

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ
ΠΑΙΔΑΓΩΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ-ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (MULTIPLE SCLEROSIS)

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ :ΖΑΡΑΓΓΑ ΕΛΕΝΗ

Α.Μ. : 1013053

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ:

**1.Δρ. ΚΑΡΑΠΕΤΣΑΣ ΑΝΑΡΓΥΡΟΣ ,ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ-
ΝΕΥΡΟΓΛΩΣΣΟΛΟΓΙΑΣ**

2. Δρ. ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΣ,ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΟΝΤΟΣ

ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΟ ΕΤΟΣ: 2016-2017

ΕΞΑΜΗΝΟ: 7^ο -8^ο

ΒΟΛΟΣ 2017

**ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ -ΠΟΛΛΑΠΛΗ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
(MULTIPLE SCLEROSIS)**



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Ορισμός-Σκλήρυνση κατά πλάκας (πολλαπλή σκλήρυνση).....	8
1.2 Σημασία της Μυελίνης.....	9
1.3 Ιστορική ανασκόπηση.....	10
1.3.1 Η ΣΚΠ πριν από τον 20 ^ο αιώνα.....	10
1.3.2 Η ΣΚΠ τον 20 ^ο αιώνα.....	13
1.4 Τύποι της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας.....	13
1.5 Αιτιολογία.....	14
1.6 Επιδημιολογία.....	15

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Πρόγνωση- Διάγνωση της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας.....	15
2.1.1 Διαγνωστικά Κριτήρια Schumacher.....	17
2.1.2 Διαγνωστικά Κριτήρια Poser.....	17
2.1.3 Διαγνωστικά Κριτήρια McDonald.....	18
2.2 Διαγνωστικές εξετάσεις της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας.....	21
2.3 Κλινική εικόνα-Πρώιμη συμπτωματολογία της ΣΚΠ.....	35

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Νεότερες θεραπείες στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας :Μονοκλωνικά Αντισώματα.....	39
3.2 Θεραπείες στη ΣΚΠ-από στόματος θεραπείες.....	42
Βιβλιογραφία.....	44

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με τη διεκπεραίωση της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου Κ. Καραπέτσα και Κ. Παρασκευόπουλο για την καθοδήγηση τους και για τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχαν καθώς και για τις γνώσεις που μου έχουν μεταγγίσει καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για τη σημαντική βοήθεια και στήριξη τους όσον αφορά το ψυχολογικό κομμάτι.

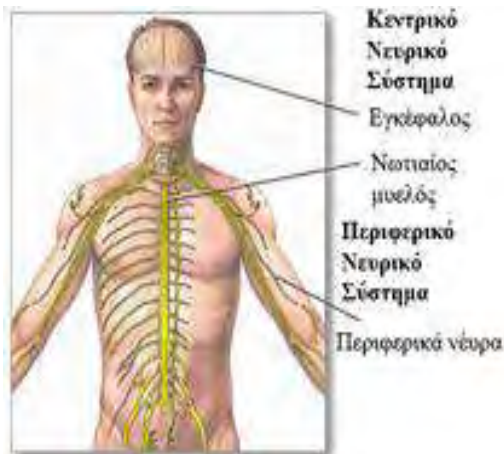
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί την κυριότερη αιτία επίκτητης νευρολογικής βλάβης σε νεαρούς ενήλικες και τη συχνότερη απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Πρόκειται για φλεγμονώδη νόσο που χαρακτηρίζεται από εστίες απομυελίνωσης, “ρήξη” του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και διάχυτη διαταραχή της λευκής ουσίας. Η ΠΣ θεωρείται σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία. Ωστόσο, ποσοστό 3-10% εμφανίζει το πρώτο επεισόδιο ΠΣ σε ηλικία κάτω των 16 ετών. Η διάγνωση της στα παιδιά απαιτεί κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία, τα οποία εντοπίζουν τα απομυελινωτικά επεισόδια του ΚΝΣ, και οδηγούν στον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι ποικίλες και εστιάζονται περισσότερο στη χρήση στεροειδών και γ-σφαιρίνης, ενώ τελευταία δεδομένα προτείνουν τη χορήγηση ιντερφερόνης. Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζονται τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την αιτιολογία και την κλινική εικόνα της νόσου, τις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους και τις κυριότερες θεραπευτικές επιλογές.

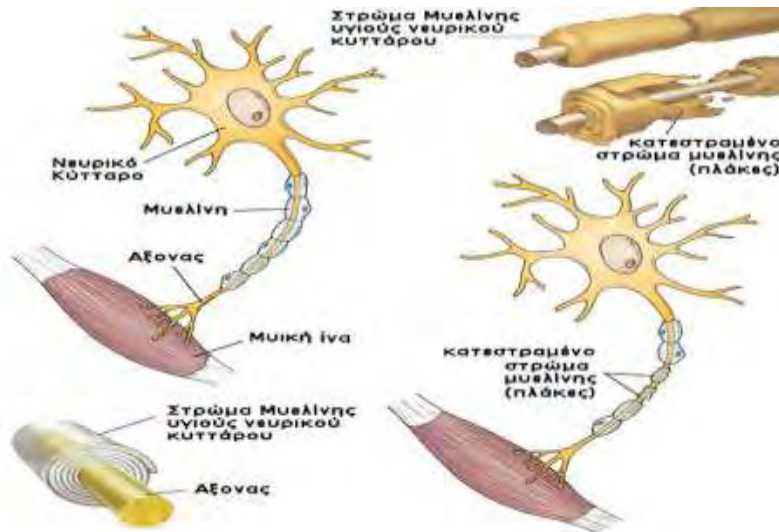
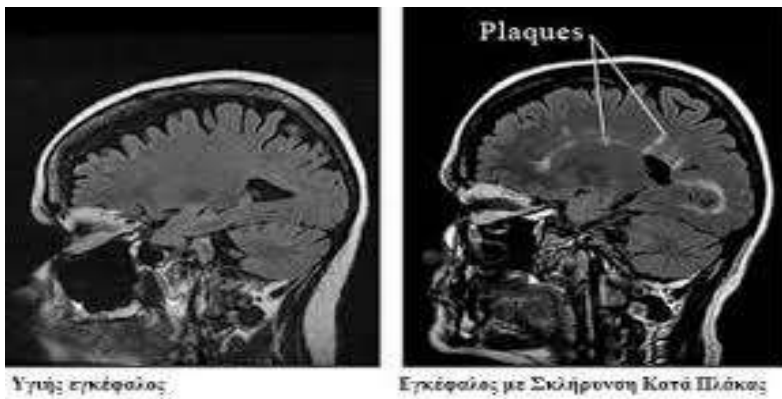
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΠΣ) αποτελεί την κυριότερη αιτία επίκτητης νευρολογικής βλάβης και τη συχνότερη απομυελινωτική νόσο που προσβάλλει το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα κυρίως των ενήλικων ατόμων .Πρόκειται για μία χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδη νόσο, που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια απομυελίνωσης (καταστροφή της μυελίνης των νευρικών ινών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία πλακών ειδικότερα στην λευκή ουσία του εγκεφάλου) ,που σημαίνει ότι το σύστημα του οργανισμού που έχει σχεδιαστεί για να τον διατηρεί υγιή (ανοσοποιητικό), λανθασμένα επιτίθεται στα κύτταρα και τα όργανά του, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για την καθημερινή λειτουργία του. Στην ΣΚΠ, τα προστατευτικά καλύμματα των νευρικών κυττάρων υφίστανται βλάβη, η οποία οδηγεί σε μειωμένη λειτουργία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Παρόλο που η νόσος αυτή προσβάλλει κυρίως άτομα στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής τους ,τόρα αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα στα παιδιά κάτι που οφείλεται στην έγκαιρη κλινική υποψία και στη συμβολή της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) . Η αιτία της παραμένει σε μεγάλο βαθμό ένα μυστήριο, παρότι η ίδια η διαταραχή ανακαλύφθηκε το 1868. Οι ερευνητές γνωρίζουν την βλάβη των νευρών που προκαλείται από φλεγμονή, ωστόσο η αιτία της φλεγμονής παραμένει άγνωστη. Πιστεύεται όμως πώς μπορεί να προκληθεί από ένα συνδυασμό περιβαλλοντικών μολυσματικών παραγόντων και γενετικής. Η ΣΚΠ επηρεάζει περίπου 2,3 εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο. Σύμφωνα με την Εθνική Εταιρία Πολλαπλής Σκλήρυνσης των ΗΠΑ, οι γυναίκες πλήττονται περισσότερο από δύο φορές συχνότερα απ' ότι οι άνδρες. Το οικογενειακό ιστορικό είναι, επίσης, ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Επιπλέον τα συμπτώματα της εξαρτώνται από το μέγεθος της βλάβης των νευρών τα οποία έχει πλήξει η νόσος. Μερικοί άνθρωποι με σοβαρή ΣΚΠ μπορεί να χάσουν την ικανότητα να περπατούν, ενώ άλλοι όχι. Επίσης κάποιοι μπορεί να εμφανίσουν μεγάλες περιόδους ύφεσης χωρίς νέα συμπτώματα. Επιπρόσθετα, όσον αφορά την αντιμετώπιση της νόσου, δεν υπάρχει θεραπεία για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Ωστόσο, υπάρχουν θεραπείες που βοηθούν τροποποιούν την πορεία της νόσου και συμβάλλουν στη διαχείριση των συμπτωμάτων. Στη παρούσα ανασκόπηση λοιπόν ,παρουσιάζονται τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την ιστορία της νόσου, τη περιγραφή της κλινικής εικόνας της , την αιτιολογία της καθώς και τη συμπτωματολογία, τις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους και τις κυριότερες θεραπευτικές επιλογές για την βελτίωση της.

1.Τι είναι η Σκλήρυνση κατά πλάκας (πολλαπλή σκλήρυνση) :



Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (Multiple Sclerosis) γνωστή επίσης και ως σκλήρυνση κατά πλάκας ή διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα , αποτελεί τη πιο κοινή νευρολογική νόσο που προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός, εγκεφαλικά νεύρα) , κυρίως των νεαρών ενήλικων ανθρώπων .Πρόκειται για μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδη ασθένεια με υποτροπιάζοντα επεισόδια απομυελίνωσης , (καταστροφή στη λευκή ουσία ,πιο συγκεκριμένα της μυελίνης των νευρικών ινών με αποτέλεσμα την δημιουργία πολλών πλακών βλ.εικονα 1) καταστρέφονται δηλαδή τα μονωτικά καλύμματα των νευρικών κυττάρων .Η καταστροφή αυτή διαταράσσει την ικανότητα τμημάτων του νευρικού συστήματος να επικοινωνούν με αποτέλεσμα ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και συμπτωμάτων που συμπεριλαμβάνουν τα σωματικά , πνευματικά και μερικές φορές ψυχιατρικά προβλήματα. Η ασθένεια αυτή χαρακτηρίζεται ως αυτοάνοση διότι στη περίπτωση αυτή ο οργανισμός δεν αναγνωρίζει κάποιους ιστούς ως δικούς του και τους επιτίθεται προκαλώντας βλάβες έτσι το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα είναι αυτό που επιτίθεται στο ΚΝΣ. Στη Σκλήρυνση κατά πλάκας για λόγους που παραμένουν ακόμα ανεξήγητοι το ανοσοποιητικό σύστημα και συγκεκριμένα τα Τ-λεμφοκύτταρα επιτίθενται και καταστρέφουν την μυελίνη η οποία περιβάλλει τους νευράξονες, που είναι υπεύθυνοι για τη μεταφορά μηνυμάτων από και προς τον εγκέφαλο με αποτέλεσμα τα μηνύματα αυτά να μη μεταφέρονται σωστά. Υπολογίζεται ότι η ασθένεια αυτή έχει προσβάλλει παγκοσμίως πάνω από 2,5 εκατομμύρια ανθρώπους ηλικίας μεταξύ 20 και 50 ετών ,ενώ στην Ελλάδα οι πάσχοντες ανέρχονται σε 8.000 σύμφωνα με στοιχεία της ελληνικής εταιρίας Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας, και έχει δύο φορές μεγαλύτερη εμφάνιση στις γυναίκες σε αντίθεση με τους άντρες . (McDonald WI, Compston A, Edan G et al)



(εικόνα 1.)

