ασθένεια με περισσότερα από 2,3 εκατομμύρια άτομα να νοσούν. Η εμφάνιση της στη Δυτική Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική είναι υψηλότερη από ό, τι στην Ασία, την Αφρική και τη Λατινική Αμερική, αλλά νέα στοιχεία αποκαλύπτουν ένα μεταβαλλόμενο μοτίβο στην κατανομή ως προς γεωγραφική εμφάνιση, το φύλο και την ηλικία έναρξης. Επιπλέον, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για έντονη αλλαγή στα μοτίβα εμφάνισης τις τελευταίες πέντε με έξι δεκαετίες, ιδίως στην αύξηση της επίπτωσης στις γυναίκες, και ιδιαίτερα σε χώρες που παραδοσιακά θεωρούνταν περιοχές χαμηλού επιπολασμού όπως η Ινδία, η Λατινική Αμερική, το Ιράν και η Ιαπωνία (Magyar, & Sorensen, 2019).

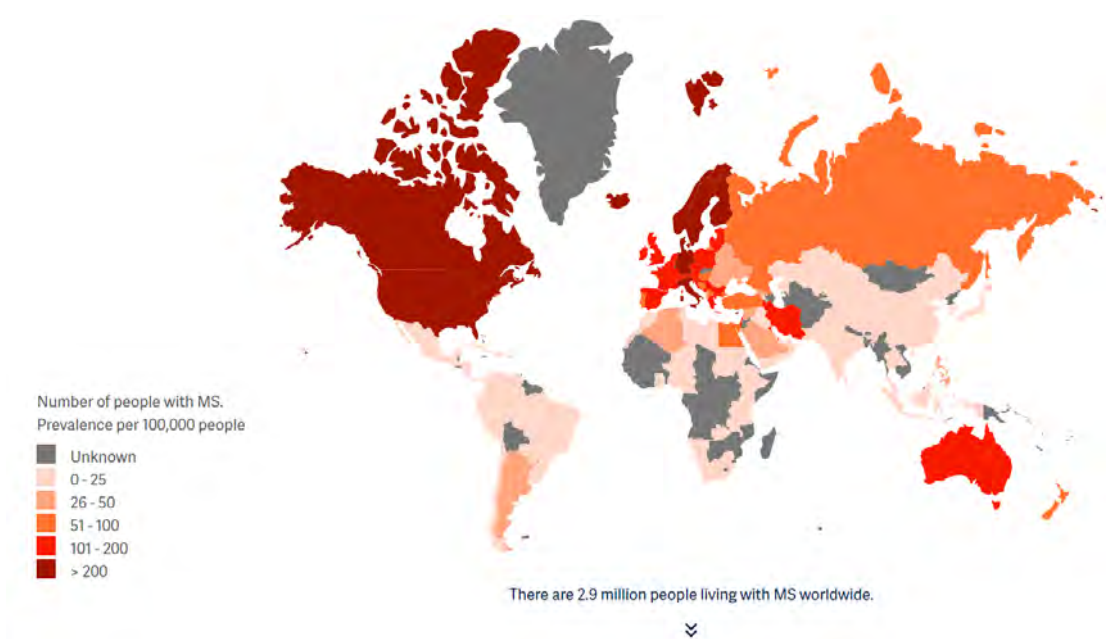
Υπάρχει, ωστόσο, ακόμη συζήτηση για το αν η καταγεγραμμένη αυξανόμενη επίπτωση μόνο στις γυναίκες μπορεί να αποδοθεί σε πραγματική αύξηση της επίπτωσης και όχι απλώς μια αυξημένη επιβεβαίωση κρουσμάτων που προϋπήρχαν και παρέμεναν άγνωστα. Μια πρόσφατη μελέτη στον Καναδά, που δείχνει σταθερά αυξημένη επίπτωση και επικράτηση της ΠΣ σε γυναίκες, ανέφερε ισότιμη πρόσβαση στη μαγνητική τομογραφία ανεξάρτητα από το φύλο, την περιοχή και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, υποδεικνύοντας ότι η αύξηση είναι αληθής (Wijnands et al., 2019).

Το χρονικό διάστημα μεταξύ Σεπτεμβρίου 2019 και Μαρτίου 2020, η MSIF (Multiple Sclerosis International Federation) συνέλεξε επιδημιολογικά δεδομένα από 115 χώρες που αντιπροσωπεύουν το 87% του παγκόσμιου πληθυσμού. Ο εκτιμώμενος αριθμός ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας παγκοσμίως είχε αυξηθεί σε 2,8 εκατομμύρια το 2020, δηλαδή κατά 30% σε σχέση με το 2013, μετά από εφαρμογή της ίδιας μεθοδολογίας στα τότε δεδομένα. Ο παγκόσμιος επιπολασμός το 2020 είναι 35,9 [95% CI: 35,87, 35,95] ανά 100.000 άτομα.

Ο επιπολασμός της ΠΣ έχει αυξηθεί σε κάθε περιοχή παγκοσμίως από το 2013 με εξαίρεση μόνο το 14% (11/81) των χωρών με δεδομένα και στα δύο χρονικά σημεία που ανέφεραν σταθερή ή φθίνουσα επικράτηση. Το συγκεντρωμένο ποσοστό επίπτωσης στις 75 χώρες που αναφέρθηκαν ήταν 2,1 [95% CI: 2,09, 2,12] ανά 100.000 άτομα/έτος, υπολογίζοντας ότι κάποιος στον κόσμο διαγιγνώσκεται με ΠΣ κάθε 5 λεπτά (Walton et al., 2020).

Η παιδιατρική σκλήρυνση κατά πλάκας έχει επίσης αυξηθεί σημαντικά με πάνω 30.000 περιπτώσεις που διαγνώστηκαν σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών, όπως αναφέρθηκαν από 47 χώρες, ενώ το 2013 αναφέρθηκαν 7.000 κρούσματα από 34 χώρες.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι γυναίκες έχουν διπλάσιες πιθανότητες να πάθουν ΠΣ από τους άνδρες. Ωστόσο, η αναλογία γυναικών προς άνδρες είναι τόσο υψηλή σε ορισμένες χώρες φτάνοντας το 4:1 και σε άλλες η αναλογία αυτή έχει διπλασιαστεί από το 2013 (Walton et al., 2020).

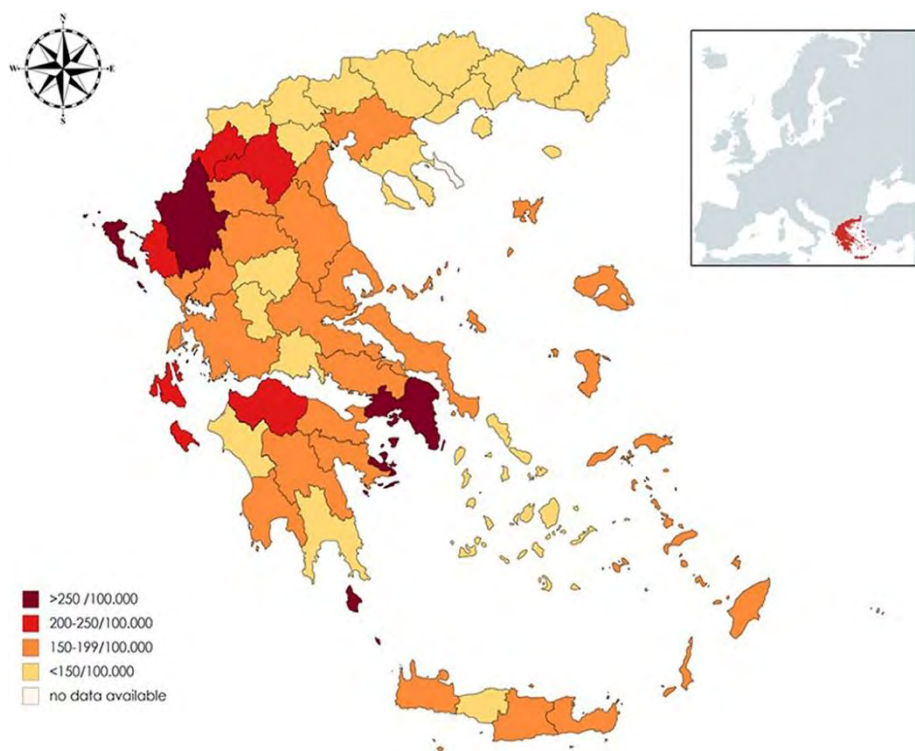


Εικόνα 2. Χάρτης που δείχνει τη γεωγραφική διακύμανση του επιπολασμού της ΠΣ ανά χώρα. Ο επιπολασμός ΠΣ ανά 100.000 πληθυσμού εμφανίζεται σε αποχρώσεις του πορτοκαλί και του κόκκινου σύμφωνα με το κλειδί. Οι χώρες χωρίς δεδομένα επιπολασμού εμφανίζονται με γκρι (<https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms#about>).

Στην Ελλάδα, τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη ΠΣ είναι ελάχιστα. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει μια αύξηση του επιπολασμού από 10,2 ανά 100.000 το 1984, σε 29,5 ανά 100.000 το 1990, 38,9 ανά 100.000 το 1999 και περισσότερο από 100 ανά 100.000 δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν το 2006 και το 2008. Όσον αφορά το ετήσιο ποσοστό επίπτωσης, μια αύξηση από 2,71/100.000 το 1989 σε 10,73/100.000 το 2006 έχει αναφερθεί από μια μελέτη, ενώ μια άλλη έδειξε αύξηση των ποσοστών επίπτωσης στις αστικές περιοχές του νησιού της Κρήτης, στην νότια Ελλάδα, από 2,1 ανά 100.000 το 1984, σε 7 ανά 100.000 το 2008. Από το 2008 δεν υπάρχουν νέα επιδημιολογικά δεδομένα για Έλληνες με ΠΣ (Bakirtzis et al., 2020).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης των Bakirtzis et al., το 2020, εντοπίστηκαν 21.218 μεμονωμένες περιπτώσεις ΠΣ (13.994 ή 65,8% γυναίκες, αναλογία φύλου 1,93:1). Η

μέση ηλικία έναρξης ήταν τα $46,6 \pm 13,5$ έτη (εύρος 8–95, Εικόνα 1). Ο επιπολασμός της περιόδου 2 ετών ήταν 138,7 ανά 100.000 άνδρες (95% CI 138,4–139,0) και 253,6 ανά 100.000 για τις γυναίκες (95% CI 253,3–254,1). Συνολικά, ο επιπολασμός της περιόδου 2 ετών υπολογίστηκε σε 197,8 ανά 100.000 (95% CI 197,6–198,0). Οι περιπτώσεις ηλικίας κάτω των 18 ετών ($n = 133$, 81 ή 60,9% γυναίκες) αντιπροσώπευαν το 0,6% των συνολικών ταυτοποιημένων περιπτώσεων ΠΣ. Τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού παρατηρήθηκαν στην περιφέρεια Αττικής (263,6 ανά 100.000, 95% CI 263,2–264,0) ακολουθούμενη από τις περιοχές της Δυτικής Ελλάδας, ενώ η περιοχή της Ροδόπης στη Βόρεια Ελλάδα παρουσίασε τα χαμηλότερα ποσοστά επιπολασμού (84,0 ανά 100.000, 95,8% CI 263,2–264,0%) (Bakirtzis et al., 2020).



Εικόνα 3. Χάρτης της Ελλάδας που παρουσιάζει τον επιπολασμό της ΠΣ σε κάθε περιοχή (Bakirtzis et al., 2020).

3. Παθοφυσιολογία – Αιτιολογικοί παράγοντες

Η ΠΣ είναι αποτέλεσμα της λανθασμένης δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος, όπου παράγει αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης της μυελίνης, με αποτέλεσμα σε διάφορα σημεία του κεντρικού νευρικού συστήματος να δημιουργούνται φλεγμονές και απομυελίνωση – που αναφέρονται ως πλάκες- προκαλώντας βλάβη και απώλεια των νευραξόνων. Αυτές οι πλάκες εντοπίζονται στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, κυρίως στη λευκή ουσία που περιβάλλει τις κοιλίες, τα οπτικά νεύρα, το τυλώδες σώμα του εγκεφάλου, τους παρεγκεφαλιδικούς μίσχους, καθώς και στη φαιά ουσία. Εκφράζονται σε όλες τις μορφές της νόσου, ωστόσο, η έκφρασή τους ποικίλλει με την πάροδο του χρόνου, επιδεικνύοντας μια βαθιά ετερογένεια στα ανοσοπαθολογικά πρότυπα απομυελίνωσης και εκφυλισμού των ολιγοδενδροκυττάρων μεταξύ της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας μορφής και των προοδευτικών μορφών της νόσου (Huang et al., 2017; Zéphir, 2018).

Κατά κανόνα, λοιπόν, θεωρείται νόσος που εμπλέκει αυτοάνοσους μηχανισμούς, καθώς αυτοαντιδραστικά ανοσοκύτταρα που διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επιτίθενται στις νευρικές ίνες. Η εξασθενημένη λειτουργία των ρυθμιστικών Τ κυττάρων και η αντίσταση των αυτοαντιδραστικών Τ κυττάρων στην καταστολή είναι οι δύο μηχανισμοί μέσω των οποίων η περιφερειακή ανοχή μπορεί να αποτύχει και τελικά να εξελιχθεί η νόσος. Μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητα και την ενεργοποίηση αυτών των αυτοαντιδραστικών κυττάρων, συμβάλλοντας επομένως στην ανάπτυξη της νόσου (Huang et al., 2017).

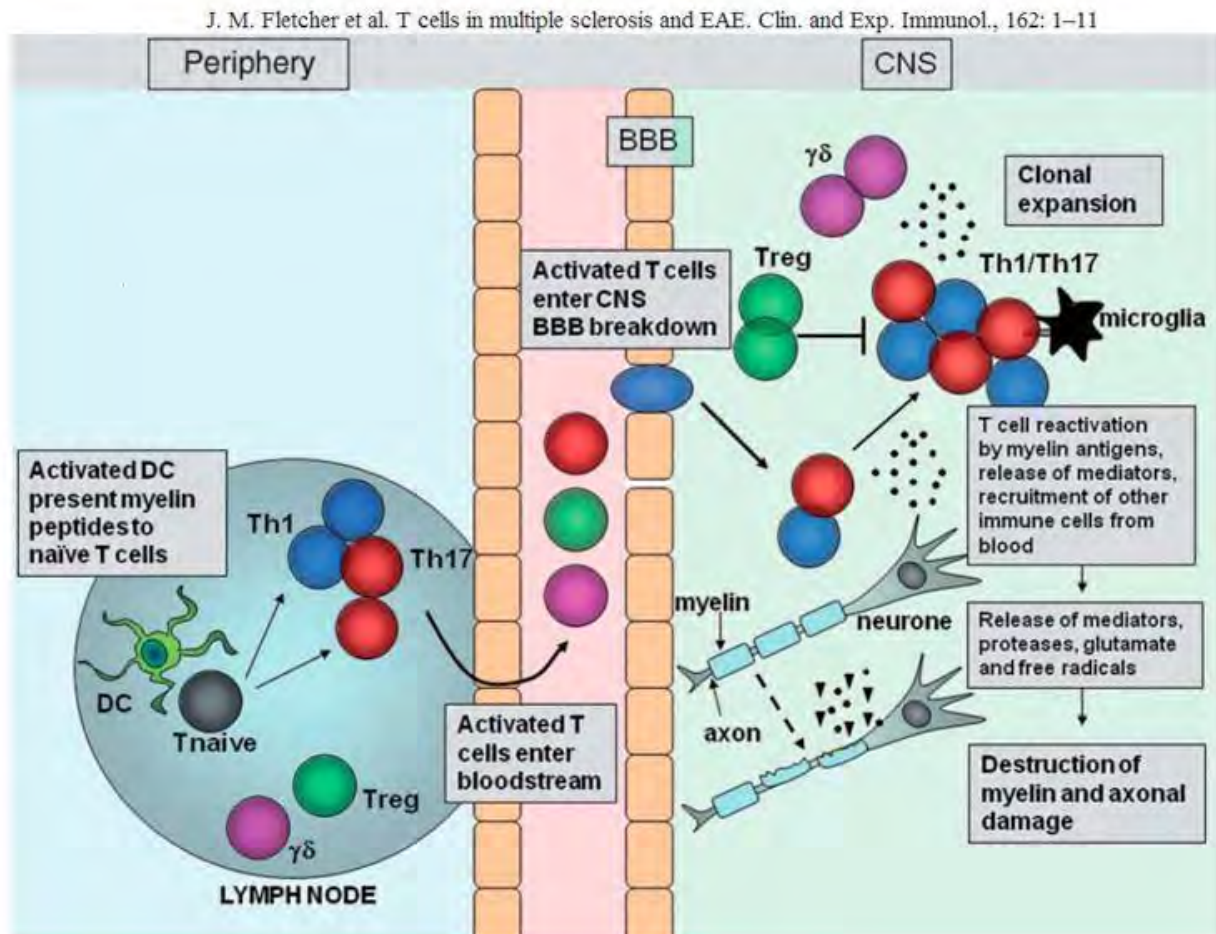
Τα κύρια υποσύνολα Τ κυττάρων που εμπλέκονται στην ΠΣ περιλαμβάνουν CD8⁺ Τ κύτταρα, CD4⁺ Th1 κύτταρα και Th17 κύτταρα. Επιπρόσθετα, η γ-ιντερφερόνη, η IL-17 και οι παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) είναι κυτοκίνες που παράγονται από αυτοαντιδραστικά Τ κύτταρα και μπορεί να συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της ΠΣ, όπως και η αυξημένη ανοσοσφαιρίνη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) υποδηλώνει ένα ρόλο για τα Β κύτταρα στη ΠΣ. Η παραγωγή ολιγοκλωνικών ανοσοσφαιρινών, γνωστών και ως ολιγοκλωνικές ζώνες (OCBs), είναι επίσης ένα διαγνωστικό χαρακτηριστικό της ΠΣ. Η πλειονότητα των Β κυττάρων στο ENY και στο παρέγχυμα του εγκεφάλου είναι κύτταρα Β μνήμης CD27⁺. Τα Β κύτταρα μνήμης παρουσιάζουν κλωνική επέκταση στο ENY και στο παρέγχυμα του εγκεφάλου και εμφανίζουν σωματική υπερμετάλλαξη και μεταγραφές ανοσοσφαιρίνης. Επιπλέον, το

πρωτεύωμα των ανοσοσφαιρινών του ENY και το μεταγράφομα της ανοσοσφαιρίνης B κυττάρων παρέχει στοιχεία ότι τα κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα και προέρχονται από κλωνική επέκταση B κυττάρων εντός του ΚΝΣ αποτελούν σημαντική πηγή υπερβολικής ενδορραχιαίας κλωνικής παραγωγής ανοσοσφαιρίνης, όπως αποδεικνύεται από την παρουσία OCB στο ENY (Dighriri et al., 2023).