1.2Η σημασία της μυελίνης

Μυελίνη είναι η λευκή λιπαρή ουσία που περιβάλλει και μονώνει τα νεύρα μας, επιτρέποντάς τους να μεταβιβάζουν σήματα μεταξύ του εγκεφάλου και του υπόλοιπου σώματος. Αποτελείται από ένα στρώμα πρωτεΐνης μεταξύ δύο στρωμάτων λιπιδίων. Η μυελίνη παράγεται από εξειδικευμένα κύτταρα. Από τα κύτταρα Schwann, και τα ολιγοδενδροκύτταρα που σχηματίζουν τα έλυτρα της μυελίνης που περιβάλλουν τους νευράξονες. Ένα ολιγοδενδροκύτταρο μπορεί να περιβάλλει πολλούς νευράξονες σε διαφορετικές κατευθύνσεις.(Καραπέτσας,2015) . Διαδοχικά έλυτρα από πολλά ολιγοδενδροκύτταρα εξασφαλίζουν τη συνεχή κάλυψη των νευραξόνων από μυελίνη. Το μυελινικό έλυτρο ευοδώνει την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη μετάδοση του δυναμικού ενέργειας. Στις απομυελινωτικές παθήσεις και κατ' επέκταση στη ΣΚΠ (που είναι η κύρια απομυελινωτική νόσος), η μυελίνη καταστρέφεται με επακόλουθη λειτουργική έκπτωση. Έτσι τα μηνύματα που ξεκινούν από τον εγκέφαλο, για να κινηθούν για παράδειγμα ένα μέλος του σώματος δε μεταδίδονται σωστά, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται προβλήματα κινητικότητας. Το ίδιο συμβαίνει και αντίστροφα, με τα μηνύματα δηλαδή που έχουν σχέση με την αίσθηση και μεταφέρονται από ένα μέρος του σώματος προς τον εγκέφαλο.(Καραπέτσας,2015)

1.3 Ιστορική ανασκόπηση:

1.3.1Η ΣΚΠ πριν από τον 20^ο αιώνα.

Υπήρχαν άνθρωποι σε κάθε κοινότητα που είχαν συμπτώματα προοδευτικά εξελισσόμενης παράλυσης με επεισόδια αιμωδιών, ζάλης, θάμβους όρασης. Οι ασθενείς κατέληγαν να περπατούν με καλάμια και αργότερα δεν ήτα σε θέση να περπατήσουν χωρίς βοήθεια. Τέτοιοι άνθρωποι λεγόταν ότι έπασχαν από παράλυση. Κατά καιρούς υπήρξαν διάφορες κατηγοριοποιήσεις των ασθενών αυτών, σύμφωνα με τα ιατρικά δεδομένα της εποχής. Άλλωστε πολλές ασθένειες ακόμα και απλές, μέχρι να αναγνωριστούν τα χαρακτηριστικά τους από κάποιον και να πλαισιωθούν ως ξεχωριστές ασθένειες, δε γίνονται αντιληπτές. Το ίδιο συμβαίνει και με τη ΣΚΠ. Από διάφορες πηγές της εποχής υπάρχουν καταγεγραμμένα κάποια περιστατικά τα οποία σήμερα θεωρούνται και τα πρώτα καταγεγραμμένα περιστατικά με ΣΚΠ. Ανάμεσα σε αυτά είναι οι ιστορίες της St Lidwina του Schiedam καθώς και του Sir Augustus d'este. (T. Jock Murray 2005)

Το πρώτο περιστατικό ΣΚΠ λοιπόν, τοποθετείτε το 1396 στην Ολλανδία όταν μια κοπέλα 16ετών ονόματι Lidwina, παρουσίασε συμπτώματα πόνου και κινητικής δυσλειτουργίας των ποδιών μετά από ατύχημα που είχε στο πάγο με αποτέλεσμα να σπάσει τη μέση της. Η ανάρρωση της ήταν πολύ αργή, ενώ χρησιμοποιούσε τα έπιπλά για να κινηθεί. Με το πέρασμα του χρόνου τα συμπτώματα επιδεινώθηκαν με αύξηση της αναπηρίας στο δεξί της χέρι, τη προσθήκη επιπλέον αισθητηριακών διαταραχών καθώς και τη παρουσίαση μιας μορφής τύφλωσης στο μάτι της δεκαεξάχρονης. Σε ηλικία 19 χρονών η κατάστασή της κάπως βελτιώνεται αλλά εξακολουθεί να περπατάει με δυσκολία και μόνο με βοήθεια. Σύντομα όμως η υγεία της αρχίζει πάλι να επιδεινώνεται με την αδυναμία και τους πόνους συνεχώς να αυξάνονται, ενώ παρουσιάζει και δυσκαταποσία αρχικά σε στερεές τροφές και ύστερα στα υγρά. Γύρω στο 1407 αρχίζουν οι ψευδαισθήσεις με οράματα που αφορούν το θρησκευτικό της πάθος στη συνέχεια υποφέρει από αϋπνίες και χάνει τελείως όραση της. Πέθανε τον Απρίλιο του 1433. Ένα δεύτερο περιστατικό ΣΚΠ χρονολογείται τον 19^ο αιώνα όταν ένας ασθενής ονόματι Sir Augustus d'este κατέγραφε την πορεία της ίδιας της νόσος του επί 26 χρόνια. Το ημερολόγιο ξεκινάει από το 1822, όπου ο Augustus περιγράφει την απώλεια της όρασής του, μετά την κηδεία ενός αγαπημένου το προσώπου. Ευτυχώς λίγο καιρό αργότερα την ανακτά χωρίς θεραπεία, όμως το ίδιο σύμπτωμα το παρουσιάζει ακόμα δύο φορές μέσα στα επόμενα χρόνια. Το 1827 αναφέρει διαταραχές όρασης με διπλωπία. Τα επόμενα χρόνια περιγράφει αιμωδίες στα πόδια του και δυσχέρεια στη βάδιση, ενώ επί τη ευκαιρία κάποιων σχέσεων του με γυναίκες παρατηρεί και στυτικές δυσλειτουργίες. Δοκίμασε διάφορες θεραπευτικές μεθόδους με μία από αυτές την ιππασία, ωστόσο το 1844 μόλις που μπορεί να περπατήσει, τότε αρχίζει να χρησιμοποιεί αναπηρικό αμαξίδιο. Πέθανε καθηλωμένος στο κρεβάτι του το 1848.



(εικόνα 2.) Σχέδιο του Carswell που αναπαριστά τις αλλοιώσεις που προκαλεί η ΣΚΠ στο εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό (1838).

/*Η πρώτη απεικόνιση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) με ΣΚΠ ,δημοσιεύτηκε από τον Carswell το 1838,(εικόνα 2.).Ο Carswell περιγράφει τον νωτιαίο μυελό, τον προμήκη και τη γέφυρα δύο ασθενών με παράλυση χωρίς όμως επιπλέον πληροφορίες για το ιατρικό τους ιστορικό ,μιας και τους ασθενείς τους έβλεπε μόνο στο νεκροτομείο. Περιγράφει λοιπόν μια περίεργη νόσο του νωτιαίου μυελού, του προμήκη και της γέφυρας, στην οποία εμφανίζονται βλάβες ατροφίας και αποχρωματισμού σκληρές και ημιδιαφανείς που ξεκινούν από τη λευκή ουσία και φτάνουν ως τη φαιά ουσία.. Τις περιγραφές του Carswell ακολούθησαν οι πρώτες σύντομες κλινικές περιγραφές περιστατικών σε συνδυασμό με νεκροτομικά ευρήματα, όπως ο Valentier (1856) και τον Frericks.Το 1864 ο Fromann περιγράφει και απεικονίζει την απομυελίνωση. (T. Jock Murray 2005)

Τα κυριότερα όμως κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά της ΣΚΠ περιγράφονται στα τέλη της δεκαετίας του 1860 από τον Jean-Martin Charcot . Η νόσος ΣΚΠ έγινε λοιπόν γνωστή ως ξεχωριστή ασθένεια το 1868, από τον πρωτοπόρο Jean-Martin Charcot(1825-1893), διάσημο νευρολόγο του 19^{ου} αιώνα. Συνοψίζοντας ο Charcot προηγούμενες εκθέσεις και προσθέτοντας τις δικές του κλινικές και παθολογικές παρατηρήσεις ,ονόμασε την ασθένεια αυτή <<σκλήρυνση κατά πλάκας>>. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούσε ήταν η λεπτομερής κλινική εξέταση των ασθενών του σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους ,ενώ τις παρατηρήσεις του για κάθε περίπτωση ολοκλήρωνε και η νεκροψία του ασθενή μετά το θάνατο του. Ο Charcot ήταν υπεύθυνος για την πρώτη σαφή περιγραφή των κλινικών εκδηλώσεων της ΣΚΠ, για τη συσχέτιση της κλινικής συμπτωματολογίας με τις παθολογοανατομικές αλλοιώσεις καθώς ήταν και υπεύθυνος για την οριστική διαφοροποίηση της ΣΚΠ από την τρομώδη παράλυση . Επιπρόσθετα υποστήριξε πως κάποια από τα χαρακτηριστικά της νόσου αυτής είναι η σπαστική παραπληγία, αταξία ,τρόμος κατά τις εκούσιες κινήσεις , οφθαλμολογικές ανωμαλίες, νυσταγμό και διαταραχές λόγου .Πιο συγκεκριμένα, τα τρία κλινικά σημάδια γνωστά ως τριάδα του Charcot είναι το τρέμουλο, νυσταγμός και ο τηλεγραφικός-βιαστικός λόγος.