Οι μήνιγγες σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας περιλαμβάνουν διηθήσεις φλεγμονωδών B κυττάρων ενώ το μεγαλύτερο φορτίο αυτών επιδρά στις βλάβες του φλοιού, στον νευροεκφυλισμό και στην κλινική εικόνα. Τα B κύτταρα μπορεί να χρησιμεύσουν ως δεξαμενές του ιού Epstein-Barr (EBV), όπου μετά τη μόλυνση με EBV, τα B κύτταρα μετατρέπονται σε κύτταρα που επεξεργάζονται αντιγόνα, με αποτέλεσμα την ακριβέστερη παρουσίαση των αντιγόνων. Η ανασυνδυασμένη γλυκοπρωτεΐνη της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων αποδείχθηκε ότι ανιχνεύεται πιο αποτελεσματικά από μολυσμένα με EBV B-κύτταρα, τα οποία όταν ελήφθησαν από ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είχαν περισσότερα CD40 στην επιφάνειά τους, υποδεικνύοντας ότι παρουσιάζουν τα αντιγόνα πιο αποτελεσματικά. Η αυξημένη έκφραση των δεικτών ενεργοποίησης των B-λεμφοκυττάρων σε άτομα με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας συσχετίστηκε με υψηλό βαθμό νευροεκφυλισμού, όπως υποδεικνύεται από την αύξηση του αριθμού των πυκνών βλαβών κατά την T1 στάθμιση της απεικόνισης, και τη μείωση του όγκου του εγκεφάλου.

Εκτός τα B-κύτταρα, η απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας στον πληθυσμό των δραστικών T-κυττάρων μπορεί επίσης να συμβάλει στην πορεία της ΠΣ. Σε υγιείς ανθρώπους, τα CD8⁺ κυτταροτοξικά T κύτταρα εξαλείφουν τις μολυσμένες με EBV λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές και διατηρούν τη μόλυνση από τον EBV υπό έλεγχο. Κατά τη διάρκεια της έξαρσης της σκλήρυνσης κατά πλάκας, ο ειδικός για τον EBV πληθυσμός T-κυττάρων επεκτείνεται και η δραστηριότητα των CD8⁺ T-κυττάρων που είναι ειδικά για τη λανθάνουσα κατάσταση αυξάνεται. Ωστόσο, καθώς η ΠΣ εξελίσσεται, αυτά τα CD8⁺ T-κύτταρα εμφανίζουν έναν «κουρασμένο» φαινότυπο και δεν μπορούν να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό των μολυσμένων κυττάρων που βρίσκονταν σε λανθάνουσα φάση. Αυτό οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο στον οποίο ένας αυξημένος αριθμός μολυσμένων κυττάρων αναστέλλει το αυτορυθμιστικό σύστημα και εξαντλεί περαιτέρω τα T κύτταρα. Οι επαναλαμβανόμενες υποτροπές μπορεί να συνδεθούν με κακή διαχείριση της επανενεργοποίησης του EBV, οδηγώντας σε αυξημένη μόλυνση των B κυττάρων. Η παρουσίαση αντιγόνου στα T κύτταρα και η απελευθέρωση χημικών ουσιών που μπορεί να βλάψουν τα ολιγοδενδροκύτταρα είναι επιπλέον παθογόνα μονοπάτια που εμπλέκουν τα B

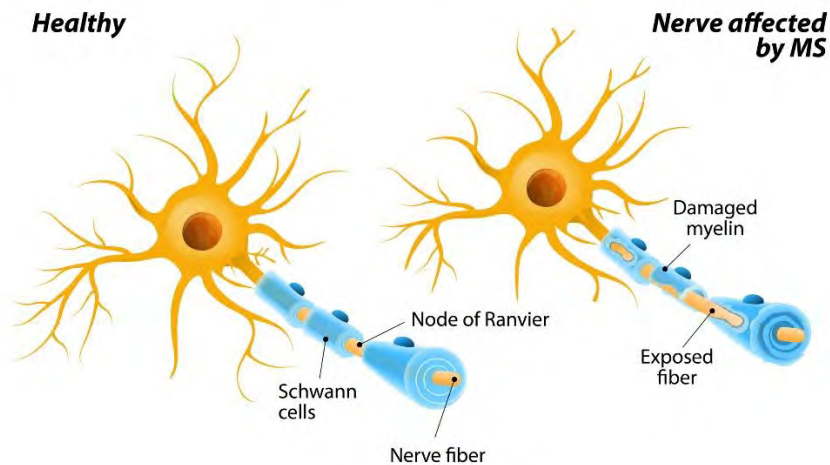
κύτταρα στη ΠΣ. Η μικρογλοία και τα μακροφάγα απελευθερώνουν πολλές κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-α και της ιντερλευκίνης (IL)-1β, οι οποίες μπορούν να συμβάλουν στον νευροεκφυλισμό μέσω του επαγόμενου από κυτοκίνες κυτταρικού θανάτου (Dighriri et al., 2023).



Εικόνα 4. Παθοφυσιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης (<https://www.news-medical.net/whitepaper/20220530/Multiple-Sclerosis-Examining-the-pathology-etiology-and-potential-therapeutic-drugs.aspx>).

Η βλάβη στο περίβλημα της μυελίνης και οι νευροεκφυλιστικές διεργασίες οδηγούν σε μείωση του αριθμού των νευρικών συνάψεων, και τελικά στην απώλεια των νευρικών κυττάρων (Filippi et al., 2003).

MULTIPLE SCLEROSIS



Εικόνα 6. Ένα φυσιολογικό νευρικό κύτταρο και ένα παθολογικό με κατεστραμμένη μυελίνη (<https://healthlibrary.askapollo.com/symptoms-of-multiple-sclerosis/>).

Ιογενείς λοιμώξεις, ανεπάρκεια βιταμίνης D και η δράση των ορμονών του φύλου αναφέρονται μεταξύ πολλών, ως αιτίες της νόσου. Οι ιογενείς λοιμώξεις σε συνδυασμό με γενετικούς παράγοντες μπορεί να ξεκινήσουν μια αυτοάνοση διαδικασία. Ένα αυξανόμενο ποσοστό περιπτώσεων ΠΣ μπορεί επίσης να σχετίζεται με μειωμένη έκθεση στην ακτινοβολία του ήλιου, καθώς οδηγεί σε ανεπάρκεια βιταμίνης D, η οποία έχει ανοσορυθμιστική δράση που αποτρέπει την αυτοάνοση φλεγμονή του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (Munger et al., 2004). Οι ορμόνες του φύλου αποτελούν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την ανάπτυξη της ΠΣ, ο οποίος αντανάκλαται στην αύξηση των κρουσμάτων ΠΣ στις γυναίκες. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες που πάσχουν από σκλήρυνση κατά πλάκας και έχουν υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης και χαμηλά επίπεδα προγεστερόνης παρουσιάζουν μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου (Bansil et al, 1999).

Η εμφάνιση της ΠΣ μπορεί να οφείλεται σε ποικίλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η έκθεση σε ιούς και βακτηριακούς παράγοντες όπως ο ιός Epstein Barr (EBV), ο ιός του ανθρώπινου έρπητα τύπου 6 και η πνευμονία από μυκόπλασμα (Fujinami et al., 2006), το κάπνισμα (O’Gorman et al., 2014), η ανεπάρκεια βιταμινών, η διατροφή (Bäärnhielm et al., 2014), και η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (Sloka et al., 2011).

Τα διάφορα περιβαλλοντικά αντιγόνα μπορεί να έχουν κάποιο πυρηνικό αντιγόνο που είναι δομικά ομόλογο με συστατικά της μυελίνης όπως η πρωτεολιπιδική πρωτεΐνη ή κάποια γλυκοπρωτεΐνη που σχετίζεται με τη μυελίνη. Έτσι, όταν τα ανοσοκύτταρα ενεργοποιούνται

από αυτά τα παθογόνα, θα σχηματιστούν βλάβες στο περίβλημα της μυελίνης καθώς θα στραφούν και εναντίον αυτής, μη μπορώντας να την διακρίνουν.

Η ανεπάρκεια βιταμινών (ιδιαίτερα οι βιταμίνες D και B12) θεωρούνται επίσης παράγοντες κινδύνου για ΠΣ. Η βιταμίνη D- μορφές D3 (χοληκαλσιφερόλη) και D2 (εργοκαλσιφερόλη) μεταβολίζονται σε ήπαρ και νεφρούς και μετατρέπονται σε καλσιτριόλη που είναι η βιολογικά ενεργή μορφή της βιταμίνης D, η οποία μεταφέρεται σε διάφορους ιστούς, δεσμεύεται σε συγκεκριμένους ενδοκυτταρικούς υποδοχείς και έχει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων (Prosser & Jones, 2004). Επιπλέον, αυτή η βιταμίνη έχει ρόλο στη γονιδιακή έκφραση και ρύθμιση της ανοσίας (VanAmerongen et al., 2004), καθώς και στην επαγωγή της απόπτωσης των λεμφοκυττάρων B (Chen et al., 2007), στη σύνθεση IL-10 (Mowry et al., 2010) και στην καταστολή των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IFN- γ (Banwell et al., 2011) και IL-2 (Disanto et al., 2012).

Η βιταμίνη B12 είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη δημιουργία των συστατικών του κελύφους της μυελίνης. Έτσι, η ανεπάρκεια αυτής της βιταμίνης μπορεί να είναι μια κύρια αιτία για νευρολογικές ασθένειες όπως η ΠΣ. Τα αποτελέσματα μιας προηγούμενης μελέτης σε ασθενείς με ΠΣ έδειξαν ότι η λήψη βιταμίνης B12 ωφέλησε την κλινική πορεία της ΠΣ (Wade et al., 2002).

Πέρα από την ανεπάρκεια βιταμινών, η χαμηλή έκθεση στο ηλιακό φως έχει αναγνωριστεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για ΠΣ. Τα αποτελέσματα μιας προηγούμενης μελέτης κατέδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία και της επίπτωσης της ΠΣ (Sloka et al., 2011).. Για να δικαιολογήσει αυτή τη σχέση, μπορεί να ειπωθεί ότι το φως του ήλιου είναι μια κύρια πηγή βιταμίνης D3 και μέσω της επαγωγής ρυθμιστικών κυττάρων T (Treg) και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-10 και ο TNF- α , μπορεί να έχει ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις στην ΠΣ (Bäårnhjelm et al., 2012).

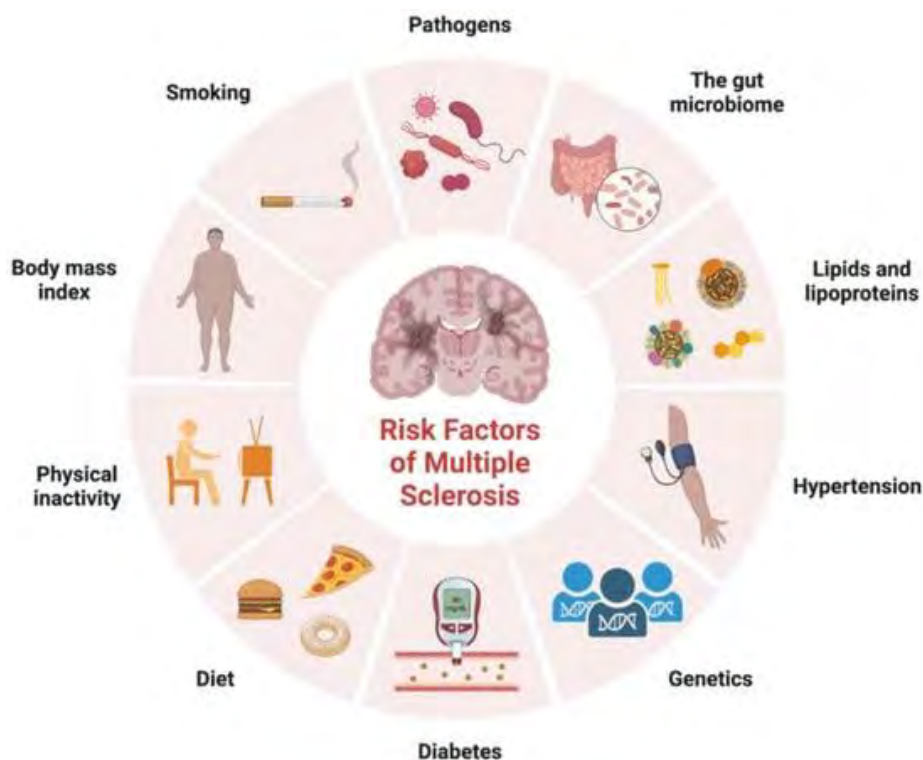
Η επίδραση του σωματικού βάρους είναι ακόμη ένας προδιαθεσικός παράγοντας, με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) να φαίνεται πως έχει επίδραση στην ηλικία έναρξης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ στον ελληνικό πληθυσμό. Δεδομένα από 821 Έλληνες ασθενείς αποκάλυψαν ότι οι συμμετέχοντες με τον υψηλότερο ΔΜΣ είχαν μεγαλύτερη ηλικία έναρξης της νόσου. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι με κάθε αύξηση 1 μονάδας του ΔΜΣ, η ηλικία έναρξης της νόσου αυξάνεται κατά 0,255 (95% CI 0,136 έως 0,374) έτη, $p < 0,001$, στοιχεία που ενδεχομένως

παρουσιάζουν μια εναλλακτική εξατομικευμένη προσέγγιση για τη διάγνωση, την πρόγνωση ή/και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας ΠΣ (Siokas et al., 2021). Ο ρόλος του ΔΜΣ τονίζεται επίσης και σε μία μετα-ανάλυση του 2019, των Dardiotis et al., που είχε ως στόχο να αναλύσει την επίδραση της διατροφής στην αιτιολογία της ΠΣ. Από τις 25 μελέτες που αναλύθηκαν, τα στοιχεία έδειξαν ότι ο μέσος ΔΜΣ των ασθενών με ΠΣ κατά τη διάρκεια της νόσου και των ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ ήταν σημαντικά διαφορετικός από τον μέσο ΔΜΣ των υγιών ομολόγων τους [τυποποιημένη μέση διαφορά (SMD) (95% (CI)): -0,25 (-0,44, -0,06), PZ = 0,01 και SMD (95%): -0,27 (-0,54, -0,01), PZ = 0,04, αντίστοιχα]. Ο μέσος ΔΜΣ των γυναικών με ΠΣ ήταν σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν των αντίστοιχων υγιών γυναικών [SMD (95% CI): -0,52 (-0,96, -0,07), PZ = 0,02 όπως και ο μέσος ΔΜΣ των ανδρών με ΠΣ ήταν σημαντικά χαμηλότερος από τον αντίστοιχο ΔΜΣ των υγιών ανδρών [SMD (95% CI): -0,75 (-1,33, -0,18), PZ = 0,01] (Dardiotis et al., 2019).

Μια γενετική προδιάθεση μπορεί επίσης να εμπλέκεται στη ΠΣ. Μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος ΠΣ στα μέλη της οικογένειας ενός ασθενούς εξαρτάται από την ποσότητα των γενετικών πληροφοριών που μοιράζονται (Sadovnick et al., 1999). Έτσι, το ποσοστό κινδύνου σε μονοζυγωτικά δίδυμα που έχουν 100% γενετική ομοιότητα είναι περίπου 25%. Σε όλα τα άτομα που έχουν 50% γενετικές ομοιότητες όπως τα διζυγωτικά δίδυμα και οι συγγενείς πρώτου βαθμού, αυτός ο κίνδυνος είναι 2-5% (Oksenberg et al., 2008). Επιπλέον, ο κίνδυνος σε συγγενείς δεύτερου βαθμού με 25% γενετική ομοιότητα είναι 1-2%, ενώ σε συγγενείς τρίτου βαθμού με 12,5% γενετική ομοιότητα, ο κίνδυνος είναι μικρότερος από 1% (Sadovnick et al., 1999). Έχει αποδειχθεί ότι στην γονιδιακή περιοχή των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA) του χρωμοσώματος 6 υπάρχει μια ομάδα γονιδίων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΠΣ. Σε αυτήν την περιοχή βρίσκονται τα HLA-DR2+, HLA-DQ6 (Compston & Coles, 2008), DQA 0102 και DQB1 0602, HLA-DRB1 (Amirzargar et al., 1998), DR15 (Masterman et al., 2000), DRB1*1501 και DRB1*1503 (Quelvennec et al., 2003) γονίδια επιρρεπή στην εμφάνιση ΠΣ. Εκτός από αυτά τα αλληλόμορφα, η IL-7 και ο άλφα υποδοχέας της IL-2 είναι άλλα ευαίσθητα γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο (Gregory et al, 2007). Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα γονίδια, τα HLA-C554 και HLA-DRB1*11 έχουν προστατευτικά αποτελέσματα (Compston & Coles, 2008).