Πριν από το Charcot έγιναν πολλές έρευνες και είχαν συλλεχθεί πολλά κινητικά στοιχεία της νόσου καμία όμως δεν ήταν επαρκής ώστε να μπορέσει η ασθένεια να ταυτοποιηθεί ως ξεχωριστή. Τέτοιες έρευνες έγιναν από τους : Robert Carswell (βρετανό καθηγητή παθολογίας, 1793-1857) που περιέγραψε τις βλάβες που διέγνωσε στον οργανισμό ως «μια αξιοσημείωτη βλάβη του νωτιαίου μυελού που συνοδεύεται από ατροφία» (βλ εικόνα 2), τον Jean Cruveilhier (Γάλλο καθηγητή της παθολογικής ανατομίας 1791-1873) ο οποίος ανέφερε το 1863 ότι η μικροσκοπική ανάλυση δείχνει φλεγμονές που σχετίζονται με βλάβες, διάσπαρτες γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία. Επιπλέον, ο νευρολόγος Joseph Francois Felix Babinski μετά τη διδακτορική του διατριβή με θέμα , «Μελέτη ανατομική και κλινική πάνω στη σκλήρυνση κατά πλάκας» παρουσίασε το 1896 την εργασία του πάνω στο φαινόμενο των δακτύλων του ποδιού, στο οποίο αργότερα δόθηκε το ονομά του και είναι γνωστό ως «αντανακλαστικό Babinski». Γενικότερα κατά τη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα αναπτύχθηκαν πολλές θεωρίες σχετικά μια την αιτιολογία και τη παθογένεια της νόσου, ενώ κάποιες αποτελεσματικές θεραπείες άρχισαν να εμφανίζονται κατά το 1990.

Jean-Martin Charcot (1825-1893)



1.3.2 Η ΣΚΠ τον 20^ο αιώνα.

Από τον προηγούμενο αιώνα ήταν συνηθισμένο οι ερευνητές να καταγράφουν τους ασθενείς τους καθημερινά, όσον αφορά την κλινική τους εικόνα, τις αλλαγές που προκαλεί η ΣΚΠ στο ΚΝΣ και να ολοκληρώνουν τις παρατηρήσεις τους και με τη νεκροψία του ασθενή. Η πρώτη μεγάλη έρευνα όμως που αφορούσε τη ΣΚΠ μετά τον Charcot ήταν αυτή του James Dawson που εκδόθηκε το 1916-1918. Σε αυτή τη μελέτη ο Dawson περιγράφει την μορφή των βλαβών σε όλα τους τα στάδια, καθώς και τις κυτταρικές αλλαγές που συμβαίνουν σε αυτές. Παράλληλα συσχέτισε την μορφή των βλαβών με τα κλινικά συμπτώματα και σημεία της νόσου και υποστήριξε ως αιτία της νόσου τοξικούς παράγοντες. Έτσι το όνομα του συνδέεται ακόμη και σήμερα με τέτοια απεικόνιση βλαβών στην MRI γνωστή ως <<δάχτυλα του Dawson>>. Κατά το διάστημα του μεσοπολέμου δεν υπήρξε ιδιαίτερη δραστηριότητα σχετικά με τις εξελίξεις σχετικά με την ΣΚΠ. Τον Δεκέμβριο του 1921 πραγματοποιήθηκε ετήσια συνάντηση στη Νέα Υόρκη σχετικά με τις εξελίξεις στη ΣΚΠ, τα αποτελέσματα της οποίας ανακοινώθηκαν το 1922. Έπειτα ο Brain έχοντας μελετήσει τις μέχρι τότε έρευνες δίνει φως σε πολλά σημεία της νόσου και εκδίδει βιβλίο για τη ΣΚΠ, σημείο αναφοράς τουλάχιστον για τις επόμενες τέσσερις δεκαετίες. Το 1995 εκδίδεται το βιβλίο <<Πολλαπλή Σκλήρυνση>> από τους McAlpine και Lumsden, του οποίου η τέταρτη έκδοση κυκλοφόρησε το 2005 και αποτελεί έως και σήμερα σημείο αναφοράς. (T. Jock Murray 2005)

Στις δεκαετίες '50 με '60 ξεκινάει μια ιδιαίτερη δραστηριότητα στο τομέα της έρευνας για τη θεραπεία της νόσου. Η εξέλιξη της ιατρικής έδινε ελπίδες για την εύρεση θεραπείας της νόσου τόσο στους ερευνητές όσο και στους ίδιους τους ασθενείς που μέχρι τότε ήταν απογοητευμένοι για το ανίκανο της νόσου τους. Οι έρευνες που έγιναν ήταν πραγματικά πολλές. Ο γιατρός Tracy Putnam μόνο δοκίμασε 126 διαφορετικές χωρίς όμως κανένα αποτέλεσμα. (4)

1.4 Τρεις τύποι της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας:

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ή πολλαπλή σκλήρυνση) είναι μία χρόνια πάθηση του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική καταστροφή της μυελίνης ουσίας - του προστατευτικού «περιβλήματος» των νευρικών ινών, που επιτρέπει την ταχεία διάδοση των ερεθισμάτων.

Η νόσος έχει τρεις τύπους:

* Υποτροπιάζουσα. Χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Αντιπροσωπεύει το 85% των κρουσμάτων. Στους περίπου μισούς ασθενείς γίνεται δευτεροπαθώς εξελισσόμενη μετά από 15-20 χρόνια.

* Πρωτοπαθώς εξελισσόμενη. Αντιπροσωπεύει το σχεδόν 10% των κρουσμάτων. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση ευθύς εξαρχής.

* Καλοήθους μορφή. Αντιπροσωπεύει το 1-3% των κρουσμάτων. Οι ασθενείς παρουσιάζουν μία ή δύο εξάρσεις, αλλά στη συνέχεια η ασθένειά τους «παγώνει», είτε κάνουν θεραπεία είτε όχι.

1.5 Ποια είναι τα αίτια της σκλήρυνσης κατά πλάκας:

Τα αίτια της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν είναι εξακριβωμένα , ωστόσο πιστεύεται ότι μπορεί να προκληθεί ως αποτέλεσμα κάποιου συνδυασμού περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως μολυσματικών παραγόντων και γενετικής. Οι θεωρίες επιχειρούν να συνδυάσουν τα δεδομένα σε πιθανές εξηγήσεις, αλλά καμία δεν έχει αποδειχτεί οριστική. (Michael J. Olek,2005). Αν και υπάρχει μία σειρά περιβαλλοντικών παραγόντων και παρόλο που μερικοί είναι εν μέρει τροποποιήσιμοι, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί εάν η εξάλειψή τους μπορεί να αποτρέψει την πολλαπλή σκλήρυνση. Κάποιοι από τους πιθανούς παράγοντες εμφάνισης της ΣΚΠ είναι οι ακόλουθοι:

- Έχουν ενοχοποιηθεί λοιμώξεις , εμβόλια και διατροφικές συνήθειες Η πολλαπλή σκλήρυνση δεν θεωρείται κληρονομική ασθένεια, ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι μία σειρά γενετικών παραλλαγών αυξάνει τον κίνδυνο. Υπάρχουν υψηλότερες πιθανότητες να εμφανιστεί στους συγγενείς ενός ατόμου που πάσχει, με τον κίνδυνο να είναι μεγαλύτερος μεταξύ εκείνων που έχουν πιο στενή συγγένεια με το άτομο αυτό. Πολλές έρευνες έχουν δείξει πως στα δίδυμα αδέρφια, ιδίως τα μονοζυγωτικά, όταν αναπτύσσει το ένα πολλαπλή σκλήρυνση τότε το άλλο έχει ως και 40% πιθανότητες να αναπτύξει και αυτό.
- Άλλες έρευνες έχουν δείξει πως η πολλαπλή σκλήρυνση ίσως να έχει να κάνει με μια περιοχή στο χρωμόσωμα 5 καθώς και στα χρωμοσώματα 2, 3, 7, 11, 17, 19, και X. Σύμφωνα με πρόσφατα επιστημονικά πορίσματα, ένα μέρος των περιστατικών πολλαπλής σκλήρυνσης δεν οφείλεται μόνο σε αυτοάνοσες διεργασίες, αλλά ανάγονται και σε γενετικά καθορισμένες διαταραχές του μεταβολισμού των ολιγοδενδροκυττάρων. Ενδεχομένως έτσι να εξηγείται και το γεγονός ότι μερικοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται καθόλου ή ανεπαρκώς στην αντιφλεγμονώδη θεραπευτική αγωγή. 1.4 Επιδημιολογία
- Ως μολυσματικοί παράγοντες έχουν προταθεί επίσης πολλά μικρόβια ως ερεθίσματα εκδήλωσης της ΣΚΠ μα κανένα τους δεν έχει επιβεβαιωθεί. Η έλλειψη επίσης της βιταμίνης D που λειτουργεί ως ρυθμιστής του ανοσοποιητικού συστήματος
- Η μετακίνηση ενός ανθρώπου σε μικρή ηλικία από μία τοποθεσία στον κόσμο σε μία άλλη μεταβάλλει το μετέπειτα ρίσκο εκδήλωσης ΣΚΠ. Μια πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο αυτό βρίσκεται στο ότι κάποιου είδους μόλυνση, που παράγεται από ένα ευρέως διαδεδομένο μικρόβιο αντί για κάποιο σπάνιο, σχετίζεται με την εν λόγω ασθένεια.
- Επίσης πιστεύεται ότι το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΣΚΠ.
- Επιπλέον το άγχος ενδέχεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου, αν και τα στοιχεία που υποστηρίζουν κάτι τέτοιο είναι ανεπαρκή. Έχει γίνει επίσης αξιολόγηση του συσχετισμού με την έκθεση σε εργασιακούς κινδύνους και τοξίνες—κυρίως διαλύτες—, χωρίς όμως να καταλήξει σε ξεκάθαρα συμπεράσματα.

Αν και ο εμβολιασμός εξετάστηκε ως αιτιατός παράγοντας, οι περισσότερες έρευνες δεν έδειξαν κάποιο συσχετισμό Έχουν εξεταστεί πολλοί ακόμη πιθανοί παράγοντες κινδύνου, όπως η διατροφή και η πρόσληψη ορμονών. , (Michael J. Olek,2005) Ωστόσο, ο συσχετισμός τους με την ασθένεια είναι «ισχνός και μη πειστικός». Η ουρική αρθρίτιδα παρουσιάζεται πιο σπάνια από το αναμενόμενο σε άτομα με ΣΚΤ, ενώ έχουν παρατηρηθεί μικρότερα επίπεδα ουρικού οξέως σε άτομα με ΣΚΤ.

Αυτό οδήγησε στη θεωρία ότι το ουρικό οξύ δρα προστατευτικά, αν και ο ακριβής του ρόλος παραμένει άγνωστος. Άλλες έρευνες έχουν δείξει πως η χρόνια ρύπανση μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας εμφάνισης της ΣΚΠ.