Κατά την ανάλυση του γονότυπου 1396 ασθενών με ΠΣ και 400 υγιών μαρτύρων, η παρουσία της παραλλαγής CD33 rs3865444, συσχετίστηκε με τη ΠΣ αν και απαιτούνται επιπλέον στοιχεία (Siokas et al., 2020) όπως και σε μια άλλη μελέτη ενδιαφέρον παρουσίασε η παραλλαγή rs10191329 στον γονιδιακό τόπο DYSF-ZNF638, η οποία σε ομόζυγους

αθηνείς μειώνει το μέσο χρόνο που απαιτείται για την υποβοήθηση στη βάδιση κατά 3,7 έτη και αυξάνει τις παθολογικές αλλοιώσεις του εγκεφαλικού ιστού. Επίσης στην ίδια μελέτη η παραλλαγή rs149097173 στον γονιδιακό τόπο DNMT3-PIGC συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο κληρονομικού υπόβαθρου της νόσου σε 9.805 περιπτώσεις (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, & MultipleMS Consortium, 2023). Τέλος, έχουν αναφερθεί δύο κοινοί πολυμορφισμοί του γονιδίου TNFRSF13C, που κωδικοποιούν τον υποδοχέα BAFFR (B-cell activating factor receptor), οι P21R (rs77874543) και H159Y (rs61756766), και φαίνεται ότι επηρεάζουν τη συναρμολόγηση και τη σηματοδότηση του BAFFR. Προκειμένου να αξιολογηθεί η πιθανή συμβολή του BAFFR στην παθογένεση και/ή στον φαινότυπο της ΠΣ, αναλύθηκαν οι δύο πολυμορφισμοί TNFRSF13C/BAFFR σε 486 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας σε σχέση με τη σοβαρότητα της νόσου, την κατάσταση αναπηρίας τους και την ηλικία έναρξης και διάρκειας της νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλότερο επιπολασμό του πολυμορφισμού H159Y σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, υποδηλώνοντας ότι η ενισχυμένη σηματοδότηση BAFFR μπορεί να συμβάλει στην παθογένεση της νόσου (Ntellas et al., 2020).



Εικόνα 7. Αιτιολογικοί παράγοντες της ΠΣ (<https://www.mdpi.com/2673-4087/4/3/19>).

4. Κλινική εικόνα

Η ΠΣ εμφανίζεται με ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων που αντανακλούν τις πολυεστιακές βλάβες του ΚΝΣ. Η σοβαρότητα και η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων επηρεάζονται από τη θέση και την έκταση του τραυματισμού των ιστών. Είναι ενδιαφέρον ότι τα συμπτώματα μπορεί να μην συνάδουν πάντα με τα στοιχεία της μαγνητικής τομογραφίας για ενεργές πλάκες λόγω της εμπλοκής των μηχανισμών επιδιόρθωσης και της νευρικής πλαστικότητας κατά τον τραυματισμό των ιστών και τις διαδικασίες ανάκτησης. Οι τυπικές κλινικές εκδηλώσεις που σημειώνονται στο ιστορικό του ασθενούς περιλαμβάνουν:

- Συμπτώματα όρασης όπως απώλεια όρασης, διπλωπία, συμπτώματα που σχετίζονται με οπτική νευρίτιδα και πόνος με την κίνηση των ματιών
- Αιθουσαία συμπτώματα όπως ίλιγγος και ανισορροπία βάδισης
- Δυσλειτουργία του προμήκους μυελού, που εκδηλώνεται ως δυσαρθρία και δυσφαγία
- Κινητικά συμπτώματα όπως αδυναμία (ημιπάρεση, μονοπάρεση), τρόμος, σπαστικότητα και κόπωση (Wirth et al., 2023)
- Αισθητηριακά συμπτώματα όπως απώλεια αίσθησης, παραισθησία, δυσαισθησία και αίσθηση που μοιάζει με ταινία γύρω από το στήθος ή την κοιλιά
- Συμπτώματα από το ουροποιητικό και το γαστρεντερικό σύστημα όπως ακράτεια, κατακράτηση, επείγουσα ανάγκη, δυσκοιλιότητα, διάρροια και παλινδρόμηση
- Γνωστικά - νοητικά συμπτώματα όπως εξασθένηση της μνήμης, έκπτωση της εκτελεστικής λειτουργίας και δυσκολία συγκέντρωσης
- Ψυχιατρικά συμπτώματα όπως κατάθλιψη και άγχος
- Συμπτώματα του εγκεφαλικού στελέχους όπως αδυναμία των μυών του προσώπου και/ή μειωμένες αισθήσεις του προσώπου, διπλωπία, αίσθημα σπασμωδικών κινήσεων στο οπτικό πεδίο

Τα χαρακτηριστικά που θεωρούνται άτυπα για τη σκλήρυνση κατά πλάκας περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, σταθερή εξέλιξη των συμπτωμάτων, ελλείμματα που αναπτύσσονται γρήγορα μέσα σε λίγα λεπτά, έναρξη πριν από την ηλικία των 10 ή μετά τα 50, ακαμψία ή παρατεταμένη δυστονία, ελλείμματα του φλοιού όπως απραξία, αφασία ή παραμέληση και πρόωμη έναρξη άνοιας.

Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πορεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας, που παρατηρείται στην πλειονότητα των ασθενών, χαρακτηρίζεται από έξαρση και υποτροπές νευρολογικών συμπτωμάτων, με σταθερότητα μεταξύ των επεισοδίων. Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά χαρακτηρίζουν γενικά την υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πορεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας:

- Νέα ή επαναλαμβανόμενα νευρολογικά συμπτώματα
- Τα συμπτώματα αναπτύσσονται σε ημέρες / εβδομάδες
- Τα συμπτώματα διαρκούν μεταξύ 24 και 48 ωρών

Τα συμπτώματα από τις υποτροπές συχνά υποχωρούν. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, εμφανίζονται υπολειπόμενα συμπτώματα που σχετίζονται με επεισόδια έξαρσης. Αυτή η συσσώρευση συμπτωμάτων, γενικά μετά από 10 έως 15 χρόνια, οδηγεί σε μακροχρόνια αναπηρία με την πάροδο του χρόνου. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις είναι ετερογενείς σε βαρύτητα και βαθμό ανάρρωσης. Η δευτερογενής προοδευτική πορεία συχνά σημειώνεται σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μετά από 10 έως 15 χρόνια έναρξης και χαρακτηρίζεται από μια πιο σταδιακή επιδείνωση των συμπτωμάτων με συνεχή εξέλιξη με ή χωρίς επάλληλες υποτροπές.

Ένα μικρό υποσύνολο ασθενών εμφανίζει μια προοδευτική επιδείνωση της αναπηρίας από την έναρξη της νόσου, γνωστή ως κύρια προοδευτική πορεία της ΠΣ. Οι κλινικές εκδηλώσεις σε αυτό τον τύπο περιλαμβάνουν συνήθως μυελοπάθεια, γνωστικά συμπτώματα και προβλήματα όρασης. Διάχυτα και χρόνια συμπτώματα μπορεί να προκύψουν από την εκτεταμένη απομυελίνωση του φλοιού.

Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει:

Εκτίμηση για οπτική νευρίτιδα, η οποία τυπικά εμφανίζεται ως υποξεία μονοφθαλμική απώλεια κεντρικής όρασης, μαζί με πόνο κατά την κίνηση των ματιών

Παρατήρηση δυσκολίας προσαγωγής κατά το πλάγιο βλέμμα

Άλλες καταστάσεις, όπως ο νυσταγμός, η διπλωπία, η απώλεια ακοής και ο πόνος στο πρόσωπο

Νευρομυϊκή/νευρολογική:

Τα συμπτώματα του εγκεφαλικού στελέχους συχνά περιλαμβάνουν διπλωπία, δυσφαγία, δυσαρθρία και αταξία

Το σημείο Lhermitte περιγράφεται συχνά ως μια αίσθηση σοκ με κάμψη του αυχένα

Υπεραντακλαστικότητα, τρόμος, μυϊκοί σπασμοί και αδυναμία

Ουρογεννητικό:

Ακράτεια/κατακράτηση ούρων με εκτίμηση του υπολειπόμενου όγκου της κύστης

Στυτική δυσλειτουργία (Varga et al., 2022).

Μεμονωμένα σύνδρομα:

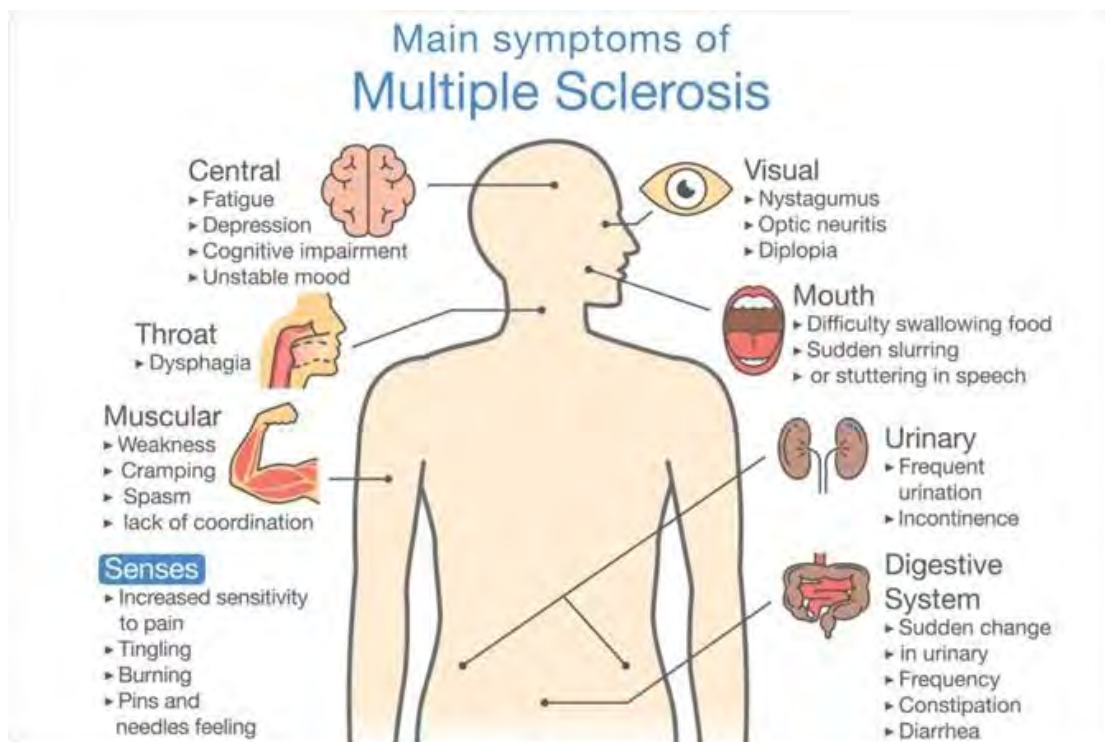
Ακτινολογικά απομονωμένο σύνδρομο: Βλάβες εγκεφάλου σε μαγνητική τομογραφία που είναι χαρακτηριστικές της σκλήρυνσης κατά πλάκας αλλά εντοπίζονται σε ασθενείς, συνήθως τυχαία, χωρίς συμπτώματα σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Κλινικά απομονωμένο σύνδρομο: Μεμονωμένο σύμπτωμα που μπορεί να μην πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια για σκλήρυνση κατά πλάκας, αλλά μπορεί να οδηγήσει κλινικά σε σκλήρυνση κατά πλάκας.

Εάν υπάρχει υποψία πολλαπλής σκλήρυνσης, αλλά ο ασθενής δεν παρουσιάζει τυπικά συμπτώματα, τα συμπτώματα που αναφέρονται παρακάτω θα πρέπει να προκαλέσουν περαιτέρω διερεύνηση (Rae-Grant, 2013).

- Επιληπτικές κρίσεις
- Διαταραχές ύπνου, συμπεριλαμβανομένης της άπνοιας ύπνου, της νυκτουρίας, της αϋπνίας και των ανήσυχων ποδιών
- Παροδικά (παροξυσμικά) νευρολογικά συμβάντα, τα οποία συνήθως διαρκούν δευτερόλεπτα και συμβαίνουν με συχνότητες που κυμαίνονται από εκατοντάδες φορές την ημέρα έως μόνο περιστασιακά, μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - ✓ Μη φυσιολογική ή ανεξήγητη αίσθηση εξαπλώνεται σε όλο το σώμα
 - ✓ Συμπτώματα εγκεφαλικού στελέχους όπως θολή όραση, διπλωπία, δυσαρθρία και ίλιγγος
 - ✓ Κινητικά συμπτώματα όπως παροδική αναστολή της κινητικής λειτουργίας, τονωτικοί σπασμοί και αταξία

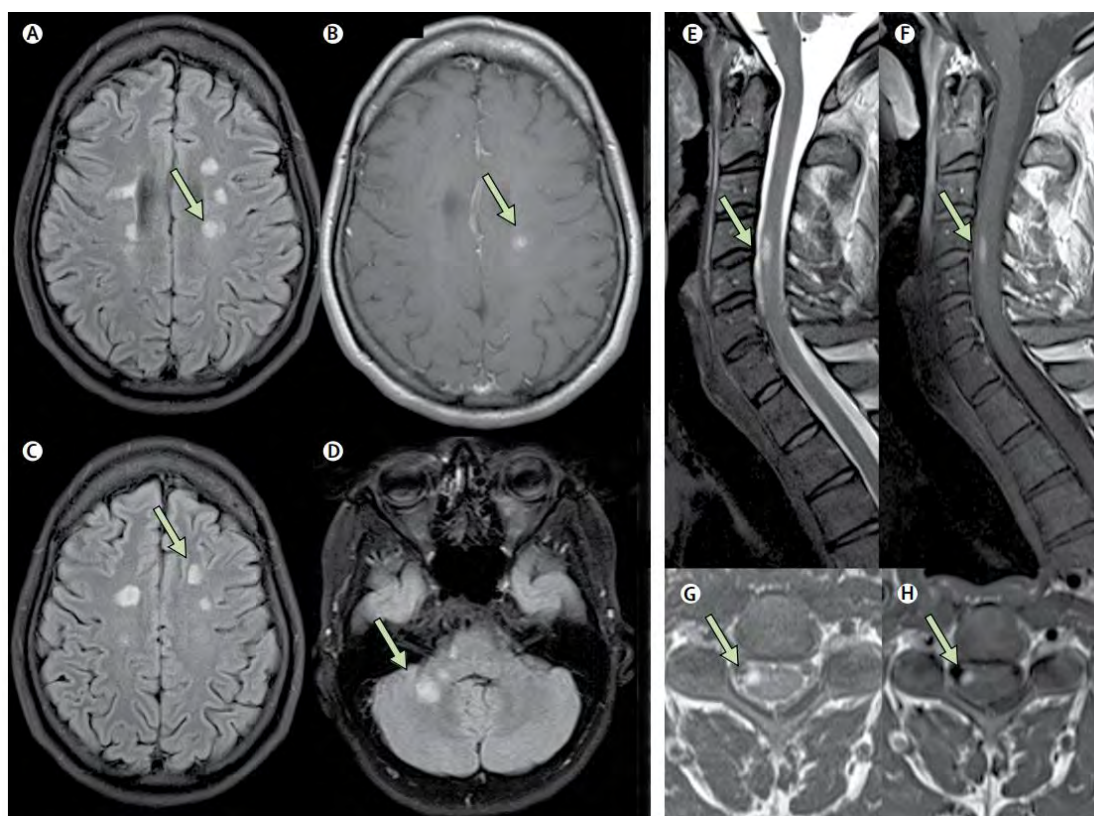
- ✓ Γευστικά συμπτώματα όπως αλλοιωμένη γεύση
- Υποθερμία ή υπερθερμία (πολύ σπάνια)
- Φαινόμενο Pulfrich (αναντιστοιχία οπτικής οξύτητας μεταξύ των ματιών)
- Τα αντικείμενα που κινούνται σε ευθεία γραμμή φαίνεται να βρίσκονται σε ελλειπτική τροχιά
- Ενδέχεται να παρουσιάζεται δυσκολία στη διέλευση των δρόμων, στην έκχυση υγρών, στα αθλήματα με μπάλα ή στην αίσθηση ότι τα αυτοκίνητα στρίβουν προς την κατεύθυνση κατά την οδήγηση.
- Η αίσθηση της αχρηστίας ή της απώλειας της λειτουργίας στο χέρι (γνωστή ως "άχρηστο χέρι του Oppenheim")
- Το φαινόμενο Lhermitte, που εμφανίζεται με λιγότερο συχνά παρατηρούμενα ερεθίσματα, όπως κινήσεις των άκρων, επέκταση του αυχένα ή βήχα (Teoli et al., 2023).



Εικόνα 8. Τα συμπτώματα της ΠΣ (<https://www.news-medical.net/health/Early-signs-of-Multiple-Sclerosis.aspx>).

5. Διάγνωση

Μια έγκαιρη και ακριβής διάγνωση της ΠΣ είναι απαραίτητη γιατί πλέον υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για την υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή της. Η διάγνωση γίνεται με βάση την παρουσία κλινικών συμπτωμάτων και ευρημάτων στη μαγνητική τομογραφία, η οποία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ανίχνευση των χαρακτηριστικών βλάβων του ΚΝΣ (Polman et al., 2011). Η πρόοδος στα πεδία της μαγνητικής τομογραφίας και των ανοσολογικών και γενετικών ελέγχων έχουν βελτιώσει τη διάγνωση, και τη διαφοροποίηση από άλλες διαταραχές που μπορεί να θεωρηθούν εσφαλμένα ως ΠΣ (Wingerchuk et al., 2015).



Εικόνα 9. Τυπικές βλάβες πολλαπλής σκλήρυνσης στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Οι βλάβες φαίνονται με βέλη. Οι αξονικές μαγνητικές τομογραφίες του εγκεφάλου δείχνουν πολλαπλές βλάβες (A) με ενίσχυση της αντίθεσης μιας βλάβης (B), παραφλοιώδεις βλάβες (C), και υποσκληνίδειες βλάβες (D). Οβελιαίες (E, F) και εγκάρσιες (G, H) σαρώσεις με βλάβη του αυχενικού νωτιαίου μυελού που δείχνει ενίσχυση της αντίθεσης σε F και H (Brownlee et al., 2017).

Το εύρημα που θέτει τη διάγνωση της νόσου είναι η παρουσία μεγάλων συρρεουσών βλαβών απομυελίνωσης στη λευκή και φαιά ουσία του ΚΝΣ. Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η επιλεκτική και πρωτογενής φύση της απομυελίνωσης με την καταστροφή και την απώλεια κυρίως των ολιγοδενδροκυττάρων. Αν και η μυελίνη έχει χαθεί εντελώς, οι νευράξονες διατηρούνται σε μεγάλο βαθμό και η ποσότητα της αξονικής καταστροφής ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών ασθενών αλλά ακόμη και μεταξύ των διαφορετικών εστιών βλάβης στον ίδιο ασθενή (Lassmann, 2018).

Στους περισσότερους ασθενείς με τυπικά κλινικά συμπτώματα και ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία, η εξέταση του ENY δεν είναι συνήθως απαραίτητη, αλλά μπορεί να παρέχει υποστηρικτικά στοιχεία για τη διάγνωση της σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα ευρήματα του ENY περιλαμβάνουν ένα φυσιολογικό ή ελαφρά αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (κυρίως λεμφοκύτταρα) και αυξημένες πρωτεΐνες, αυξημένα αντισώματα IgG και παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών IgG (Freedman et al., 2005).

Χρησιμοποιώντας τα κριτήρια McDonald 2010, η διάγνωση της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνση μπορούσε να γίνει έως και στο ένα τρίτο των ασθενών με μία μόνο μαγνητική τομογραφία (Brownlee et al., 2015). Τα κριτήρια παρείχαν και ξεχωριστές συστάσεις για τη διάγνωση της πρωτοπαθούς προϊούσας μορφής, η οποία περιλάμβανε και έλεγχο για ανωμαλίες του ENY εκτός από μαγνητική τομογραφία (Polman et al., 2011). Το φορτίο της βλάβης εγκεφάλου κατά την T2 στάθμιση τείνει να είναι χαμηλότερο στην πρωτοπαθή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (Miller & Leary, 2007) και ο συνδυασμός μαγνητικής τομογραφίας με τα ευρήματα ENY παρέχει υψηλότερη ευαισθησία από τη μαγνητική τομογραφία μόνο (Montalban et al., 2009). Η διάγνωση πρωτοπαθούς προϊούσας πολλαπλής σκλήρυνσης απαιτεί δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα:

- Τουλάχιστον μία εγκεφαλική βλάβη T2, σε τουλάχιστον μία από τις τρεις τυπικές θέσεις που επηρεάζονται στη σκλήρυνση κατά πλάκας
- Τουλάχιστον δύο T2 βλάβες στη σπονδυλική στήλη και θετικό ENY (τουλάχιστον δύο ολιγοκλωνικές ζώνες που δεν υπάρχουν στον ορό, αυξημένος δείκτης IgG ή και τα δύο).
- Προοδευτική επιδείνωση σε περίοδο τουλάχιστον 12 μηνών

Αν και τα κριτήρια McDonald 2010 εφαρμόζονταν εύκολα στο κλινικό περιβάλλον και επέτρεπαν την έγκαιρη διάγνωση της νόσου (Brownlee et al., 2015 , αυτά προορίζονταν για τη διάγνωση ασθενών που είναι ύποπτοι για ΠΣ λαμβάνοντας υπ όψη και τα κλινικά

συμπτώματα καθώς υπάρχουν και άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές και μη, που επηρεάζουν τη λευκή ουσία του εγκεφάλου, ακόμη και σε υγιή άτομα (ειδικά σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες), εμφανίζοντας εγκεφαλικές βλάβες που εκπληρώνουν τα κριτήρια της μαγνητικής τομογραφίας για σκλήρυνση κατά πλάκας (Liu et al., 2013).

At least two attacks with objective clinical evidence of at least two lesions
None
At least two attacks with objective clinical evidence of one lesion
Dissemination in space shown by:
• At least one T2 lesion in at least two of four areas of the CNS typically affected in demyelination: periventricular, juxtacortical, infratentorial, and spinal cord • Further clinical attack at a different site
One attack with objective clinical evidence of at least two lesions
Dissemination in time shown by:
• Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions on a single scan or a new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion on follow-up MRI • Second clinical attack
One attack with objective clinical evidence of one lesion
Dissemination in space shown by:
• At least one T2 lesion in at least two of four areas of the CNS typically affected in demyelination: periventricular, juxtacortical, infratentorial, and spinal cord • Second clinical attack at a different site
Dissemination in time shown by:
• Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions on a single scan or a new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion on follow-up MRI • Second clinical attack
1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined)
Presence of two of:
• At least one T2 brain lesion in at least one multiple sclerosis-characteristic region: periventricular, juxtacortical, or infratentorial • At least two T2 spinal cord lesions • Positive CSF (at least two oligoclonal bands not present in serum, elevated IgG index, or both)

Εικόνα 10. Τα κριτήρια McDonald 2010 ((Brownlee et al., 2017).

Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν, και πλέον η διάγνωση της ΠΣ γίνεται με τα κριτήρια McDonald 2017, οι σημαντικότερες αλλαγές των οποίων συνοψίζονται ως εξής:

Σε ασθενή στον οποίο τηρούνται τα κλινικά κριτήρια ή τα κριτήρια της μαγνητικής τομογραφίας και δεν υπάρχει άλλη πιθανή διάγνωση για την κλινική εικόνα του, η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών ειδικών για το ENY επιτρέπει τη διάγνωση της νόσου.

• Για τον προσδιορισμό της διασποράς της νόσου στο χώρο και τον χρόνο λαμβάνονται υπ όψη τόσο συμπτωματικές όσο και ασυμπτωματικές βλάβες στην MRI. Ωστόσο, οι βλάβες στο οπτικό νεύρο σε ασθενή που παρουσιάζεται με οπτική νευρίτιδα δεν συμπεριλαμβάνονται στη διάγνωση καθώς τα στοιχεία δεν είναι επαρκή.

- Οι βλάβες του φλοιού και του παραφλοιού μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της διάδοσης της νόσου στο χώρο, κατά την MRI

- Τα διαγνωστικά κριτήρια για την πρωτοπαθή προϊούσα σκλήρυνση κατά πλάκας στο McDonald 2017 παραμένουν τα ίδια με αυτά που περιγράφονται στα κριτήρια McDonald του 2010, εκτός από την αφαίρεση της διάκρισης μεταξύ συμπτωματικών και ασυμπτωματικών βλαβών στην MRI και ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν φλοιώδεις βλάβες.

- Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, θα πρέπει να καθοριστεί μια προσωρινή πορεία της νόσου (υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα, πρωτοπαθής προϊούσα ή δευτεροπαθής προϊούσα) και εάν η αλλοίωση είναι ενεργή ή όχι και προοδευτική ή όχι με βάση το ιστορικό του προηγούμενου έτους. Ο φαινότυπος θα πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά με βάση τις συσσωρευμένες πληροφορίες.

Η ασθένεια ταξινομείται είτε ως υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα (Relapsing Remitting MS – RRMS) είτε ως πρωτοπαθής προϊούσα ΠΣ (Primary Progressive MS - PPMS) με βάση την αρχική πορεία της νόσου είτε ως προοδευτική υποτροπιάζουσα (Progressive-relapsing PRMS).

Η υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας είναι πιο συχνή, επηρεάζοντας το 85–90% των ασθενών και χαρακτηρίζεται από υποτροπές (επεισόδια νευρολογικών δυσλειτουργιών που διαρκούν τουλάχιστον 24 ώρες, χωρίς παρουσία πυρετού ή μόλυνσης) ακολουθούμενες από περιόδους ύφεσης (Polman et al., 2011). Η ανάρρωση από τις υποτροπές είναι μεταβλητή και μπορεί να είναι ελλιπής (Lublin et al., 2014). Συνήθως επηρεάζει νεαρούς ενήλικες (μέση ηλικία έναρξης τα 30 έτη) και οι γυναίκες προσβάλλονται τρεις φορές συχνότερα από τους άνδρες. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η συχνότητα της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας μπορεί να αυξάνεται, και ιδιαίτερα στις γυναίκες (Hirst et al., 2009).

Η πρωτοπαθής προϊούσα μορφή, επηρεάζει το υπόλοιπο 10–15% των ασθενών και χαρακτηρίζεται από μία ήσυχη και με αργό ρυθμό προοδευτική αύξηση των νευρολογικών συμπτωμάτων με την πάροδο του χρόνου, συνήθως χωρίς υποτροπές. Εμφανίζεται συνήθως σε μεγαλύτερη ηλικία, με μέση ηλικία έναρξης τα 40 έτη και δεν υπάρχει διαφορά ως προς τον ρυθμό προσβολής στα δύο φύλα. Τα άτομα με την υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή μπορεί να αναπτύξουν μια προοδευτική πορεία με το χρόνο με σταδιακή αύξηση της αναπηρίας, με ή χωρίς υποτροπές, γνωστή ως δευτεροπαθής προϊούσα μορφή (Lublin et al., 2014).

6. Αντιμετώπιση – θεραπευτική προσέγγιση

Η τρέχουσα θεραπευτική στρατηγική στοχεύει στη μείωση του κινδύνου υποτροπών και την καθυστέρηση της εξέλιξης της αναπηρίας. Η πρώτη προσπάθεια θεραπείας για τη σκλήρυνση κατά πλάκας ξεκίνησε το 1993, όταν έγινε διαθέσιμη η πρώτη ιντερφερόνη, και τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε μια εξέλιξη στις θεραπευτικές επιλογές, με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Ιατρικής (European Medicine Agency - EMA) να εγκρίνει 11 θεραπείες τροποποίησης της νόσου (DMTs) τόσο σε ενέσιμη μορφή όσο και από του στόματος σκευάσματα, μέχρι τις αρχές του 2017. Οι αυξανόμενες επιλογές θεραπείας φέρνουν νέες ευκαιρίες για εξατομικευμένη ιατρική, αλλά η ποικιλία των μηχανισμών δράσης και οι πιθανές επιπλοκές, μαζί με τα υπάρχοντα κενά γνώσης καθιστούν την εξατομικευμένη ιατρική μια πολύπλοκη εργασία. Η ετερογένεια της ΠΣ μαζί με τις αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια κατά τη διάρκεια των ετών εμποδίζουν τις άμεσες συγκρίσεις μεταξύ των μελετών για τα διαφορετικά φάρμακα. Επιπλέον, παρά τον εντοπισμό αρκετών προγνωστικών παραγόντων, δεν υπάρχει αποδεκτός ορισμός που να επιτρέπει στους γιατρούς να ταξινομούν τους ασθενείς σε ομάδες «υψηλού κινδύνου» και «χαμηλού κινδύνου» προκειμένου να δώσουν προτεραιότητα στις θεραπευτικές στρατηγικές (Montalban et al., 2018).

Το 2017 μελετήθηκε η δράση του φαρμάκου ocrelizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που καταστρέφει επιλεκτικά τα Β-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν CD20, στην πρωτοπαθή προϊούσα μορφή της νόσου. Σε αυτή τη δοκιμή φάσης 3, 732 ασθενείς με πρωτοπαθή σκλήρυνση κατά πλάκας χωρίστηκαν τυχαία σε αναλογία 2:1 για να λάβουν ενδοφλέβια ocrelizumab - 600 mg ή εικονικό φάρμακο κάθε 24 εβδομάδες, σε συνολικό χρονικό διάστημα τουλάχιστον 120 εβδομάδων και έως ότου εμφανιστεί ένας προκαθορισμένος αριθμός συμβάντων που επιβεβαιώνουν την εξέλιξη των επιπτώσεων της νόσου (Montalban et al., 2017).

Το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη αναπηρίας στις 12 εβδομάδες ήταν 32,9% στην ομάδα του ocrelizumab έναντι 39,3% στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου 0,76, 95% διάστημα εμπιστοσύνης). Το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη αναπηρίας στις 24 εβδομάδες ήταν 29,6% με ocrelizumab έναντι 35,7% με εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου 0,75, 95% CI, $p=0,04$). Μέχρι την εβδομάδα 120, η απόδοση στο χρονομετρημένο περπάτημα επιδεινώθηκε κατά 38,9% με το ocrelizumab έναντι 55,1% με το εικονικό φάρμακο ($p=0,04$) ενώ ο συνολικός όγκος των βλαβών του εγκεφάλου στην μαγνητική τομογραφία (MRI) με στάθμιση T2 μειώθηκε κατά

3,4% με το ocrelizumab και αυξήθηκε κατά 7,4% με το εικονικό φάρμακο ($p<0,001$). Το ποσοστό απώλειας όγκου του εγκεφάλου ήταν 0,9 % με το ocrelizumab έναντι 1,09% με το εικονικό φάρμακο ($p=0,02$). Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου, οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού και οι λοιμώξεις του στόματος από έρπη ήταν πιο συχνές με το ocrelizumab παρά με το εικονικό φάρμακο. Νεοπλάσματα εμφανίστηκαν στο 2,3% των ασθενών που έλαβαν ocrelizumab και στο 0,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αλλά κλινικά δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε ότι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις σοβαρές λοιμώξεις. Το ocrelizumab συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά κλινικής εξέλιξης της νόσου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (Montalban et al., 2017).

Στον τομέα της θεραπείας και της διαχείρισης της σκλήρυνσης κατά πλάκας, αρκετές δραστικές ουσίες, όπως αναφέρονται παρακάτω, δρουν με διάφορους μηχανισμούς:

Glatiramer acetate: Είναι ένα συνθετικό πολυπεπτιδικό μείγμα που μπορεί να δράσει ως συνδέτης για τα κύρια μόρια του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, περιορίζοντας την ενεργοποίησή τους και ρυθμίζοντας την κυτταρική επαγωγή. Αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να έχει νευροπροστατευτικούς και επιδιορθωτικούς μηχανισμούς. Η Glatiramer acetate χορηγείται υποδορίως και είναι γενικά καλά ανεκτή. Ωστόσο, είναι αναποτελεσματικό για προοδευτικές μορφές σκλήρυνσης κατά πλάκας (Lalive et al., 2011).

Παρασκευάσματα ιντερφερόνης-β: Αυτά τα παρασκευάσματα δρουν μέσω πολλαπλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της λειτουργίας T- και B-κυττάρων, της μεταβολής στην έκφρασης κυτοκίνης και με πιθανό ρόλο στην ανάκτηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η χορήγηση γίνεται υποδόρια ή ενδομυϊκά και μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη και πιθανώς να επιδεινώσουν για λίγο τα νευρολογικά συμπτώματα των ασθενών.

Natalizumab: Πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα που χορηγείται ενδοφλεβίως και εμποδίζει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, αναστέλλοντας έτσι τη μετανάστευση λευκοκυττάρων στο ΚΝΣ. Αν και γενικά είναι καλά ανεκτό, μπορεί να προκαλέσει ήπιους πονοκεφάλους και μπορεί να εμφανιστεί έξαψη κατά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Mitoxantrone: Αυτός είναι ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας που χορηγείται ενδοφλέβια και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας λόγω των επιδράσεών του στην επιδιόρθωση του DNA και στη σύνθεση RNA. Μια πιθανή επίδραση

στην κυτταρική και χυμική ανοσία μπορεί να αντιπροσωπεύει τον μηχανισμό θεραπείας για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Ωστόσο, η χρήση του είναι περιορισμένη λόγω των διαφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν τεκμηριωθεί, συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας και της αλωπεκίας.

Fingolimod: Αυτό είναι ένα φάρμακο που χορηγείται από το στόμα με ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις, που πιθανώς σχετίζονται με την αναστολή της μετανάστευσης των T-κυττάρων. Ωστόσο, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν λεμφοπενία, βραδυκαρδία και ηπατοτοξικότητα, με αποτέλεσμα να απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση (Wehner et al., 2009).

Η αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (AH SCT) είναι μια άλλη μέθοδος που διερευνάται ως θεραπεία για την επιθετική μορφή της νόσου. Η λογική αυτής της προσέγγισης είναι η χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας υψηλής δόσης για την κατάργηση της αυτοάνοσης φλεγμονώδους αντίδρασης. Η έγχυση των αυτόλογων αιμοποιητικών κυττάρων ενισχύει την ανασύσταση του μυελού των οστών και κατ' επέκταση την ανοσολογική ανασύσταση. Το 2017 οι Muraro et al., δοκίμασαν αυτή τη μέθοδο, με σκοπό να μετρήσουν ως κύρια αποτελέσματα την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της ΠΣ και τη συνολική επιβίωση.

Η πενταετής πιθανότητα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 46% και η συνολική επιβίωση ήταν 93%. Η νεαρότερη ηλικία, η υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου, οι λιγότερες προηγούμενες ανοσοθεραπείες και η χαμηλότερη βαθμολογία αναπηρίας ήταν παράγοντες που συσχετίστηκαν με καλύτερα αποτελέσματα, αλλά απαιτούνται περαιτέρω, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για τη θεραπεία της ΠΣ (Muraro et al., 2017).

Η φυσικοθεραπεία, συνιστά αναπόσπαστο μέρος της αποκατάστασης, και αποτελείται από διάφορες τεχνικές όπως η κινησιοθεραπεία, η φυσική δραστηριότητα, το μασάζ και η υδροθεραπεία, στοχεύοντας να βελτιώσει την κινητικότητα ώστε ο ασθενής να ανακτήσει τη λειτουργικότητα του. Η εισαγωγή σωματικής δραστηριότητας, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νόσου, θα μειώσει τις αρνητικές επιπτώσεις της ακινησίας και έτσι θα αυξήσει τις λειτουργικές ικανότητες όλων των συστημάτων του σώματος. Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα έχει δείξει μια σημαντική διαφορά στη λειτουργική κατάσταση μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αποκατάσταση και όσων δεν υποβάλλονται. Η ενδονοσοκομειακή αποκατάσταση έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο αποτελεσματική από την αντίστοιχη εξωτερική. Η θεραπεία που βασίζεται στα συμπτώματα είναι προσανατολισμένη στη μείωση της

δυσλειτουργίας μέσω στόχευσης των νευρολογικών ελλειμμάτων ενώ αντίθετα, η θεραπεία που περιλαμβάνει την εισαγωγή φυσικής προσπάθειας, σχετίζεται με τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, καθώς έχει υπογραμμιστεί η επίδραση της σωματικής αδράνειας στη μείωση της καρδιοπνευμονικής ικανότητας. Πρόσφατες αναφορές δείχνουν ότι η σωματική δραστηριότητα των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να αυξηθεί παρέχοντάς τους κάποιες συμπεριφορικές παρεμβάσεις (Kubsik-Gidlewska et al., 2017).