1.6 Επιδημιολογία

Η πολλαπλή σκλήρυνση προσβάλλει συνήθως άτομα μεταξύ 20-40 ετών δηλαδή στο παραγωγικό στάδιο της ζωής τους, οδηγώντας το σε ένα ευρύ φάσμα λειτουργικών διαταραχών και αναπηρίας. Αυτό συνεπάγεται μεγάλο κόστος στον οργανικό, ψυχολογικό, οικογενειακό, επαγγελματικό και κοινωνικό τομέα της ζωής των πασχόντων. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται με την αύξηση του γεωγραφικού πλάτους τόσο προς το βόρειο όσο και προς το νότιο ημισφαίριο. Ο επιπολασμός της νόσου για χώρες μακριά από τον Ισημερινό φθάνει τα 40-80 σε 100.000 πληθυσμό, αλλά σε ορισμένες περιοχές, όπως στη Σκωτία, είναι και πολύ μεγαλύτερη. Γενικά ζώνες με μεγαλύτερη συχνότητα είναι η βόρεια Ευρώπη, ο Καναδάς, οι Βόρειες πολιτείες των ΗΠΑ και η Αυστραλία. Στις περιοχές της νότιας Ευρώπης ο επιπολασμός βρίσκεται μεταξύ 10-40 σε 100.000 (στη χώρα μας έχει βρεθεί στο 29,5), ενώ κοντά στον Ισημερινό η συχνότητα είναι μικρότερη από 5 σε 100.000. Η νόσος είναι συχνότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (1,5-2 προς 1). Η συχνότερη ηλικία έναρξης είναι η νεαρή ηλικία (20-30), αλλά η έναρξη της νόσου δεν είναι σπάνια και στην 5η ακόμη δεκαετία. Σπάνια είναι η έναρξη πριν από το 15ο έτος της ηλικίας και μετά το 60ό έτος. Στις μεγαλύτερες ηλικίες η νόσος τείνει να εμφανίζεται με τη χρόνια προοδευτική μορφή με νωτιαία εντόπιση, αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις με εξάρσεις και υφέσεις. Μια ιδιαίτερη περίπτωση αποτελούν τα νησιά Faroe στον βόρειο Ατλαντικό ωκεανό. Εκεί, ενώ μέχρι τον Ιούλιο του 1943 είχε καταγραφεί μόνο ένας ασθενής που παρουσίασε τη νόσο πριν την ημερομηνία αυτή, υπήρξαν 16 ασθενείς καινούργιοι την περίοδο 1943-1949 και άλλοι 26 αργότερα⁷. Μια πιθανή εξήγηση του φαινομένου είναι ότι τα νησιά αυτά κατακτήθηκαν από Βρετανικά στρατεύματα για πέντε χρόνια από τον Απρίλιο του 1940, περίοδο που εκδηλώθηκε στα νησιά μια επιδημία μόρβας. Τουλάχιστον 1500 Βρετανοί έμειναν εκεί κατά την περίοδο από το 1941 έως τα μέσα του 1944. Καθώς ο τόπος διαμονής των Βρετανών αποδείχτηκε στενά συνδεδεμένος με την κατοικία όλων των ασθενών από σκλήρυνση κατά πλάκας στο νησί, το συμπέρασμα από τη μελέτη ήταν ότι τα βρετανικά στρατεύματα «μετέφεραν» τη νόσο στα νησιά αυτά κατά το διάστημα 1941-1944.

2.1 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΚΠ

Μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλονίκη μελέτησε τη σχέση μεταξύ των αρχικών συμπτωμάτων στην πολλαπλή σκλήρυνση και τη σημασία τους στην πρόγνωση. Το συμπέρασμα ήταν πως η πρόγνωση είναι ευνοϊκή, όταν η νόσος πρωτοεμφανίζεται με οπτική νευρίτιδα, αισθητικές διαταραχές και στελεχιαία συμπτώματα. Αντίθετα, η πρόγνωση είναι δυσμενής όταν το πρώτο σύμπτωμα είναι η παρεγκεφαλιδική αταξία, η πυραμιδική σημειολογία και οι σφιγκτηριακές διαταραχές.

. Χαρακτηριστικά μιας καλής πρόγνωσης της νόσου:

- πολύ μικρή αναπηρία, 5 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου
- πλήρης και ταχεία ύφεση των αρχικών συμπτωμάτων της νόσου

- ηλικία μικρότερη των 35 ετών κατά την έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου
- μεμονωμένο σύμπτωμα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της νόσου
- οξεία μονοσυμπτωματική έναρξη
- μικρή διάρκεια των ώσεων

Έχουν αναγνωρισθεί κάποιοι παράγοντες που συνδέονται με κακή πρόγνωση, όπως είναι η προϊούσα μορφή από την έναρξη της νόσου. Είναι δύσκολο να διαχωριστεί από την ηλικία έναρξης, καθώς οι περισσότεροι ερευνητές βρήκαν ότι η προϊούσα μορφή είναι πολύ συχνότερη σε μεγάλη ηλικία έναρξης. Έτσι η έναρξη μετά τα 40 και η προϊούσα μορφή συνδέονται με κακή πρόγνωση. Είναι αλήθεια ότι μια πρώτη υποτροπή που ακολουθείται από 5 χρόνια ελεύθερα συμπτώματα, είναι πιθανόν να αποτελεί μια καλοήγη νόσο, ενώ η προϊούσα παρεγκεφαλιδική αταξία από την έναρξη θα οδηγήσει σύντομα σε βαριά αναπηρία.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΚΠ

Όταν η ΣΚΠ καθορίστηκε ως ξεχωριστή ασθένεια, η διάγνωση καθοριζόταν κυρίως σε συγκεκριμένα κλινικά σημεία και μερικές φορές επιβεβαιωνόταν με τη νεκροψία. Ακόμη και σήμερα όμως, το κύριο σημείο της διάγνωσης παραμένει το νευρολογικό ιστορικό και η κλινική εξέταση. Η ΣΚΠ είναι δύσκολη να διαγνωστεί από τα σημεία και τα συμπτώματά της για το λόγο ότι μπορεί να συμπίπτουν με άλλα ιατρικά προβλήματα. (Arnold DL and Matthews PM 2002). Για το λόγο αυτό θεσπίστηκαν διαγνωστικά κριτήρια, τα οποία συνδυάζουν εκτός από κλινικά σημεία και παρακλινικό έλεγχο.

Συνηθισμένα Κλινικά Χαρακτηριστικά της ΣΚΠ

Κλινικά χαρακτηριστικά που υποδουλώνουν ΣΚΠ	Κλινικά χαρακτηριστικά που δεν υποδηλώνουν ΣΚΠ
Εκδήλωση μεταξύ 10 και 50 ετών	Εκδήλωση πριν από την ηλικία των 10 και μετά την ηλικία των 60
Εξάρσεις και υφέσεις	Σταθερή εξέλιξη
Οπτική νευρίτιδα	Πρώιμη άνοια
Σημείο Lhermitte	Ακαμψία. Εμμένουσα δυστονία
Διαπυρήνική οφθαλμοπληγία	Φλοιώδη ελλείμματα (αφασία, απραξία, αλεξία)
Κόπωση	Τα ελλείμματα αναπτύσσονται μέσα σε λεπτά
Επιδείνωση με αυξημένη θερμοκρασία σώματος	

Από τα πρώτα χρόνια των μελετών οι ερευνητές χώριζαν τους ασθενείς τους ανάλογα με την κλινική τους εικόνα. Σήμερα οι ιατρικές οργανώσεις έχουν δημιουργήσει διαγνωστικά κριτήρια για να διευκολύνουν και να τυποποιήσουν τη διαγνωστική διαδικασία, ιδίως στα πρώτα στάδια της νόσου. Σε αυτό βοηθάει και στη θεραπευτική προσέγγιση του κάθε ασθενή.

2.1.1 Τα κριτήρια Schumacher ,

Τα κριτήρια Schumacher οποία ανακοινώθηκαν το 1965 , ήταν τα πρώτα διεθνώς αναγνωρισμένα κριτήρια για τη διάγνωση και εισήγαγαν έννοιες που είναι ακόμα σε λειτουργία . όπως CDMS(Clinical Definitive Multiple Sclerosis). Σύμφωνα λοιπόν με τα κριτήρια Schumacher για να δοθεί μια διάγνωση CDMS σε έναν ασθενή πρέπει να ισχύουν τα ακόλουθα:

- 1.Τα κλινικά σημεία ενός προβλήματος του ΚΝΣ.
- 2.Τα στοιχεία από δύο ή περισσότερες περιοχές του ΚΝΣ.
- 3.Αποδεικτικά στοιχεία συμμετοχής της λευκής ουσίας.
- 4.Ένα από τα ακόλουθα :δύο ή περισσότερες υποτροπές (κάθε μια διάρκειας >24ώρες και να μεσολαβεί ένα διάστημα τουλάχιστον ενός μήνα) ή εξέλιξη της νόσου (αργή ή σταδιακή).
- 5.Ο ασθενής θα πρέπει να είναι μεταξύ 10 και 50 ετών κατά τη στιγμή της εξέτασης.
- 6.Να μην υπάρχει καλύτερη εξήγηση για τα συμπτώματα και τα σημάδια του ασθενούς.

2.1.2 Τα κριτήρια Poser

Τα κριτήρια Poser είναι επίσης διαγνωστικά κριτήρια για τη ΣΚΠ τα οποία ανακοινώθηκαν 1983 και αντικατέστησαν τα παλαιότερα κριτήρια Schumacher.Το άρθρο που εισήγαγε τα κριτήρια αυτά ορίζει και τις έννοιες: ώση , ιστορικές πληροφορίες, κλινικά στοιχεία , παρακλινικά στοιχεία,αλλοιώσεις χαρακτηριστικές της ΣΚΠ, ύφεση,ξεχωριστές βλάβες και εργαστηριακή υποστήριξη-έννοιες οι οποίες είναι αναγκαίες για την εφαρμογή των κριτηρίων. (Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al 2002).

Οι πιο σημαντικές για τη διάγνωση είναι :

- Ώση :η εμφάνιση των συμπτωμάτων της νευρολογικής δυσλειτουργίας για περισσότερο από 24 ώρες.
- Κλινικές ενδείξεις : η νευρολογική δυσλειτουργία να αποδειχτεί με νευρολογική εξέταση
- Παρακλινικά στοιχεία : απόδειξη από οποιαδήποτε δοκιμή για την ύπαρξη μιας μη κλινικής βλάβης στο ΚΝΣ

Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αποφέρουν πέντε συμπεράσματα.

A.CDMS – κλινικά βέβαιη ΣΚΠ. Χρειάζονται δύο ώσεις και μερικά κλινικά ή παρακλινικά τεκμήρια.

B.LSDMS (Laboratory Supported Definite Multiple Sclerosis)- Το εργαστήριο υποστηρίζει βέβαιη ΣΚΠ, δείχνοντας ολιγοκλωνικές ζώνες και κλινικά ή παρακλινικά τεκμήρια.

C.CPMS (Clinically Probable Multiple Sclerosis)-Το εργαστήριο υποστηρίζει πιθανή ΣΚΠ .Μόνο δύο ώσεις είναι αρκετές για να τεθεί αυτό το συμπέρασμα.

Ε. Όχι MS –Δεν υπάρχει κλινικά αποδεδειγμένη ΣΚΠ.