7. Μέθοδος t DCS

Η τεχνική tDCS προσελκύει έντονο ενδιαφέρον στο ερευνητικό πεδίο των νευροεπιστημών καθώς είναι μια μη επεμβατική τεχνική νευροδιέγερσης που παρέχει ένα ασθενές συνεχές ρεύμα προς τον φλοιό του εγκεφάλου. Πρόκειται για ένα εργαλείο νευροτροποποίησης που αποτελείται από μια μπαταρία συνδεδεμένη με δύο ηλεκτρόδια, την άνοδο και την κάθοδο, τα οποία τοποθετούνται απευθείας στο τριχωτό της κεφαλής και καλύπτονται από αγωγίμα σφουγγάρια εμποτισμένα σε αλατούχο διάλυμα ή άλλα αγωγίμα μέσα (Faria et al., 2011). Το ρεύμα ρέει μεταξύ των δύο ηλεκτροδίων και εισχωρεί δια μέσου του κρανίου στον εγκέφαλο, όπου προκαλεί την εκπόλωση ή την υπερπόλωση της μεμβράνης των υποκείμενων νευρώνων, ανάλογα με την φύση του ηλεκτροδίου (άνοδος ή κάθοδος), μεταβάλλοντας τη νευρωνική διεγερσιμότητα και τροποποιώντας την εγκεφαλική δραστηριότητα (Zaghi et al., 2010). Αυτές οι αλλαγές μπορούν να εκδηλωθούν σε αλλαγές συμπεριφοράς και επιπλέον, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι το tDCS προκαλεί αλλαγές στην πλαστικότητα του εγκεφάλου, δημιουργώντας μακροχρόνια αποτελέσματα που ενισχύουν ακόμη περισσότερο την εφαρμογή του στον τομέα της νευροαποκατάστασης (Fritsch et al., 2010).

Αυτή η συσκευή είναι πλήρως φορητή, καθώς τροφοδοτείται από την ενσωματωμένη επαναφορτιζόμενη μπαταρία με διάρκεια περίπου 6 ωρών διέγερσης, παράγοντας ρεύμα χαμηλής έντασης 1 mA και έχοντας βάρος μόλις 0,8 κιλά. Η φορητότητά του είναι ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα του tDCS και ως εκ τούτου, το tDCS μπορεί να θεωρηθεί ως κατάλληλη συμπληρωματική τεχνική στη θεραπεία της κινητικής αποκατάστασης, επιτρέποντας την εφαρμογή της σε διαφορετικά πλαίσια ακόμη και σε συνδυασμό με αερόβια άσκηση (Mendonca et al., 2016).

Ένα από τα βασικά σημεία στην πρακτική χρήση του tDCS είναι η επιλογή των σωστών παραμέτρων διέγερσης. Για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του, είναι σημαντικό να οριοθετηθεί η ένταση του ρεύματος, η οποία επιλέγεται κανονικά σε ένα εύρος από 0,5 έως 2 mA (Nitsche et al., 2008). Η άλλη πιο σημαντική παράμετρος διέγερσης είναι το μέγεθος των ηλεκτροδίων, το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 4×4 (16 cm^2), 5×5 (25 cm^2), 5×7 (35 cm^2) και 6×6 (36 cm^2) (Faria et al., 2011). Ωστόσο, η ένταση του ρεύματος και το μέγεθος του ηλεκτροδίου είναι δύο αλληλένδετες παράμετροι, οι οποίες οδηγούν στην παράμετρο πυκνότητας ρεύματος. Η πυκνότητα ρεύματος είναι το αποτέλεσμα της έντασης ρεύματος διαιρεμένη με τον συνολικό όγκο επιφάνειας που καταλαμβάνει το ηλεκτρόδιο και εκφράζεται στην έρευνα ως $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, mA/cm^2 και A/cm^2 , με το πιο χρησιμοποιούμενο εύρος

να κυμαίνεται μεταξύ 0,028 και 0,06 mA/cm² (Costa et al., 2015). Τα μικρότερα ηλεκτρόδια μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά [24]. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που συνέκρινε τρία μεγέθη ηλεκτροδίων (12 m², 34 cm² και 35 cm²) διατηρώντας την ίδια πυκνότητα ρεύματος, το ηλεκτρόδιο των 12 cm² έδειξε προκαλέσει μεγαλύτερες αλλαγές στον φλοιό του εγκεφάλου, που εκφράζονται από υψηλότερα προκλητά δυναμικά (MEPs) (Bastani & Jaberzadeh, 2013).

Η θέση του ενεργού ηλεκτροδίου συνήθως είναι στην περιοχή που αντιπροσωπεύει τον κινητικό φλοιό (C3–C4) ενώ το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετείται πάνω από την ετερόπλευρη τροχιά (ακριβώς πάνω από το ετερόπλευρο μάτι) (Benninger et al., 2010), αλλά συνήθως τοποθετείται και σε άλλες περιοχές όπως λαιμό, χέρια και πηγούνι (Nitsche et al., 2008).

Το tDCS έχει τις μεγαλύτερες επιδράσεις του στις περιοχές ακριβώς κάτω από τα ηλεκτρόδια (Kwon et al., 2008), ωστόσο, μελέτες με λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έχουν δείξει ότι η διέγερση δημιουργεί σταθερά και γενικευμένα αποτελέσματα και σε άλλες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (Schneider & Hopp, 2011). Αυτό σημαίνει ότι η διέγερση μιας περιοχής πιθανότατα θα επηρεάσει και άλλες περιοχές του εγκεφάλου το οποίο δεν προκαλεί έκπληξη δεδομένης της περίπλοκης ανατομίας και της διασύνδεσης του ανθρώπινου νευρικού συστήματος, αλλά αποδεικνύει την αναγκαιότητα μιας εξαντλητικής ανάλυσης της διεγερμένης δομής και της σχέσης της με παρακείμενες περιοχές (Boggio et al., 2008).

8. Νεότερα δεδομένα – κλινικές εφαρμογές του tDCS στην ΠΣ

Καθώς η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος tDCS έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την κινητική απόδοση σε υγιή άτομα και άτομα με νευροεκφυλιστικές νόσους, η μέθοδος δοκιμάστηκε και στη ΠΣ για να αξιολογηθεί ως προς την αποτελεσματικότητα της στις κινητικές λειτουργίες των ασθενών. Στη μελέτη που ακολουθεί, αξιολογήθηκε η επίδραση συνεδριών διάρκειας 20 λεπτών με ένταση ρεύματος 1 mA και συγκρίθηκε με το εικονικό tDCS. Οι ασθενείς έλαβαν διέγερση κατά τη διάρκεια πατήματος ενός πληκτρολογίου με το χέρι που είχε τη μεγαλύτερη βλάβη. Το tDCS εφαρμόστηκε στον πρωτογενή κινητικό φλοιό ετερόπλευρα του χεριού με τη βλάβη και αξιολογήθηκε η απόδοση αμέσως πριν, κατά τη διάρκεια και 30 λεπτά μετά τη διέγερση. Τα αποτελέσματά δεν έδειξαν σημαντική επίδραση του atDCS στην απόδοση της κίνησης, υποδεικνύοντας ότι αυτός ο συνδυασμός δεν ήταν σε θέση να βελτιώσει την κατάσταση των ασθενών (Meesen et al., 2014).

Αντίθετα, οι Masoudian et al. το 2020, έδειξαν καλύτερη απόδοση κατά τη διέγερση του πρωτογενούς κινητικού φλοιού (M1) με διακρανιακή διέγερσης συνεχούς ρεύματος στην κινητική μάθηση σε ασθενείς με ΠΣ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ψευδή διέγερση ή τους υγιείς μάρτυρες (Masoudian et al., 2020). Μια άλλη πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι ενώ το DCS που εφαρμόστηκε στον αριστερό M1 μετά από μια εργασία χτυπήματος με το δάχτυλο βελτίωσε σημαντικά τον συγχρονισμό σε υγιείς μάρτυρες, αυτό το αποτέλεσμα δεν βρέθηκε στην ομάδα των ασθενών με ΠΣ (Rumpf et al., 2018).

Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της εφαρμογής της ανοδικής διακρανιακής διέγερσης συνεχούς ρεύματος (atDCS) στον ανθρώπινο εγκέφαλο, η οποία έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί αλλαγές στη διεγερσιμότητα του φλοιού, οι ερευνητές σχεδίασαν την ακόλουθη μελέτη ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση μιας μόνο συνεδρίας atDCS στη διεγερσιμότητα του φλοιού του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΠΣ, σε σύγκριση με το εικονικό tDCS. Η μέθοδος εφαρμόστηκε ετερόπλευρα από το χέρι με την πιο σοβαρή βλάβη για 20 λεπτά και μελετήθηκαν οι αλλαγές στη διεγερσιμότητα. Η περιοχή κάτω από τις καμπύλες πρόσληψης αυξήθηκε σημαντικά μετά την εφαρμογή του tDCS (+56,58%, $p = 0,023$) αλλά όχι μετά από την εφαρμογή του . Μια ανάλυση σιγμοειδούς καμπύλης αποκάλυψε ένα υψηλότερο οροπέδιο του sham tDCS – μέθοδος ελέγχου, ενώ αυξήθηκε επίσης και το πλατό της καμπύλης μετά το tDCS (+22,2%, $p < 0,001$). Τα αποτελέσματά αυτά δείχνουν ότι το DCS έχει την ικανότητα να αυξάνει τη

διεγερσιμότητα σε ασθενείς με ΠΣ, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να ληφθεί υπόψη κατά τη διάρκεια των προσπαθειών της νευρολογικής και κινητικής αποκατάστασης των ασθενών με ΠΣ (Cuypers et al., 2013).

Το 2020 πραγματοποιήθηκε μια κλινική μελέτη με σκοπό να αξιολογηθεί εάν πολλαπλές συνεδρίες διακρανιακής διέγερσης συνεχούς ρεύματος (tDCS) σε συνδυασμό με την αερόβια άσκηση μπορούν να βελτιώσουν τις λειτουργίες βάδισης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και πραγματοποίησαν 10 συνεδρίες (5 ημέρες/εβδομάδα για 2 εβδομάδες) είτε ενεργού είτε ψευδούς tDCS σε συνδυασμό με ποδηλασία χωρίς φορτίο για 20 λεπτά. Η διέγερση χορηγήθηκε στον αριστερό φλοιό (2,5 mA, άνοδος πάνω από C3/κάθοδος πάνω από FP2). Οι παράμετροι βάδισης αξιολογήθηκαν με δοκιμές απόστασης περπατήματος -10 μέτρων και δοκιμές χρόνου -2 λεπτών. Οι μετρήσεις συλλέχθηκαν σε 3 χρονικά σημεία, στην έναρξη, στο τέλος της παρέμβασης tDCS και 4 εβδομάδες μετά την παρέμβαση για να ελεγχθεί η διάρκεια τυχόν οφελών.

Συνολικά ολοκλήρωσαν τη μελέτη 15 συμμετέχοντες, εννέα στην ενεργό και έξι στην ψευδή κατάσταση. Η ενεργή και η εικονική ομάδα αντιστοιχίστηκαν ανάλογα με το φύλο (50% έναντι 40% γυναίκες), τη νευρολογική αναπηρία (διάμεση τιμή EDSS 5,5 έναντι 5) και την ηλικία (μέσος όρος $52,1 \pm 12,9$ έναντι $53,7 \pm 9,8$ ετών). Η ενεργή ομάδα είχε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση στην ταχύτητα βάδισης (0,87 έναντι 1,20 m/s, $p < 0,001$) και στην απόσταση που διανύθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμής βάδισης 2 λεπτών (118,53 έναντι 133,06 m, $p < 0,001$) στο τέλος της παρέμβασης σε σύγκριση με την αρχή. Μετά τις 4 εβδομάδες, αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν, με ταχύτητα βάδισης 0,87 έναντι 1,18 m/s, $p < 0,001$, και απόσταση που διανύθηκε 118,53 έναντι 143,82 m, $p < 0,001$, οι αρχικές τιμές και οι τιμές παρακολούθησης αντίστοιχα. Συνεπώς φαίνεται πως οι πολλαπλές συνεδρίες tDCS σε συνδυασμό με αερόβια άσκηση οδηγούν σε συσσωρευτικές βελτιώσεις στο περπάτημα και την αντοχή σε ασθενείς με ΠΣ, οι οποίες διατηρούνται με το πέρασμα του χρόνου (Pilloni et al., 2020).

Καθώς οι διαταραχές στο περπάτημα είναι ένα εξουθενωτικό χαρακτηριστικό της σκλήρυνσης κατά πλάκας λόγω της άμεσης παρέμβασης στην καθημερινή δραστηριότητα και η διαχείριση των κινητικών συμπτωμάτων σε άτομα με ΠΣ παραμένει μια θεραπευτική πρόκληση, το ίδιο έτος μια παρόμοιας σύστασης με την παραπάνω ερευνητική ομάδα και τον ίδιο επικεφαλής, μελέτησε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη τις άμεσες επιπτώσεις μιας μόνο συνεδρίας tDCS στο περπάτημα και στη λειτουργική κινητικότητα σε άτομα με

σκληρύνωση κατά πλάκας, σε συνδυασμό με την αερόβια άσκηση. Δεκαεπτά συμμετέχοντες με ΠΣ ολοκλήρωσαν μια συνεδρία αερόβιας άσκησης διάρκειας 20 λεπτών, και στη συνέχεια επιλέχθηκαν τυχαία είτε σε ενεργό (2,5 mA, n = 9) είτε σε εικονικό (n = 8) tDCS πάνω από τον πρωτογενή κινητικό φλοιό (M1). Οι ομάδες (ενεργός έναντι εικονικής) αντιστοιχίστηκαν ανάλογα με το φύλο (50% έναντι 60% γυναίκες), την ηλικία ($52,1 \pm 12,85$ έναντι $54,2 \pm 8,5$ ετών) και το επίπεδο νευρολογικής αναπηρίας (διάμεση βαθμολογία κλίμακας αναπηρίας 5,5 έναντι 5). Η ταχύτητα βάδισης στη δοκιμή βάδισης των 10 μέτρων και ο χρόνος Timed Up and Go (TUG) μετρήθηκαν από έναν φορητό αισθητήρα αμέσως πριν και μετά τη συνεδρία των 20 λεπτών. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην ταχύτητα βάδισης ή στις αλλαγές του χρόνου TUG μετά τη συνεδρία μεταξύ της ενεργής και της εικονικής ομάδας. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι μια μόνο συνεδρία tDCS πάνω από το M1 δεν αρκεί για να επηρεάσει το περπάτημα και τη λειτουργική κινητικότητα σε άτομα με ΠΣ. Αντίθετα, η συμπεριφορική κινητική απόκριση του tDCS είναι πιθανό να είναι αθροιστική και τα αποτελέσματα πολλαπλών συνεδριών tDCS απαιτούν περαιτέρω μελέτη (Pilloni et al., 2020)

Η μονόπλευρη αδυναμία του κάτω άκρου είναι χαρακτηριστικό της σκληρύνωσης κατά πλάκας και σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην προοδευτική επιδείνωση της ικανότητας βάδισης. Η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) έχει βελτιώσει τα κινητικά αποτελέσματα σε διάφορους πληθυσμούς, αλλά η επίδραση του tDCS στο βάδισμα των ασθενών με ΠΣ και οι ιδανικές παράμετροι της εφαρμογής του tDCS είναι ακόμα άγνωστα. Αυτή η μελέτη διερεύνησε τα αποτελέσματα του tDCS, είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής βάδισης 6 λεπτών (6MWT), την απόσταση που διανύθηκε και τα χαρακτηριστικά βάδισης σε ασθενείς με ΠΣ. Συνολικά 12 συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδες πριν ή κατά τη διάρκεια (και οι δύο n = 6). Η ομάδα πριν έλαβε διέγερση πριν εκτελέσει τη δοκιμασία 6MWT (ψευδή/2 mA, 13 λεπτά). Η ομάδα κατά τη διάρκεια έλαβε διέγερση μόνο κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας 6MWT (ψευδή/2 mA, 6 λεπτά). Η διέγερση ήταν στον πιο επηρεασμένο πρωτογενή κινητικό φλοιό. Η απόσταση που διανύθηκε και τα χαρακτηριστικά της βάδισης ήταν τα κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση στην απόσταση που διανύθηκε στην ομάδα κατά τη διάρκεια ($p = 0,026$) και μια σημαντική αύξηση στην ταχύτητα βάδισης στην ομάδα πριν ($p = 0,04$). Αυτές οι αλλαγές συνοδεύτηκαν από τάσεις αλλαγών ($p < 0,1$) στην απόσταση που διανύθηκε, την ταχύτητα βάδισης και το μήκος του βηματισμού. Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι το tDCS που εκτελείται πριν από τη δοκιμασία 6MWT μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικό από το tDCS κατά τη διάρκεια της

δοκιμασίας 6MWT και ότι μία μόνο συνεδρία tDCS μπορεί να μην αρκεί για να επηρεάσει το βάδισμα (Workman et al., 2019).

Η δυσφαγία επηρεάζει έως και το 30% όλων των ασθενών με ΠΣ και μπορεί να οδηγήσει σε κακή διατροφή, πνευμονικές λοιμώξεις και αφυδάτωση. Επομένως, πρέπει να αναπτυχθούν παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση και αυτού του κοινού συμπτώματος. Σε μια πιλοτική μελέτη εξετάστηκαν 30 ασθενείς χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο 10 σημείων Δυσφαγία στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας (DYMUS) και οι ασθενείς με κίνδυνο δυσφαγίας υποβλήθηκαν σε κλινική και ενδοσκοπική αξιολόγηση της κατάποσης. Έξι ασθενείς που παρουσίασαν ήπια έως μέτρια δυσφαγία υποβλήθηκαν στις πειραματικές διαδικασίες. Αυτές αποτελούνταν από 5 συνεδρίες ανοδικού tDCS που εφαρμόστηκαν σε διαδοχικές ημέρες στον δεξιό κινητικό φλοιό που ελέγχει την κατάποση. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν 1 εβδομάδα, 1 μήνα και 3 μήνες μετά τη θεραπεία και αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στη βαθμολογία έκβασης και σοβαρότητας της δυσφαγίας στην αρχή και μετά την παρέμβαση tDCS. Τα αποτελέσματά έδειξαν ότι σε όλους τους ασθενείς, η θεραπεία tDCS προσδιόρισε ένα ήπιο αλλά σημαντικό κλινικό όφελος που διαρκούσε έως και 1 μήνα. Συμπερασματικά, τα προκαταρκτικά αυτά αποτελέσματα δείχνουν ότι το ανοδικό tDCS έχει θεραπευτικές δυνατότητες στη θεραπεία προβλημάτων κατάποσης σε ασθενείς που πάσχουν από ΠΣ. Ωστόσο, απαιτούνται μελλοντικές τυχαιοποιημένες μελέτες για να επιβεβαιωθούν τα παρόντα ευρήματα (Cosentino et al., 2018).

Παρόμοια είναι και η επόμενη μελέτη, όπου διερευνήθηκε η επίδραση της διέγερσης του ανοδικού tDCS στην κινητική περιοχή του φάρυγγα σε ασθενείς με δυσφαγία που σχετίζεται με τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Συμμετείχαν δεκαοκτώ ασθενείς με ΠΣ και δυσφαγία οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε «πραγματικό» είτε «εικονικό» tDCS. Πρωταρχικό αποτέλεσμα των μετρήσεων ήταν η κλίμακα διείσδυσης/αναρρόφησης (PAS) και δευτερεύοντα αποτελέσματα οι αλλαγές στις ηλεκτρομυογραφικές παραμέτρους (HMF) και τα προκλητά δυναμικά του φλοιού του εγκεφάλου (MEPs). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στην έναρξη (T0), στο τέλος του κύκλου 5 συνεδριών διεγέρσεων tDCS (T1), μετά από δύο (T2) και τέσσερις (T3) εβδομάδες.

Οι τιμές PAS ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ενεργό ομάδα από ό,τι στην ομάδα εικονικής παρέμβασης στους χρόνους T1 και T3. Κατά τις περιόδους μετά τη διέγερση, οι τιμές PAS βελτιώθηκαν σημαντικά μόνο στην αληθή ομάδα. Όσον αφορά τα δευτερεύοντα αποτελέσματα, παρατηρήσαμε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων

μόνο στο πλάτος των προκλητών δυναμικών στο T1. Η σύγκριση μεταξύ της αρχικής μέτρησης - αναφοράς και καθενός από τους χρόνους μετά τη διέγερση έδειξε σημαντικές διαφορές μόνο στην ομάδα της πραγματικής διέγερσης σε όλες τις δευτερεύουσες παραμέτρους. Τα ευρήματά αυτά υποστηρίζουν μια ευεργετική επίδραση του ανοδικού tDCS που εφαρμόζεται στον κινητικό φλοιό του φάρυγγα σε δυσφαγία που σχετίζεται με τη ΠΣ. Λαμβάνοντας υπόψη και την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του, το tDCS μπορεί να αντιπροσωπεύει μια σημαντική πηγή στη δυσφαγία που σχετίζεται με τη ΠΣ (Restivo et al., 2019).

Τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα του tDCS βρίσκουν εφαρμογή και στα μη κινητικά συμπτώματα της ΠΣ, δηλαδή στη βελτίωση του πόνου, της κόπωσης, των διαταραχών διάθεσης και της εξασθένησης της προσοχής.

Ο κύριος στόχος της παρακάτω μελέτης ήταν να αξιολογήσει τις επιδράσεις του tDCS στον πόνο στον αριστερό ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC) σε ασθενείς με ΠΣ. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματά ήταν να μελετηθεί η επιρροή του στην προσοχή, την κόπωση και τη διάθεση. Συνολικά συμμετείχαν δεκαέξι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και χρόνιο νευροπαθητικό πόνο οι οποίοι έλαβαν τυχαία δύο σετ tDCS (ενεργό ή εικονικό), το καθένα αποτελούμενο από τρεις διαδοχικές ημερήσιες συνεδρίες tDCS, σε απόσταση 3 εβδομάδων. Οι αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν πριν και μετά από κάθε σετ. Σε σύγκριση με το εικονικό, το ενεργό tDCS απέδωσε σημαντικά αναλγητικά αποτελέσματα σύμφωνα με τις κλίμακες VAS και BPI, αλλά δεν υπήρχε καμία επίπτωση στη διάθεση, την κόπωση ή την προσοχή.

Με βάση αυτά τα αποτελέσματά, το tDCS πάνω από τον αριστερό DLPFC φαίνεται να δρα με επιλεκτικό τρόπο και θα βελτιώνει συγκεκριμένα συμπτώματα, ιδιαίτερα τον νευροπαθητικό πόνο. Η προσοχή, η διάθεση και η κούραση δεν βελτιώθηκαν γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί εν μέρει στη σύντομη διάρκεια του πρωτοκόλλου, στο μικρό μέγεθος του δείγματος και στην ετερογένεια της νόσου (Ayache et al., 2016).

Πολλοί ασθενείς αναφέρουν ότι η κόπωση είναι ανάμεσα στα πιο ενοχλητικά συμπτώματα που επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής τους, καθώς η κόπωση διαταράσσει την καθημερινή ζωή, επηρεάζοντας την προσοχή, τη γνωστική ικανότητα και την κινητική αντοχή. Σε πολλές μελέτες, μερικές εκ των οποίων αναφέρονται και παρακάτω, η εφαρμογή του tDCS φαίνεται να βελτιώνει τα συμπτωμάτων κόπωσης στη ΠΣ. Η ακόλουθη μελέτη, ελεγχόμενη χρησιμοποιώντας μια ομάδα ασθενών με placebo θεραπεία, το tDCS

εφαρμόστηκε στον αριστερό προμετωπιαίο φλοιό ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και αναφερόμενη κόπωση για πέντε διαδοχικές ημέρες. Τα συμπτώματα παρακολούθηθηκαν για 1 μήνα μέσω ερωτηματολογίων. Στην ανάλυση ολόκληρης της ομάδας οι βαθμολογίες των κλιμάκων κόπωσης δεν μεταβλήθηκαν από το tDCS. Ωστόσο, σε μια διερευνητική ανάλυση βρέθηκε μια συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης στη διέγερση σχετικά με την υποκειμενικά αντιληπτή κόπωση και το φορτίο της βλάβης στον αριστερό μετωπιαίο φλοιό: οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν θετικά στο ανοδικό tDCS είχαν υψηλότερο φορτίο βλάβης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν. Συνεπώς, στις υποομάδες ασθενών που διακρίνονται από συγκεκριμένες μορφολογικές αλλοιώσεις, το tDCS μπορεί να είναι ένα εργαλείο για τη διαχείριση της κόπωσης της ΠΣ (Saiote et al., 2016).

Αντίστοιχα θετικά ήταν και τα αποτελέσματα της επόμενης μελέτης όπου συμμετείχαν δέκα ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας οι οποίοι εμφάνιζαν συμπτώματα κόπωσης. Κάθε ασθενής έλαβε τυχαία τρία θεραπείες ανοδικού tDCS: είτε ενεργή διέγερση στον αριστερό ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC), είτε ενεργή διέγερση στον δεξιό οπίσθιο βρεγματικό φλοιό (PPC) είτε ψευδή διέγερση σε οποιαδήποτε περιοχή του φλοιού. Κάθε θεραπεία αποτελούνταν από πέντε διαδοχικές ημερήσιες συνεδρίες με ένα ενδιάμεσο διάστημα 3 ημερών. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μόνο η ενεργή διέγερση του αριστερού ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού βελτίωσε σημαντικά την κόπωση ενώ η βελτίωση της διάθεσης επιτεύχθηκε αποκλειστικά μετά από την ενεργή δεξιά διέγερση και καμία παρέμβαση δεν είχε επιπτώσεις στην προσοχή. Συμπερασματικά, λοιπόν, η μελέτη αυτή υποστηρίζει τον ρόλο του ανοδικού tDCS πάνω από το αριστερό προμετωπιαίο φλοιό στη θεραπεία της κόπωσης της ΠΣ. Η έλλειψη επιδράσεων του tDCS στην προσοχή μπορεί να σχετίζεται με την ετερογένεια των ασθενών που μελετήθηκαν, το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος, τον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου και τη διάρκεια. Η τροποποίηση αυτών των μεταβλητών και η σύζευξη του tDCS με τη νευροαπεικόνιση μπορεί να βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα και να ενισχύσει την κατανόησή μας για τον μηχανισμό δράσεων του tDCS (Chalah et al., 2017).

Πίνακας 1. Σύνοψη των κλινικών εφαρμογών του tDCS στην ΠΣ

Συγγραφέας / Έτος	Τίτλος	Δείγμα	Είδος μελέτης	Εργαλείο αξιολόγησης	Δοκιμή	Αποτελέσματα
-------------------	--------	--------	---------------	----------------------	--------	--------------

Cuypers et al., 2013	Anodal tDCS increases corticospinal output and projection strength in multiple sclerosis	10 ασθενείς (4 άνδρες, 6 γυναίκες) ηλικία 27-65 ετών (mean $\pm$ SD: 44.9 $\pm$ 13.79 years)	double-blinded crossover study	Expanded Disability Status Scale (EDSS)/ Montreal Cognitive Assessment (MoCa) score	1 συνεδρία Tdcs / εικονικό tDCS	To DCS αυξάνει τη διεγερσιμότητα σε ασθενείς με ΠΣ
Meesen et al., 2014	A single session of 1 mA anodal tDCS-supported motor training does not improve motor performance in patients with multiple sclerosis.	31 ασθενείς (9 άνδρες, 22 γυναίκες) ηλικία 27-65 ετών (mean $\pm$ SD: 48.16 $\pm$ 10.13 years)	controlled double-blind crossover design	Διαδοχικές πιέσεις δακτύλων σε ένα πληκτρολόγιο υπολογιστή	Συνεδρίες 20 λεπτών - 1 mA και εικονικό tDCS.	Όχι σημαντική επίδραση του atDCS στην απόδοση της κίνησης
Rumpf et al., 2018	Compromised tDCS-induced facilitation of motor consolidation in patients with	14 ασθενείς (4 άνδρες, 10 γυναίκες) ηλικία 30-52 ετών (mean	cross-sectional double-blind interventional study	Διαδοχικό χτύπημα δακτύλου - sequential finger-	tDCS σε ασθενείς / υγιείς μάρτυρες	Σημαντική βελτίωση στους υγιείς μάρτυρες/ όχι στους ασθενείς

	multiple sclerosis	$\pm$ SD: 40,4 $\pm$ 7.8 years)		tapping task		
Cosentino et al., 2018	Anodal tDCS of the swallowing motor cortex for treatment of dysphagia in multiple sclerosis: a pilot open-label study	6 ασθενείς (4 άνδρες, 2 γυναίκες) ηλικία (mean $\pm$ SD: 50 $\pm$ 9.6 years)	pilot study	changes in the Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS) score	5 συνεδρίες ανοδικού tDCS	Ήπιο αλλά σημαντικό κλινικό όφελος που διαρκούσε έως και 1 μήνα - θεραπευτικές δυνατότητες στα προβλήματα κατάποσης σε ασθενείς με ΠΣ.
Workman et al., 2019	Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) to Improve Gait in Multiple Sclerosis: A Timing Window Comparison	12 ασθενείς (6 άνδρες, 6 γυναίκες) ηλικία (mean $\pm$ SD: 47 $\pm$ 13.6 years)	double-blind, sham-controlled, randomized crossover design	6 min walk test (6MWT)	tDCS πριν ή κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας 6MWT	Το tDCS που εκτελείται πριν από τη δοκιμασία 6MWT μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικό από το tDCS κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας 6MWT και ότι μία μόνο συνεδρία tDCS μπορεί να μην αρκεί για να επηρεάσει το βάδισμα
Restivo et al., 2019	A pilot study on the efficacy of transcranial direct current stimulation applied to the	18 ασθενείς (7 άνδρες, 11 γυναίκες) ηλικία (mean $\pm$ SD:	pilot study	Penetration /Aspiration Scale (PAS).	Πραγματικό ή εικονικό tDCS 5 συνεδρίες	Ευεργετική επίδραση του ανοδικού tDCS στη δυσφαγία που σχετίζεται με τη ΠΣ

	pharyngeal motor cortex for dysphagia associated with brainstem involvement in multiple sclerosis	38.4 ± 5.6 years)				
Masoudian et al., 2020	Does M1 anodal transcranial direct current stimulation affects online and offline motor learning in patients with multiple sclerosis?	38 ασθενείς (10 άνδρες, 28 γυναίκες) ηλικία 18-45 ετών (mean ± SD: 36.08± 6.21 years)	randomized, double-blinded, sham-controlled study	Χρόνος απόκρισης serial response time test – SRTT	tDCS σε ασθενείς / εικονικό tDCS / υγιείς μάρτυρες	Καλύτερη απόδοση στους ασθενείς
Pilloni et al., 2020	Gait and Functional Mobility in Multiple Sclerosis: Immediate Effects of	17 ασθενείς ηλικία 18-70 ετών	randomized, sham-controlled proof-of-concept study	Gait speed on the 10-m walk test and the Timed Up and Go (TUG)	1 συνεδρία ή εικονικό tDCS και αερόβια άσκηση	Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην ταχύτητα βάδισης ή στις αλλαγές του χρόνου TUG μετά τη 1 συνεδρία

	Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Paired With Aerobic Exercise.			time were measured by a wearable inertial sensor		μεταξύ της ενεργής και της εικονικής ομάδας.
Pilloni et al., 2020	Walking in multiple sclerosis improves with tDCS: a randomized, double-blind, sham-controlled study	9 ασθενείς (3 άνδρες, 6 γυναίκες) ηλικία (mean $\pm$ SD: 52.1 $\pm$ 12.8 years)	double-blind, parallel-arm, randomized, sham-controlled trial	wearable inertial sensor (10-meter and 2-minute walking tests)	Ενεργό ή εικονικό tDCS σε συνδυασμό με ποδηλασία για 20 λεπτά	Η ενεργή ομάδα είχε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση στην ταχύτητα βάδισης και στην απόσταση που διανύθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμής βάδισης 2 λεπτών. Τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν μετά τις 4 εβδομάδες.
Ayache et al., 2016	Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis	16 ασθενείς (3 άνδρες, 13 γυναίκες) ηλικία 18-70 ετών (mean $\pm$ SD: 48.9 $\pm$ 10 years)	Prospective, randomized, sham-controlled, and cross-over study	Pain: Brief Pain Inventory (BPI) and the Visual Analog Scale (VAS). Attention : neurophysiological parameters and the Attention	2 σετ tDCS (ενεργό ή εικονικό), το καθένα αποτελούμενο από τρεις διαδοχικές	Το tDCS πάνω από τον αριστερό DLPFC δρα με επιλεκτικό τρόπο και βελτιώνει συγκεκριμένα συμπτώματα, ιδιαίτερα τον νευροπαθητικό

				Network Test (ANT). Changes in mood and fatigue: various scales.	ημερήσιες συνεδρίες	πόνο. Η προσοχή, η διάθεση και η κόπωση δεν βελτιώθηκαν
Saiote et al., 2016	Impact of transcranial direct current stimulation on fatigue in multiple sclerosis. Restorative neurology and neuroscience	13 ασθενείς (3 άνδρες, 10 γυναίκες) ηλικία (mean $\pm$ SD: 46.8 $\pm$ 6.8 years)	sham-controlled, double-blind intervention study	the FSS, the MS-specific FSS (MSFSS) and the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)/ BDI and Hamilton's Anxiety and Depression Scale (HADS)	Πραγματικό ή εικονικό tDCS	Οι βαθμολογίες των κλιμάκων κόπωσης δεν μεταβλήθηκαν από το tDCS - σε συγκεκριμένες μορφολογικές αλλοιώσεις, το tDCS μπορεί να είναι ένα εργαλείο για τη διαχείριση της κόπωσης της ΠΣ
Chalah et al., 2017	Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue	10 ασθενείς (6 άνδρες, 4 γυναίκες) ηλικία 26-63 ετών (mean $\pm$ SD: 40.5 $\pm$ 11.18 years)	randomized, double-blind, sham-controlled, and cross-over study	the 9-item FSS / the 21-item MFIS / cognitive (10 items) and psychosoci	3 θεραπείες ανοδικού tDCS: ενεργή διέγερση στον αριστερό ραχιαίο	Μόνο η ενεργή διέγερση του αριστερού ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού βελτίωσε σημαντικά την κόπωση ενώ η βελτίωση της

				al (2 items) subscales / the visual analogue scale for fatigue (VAS ₀₋₁₀₀)/ Attention Network Test (ANT)/ 14- item Hospital Anxiety and Depression Scale with its anxiety (HADS _{anx} iety) and depression (HADS _{dep} ression)	προμετωπι αίο φλοιό (DLPFC), ενεργή διέγερση στον δεξιό οπίσθιο βρεγματικ ό φλοιό (PPC), ψευδή διέγερση σε οποιαδήπο τε περιοχή του φλοιού	διάθεσης επιτεύχθηκε αποκλειστικά μετά από την ενεργή δεξιά διέγερση και καμία παρέμβαση δεν είχε επιπτώσεις στην προσοχή
--	--	--	--	---	---	---

9. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η ΠΣ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του ΚΝΣ, η αιτιολογία της οποίας δεν είναι πλήρως κατανοητή και η πορεία της οποίας είναι δύσκολο να προβλεφθεί. Πιστεύεται ότι βασικό ρόλο στον σχηματισμό των απομυελινωτικών βλαβών μπορεί να διαδραματίσουν τόσο οι αυτοάνοσες διεργασίες καθώς και οι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες. Η έρευνα στην παθοφυσιολογία της νόσου δείχνει ότι οι απομυελινωτικές αλλαγές επηρεάζουν τον εγκεφαλικό φλοιό και τη φαιά ουσία, ενώ η διαδικασία της φλεγμονής, η οποία σχετίζεται με την παρουσία προφλεγμονωδών κυτοκινών, Τ-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, βλάπτει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ο οποίος σχετίζεται με νευρωνική δυσλειτουργία και οίδημα, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της ασθένειας (Vercellino et al., 2009).