2.1.3 Τα κριτήρια McDonald (19)

Τα κριτήρια McDonald είναι διαγνωστικά κριτήρια για τη ΣΚΠ .Τα κριτήρια αυτά πήραν το όνομά τους από το νευρολόγο W.Ian McDonald. Τον Απρίλιο του 2001 μια διεθνής ομάδα σε συνεργασία με την εθνική κοινότητα Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας (NMSS) της Αμερικής συνιστά τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια για τη ΣΚΠ. Κάνουν χρήση της μαγνητικής τομογραφίας ως τεχνική απεικόνισης και προορίζονται να αντικαταστήσουν τα κριτήρια Poser και τα παλαιότερα κριτήρια Schumacher . Τα νέα κριτήρια διευκολύνουν τη διάγνωση της ΣΚΠ σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά της νόσου .Περιλαμβάνουν τη μονοσυμπτωματική ασθένεια, τη νόσο με τυπική υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πορεία ή ύπουλη εξέλιξη, αλλά δεν περιλαμβάνουν τη μορφή της νόσου με σαφείς ώσεις και υφέσεις. (Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al 2002).

Τα κριτήρια McDonald για τη διάγνωση της ΣΚΠ αναθεωρήθηκαν το 2005 για να αποσαφηνίσουν τι ακριβώς σημαίνει μια (ώση), μια (διασπορά) ,μια (θετική μαγνητική τομογραφία), κ.λπ. τελεία.

Κάθε διαγνωστικό κριτήριο βασίζεται σε ορισμό ή σε άλλο πιο βασικό κριτήριο. Το αρχικό άρθρο του McDonald αναφέρει ότι << Η ΣΚΠ είναι μια κλινική οντότητα και ως εκ τούτου θα πρέπει να διαγιγνώσκεται με κλινικά και παρακλινικά κριτήρια>>. Παρόλα αυτά αναγνωρίζουν την ύπαρξη της βλάβης με βάση τον ορισμό της MS λέγοντας ότι κάποιες άλλες ομάδες θεωρούν ότι <<η μόνη αποδεδειγμένη διάγνωση της ΣΚΠ μπορεί να γίνει κατά τη νεκροψία, ή περιστασιακά με τη βιοψία, όπου οι βλάβες τυπικά της ΣΚΠ μπορεί να ανιχνευθούν άμεσα με τις συνήθεις τεχνικές ιστοπαθολογίας>>.(Ann Neurol. 2005).

Διαγνωστικά κριτήρια McDonald

Κλινική παρουσίαση	Συμπληρωματικά δεδομένα που απαιτούνται
<ul style="list-style-type: none"> • 2 οι περισσότερες ώσεις • 2 ή περισσότερες αντικειμενικές κλινικές βλάβες 	Κανένα. Τα κλινικά στοιχεία είναι επαρκή (πρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία επιθυμητά ,αλλά πρέπει να είναι συμβατά με τη ΣΚΠ)
<ul style="list-style-type: none"> • 2 ή περισσότερες ώσεις • 1 αντικειμενική κλινική βλάβη 	Διασπορά στο χώρο όπως αποδεικνύεται από : <ul style="list-style-type: none"> • MRI • Η ένα θετικό ENY και 2 ή περισσότερες βλάβες στην MRI συμβατές με τη ΣΚΠ • Ή επιπλέον κλινική ώση που περιλαμβάνει άλλο σημείο
<ul style="list-style-type: none"> • 1 ώση • 2 ή περισσότερες αντικειμενικές κλινικές 	Διασπορά στο χρόνο αποδεικνύεται από : <ul style="list-style-type: none"> • MRI

αλλοιώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Ή δεύτερη κλινική ώση
<ul style="list-style-type: none"> • 1 ώση • 1 αντικειμενική κλινική βλάβη (Μονοσυμπτωματική εμφάνιση της νόσου) 	Διασπορά στο χώρο αποδεικνύεται από : <ul style="list-style-type: none"> • MRI • Ή θετικό ENY και 2 ή περισσότερες βλάβες στην MRI συμβατές με ΣΚΠ και Διασπορά στο χρόνο αποδεικνύεται από : • MRI • Ή δεύτερη κλινική ώση
Ύπουλη νευρολογική εξέλιξη ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης (Πρωτογενής προοδευτική ΣΚΠ)	Ένα χρόνο εξέλιξης της νόσου (αναδρονική ή μελλοντική καθορίζεται) και δυο από τα ακόλουθα : <ul style="list-style-type: none"> A) θετική MRI εγκεφάλου (εννέα βλάβες T2 ή τέσσερις ή περισσότερες βλάβες T2 με θετικό VEP) B) Θετική MRI νωτιαίου μυελού (δυο εστιακές T2 βλάβες) Γ) θετικό ENY

Τα κριτήρια McDonald έχει αποδειχθεί ότι έχουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα (για την παρουσία βλαβών) σε ασιατικούς πληθυσμούς. Κάποιοι άλλοι συγγραφείς θεωρούν τα κριτήρια ως μια προσπάθεια για έναν κλινικό ορισμό και προτείνουν αντί αυτού έναν παθολογικό ορισμό. Σύμφωνα με τον Hans Lassmann, ο παθολογικός ορισμός θα πρέπει να προτιμάτε ,επειδή οι κλινικοί ορισμοί έχουν προβλήματα με τη διαφορική διάγνωση.

Τέλος ο McDonald δηλώνει επίσης <<αντικειμενικά αποδεικτικά στοιχεία της διασποράς στο χρόνο και στο χώρο των τυπικών βλαβών της ΣΚΠ είναι ουσιαστικά για τη διασφάλιση μιας ασφαλούς διάγνωσης , με τον αποκλεισμό άλλων διαγνώσεων ενώ εξηγούν καλύτερα τα κλινικά χαρακτηριστικά>>.Ως εκ τούτου ,όταν χρησιμοποιούνται ως ορισμός , τα κριτήρια αυτά είναι μόνο μ τον αποκλεισμό άλλων ασθενειών.

Αναθεωρήσεις 2010

Το 2010, η Διεθνής Επιτροπή για τη διάγνωση της ΣΚΠ συνεδρίασε στο Δουβλίνο της Ιρλανδίας , για Τρίτη φορά , για να συζητήσει και να αναθεωρήσει τα διαγνωστικά κριτήρια του McDonald που προαναφέρθηκαν. Στους λόγους για αναθεώρηση των κριτηρίων περιλαμβάνονται η απλοποίηση της περιγραφής των βλαβών του ΚΝΣ στον χώρο και το χρόνο μέσω της απεικόνισης , καθώς και τις ανωτέρω επικρίσεις ότι τα προηγούμενα κριτήρια δεν εφαρμόζονται σωστά σε μη δυτικούς πληθυσμούς. Μια άλλη ταξινόμηση των ασθενών με ΣΚΠ έγινε από τον Dr.John Kurtzke το 1955 και ονομάστηκε Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας. Η κλίμακα αυτή είναι μια μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού των συνεπειών της ΣΚΠ στον ασθενή. Το 1983 η κλίμακα τροποποιήθηκε και ονομάστηκε Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS).(18)

Η κλίμακα εξετάζει και βαθμολογεί επτά λειτουργικά συστήματα:

A .Πυραμιδικές λειτουργίες

- B. Παρεγκεφαλιδικές λειτουργίες
- Γ. Λειτουργίες εγκεφαλικού στελέχους
- Δ. Αισθητικές λειτουργίες
- Ε. Λειτουργίες του εντέρου και της ουροδόχου κύστεως
- Στ. Όραση
- Ζ. Εγκεφαλικές ή νοητικές λειτουργίες

Η βαθμολόγηση αυτών των συστημάτων δίνει τη Κλίμακα Αναπηρίας :**Διευρυμένη Κλίμακα Αναπηρίας Krutzke (EDSS) (19)**

0.0 φυσιολογική νευρολογική εξέταση (όλες βαθμού 0 στην Κλίμακα Λειτουργικής Κατάστασης ΚΛΚ)
1.0 Όχι ανικανότητα, ελάχιστα σημεία σε μια ΛΚ.
1.5 Όχι ανικανότητα, ελάχιστα σημεία σε περισσότερες από μια ΛΚ
2.0 Ελάχιστη ανικανότητα σε μια ΛΚ
2.5 Ελάχιστη ανικανότητα σε δύο ΛΚ
3.0 Μέτρια ανικανότητα σε μια ΛΚ ή ήπια ανικανότητα σε τρεις ή τέσσερις ΛΚ , αν και πλήρως περιπατητικός
3.5 Πλήρως περιπατητικός αλλά με μέτρια ανικανότητα σε μια ΛΚ και σε μια ΛΚ βαθμού 2 ή 2 ΛΚ βαθμού τρία ή πέντε ΛΚ βαθμού 2
4.0 Περιπατητικός χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για >500 ή =500 μέτρα
4.5 Περιπατητικός χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για >300 ή =300 μέτρα
5.0 Περιπατητικός χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για >200 ή =200 μέτρα
5.5 Περιπατητικός χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για >100 ή =100 μέτρα
6.0 Απαιτείται ετερόπλευρη βοήθεια για να περπατήσει περίπου 100 μέτρα με ή χωρίς ανάπαυση
6.5 Απαιτείται σταθερή αμφοτερόπλευρη βοήθεια για να περπατήσει περίπου 20 μέτρα χωρίς ανάπαυση
7.0 Αδυναμία βάδισης πάνω από 5 μέτρα, ακόμη και με βοήθεια. Βασικά καθηλωμένος σε αναπηρική πολυθρόνα. Μετακινεί μόνος του τη πολυθρόνα ή μετακινείται μόνος του από αυτή
8.0 Βασικά καθηλωμένος στη καρέκλα ή στο κρεβάτι ή στην αναπηρική πολυθρόνα .Εκτός του κρεβατιού το μεγαλύτερο διάστημα της ημέρας . Διατηρεί τις περισσότερες λειτουργίες φροντίδας του σώματος .Γενικά χρησιμοποιεί αποτελεσματικά τα άνω άκρα του
8.5 Βασικά καθηλωμένος στο κρεβάτι το περισσότερο διάστημα της ημέρας .Διατηρεί κάποια δραστηριότητα στα άνω άκρα. Διατηρεί κάποιες από τις λειτουργίες φροντίδας του σώματος
9.0 καθηλωμένος στο κρεβάτι. Δύναται να επικοινωνεί και να τρέφεται
9.5 Πλήρως καθηλωμένος στο κρεβάτι. Δε δύναται να επικοινωνήσει ή να τραφεί και
10 θάνατος λόγω της ΣΚΠ

Με τη χρήση λοιπόν των κριτηρίων, η κατάταξη των ασθενών έχει σκοπό να βοηθήσει το θεραπευτή στην επιλογή της κατά το δυνατό καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης , η οποία είναι πλέον και εξατομικευμένη. Ταυτόχρονα υπάρχει και σημείο αναφοράς όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας έτσι ώστε όταν υπάρξει ανάγκη να γίνει τροποποίησή της.

2.2 Όσον αφορά από την άλλη τις διαγνωστικές εξετάσεις στη ΣΚΠ οι κυριότερες από αυτές ανήκουν στις εξής βασικές κατηγορίες:

A.ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΩΝΟΤΙΑΙΟΥ ΥΓΡΟΥ (ENY)

Η μελέτη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) ξεκίνησε από τον Qinke και τον Wynter στα τέλη του 19^{ου} αιώνα. Στην αρχή χρησιμοποίησαν την παροχέτευση του ENY ως θεραπευτική μέθοδο για τα διάφορες νευρολογικές παθήσεις. Η εξέταση του ENY χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις παθήσεις όπως και στην ΣΚΠ.

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό λαμβάνεται μέσω μιας σχετικά απλής διαδικασίας της οσφρονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ) κατά την οποία ο γιατρός εισάγει μια λεπτή βελόνα στην οσφύ (μέση) του ασθενούς και αφαιρεί μια μικρή ποσότητα υγρού για εργαστηριακές αναλύσεις. Οι αναλύσεις αυτές μπορεί να δείξουν ανωμαλίες που συνδέονται με τη ΣΚΠ, όπως επίσης και να αποκλείσουν ιογενείς λοιμώξεις ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να προκαλούν συμπτώματα όπως αυτά της ΣΚΠ. Η ποιοτική εκτίμηση του ENY για ολιγοκλωνικές IgG ζώνες (OCBs) αποτελεί την πιο σημαντική εξέταση από ENY κατά τη διαδικασία της διάγνωσης της ΣΚΠ. Άνοδος των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών στο ENY σε σχέση με άλλα πρωτεϊνικά συστατικά, αποτελεί ένα κοινό εύρημα σε ασθενείς με ΣΚΠ και υποδηλώνει ενδοραχιαία σύνθεση. Αφορά πρωτίστως την IgG, άλλα και η σύνθεση των IgM και IgA επίσης αυξάνεται. Τα κριτήρια του McDonald του 2010 προβλέπουν πως θετικά ευρήματα στο ENY παρέχουν ισχυρή ένδειξη ότι η υποκειμενική διαταραχή είναι φλεγμονώδης, απομυελινωτική και το ενσωματώνουν στα κριτήρια για τη πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή της ΣΚΠ. Παρόλα αυτά, σε αντίθεση με τα προηγούμενα κριτήρια του 2001 και του 2005, τα ευρήματα του ENY δεν ενσωματώθηκαν στα κριτήρια του 2010 για τη διασπορά στον χώρο. Τα επίπεδα της IgG μπορεί να εκφραστούν ως ποσοστό της συνολικής πρωτεΐνης (φυσιολογικά <11%) ως ποσοστό της λευκοματίνης (φυσιολογικά <27%) με τη χρήση του δείκτη IgG (φυσιολογικές τιμές < 0,66-0,9, ανάλογα με το εργαστήριο) ή με τη χρήση μιας φόρμουλας για την ενδοραχιαία σύνθεση της IgG. Ολιγοκλωνικές ζώνες βρίσκονται σε >95% της κλινικά βέβαιης ΣΚΠ. Πάνω από 8% των δειγμάτων ENY από ασθενείς που δε πάσχουν από ΣΚΠ επίσης περιέχουν ολιγοκλωνικές ζώνες ως αποτέλεσμα χρόνιων λοιμώξεων ΚΝΣ, ιογενών συνδρόμων και νευροπαθειών. Παρουσία ζωνών σε μονοσυμπτωματικούς ασθενείς προδικάζει μια σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα εξέλιξης σε ΣΚΠ, σε σχέση με την απουσία ζωνών. (Καραπέτσας, 2015)

B.ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

β1. ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (MRI): Οι πρώτες μελέτες για τη χρήση του MRI στη ΣΚΠ έγινε από τους Paty και Li στην αρχή της δεκαετίας του '80. Η μαγνητική τομογραφία πρόκειται για μια εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ΣΚΠ (Καραπέτσας, 2015). Ο μαγνητικός τομογράφος χρησιμοποιεί ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο για να καταγράψει λεπτομερώς εικόνες των εσωτερικών οργάνων του σώματος. Κατά την εξέταση ο ασθενής ξαπλώνει σε ένα μετακινούμενο έδρανο το

οποίο στη συνέχεια ολισθαίνει μέσα σε μια κυλινδρική εσοχή του τομογράφου. Όταν ο ασθενής βρίσκεται στην εσοχή του τομογράφου είναι πιθανό λόγω κλειστοφοβίας να δυσφορήσει, αυτό αντιμετωπίζεται με τη λήψη ηρεμιστικού. Η εξέταση είναι ανώδυνη και διαρκεί από μισή έως και μια ώρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις χορηγείται στον ασθενή μια παραμαγνητική σκιαγραφική ουσία (π.χ. γαδολίνιο) ενδοφλέβια το οποίο βοηθάει στην ανάδειξη των ενεργών βλαβών, επιτρέποντας στους γιατρούς να γνωρίζουν αν η νόσος βρίσκεται σε ενεργή φάση ακόμη και χωρίς να υπάρχουν αντισώματα. Η MRI αναγνωρίζει πολλές περισσότερες βλάβες από την Αξονική τομογραφία (CT) και μάλιστα σε περιοχές που σπάνια ανευρίσκονται ανωμαλίες στην Αξονική τομογραφία (στέλεχος, παρεγκεφαλίδα, νωτιαίος μυελός). Τέτοιες χαρακτηριστικές βλάβες που αναδεικνύονται είναι οι εγκεφαλικές και οι νωτιαίες πλάκες απομυελίνωσης με σχετική προσβολή και αξόνων όπως έχει καταδειχθεί από πολλά δεδομένα. Βρίσκονται κυρίως περικοιλιακά, κάθετα περί το μεσολόβιο και στα ημιοειδή κέντρα. Αναγνωρίζονται ως υψηλής έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες και χαμηλής έντασης στις T1 αν αυτές είναι ορατές.

Οι συμβατικές T2 τεχνικές της MRI συνήθως υποεκτιμούν τόσο το μέγεθος των πλακών όσο και το συνολικό φορτίο τους. Βλάβες που οφείλονται σε παθολογικές καταστάσεις (ισχαιμία, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, αγγειίτιδες κ.λπ.) συχνά μπορεί να εμφανίζονται με χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά της ΣΚΠ, ιδίως οι ισχαιμικές βλάβες σε ασθενείς άνω των 50 ετών. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου ποικίλουν ευρέως σε διάφορες μελέτες από 53-90 % και 71-96% αντίστοιχα.

Η συχνότητα ανίχνευσης υψηλής έντασης σήματος βλαβών στο νωτιαίο μυελό σε φυσιολογικά άτομα είναι μόλις 3%, τη στιγμή που τέτοιες βλάβες δεν οφείλονται σε ΣΚΠ, σε MRI εγκεφάλου ηλικιωμένων ασθενών, δεν εμφανίζονται στο μυελό. Αντιθέτως, βλάβες του μυελού σε ασθενείς με ΣΚΠ είναι σχεδόν τόσο συχνές όσο και αυτές του εγκεφάλου.

Η μαγνητική τομογραφία καταλαμβάνει τα τελευταία χρόνια όλο και πιο κεντρική θέση στη διάγνωση της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας (ΣΚΠ). Το 2001 θεσπίστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο τα οποία αντικατοπτρίζουν αυτό τον αναβαθμισμένο ρόλο¹. Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται επίσης στη διερεύνηση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου, για την εκτίμηση του κινδύνου μετατροπής σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ². Τέλος, χρησιμοποιείται επικουρικά για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου προοπτικά³.

Στο πλαίσιο κλινικών μελετών, η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται σαν δείκτης-υποκατάστατο (surrogate marker) της ενεργότητας της νόσου. Σε κλινικές μελέτες φάσης I/II γίνεται χρήση της μαγνητικής τομογραφίας ως "πρωτεύον μέτρο έκβασης" (primary outcome measure) και σε κλινικές μελέτες φάσης III ως "δευτερεύον μέτρο έκβασης" (secondary outcome measure)⁴.

Η πιο σημαντική ιδιότητα ενός δείκτη-υποκατάστατο θεωρείται η ικανότητα του να αντικατοπτρίζει μια κλινικά σημαντική παράμετρο. Αδιαμφισβήτητα, στη ΣΚΠ η σημαντικότερη κλινική παράμετρος είναι η ανάπτυξη μόνιμης αναπηρίας. Τα τελευταία χρόνια έχει καταστεί σαφές ότι η συσχέτιση της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας με την αναπηρία είναι σε γενικές γραμμές περιορισμένη⁵. Η διαπίστωση αυτή αποτελεί την πρώτη όψη του "κλινικο-ακτινολογικού παραδόξου" στη ΣΚΠ. Η δεύτερη όψη αφορά στη συχνή παρουσία ενεργών βλαβών στη μαγνητική τομογραφία χωρίς συνοδό κλινική έξαρση της νόσου. Η τρίτη και τελευταία όψη του παραδόξου

αφορά στον χαμηλό αριθμό και όγκο βλαβών στην T2 ακολουθία που παρατηρείται στην πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ, παρά τη συγκριτικά μεγαλύτερη αναπηρία των ασθενών αυτών.

Οι τεχνικές της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας

Η ακολουθία T2. Βλάβες που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή, οίδημα, απομυελίνωση, απώλεια αξόνων ή γλοΐωση εμφανίζουν αυξημένη ένταση σήματος στην ακολουθία T2. Αυτό καθιστά την ακολουθία αυτή αφενός εξαιρετικά ευαίσθητη στην ανάδειξη εστιακών βλαβών στη ΣΚΠ και αφετέρου, κυρίως στην περίπτωση της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου, μη ειδική^{6,7}.

Η ακολουθία πυκνότητας πρωτονίων (PD). Η ακολουθία PD, απεικονίζοντας το εγκεφαλονωτιαίο υγρό με χαμηλή ένταση σήματος επιτρέπει καλύτερη ανάλυση των περικοιλιακών βλαβών⁶.

Η ακολουθία FLAIR. Η ακολουθία FLAIR επιτυγχάνει, πέραν της καλύτερης ανάλυσης περικοιλιακών εστιών, αυξημένη αντίθεση στην απεικόνιση των βλαβών, ειδικά στις περιπτώσεις φλοιώδους ή υποφλοιώδους εντόπισης⁶.

Η ακολουθία T1. Οξείες φλεγμονώδεις βλάβες που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένο οίδημα ή χρόνιες βλάβες που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη απομυελίνωση, απώλεια αξόνων και καταστροφή παρεγχύματος εμφανίζουν μειωμένη ένταση σήματος στην T1 ακολουθία⁸. Στη δεύτερη περίπτωση χρησιμοποιείται ο όρος "μαύρη τρύπα" στην περιγραφή των βλαβών αυτών. Μόνο 30% των νέων T2 βλαβών εξελίσσονται σε "μαύρες τρύπες"⁹. Γενικά, η ακολουθία T1 είναι λιγότερο ευαίσθητη από την ακολουθία T2 στην ανάδειξη εστιακών βλαβών. Οι "μαύρες τρύπες" θεωρούνται όμως συγκριτικά πιο ειδικές.

Η ακολουθία T1 μετά από έγχυση σκιαγραφικού. Οξείες βλάβες, που χαρακτηρίζονται από διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, εμφανίζουν αυξημένη ένταση σήματος στην T1 ακολουθία μετά από έγχυση σκιαγραφικού. Η πρόσληψη σκιαγραφικού αποτελεί προσωρινό φαινόμενο, παρατηρείται για διάστημα 2 με 6 εβδομάδων μετά την εμφάνιση της βλάβης στη συμβατική μαγνητική τομογραφία, και θεωρείται ένδειξη ενεργότητας της νόσου¹⁰.