Η νόσος αυτή επηρεάζει πολλές πτυχές της ζωής και της συσχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής τόσο των ασθενών όσο και των οικογενειών τους. Η πολυπλοκότητα της ασθένειας, η δυσκολία στον προσδιορισμό της κατάλληλης θεραπείας και το ευρύ φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων απαιτούν μια ολοκληρωμένη προσέγγιση στον ασθενή, η οποία περιλαμβάνει τόσο φαρμακολογικές μεθόδους όσο και νευροαποκατάσταση.

Αν και οι μηχανισμοί που διέπουν την επίδραση του tDCS στο φλοιό του εγκεφάλου παραμένουν ασαφείς, είναι πιθανό ότι στη διαδικασία εμπλέκονται οι GABAεργικές, αδρενεργικές και γλουταμινεργικές διεργασίες (Chen, 2000). Τα παρόντα ευρήματα μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις για τη νευρική αποκατάσταση σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας καθώς αρκετές μελέτες έχουν ήδη δείξει ότι το tDCS έχει την ικανότητα να ενισχύει τους χρόνους αντίδρασης (Fregni et al., 2006), τον έλεγχο της κίνησης (Madhavan et al., 2011) και την κινητική εκμάθηση (Fritsch et al., 2010; Tecchio et al., 2010) σε διάφορους πληθυσμούς.

Καθώς η εξασθενημένη βάδιση αποτελεί ένα κρίσιμο λειτουργικό περιορισμό στους ασθενείς με ΠΣ, οι Pilloni et al., βρήκαν ότι 10 συνεδρίες αερόβιας άσκησης σε συνδυασμό με tDCS ενίσχυσαν τη λειτουργία της βάδισης. Η βελτίωση κατά 33,0% στην ταχύτητα βάδισης και 12,3% στην απόσταση που διανύθηκε βρίσκονται εντός του εύρους της κλινικά στατιστικώς σημαντικής διαφοράς για ενήλικες με κινητικές διαταραχές. Αυτά τα ευρήματα έδειξαν ότι πολλαπλές συνεδρίες tDCS είχαν αθροιστικό αποτέλεσμα και απαιτούνται επαναλαμβανόμενες θεραπείες για να προκληθούν αξιόπιστες και επίμονες αλλαγές, παρόλο

που οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν για μια περίοδο έως και 4 εβδομάδων μετά το τέλος της θεραπείας (Pilloni et al., 2020).

Οι ελάχιστες πιλοτικές μελέτες δεν αρκούν για να συμπεράνουν την αποτελεσματικότητα του tDCS στη θεραπεία της δυσφαγίας, αν και τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν θετικά αποτελέσματα. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να συγκρίνουν την επίδραση του tDCS στη δυσφαγία με άλλες κοινές κλινικές θεραπείες όπως η παραδοσιακή θεραπεία δυσφαγίας. Θα μπορούσαν επίσης να ληφθούν υπόψη συνδυαστικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούν tDCS και επικυρωμένες θεραπείες. Αντίστοιχα, θετικά μεν αλλά υπό συνθήκες είναι και τα αποτελέσματα του tDCS και για άλλα συμπτώματα της ΠΣ, όπως είναι η κινητικότητα των άνω άκρων αλλά και η κόπωση και ο πόνος. Τα ευρήματα της τρέχουσας διπλωματικής έρχονται σε συμφωνία με τα ευρήματα των Lefaucheur et al., οι οποίοι ασχολήθηκαν με την αποτελεσματικότητα του DCS σε διάφορες παθήσεις νευρολογικής αιτιολογίας όπως και η ΠΣ. Τα πρωτόκολλα διέφεραν πολύ μεταξύ των μελετών, παρουσιάζοντας μια μείωση της τάξης του 28%, στη βαθμολογία της τροποποιημένης κλίμακας κόπωσης (mFIS) μετά από ενεργό tDCS, ανεξάρτητα από τη μελέτη. Ωστόσο, δεδομένης της μεθοδολογικής ετερογένειας των μελετών δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση, ενώ οι ανταποκρινόμενοι στο tDCS χαρακτηρίστηκαν από υψηλότερο φορτίο προμετωπιαίας βλάβης στην MRI εγκεφάλου. Όσον αφορά τη γνωστική και εκτελεστική λειτουργία, αναφέρθηκε ότι 10 καθημερινές συνεδρίες atDCS θα μπορούσαν να βελτιώσουν τον αντίκτυπο της γνωστικής εκπαίδευσης στην προσοχή και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, με τα αποτελέσματα να επιβεβαιώνονται έως και 6 μήνες μετά την παρέμβαση, αλλά αυτές οι επιδράσεις στην προσοχή δεν επαναλήφθηκαν σε άλλη μελέτη 16 ασθενών. Όσον αφορά την κινητική αποκατάσταση, οι συγγραφείς πρότειναν ότι το tDCS θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη αλλά πιθανώς απαιτούνται πολλαπλές συνεδρίες για να φέρουν αποτελέσματα κλινικώς σημαντικά. Οι μελέτες tDCS για την ΠΣ είναι σπάνιες και τα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι προκαταρκτικά και ετερογενή ως προς τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται και τα συμπτώματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν. Επομένως, δεν υπάρχουν συστάσεις μπορεί να δοθούν ακόμη (Lefaucheur et al., 2017).

Γίνεται άμεσα αντιληπτό ότι πρόκειται για μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο, με καθόλου κινδύνους και παρενέργειες από τα μέχρι τώρα δεδομένα, που όμως δεν μπορεί να είναι οικουμενική για όλους τους ασθενείς. Η ανάπτυξη της εξατομικευμένης ιατρικής, μελλοντικά, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη των απεικονιστικών μεθόδων πιστεύω ότι θα αποτελέσει ακρογωνιαίό λίθο στην κατανόηση της ιδιαιτερότητας του κάθε ασθενή και στην

προσωποποιημένη αντιμετώπιση του, ρυθμίζοντας κάθε φορά τις παραμέτρους της μεθόδους εξ αρχής για τον κάθε ένα, ιδανικά με την ανάπτυξη ενός αλγορίθμου που θα συνυπολογίζει όλα τα δεδομένα.

Παρόλο που τα παρόντα ευρήματα είναι ενθαρρυντικά, πρέπει να αναγνωριστούν ορισμένοι περιορισμοί όπως ότι η γενίκευση των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται με προσοχή, δεδομένου του σχετικά μικρού μεγέθους δείγματος των μελετών. Οι παράμετροι της διέγερσης πρέπει να είναι επακριβώς καθορισμένες προκειμένου να επιτευχθούν τα επιθυμητά αποτελέσματα. Αυτό δεν είναι ένα εύκολο έργο, καθώς η υψηλότερη ένταση και η μεγαλύτερη διέγερση δεν σχετίζεται πάντα με καλύτερα αποτελέσματα του tDCS. Επιπλέον, το μέτρο των βελτιώσεων θα πρέπει να συγκριθεί ταυτόχρονα σε πολλές λειτουργίες, για να εξασφαλιστούν τα κινητικά, συμπεριφορικά και γνωστικά αποτελέσματα της διέγερσης. Τέλος, για να θεωρηθεί το tDCS ως εργαλείο νευροαποκατάστασης, είναι σημαντικό να βρεθεί μια μακροχρόνια επίδραση του, που να εξασφαλίζει βελτιώσεις όχι μόνο σε ώρες ή ημέρες, αλλά και μήνες ή ακόμη και χρόνια (Parkin et al., 2015).

Την τελευταία δεκαετία, τα πλεονεκτήματα του tDCS και οι νευροτροποποιητικές του ιδιότητες έχουν επιβεβαιωθεί ευρέως. Επιπλέον, οι χαμηλές παρενέργειές του και η εύκολη εφαρμογή του, είναι κρίσιμα στοιχεία που δικαιολογούν τη μεγάλη προσοχή που έχει προσελκύσει το tDCS στον ερευνητικό τομέα τα τελευταία χρόνια.

Ο αριθμός των πιθανών χρήσεων του tDCS είναι τεράστιος, και περιλαμβάνει τη διαμόρφωση πολλών συμπεριφορών και νευρολογικών διεργασιών, τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με διαφορετικές νευροπαθολογίες, καθώς η νευρωνική πλαστικότητα που επηρεάζεται από το tDCS, είναι η κύρια πολλά υποσχόμενη ιδιότητά του για την εδραίωση του ως μελλοντικού εργαλείου νευροαποκατάστασης. Εξετάζοντας τα πιο σημαντικά αποτελέσματα του tDCS μέχρι σήμερα, είναι δυνατόν να συμπεράνουμε ότι τα πιο αποτελεσματικά πρωτόκολλα για την παρέμβαση στην ανθρώπινη κινητική λειτουργία, σε υγιή, καθώς και σε κλινικό πληθυσμό, περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες συνεδρίες tDCS και όχι μεμονωμένες συνεδρίες, και ο χρόνος διακοπής πρέπει να είναι τουλάχιστον 24 ώρες. Επιπλέον, αυτές οι συνεδρίες tDCS ενδέχεται να αναφέρουν πιο θετικά αποτελέσματα εάν συνοδεύονται από νευροαποκατάσταση, συγκεκριμένα, φυσικοθεραπεία ή κινητική προπόνηση με το μέρος του σώματος- στόχου, η οποία θα πρέπει να εκτελείται κατά τη χορήγηση του tDCS, εάν είναι δυνατόν, ή αμέσως μετά. Εκτός από τη διάρκεια της διέγερσης των 15 και 30 λεπτών έχει αναφερθεί θετικά αποτελέσματα, ο περισσότερος

χρησιμοποιούμενος χρόνος διάρκειας είναι 20 λεπτά. Τέλος, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη οι διαφορετικές επιδράσεις του tDCS σε ενήλικες και παιδιά, καθώς η επίδραση του φαίνεται να είναι ισχυρότερη στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Minhas et al. συγκρίνοντας τα αποτελέσματα tDCS σε ενήλικες και παιδιά, η διαμόρφωση του φλοιώδους ιστού φάνηκε να εκτείνεται πολύ βαθύτερα (προς τις κοιλίες) στο 1,5 mA ρεύματος στο παιδί σε σύγκριση με τον ενήλικα (Minhas et al., 2012).

Συνοπτικά, τα ευρήματα δείχνουν μία νέα προσέγγιση στην νευρολογική αποκατάσταση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, με την εφαρμογή του tDCS ως συμπληρωματικό θεραπευτικό εργαλείο. Ωστόσο, χρειάζονται μελλοντικές μελέτες μεγάλης κλίμακας, για τη σύγκριση των επιδράσεων του tDCS σε διαφορετικές θέσεις του φλοιού, την αλλαγή του τρόπου διεγερσης, την παράταση της διάρκειας του πρωτοκόλλου και τη σύζευξη του tDCS με τεχνικές νευροαπεικόνισης για καλύτερη κατανόηση του πιθανού μηχανισμού δράσης του.

10. Βιβλιογραφία

Aloizou, A. M., Pateraki, G., Anargyros, K., Siokas, V., Bakirtzis, C., Sgantzios, M., Messinis, L., Nasios, G., Peristeri, E., Bogdanos, D. P., Doskas, T. K., Tzeferakos, G., & Dardiotis, E. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 9(8), 949. <https://doi.org/10.3390/healthcare9080949>

Amirzargar, A., Mytilineos, J., Yousefipour, A., Farjadian, S., Scherer, S., Opelz, G., & Ghaderi, A. (1998). HLA class II (DRB1, DQA1 and DQB1) associated genetic susceptibility in Iranian multiple sclerosis (MS) patients. *European journal of immunogenetics : official journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics*, 25(4), 297–301. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2370.1998.00101.x>

Ayache, S. S., Palm, U., Chalah, M. A., Al-Ani, T., Brignol, A., Abdellaoui, M., Dimitri, D., Sorel, M., Créange, A., & Lefaucheur, J. P. (2016). Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis. *Frontiers in neuroscience*, 10, 147. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00147>

Bäärnhielm, M., Hedström, A. K., Kockum, I., Sundqvist, E., Gustafsson, S. A., Hillert, J., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2012). Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1*15. *European journal of neurology*, 19(7), 955–962. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03650.x>

Bäärnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2014). Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(6), 726–732. <https://doi.org/10.1177/1352458513509508>

Bakirtzis, C., Grigoriadou, E., Boziki, M. K., Kesidou, E., Siafis, S., Moysiadis, T., Tsakona, D., Thireos, E., Nikolaidis, I., Pourzitaki, C., Kouvelas, D., Papazisis, G., Tsalikakis, D., & Grigoriadis, N. (2020). The Administrative Prevalence of Multiple Sclerosis in Greece on the Basis of a Nationwide Prescription Database. *Frontiers in neurology*, 11, 1012. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01012>

Bansil, S., Lee, H. J., Jindal, S., Holtz, C. R., & Cook, S. D. (1999). Correlation between sex hormones and magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 99(2), 91–94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00663.x>

Banwell, B., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Sadovnick, D., Narayanan, S., McGowan, M., O'Mahony, J., Magalhaes, S., Hanwell, H., Vieth, R., Tellier, R., Vincent, T., Disanto, G., Ebers, G., Wambara, K., Connolly, M. B., Yager, J., Mah, J. K., Booth, F., Sebire, G., ... Marrie, R. A. (2011). Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *The Lancet. Neurology*, 10(5), 436–445. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70045-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70045-X)

Bastani, A., & Jaberzadeh, S. (2013). a-tDCS differential modulation of corticospinal excitability: the effects of electrode size. *Brain stimulation*, 6(6), 932–937. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.04.005>

Bennabi, D., & Haffen, E. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder?. *Brain sciences*, 8(5), 81. <https://doi.org/10.3390/brainsci8050081>

Benninger, D. H., Lomarev, M., Lopez, G., Wassermann, E. M., Li, X., Considine, E., & Hallett, M. (2010). Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81(10), 1105–1111. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.202556>

Boggio, P. S., Zaghi, S., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *European journal of neurology*, 15(10), 1124–1130. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02270.x>

Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*, 389(10076), 1336–1346. doi:10.1016/s0140-6736(16)30959-x

Brownlee, W. J., Swanton, J. K., Altmann, D. R., Ciccarelli, O., & Miller, D. H. (2015). Earlier and more frequent diagnosis of multiple sclerosis using the McDonald criteria. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(5), 584–585. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308675>

Chalah, M. A., Riachi, N., Ahdab, R., Mhalla, A., Abdellaoui, M., Créange, A., Lefaucheur, J. P., & Ayache, S. S. (2017). Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *Journal of the neurological sciences*, 372, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.015>

Chen R. (2000). Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle & nerve*. Supplement, 9, S26–S32. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(2000\)999:9<::aid-mus6>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-4598(2000)999:9<::aid-mus6>3.0.co;2-i)

Chen, S., Sims, G. P., Chen, X. X., Gu, Y. Y., Chen, S., & Lipsky, P. E. (2007). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 179(3), 1634–1647. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1634>

Coffman, B. A., Clark, V. P., & Parasuraman, R. (2014). Battery powered thought: enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 85 Pt 3, 895–908. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.083>

Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet* (London, England), 372(9648), 1502–1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)

Cosentino, G., Gargano, R., Bonura, G., Realmuto, S., Tocco, E., Ragonese, P., Gangitano, M., Alfonsi, E., Fierro, B., Brighina, F., & Salemi, G. (2018). Anodal tDCS of the swallowing motor cortex for treatment of dysphagia in multiple sclerosis: a pilot open-label study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 39(8), 1471–1473. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3443-x>

Costa, T. L., Lapenta, O. M., Boggio, P. S., & Ventura, D. F. (2015). Transcranial direct current stimulation as a tool in the study of sensory-perceptual processing. *Attention, perception & psychophysics*, 77(6), 1813–1840. <https://doi.org/10.3758/s13414-015-0932-3>

Cuypers, K., Leenus, D. J. F., Van Wijmeersch, B., Thijs, H., Levin, O., Swinnen, S. P., & Meesen, R. L. J. (2013). Anodal tDCS increases corticospinal output and projection strength in multiple sclerosis. *Neuroscience Letters*, 554, 151–155. doi:10.1016/j.neulet.2013.09.004

Dardiotis, E., Tsouris, Z., Aslanidou, P., Aloizou, A. M., Sokratous, M., Provas, A., Siokas, V., Deretzi, G., & Hadjigeorgiou, G. M. (2019). Body mass index in patients with Multiple Sclerosis: a meta-analysis. *Neurological research*, 41(9), 836–846. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1622873>

de Souza Nicolau, E., de Alvarenga, K. A. F., Tenza-Ferrer, H., Nogueira, M. C. A., Rezende, F. D., Nicolau, N. F., Collodetti, M., de Miranda, D. M., Magno, L. A. V., &

Romano-Silva, M. A. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (139), 58517. <https://doi.org/10.3791/58517>

Dighriri, I. M., Aldalbahi, A. A., Albeladi, F., Tahiri, A. A., Kinani, E. M., Almohsen, R. A., Alamoudi, N. H., Alanazi, A. A., Alkhamshi, S. J., Althomali, N. A., Alrubaiei, S. N., & Altowairqi, F. K. (2023). An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*, 15(1), e33242. <https://doi.org/10.7759/cureus.33242>

Disanto, G., Morahan, J. M., & Ramagopalan, S. V. (2012). Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS & neurological disorders drug targets*, 11(5), 545–555. <https://doi.org/10.2174/187152712801661266>

Faria, P., Hallett, M., & Miranda, P. C. (2011). A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS. *Journal of neural engineering*, 8(6), 066017. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/6/066017>

Filippi, M., Bozzali, M., Rovaris, M., Gonen, O., Kesavadas, C., Ghezzi, A., Martinelli, V., Grossman, R. I., Scotti, G., Comi, G., & Falini, A. (2003). Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 126(Pt 2), 433–437. <https://doi.org/10.1093/brain/awg038>

Frechette, M. L., Meyer, B. M., Tulipani, L. J., Gurchiek, R. D., McGinnis, R. S., & Sosnoff, J. J. (2019). Next Steps in Wearable Technology and Community Ambulation in Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(10). doi:10.1007/s11910-019-0997-9

Freedman, M. S., Thompson, E. J., Deisenhammer, F., Giovannoni, G., Grimsley, G., Keir, G., Ohman, S., Racke, M. K., Sharief, M., Sindic, C. J., Sellebjerg, F., & Tourtellotte, W. W. (2005). Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Archives of neurology*, 62(6), 865–870. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.865>

Fregni, F., Boggio, P. S., Santos, M. C., Lima, M., Vieira, A. L., Rigonatti, S. P., Silva, M. T., Barbosa, E. R., Nitsche, M. A., & Pascual-Leone, A. (2006). Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Movement*

disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 21(10), 1693–1702.
<https://doi.org/10.1002/mds.21012>

Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198–204.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.035>

Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198–204.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.035>

Fujinami, R. S., von Herrath, M. G., Christen, U., & Whitton, J. L. (2006). Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clinical microbiology reviews*, 19(1), 80–94. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.80-94.2006>

Gregory, S. G., Schmidt, S., Seth, P., Oksenberg, J. R., Hart, J., Prokop, A., Caillier, S. J., Ban, M., Goris, A., Barcellos, L. F., Lincoln, R., McCauley, J. L., Sawcer, S. J., Compston, D. A., Dubois, B., Hauser, S. L., Garcia-Blanco, M. A., Pericak-Vance, M. A., Haines, J. L., & Multiple Sclerosis Genetics Group (2007). Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nature genetics*, 39(9), 1083–1091.
<https://doi.org/10.1038/ng2103>

Hirst, C., Ingram, G., Pickersgill, T., Swingle, R., Compston, D. A., & Robertson, N. P. (2009). Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(4), 386–391.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.144667>

Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2017). Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(6), 3163–3166.
<https://doi.org/10.3892/etm.2017.4410>

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, & MultipleMS Consortium (2023). Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis. *Nature*, 619(7969), 323–331. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06250-x>

Kang, N., Summers, J. J., & Cauraugh, J. H. (2016). Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(4), 345–355. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311242>

Kister, I., Bacon, T. E., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Kalina, J. T., & Herbert, J. (2013). Natural history of multiple sclerosis symptoms. *International journal of MS care*, 15(3), 146–158. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-053>

Kubśik-Gidlewska, A. M., Klimkiewicz, P., Klimkiewicz, R., Janczewska, K., & Woldańska-Okońska, M. (2017). Rehabilitation in multiple sclerosis. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wrocław Medical University*, 26(4), 709–715. <https://doi.org/10.17219/acem/62329>

Kwon, Y. H., Ko, M. H., Ahn, S. H., Kim, Y. H., Song, J. C., Lee, C. H., Chang, M. C., & Jang, S. H. (2008). Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. *Neuroscience letters*, 435(1), 56–59. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.02.012>

Lalive, P. H., Neuhaus, O., Benkhoucha, M., Burger, D., Hohlfeld, R., Zamvil, S. S., & Weber, M. S. (2011). Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS drugs*, 25(5), 401–414. <https://doi.org/10.2165/11588120-000000000-00000>

Lassmann H. (2018). Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(3), a028936. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>

Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., Vanneste, S., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>

Liu, S., Kullnat, J., Bourdette, D., Simon, J., Kraemer, D. F., Murchison, C., & Hamilton, B. E. (2013). Prevalence of brain magnetic resonance imaging meeting Barkhof and McDonald criteria for dissemination in space among headache patients. *Multiple sclerosis*

(Houndmills, Basingstoke, England), 19(8), 1101–1105.
<https://doi.org/10.1177/1352458512471874>

Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr, Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>

Madhavan, S., Weber, K. A., 2nd, & Stinear, J. W. (2011). Non-invasive brain stimulation enhances fine motor control of the hemiparetic ankle: implications for rehabilitation. *Experimental brain research*, 209(1), 9–17. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2511-0>

Magyari, M., & Sorensen, P. S. (2019). The changing course of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 32(3), 320–326. doi:10.1097/wco.0000000000000000

Masoudian, N., Ehsani, F., Nazari, M., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2020). Does M1 anodal transcranial direct current stimulation affects online and offline motor learning in patients with multiple sclerosis?. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(9), 2539–2546. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04359-9>

Masterman, T., Ligers, A., Olsson, T., Andersson, M., Olerup, O., & Hillert, J. (2000). HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 48(2), 211–219.

Meesen, R. L. J., Thijs, H., Leenus, D. J. F., & Cuypers, K. (2014). A single session of 1 mA anodal tDCS-supported motor training does not improve motor performance in patients with multiple sclerosis. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 32(2), 293–300. doi:10.3233/rnn-130348

Mendonca, M. E., Simis, M., Grecco, L. C., Battistella, L. R., Baptista, A. F., & Fregni, F. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 68. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00068>

Miller, D. H., & Leary, S. M. (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 6(10), 903–912. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70243-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70243-0)

Minhas, P., Bikson, M., Woods, A. J., Rosen, A. R., & Kessler, S. K. (2012). Transcranial direct current stimulation in pediatric brain: a computational modeling study. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, 2012, 859–862. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346067>

Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H. P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D. H., Olsson, T., Pilling, S., ... Zipp, F. (2018).ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(2), 96–120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>

Montalban, X., Hauser, S. L., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Comi, G., de Seze, J., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., Lublin, F., Rammohan, K. W., Selmaj, K., Traboulsee, A., Sauter, A., Masterman, D., Fontoura, P., Belachew, S., Garren, H., Mairon, N., ... ORATORIO Clinical Investigators (2017). Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 376(3), 209–220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>

Montalban, X., Sastre-Garriga, J., Filippi, M., Khaleeli, Z., Téllez, N., Vellinga, M. M., Tur, C., Brochet, B., Barkhof, F., Rovaris, M., Miller, D. H., Polman, C. H., Rovira, A., & Thompson, A. J. (2009). Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(12), 1459–1465. <https://doi.org/10.1177/1352458509348422>

Mowry, E. M., Krupp, L. B., Milazzo, M., Chabas, D., Strober, J. B., Belman, A. L., McDonald, J. C., Oksenberg, J. R., Bacchetti, P., & Waubant, E. (2010). Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 67(5), 618–624. <https://doi.org/10.1002/ana.21972>

Munger, K. L., Zhang, S. M., O'Reilly, E., Hernán, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C., & Ascherio, A. (2004). Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 62(1), 60–65. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38>

Muraro, P. A., Pasquini, M., Atkins, H. L., Bowen, J. D., Farge, D., Fassas, A., Freedman, M. S., Georges, G. E., Gualandi, F., Hamerschlag, N., Havrdova, E., Kimiskidis, V. K., Kozak, T., Mancardi, G. L., Massacesi, L., Moraes, D. A., Nash, R. A., Pavletic, S., Ouyang, J., Rovira, M., ... Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group (2017). Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*, 74(4), 459–469. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5867>

Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>

Ntakou, E. A., Nasios, G., Nousia, A., Siokas, V., Messinis, L., & Dardiotis, E. (2022). Targeting Cerebellum with Non-Invasive Transcranial Magnetic or Current Stimulation after Cerebral Hemispheric Stroke-Insights for Corticocerebellar Network Reorganization: A Comprehensive Review. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(12), 2401. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122401>

Ntellas, P., Dardiotis, E., Sevdali, E., Siokas, V., Aloizou, A. M., Tsinti, G., Germenis, A. E., Hadjigeorgiou, G. M., Eibel, H., & Speletas, M. (2020). TNFRSF13C/BAFFR P21R and H159Y polymorphisms in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 37, 101422. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101422>

O'Gorman, C., Bukhari, W., Todd, A., Freeman, S., & Broadley, S. A. (2014). Smoking increases the risk of multiple sclerosis in Queensland, Australia. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 21(10), 1730–1733. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.01.009>

Oksenberg, J. R., Baranzini, S. E., Sawcer, S., & Hauser, S. L. (2008). The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nature reviews. Genetics*, 9(7), 516–526. <https://doi.org/10.1038/nrg2395>

Parkin, B. L., Ekhtiari, H., & Walsh, V. F. (2015). Non-invasive Human Brain Stimulation in Cognitive Neuroscience: A Primer. *Neuron*, 87(5), 932–945. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.032>

Pateraki, G., Anargyros, K., Aloizou, A. M., Siokas, V., Bakirtzis, C., Liampas, I., Tsouris, Z., Ziogka, P., Sgantzios, M., Folia, V., Peristeri, E., & Dardiotis, E. (2022). Therapeutic application of rTMS in neurodegenerative and movement disorders: A review. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 62, 102622. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2021.102622>

Petsani, C., Aloizou, A. M., Siokas, V., Messinis, L., Peristeri, E., Bakirtzis, C., Nasios, G., & Dardiotis, E. (2021). Therapeutic Application of rTMS in Atypical Parkinsonian Disorders. *Behavioural neurology*, 2021, 3419907. <https://doi.org/10.1155/2021/3419907>

Penolazzi, B., Bergamaschi, S., Pastore, M., Villani, D., Sartori, G., & Mondini, S. (2015). Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study. *Neuropsychological rehabilitation*, 25(6), 799–817. <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.977301>

Pilloni, G., Choi, C., Shaw, M. T., Coghe, G., Krupp, L., Moffat, M., Cocco, E., Pau, M., & Charvet, L. (2020). Walking in multiple sclerosis improves with tDCS: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(11), 2310–2319. <https://doi.org/10.1002/acn3.51224>

Pilloni, G., Choi, C., Coghe, G., Cocco, E., Krupp, L. B., Pau, M., & Charvet, L. E. (2020). Gait and Functional Mobility in Multiple Sclerosis: Immediate Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Paired With Aerobic Exercise. *Frontiers in neurology*, 11, 310. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00310>

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>

Porcaro, C., Cottone, C., Cancelli, A., Rossini, P. M., Zito, G., & Tecchio, F. (2019). Cortical neurodynamics changes mediate the efficacy of a personalized neuromodulation against multiple sclerosis fatigue. *Scientific reports*, 9(1), 18213. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54595-z>

Prosser, D. E., & Jones, G. (2004). Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends in biochemical sciences*, 29(12), 664–673. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2004.10.005>

Quelvennec, E., Bera, O., Cabre, P., Alizadeh, M., Smadja, D., Jugde, F., Edan, G., & Semana, G. (2003). Genetic and functional studies in multiple sclerosis patients from Martinique attest for a specific and direct role of the HLA-DR locus in the syndrome. *Tissue antigens*, 61(2), 166–171. <https://doi.org/10.1046/j.0001-2815.2002.00008.x>

Rae-Grant A. D. (2013). Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19(4 Multiple Sclerosis), 992–1006. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000433287.30715.07>

Restivo, D. A., Alfonsi, E., Casabona, A., Hamdy, S., Tassorelli, C., Panebianco, M., Marchese-Ragona, R., Quartarone, A., Centonze, D., Pavone, A., & Stampanoni Bassi, M. (2019). A pilot study on the efficacy of transcranial direct current stimulation applied to the pharyngeal motor cortex for dysphagia associated with brainstem involvement in multiple sclerosis. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(6), 1017–1024. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.003>

Rumpf, J. J., Dietrich, S., Stoppe, M., Fricke, C., Weise, D., Then Bergh, F., & Classen, J. (2018). Compromised tDCS-induced facilitation of motor consolidation in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 265(10), 2302–2311. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8993-6>

Sadovnick, A. D., Dircks, A., & Ebers, G. C. (1999). Genetic counselling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. *Clinical genetics*, 56(2), 118–122. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.1999.560204.x>

Saiote, C., Goldschmidt, T., Timäus, C., Steenwijk, M. D., Opitz, A., Antal, A., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Impact of transcranial direct current stimulation on fatigue in multiple sclerosis. *Restorative neurology and neuroscience*, 32(3), 423–436. <https://doi.org/10.3233/RNN-130372>

Sánchez-Kuhn, A., Pérez-Fernández, C., Cánovas, R., Flores, P., & Sánchez-Santed, F. (2017). Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: an empirical review. *Biomedical engineering online*, 16(Suppl 1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12938-017-0361-8>

Schneider, H. D., & Hopp, J. P. (2011). The use of the Bilingual Aphasia Test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism. *Clinical linguistics & phonetics*, 25(6-7), 640–654. <https://doi.org/10.3109/02699206.2011.570852>

Schoonheim, M. M., Geurts, J. J., & Barkhof, F. (2010). The limits of functional reorganization in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(16), 1246–1247. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181db9957>

Siokas, V., Katsiardanis, K., Aloizou, A. M., Bakirtzis, C., Liampas, I., Koutlas, E., Rudolf, J., Ntinoulis, K., Kountouras, J., Dardiotis, E., & Deretzi, G. (2021). Impact of Body Mass Index on the Age of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Onset: A Retrospective Study. *Neurology international*, 13(4), 517–526. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040051>

Sloka, S., Silva, C., Pryse-Phillips, W., Patten, S., Metz, L., & Yong, V. W. (2011). A quantitative analysis of suspected environmental causes of MS. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 38(1), 98–105. <https://doi.org/10.1017/s0317167100011124>

Siokas, V., Tsouris, Z., Aloizou, A. M., Bakirtzis, C., Liampas, I., Koutsis, G., Anagnostouli, M., Bogdanos, D. P., Grigoriadis, N., Hadjigeorgiou, G. M., & Dardiotis, E. (2020). Multiple Sclerosis: Shall We Target CD33?. *Genes*, 11(11), 1334. <https://doi.org/10.3390/genes11111334>

Tecchio, F., Zappasodi, F., Assenza, G., Tombini, M., Vollaro, S., Barbati, G., & Rossini, P. M. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation enhances procedural consolidation. *Journal of neurophysiology*, 104(2), 1134–1140. <https://doi.org/10.1152/jn.00661.2009>

Teoli, D., Rocha Cabrero, F., Smith, T., & Ghassemzadeh, S. (2023). Lhermitte Sign. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162–173. doi:10.1016/s1474-4422(17)30470-2

Tomassini, V., Matthews, P. M., Thompson, A. J., Fuglø, D., Geurts, J. J., Johansen-Berg, H., Jones, D. K., Rocca, M. A., Wise, R. G., Barkhof, F., & Palace, J. (2012). Neuroplasticity and functional recovery in multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 8(11), 635–646. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.179>

VanAmerongen, B. M., Dijkstra, C. D., Lips, P., & Polman, C. H. (2004). Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *European journal of clinical nutrition*, 58(8), 1095–1109. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601952>

Varga, G., Fedorko, M., Wasserbauer, R., Markusova, J., Praksova, P., Adedokun, V., & Trinh, T. (2022). Urinary tract infections in patients with multiple sclerosis and different methods of bladder evacuation. *Actas urologicas espanolas*, 46(10), 606–612. <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2022.08.007>

Vercellino, M., Masera, S., Lorenzatti, M., Condello, C., Merola, A., Mattioda, A., Tribolo, A., Capello, E., Mancardi, G. L., Mutani, R., Giordana, M. T., & Cavalla, P. (2009). Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 68(5), 489–502. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181a19a5a>

Wade, D. T., Young, C. A., Chaudhuri, K. R., & Davidson, D. L. (2002). A randomised placebo controlled exploratory study of vitamin B-12, lofepramine, and L-phenylalanine (the "Cari Loder regime") in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 73(3), 246–249. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.3.246>

Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>

Wehner, N. G., Gasper, C., Shopp, G., Nelson, J., Draper, K., Parker, S., & Clarke, J. (2009). Immunotoxicity profile of natalizumab. *Journal of immunotoxicology*, 6(2), 115–129. <https://doi.org/10.1080/15476910902977381>

Wijnands, J. M. A., Ekuma, O., Kingwell, E., Zhu, F., Zhao, Y., Fisk, J. D., Evans, C., Tremlett, H., & Marrie, R. A. (2019). MRI utilization during the diagnostic and post-diagnostic phases in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 28, 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.030>

Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., de Seze, J., Fujihara, K., Greenberg, B., Jacob, A., Jarius, S., Lana-Peixoto, M., Levy, M., Simon, J. H., Tenenbaum, S., Traboulsee, A. L., Waters, P., Wellik, K. E., Weinshenker, B. G., & International Panel for NMO Diagnosis (2015). International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 85(2), 177–189. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>

Wirth, M., Suda, K. J., Burns, S. P., Weaver, F. M., Collins, E., Safdar, N., Kartje, R., Evans, C. T., & Fitzpatrick, M. A. (2023). Retrospective Cohort Study of Patient-Reported Urinary Tract Infection Signs and Symptoms Among Individuals With Neurogenic Bladder. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 102(8), 663–669. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002204>

Workman, C. D., Kamholz, J., & Rudroff, T. (2019). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) to Improve Gait in Multiple Sclerosis: A Timing Window Comparison. *Frontiers in human neuroscience*, 13, 420. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00420>

Zaghi, S., Acar, M., Hultgren, B., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2010). Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 16(3), 285–307. <https://doi.org/10.1177/1073858409336227>

Zago, S., Ferrucci, R., Fregni, F., & Priori, A. (2008). Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 14(5), 521–528. <https://doi.org/10.1177/1073858407311101>

Zeller, D., aufm Kampe, K., Biller, A., Stefan, K., Gentner, R., Schütz, A., Bartsch, A., Bendszus, M., Toyka, K. V., Rieckmann, P., & Classen, J. (2010). Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(9), 728–735. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d31dcf>

Zéphir H. (2018). Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Revue neurologique*, 174(6), 358–363. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.006>

Ziemssen, T., Derfuss, T., de Stefano, N., Giovannoni, G., Palavra, F., Tomic, D., Vollmer, T., & Schippling, S. (2016). Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 263(6), 1053–1065. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7986-y>