Η συμβατική μαγνητική τομογραφία στη διάγνωση της ΣΚΠ

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, η παρουσία βλαβών στην T2 ακολουθία χαρακτηρίζεται από χαμηλή ειδικότητα. Συνεπώς, η διαφορική διάγνωση της μαγνητικής τομογραφίας με πολλαπλές διάσπαρτες T2 βλάβες είναι αρκετά εκτεταμένη (Πίνακας 1)⁷.

Πίνακας 1

<i>Διαφορική Διάγνωση πολλαπλών βλαβών στην T2 ακολουθία της MRI εγκεφάλου</i>
Εστίες σχετιζόμενες με την ηλικία (ισχαιμικές)
Αγγειακή Νόσος
Διεύρυνση χώρων Virchow-Robin
Οξεία Διάσπαρτη Εγκεφαλομυελίτιδα
Αγγειίτιδες
Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος
Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο
Ανεπάρκεια B12
Νόσος Lyme
Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια
HIV εγκεφαλίτιδα
Νεοπλάσματα
Σαρκοείδωση
CADASIL
Λευκοδυστροφίες

Τα νέα διαγνωστικά κριτήρια (κριτήρια McDonald) της ΣΚΠ που θεσπίστηκαν το 2001¹, συμπεριέλαβαν απεικονιστικά κριτήρια από προηγούμενες μελέτες για την επιβεβαίωση της διασποράς της νόσου στο χώρο και το χρόνο^{2,11} (Πίνακας 2). Κάνουν χρήση αποκλειστικά και μόνο των ακολουθιών T2 και T1 με σκιαγραφικό. Η αυστηρότητα των κριτηρίων ως προς την πιστοποίηση της διασποράς στο χώρο οφείλεται στην προσπάθεια αύξησης της ειδικότητας, ενδεχομένως εις βάρος της ευαισθησίας.

Πίνακας 2

Κριτήρια διασποράς στο χώρο για τη διαλείπουσα και δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή της ΣΚΠ	Κριτήρια διασποράς στο χρόνο για όλες τις μορφές της ΣΚΠ
<p>Πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 3 από τα ακόλουθα 4 στοιχεία:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Μια βλάβη που προσλαμβάνει σκιαγραφικό ή 9 βλάβες στην T2 ακολουθία, εάν δεν υπάρχει πρόσληψη σκιαγραφικού. 2. Τουλάχιστον μία υποσκηνίδια βλάβη. 3. Τουλάχιστον μία 'υποφλοιώδης' βλάβη (juxtacortical). 4. Τουλάχιστον τρεις περικοιλιακές βλάβες. <p>(Επί παρουσίας θετικού ENY αρκεί η παρουσία 2 ή περισσότερων εστιών συμβατών με ΣΚΠ.) (Μια μυελική βλάβη αντικαθιστά μια εγκεφαλική βλάβη.)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Εάν η πρώτη απεικόνιση γίνει 3 μήνες μετά την έναρξη της ώσης, η παρουσία μιας βλάβης που προσλαμβάνει σκιαγραφικό επαρκεί για την πιστοποίηση της διασποράς στο χρόνο, με την προϋπόθεση ότι δεν εντοπίζεται σε θέση που σχετίζεται με τα συμπτώματα της ώσης. Εάν δεν υπάρχει πρόσληψη σκιαγραφικού σε αυτή τη χρονική στιγμή, απαιτείται και δεύτερη απεικόνιση 3 μήνες αργότερα. Νέα βλάβη στην T2 ακολουθία ή πρόσληψη σκιαγραφικού σε αυτή τη δεύτερη απεικόνιση πιστοποιεί τη διασπορά στο χρόνο. 2. Εάν η πρώτη απεικόνιση γίνει σε διάστημα μικρότερο των τριών μηνών μετά την έναρξη της ώσης, μια δεύτερη απεικόνιση 3 μήνες μετά την έναρξη της ώσης που αναδεικνύει νέα βλάβη που προσλαμβάνει σκιαγραφικό πιστοποιεί τη διασπορά στο χρόνο. Στην περίπτωση που η δεύτερη απεικόνιση δεν αναδεικνύει εστία που προσλαμβάνει σκιαγραφικό, μια νέα απεικόνιση (3^η), τουλάχιστον 3 μήνες μετά την πρώτη απεικόνιση, που εμφανίζει μια νέα βλάβη στην T2 ακολουθία, πιστοποιεί τη διασπορά στο χρόνο.
<p>Κριτήρια διασποράς στο χώρο για την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή της ΣΚΠ</p>	
<p>Πρέπει να πληρείται ένα από τα ακόλουθα στοιχεία:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Εννέα ή περισσότερες βλάβες στην T2 ακολουθία της MRI εγκεφάλου. 2. Δύο ή περισσότερες μυελικές βλάβες. 3. Τέσσερις έως 8 βλάβες στην T2 ακολουθία της MRI εγκεφάλου και μία μυελική βλάβη. 4. Παθολογικά προκλήτá δυναμικά και λιγότερες από τέσσερις βλάβες στην T2 ακολουθία της MRI εγκεφάλου και μία μυελική βλάβη. 	

Πέραν των στοιχείων που συμπεριλήφθηκαν στα κριτήρια, τα ακόλουθα διαφοροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά μπορούν να αυξήσουν την ειδικότητα της απεικόνισης: (1) η παρουσία τουλάχιστον μιας εστίας μεγαλύτερης από 5 mm, (2) η παρουσία βλαβών στο μεσολόβιο και (3) το σχήμα και ο προσανατολισμός των βλαβών στο μεσολόβιο (ωοειδείς εστίες, ακτινωτή κατανομή στις οβελιαίες τομές)⁷.

Τα κριτήρια McDonald εφαρμόστηκαν σε ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και διαπιστώθηκε ότι χαρακτηρίζονται από ευαισθησία 83%, ειδικότητα 83%, θετική προγνωστική αξία 75% και αρνητική προγνωστική αξία 89%¹².

Ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ εμφανίζουν χαμηλότερο αριθμό και όγκο βλαβών στην T2 ακολουθία της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου απ' ότι ασθενείς με διαλείπουσα ή δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ¹³. Αυτό συμβαίνει παρά τη συγκριτικά μεγαλύτερη αναπηρία των ασθενών αυτών. Η παρατήρηση αυτή αποτελεί μια από τις όψεις του "κλινικο-ακτινολογικού παραδόξου" στη ΣΚΠ. Επίσης, στην πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ οι βλάβες σπάνια προσλαμβάνουν σκιαγραφικό¹⁴.

Σημειώνεται ότι δεν παρατηρείται σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός και όγκος μυελικών βλαβών σε ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ¹⁵.

Η συμβατική μαγνητική τομογραφία στη διερεύνηση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου

Η πρώτη εκδήλωση της ΣΚΠ συχνά παίρνει τη μορφή ενός κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου. Μετά την εμφάνιση των πρώτων νοσο-τροποποιητικών θεραπειών για τη διαλείπουσα μορφή της νόσου, ο εντοπισμός των ασθενών που θα εμφανίσουν στο μέλλον κλινικά βέβαια ΣΚΠ απέκτησε ιδιαίτερη κλινική σημασία. Η συμβατική μαγνητική τομογραφία αποδείχθηκε πολύ ευαίσθητος δείκτης για την πρόβλεψη της μελλοντικής εκδήλωσης κλινικά βεβαίας ΣΚΠ. Συγκεκριμένα, η ανάδειξη τριών ή περισσότερων εστιών στην T2 ακολουθία συσχετίζεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% με μελλοντική εμφάνιση κλινικά βεβαίας ΣΚΠ. Η παρουσία 2 ή περισσότερων εστιών που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό έχει επίσης μεγάλη προγνωστική αξία ως προς την εμφάνιση κλινικά βεβαίας ΣΚΠ¹⁶. Για να μπορέσει κανείς όμως να θέσει τη διάγνωση σε έναν ασθενή με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald), οφείλει να πιστοποιήσει και τη διασπορά στο χρόνο από την μαγνητική τομογραφία, όποτε απαιτείται η διενέργεια και δεύτερης ή ενδεχομένως και τρίτης απεικόνισης (Πίνακας 2). Αξίζει επίσης εδώ να τονισθεί ότι, εξαιτίας της χαμηλής ειδικότητας των ευρημάτων της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας στη ΣΚΠ, τα παραπάνω ισχύουν μόνο εφόσον άλλες διαγνώσεις έχουν πρώτα αποκλεισθεί.

Η συμβατική μαγνητική τομογραφία στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου

Η χρησιμότητα της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας τόσο στη διερεύνηση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου όσο και στη διάγνωση της ΣΚΠ είναι αδιαμφισβήτητη. Η θέση της όμως στην παρακολούθηση της πορείας της ΣΚΠ αποτελεί ένα πεδίο λιγότερο ξεκαθαρισμένο⁷. Μολονότι σε κλινικές μελέτες η συμβατική μαγνητική τομογραφία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως δείκτης ενεργότητας της νόσου¹⁷, η κλινική σημασία των απεικονιστικών ευρημάτων κατά την εξέλιξη της νόσου αποτελεί πεδίο διχογνωμίας. Βασική αιτία της ασάφειας αυτής αποτελούν οι ακόλουθες δύο όψεις του "κλινικο-ακτινολογικού παραδόξου":

(1) Η εμφάνιση νέων T2 βλαβών και βλαβών που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό είναι περίπου 10 φορές συχνότερη από την εμφάνιση κλινικών υποτροπών¹⁸. Μεταξύ των εξηγήσεων που έχουν προταθεί για το φαινόμενο αυτό είναι η παρουσία των νέων εστιών σε κλινικά "σιωπηλές" περιοχές καθώς και η δυνατότητα της μαγνητικής τομογραφίας να απεικονίζει εστίες με ηπιότατη φλεγμονή, μη ικανές να οδηγήσουν σε νευρολογικό έλλειμμα. Δεν μπορεί όμως να αποκλεισθεί και το ενδεχόμενο η μαγνητική τομογραφία να δίνει θεμελιωδώς διαφορετικές πληροφορίες για την υποκείμενη νόσο από την κλινική φαινομενολογία⁷. Οφείλουμε βέβαια να σημειώσουμε ότι η παρουσία και ο αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό συσχετίζονται με την εμφάνιση κλινικών υποτροπών¹⁹.

(2) Ο συνολικός όγκος βλαβών στην ακολουθία T2 εμφανίζει χαμηλή συσχέτιση με την ανάπτυξη της αναπηρίας (όπως αυτή μετρείται με την κλίμακα EDSS-Expanded Disability Status Scale), με συντελεστή συσχέτισης που κυμαίνεται από 0.15 έως 0.60²⁰. Μια σειρά εξηγήσεων έχουν προταθεί για το φαινόμενο αυτό²¹: (1) η χαμηλή ειδικότητα των βλαβών στην ακολουθία T2, (2) οι εγγενείς αδυναμίες της κλίμακας EDSS, (3) η διαφορετική επίπτωση στην αναπηρία που έχουν βλάβες σε διαφορετικές περιοχές καθώς και η παράλειψη εκτίμησης μυελικών βλαβών σε κάποιες από τις

μελέτες, (4) η ικανότητα του εγκεφάλου να προσαρμόζεται λειτουργικά και τέλος (5) η πιθανότητα οι εστιακές βλάβες να μην ευθύνονται αποκλειστικά για την ανάπτυξη αναπηρίας.

Στο πλαίσιο της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας η χαμηλή ειδικότητα των T2 βλαβών ως ενδεχόμενη εξήγηση του παραδόξου οδήγησε σε μελέτες συσχέτισης του συνολικού όγκου βλαβών στην T1 ακολουθία ("μαύρες τρύπες") με την αναπηρία. Μολονότι στις πρώτες μελέτες βρέθηκε ιδιαίτερα υψηλός συντελεστής συσχέτισης ($r 0.81$)²², πιο πρόσφατα δεδομένα από μεγαλύτερες ομάδες ασθενών δεν επιβεβαιώνουν το εύρημα αυτό, αναδεικνύοντας λιγότερο ισχυρές συσχετίσεις²³.

Πέραν της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας, έχει αναπτυχθεί μια σειρά νεότερων τεχνικών που προσπαθούν, με κατευθυντήριες γραμμές κάποιες από τις παραπάνω ενδεχόμενες εξηγήσεις, να ερμηνεύσουν το "κλινικο-ακτινολογικό παράδοξο" στη ΣΚΠ. Κάποιες από αυτές θα συζητηθούν σε επόμενες ενότητες.

Η προγνωστική αξία της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας ως προς την εξέλιξη της αναπηρίας

Στην εισαγωγή αναφέρθηκε ότι η σημαντικότερη ιδιότητα ενός δείκτη-υποκατάστατο είναι ο αντικατοπτρισμός μιας κλινικά σημαντικής παραμέτρου. Μεγάλη σημασία έχει επίσης και η ικανότητα του δείκτη να προβλέπει ένα κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Στη ΣΚΠ το σημαντικότερο κλινικό αποτέλεσμα είναι η μόνιμη αναπηρία. Δεδομένης της μεγάλης ετερογένειας στην κλινική έκφραση της νόσου, μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για το νευρολόγο είναι η ικανότητα να προβλέψει τη μελλοντική πορεία της νόσου με βάση την εκτίμηση της κλινικής και παρακλινικής εικόνας του ασθενούς κατά τα πρώιμα στάδια. Το ερώτημα που τίθεται λοιπόν είναι σε ποιο βαθμό μπορεί να προβλέψει η συμβατική μαγνητική τομογραφία τη μελλοντική εξέλιξη της αναπηρίας στη ΣΚΠ.

Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη παρακολούθησης ασθενών με ΣΚΠ για 14 έτη ανέδειξε μέτρια συσχέτιση ($r 0.60$) του συνολικού όγκου T2 βλαβών και της αύξησης του όγκου βλαβών στα πρώτα 5 έτη με τη μόνιμη αναπηρία στα 14 έτη²⁴. Ο μέτριος αυτός βαθμός συσχέτισης ουσιαστικά περιορίζει τη δυνατότητα του νευρολόγου να στηρίζει αποφάσεις για τον εκάστοτε ασθενή κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου σε δεδομένα της μαγνητικής τομογραφίας. Ιδωμένα από άλλη σκοπιά τα παραπάνω αποτελέσματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι 39% των ασθενών με τουλάχιστον τέσσερις T2 εστίες στην πρώτη μαγνητική τομογραφία είχαν μόνο ήπια αναπηρία 14 έτη αργότερα²⁵.

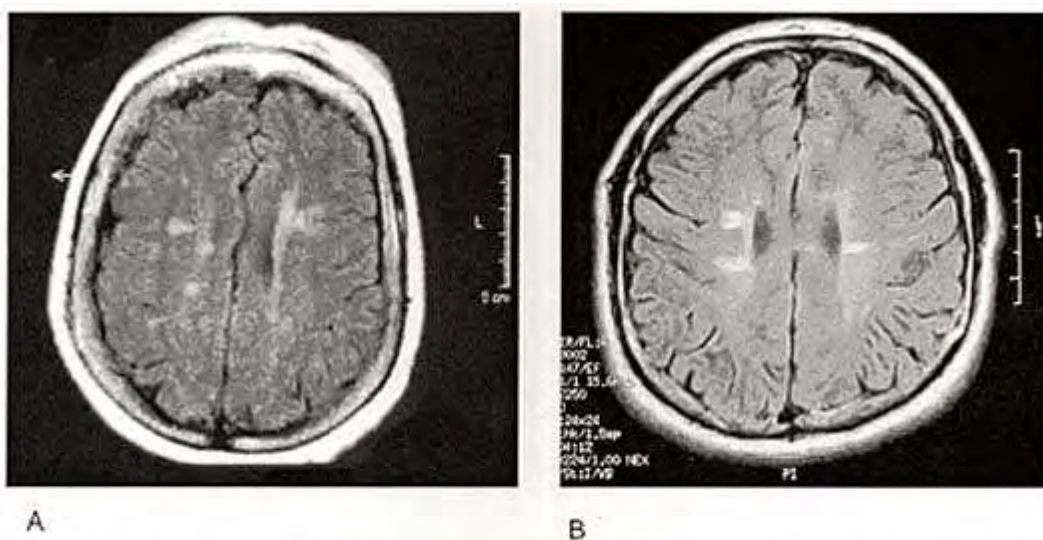
Η προγνωστική αξία του αριθμού των εστιών που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό στη μαγνητική τομογραφία κατά τα πρώτα στάδια της νόσου, ως προς τη μελλοντική ανάπτυξη της αναπηρίας έχει επίσης μελετηθεί. Οι προοπτικές μελέτες είχαν μικρή διάρκεια, αλλά σε μετα-αναλύσεις δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση²⁶.

Το "κλινικο-ακτινολογικό παράδοξο" στη ΣΚΠ

Η εκτεταμένη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στην κλινική πράξη υποδηλώνει την ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ κλινικής εικόνας και βαθμού αναπηρίας από τη μια πλευρά, και απεικονιστικών ευρημάτων από την άλλη. Θα περίμενε δηλαδή κανείς η αναπηρία ενός ασθενούς να

εξελίσσεται παράλληλα με την αύξηση των απεικονιζόμενων στη μαγνητική τομογραφία βλαβών. Είναι όμως γνωστό, όπως έχει ήδη επισημανθεί, πως αυτό δεν αντικατοπτρίζει πάντα την πραγματικότητα.

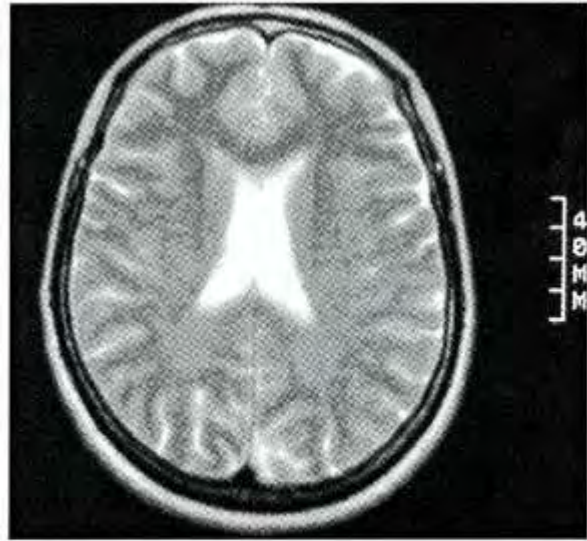
Η συσχέτιση του βαθμού αναπηρίας, όπως αυτός προσδιορίζεται από την κλίμακα EDSS, με τη βαρύτητα των βλαβών στη συμβατική μαγνητική τομογραφία έχει βρεθεί να είναι χαμηλή^{27,28}, έως οριακή²⁹. Η περιγραφείσα δυσαρμονία μεταξύ του φορτίου των βλαβών στη συμβατική μαγνητική τομογραφία και της κλινικής εικόνας αποτελούν την πρώτη όψη του "κλινικο-ακτινολογικού παραδόξου" της ΣΚΠ (Εικόνα 1, Εικόνα 2). Η δεύτερη όψη του παραδόξου, όπως έχει ήδη περιγραφεί, αφορά στους ασθενείς που εμφανίζουν βλάβες σε οξεία φάση στη μαγνητική τομογραφία χωρίς συνοδό κλινική έξαρση της νόσου. Η τρίτη όψη αφορά στους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϋούσα ΣΚΠ. Στις περιπτώσεις αυτές η ανεύρεση ολιγάριθμων βλαβών στη μαγνητική τομογραφία, παρά τη μεγάλη κλινική αναπηρία, αποτελεί συνήθως τον κανόνα (Εικόνα 3).



Εικόνα 1: Το κλινικο-ακτινολογικό παράδοξο στη ΣΚΠ: Μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου, ακολουθίας FLAIR, με παρόμοιο φορτίο βλαβών. Η εικόνα A αντιστοιχεί σε άνδρα, 36 ετών με διαλείπουσα ΣΚΠ και βαθμό 3,0 στην κλίμακα αναπηρίας EDSS. Η εικόνα B αντιστοιχεί σε γυναίκα 57 ετών με δευτεροπαθώς προϋούσα ΣΚΠ και βαθμό 8,0 στην κλίμακα αναπηρίας EDSS. Σημειώνεται η απουσία μυελικών βλαβών στις απεικονίσεις του νωπταίου μυελού των ανωτέρω ασθενών.



Εικόνα 2: Το κλινικο-ακτινολογικό παράδοξο στη ΣΚΠ: Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ακολουθίας FLAIR, άνδρα 27 ετών με διαλείπουσα ΣΚΠ και βαθμό αναπηρίας στην κλίμακα EDSS 2,5. Μολονότι ανευρέθησαν συνολικά περισσότερες από 50 T2 εστίες στην απεικόνιση εγκεφάλου, τα νευρολογικά ελλείμματα ήταν ιδιαίτερως περιορισμένα.



Εικόνα 3: Το κλινικο-ακτινολογικό παράδοξο στην πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ: Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ακολουθίας T2, γυναίκας 57 ετών με πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ και βαθμό αναπηρίας 4,0 στην κλίμακα EDSS. Είναι χαρακτηριστικό το ιδιαίτερα χαμηλό φορτίο T2 βλαβών, παρά την ύπαρξη σημαντικών νευρολογικών ελλειμμάτων.

Το θέμα του παραδόξου έχει απασχολήσει τα τελευταία χρόνια τόσο τους κλινικούς ιατρούς, όσο και όσους ασχολούνται με τα απομυελινωτικά νοσήματα σε ερευνητικό επίπεδο, και έχουν γίνει αρκετές απόπειρες ερμηνείας του. Οι νέες - μη συμβατικές ακολουθίες και τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας φαίνεται να μπορούν να βοηθήσουν στη διευκρίνιση ενός μέρους του παραδόξου και θα περιγραφούν στη συνέχεια.

Οι νέες, μη συμβατικές, απεικονιστικές τεχνικές στη ΣΚΠ

Τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανισθεί νέες τεχνικές στη μαγνητική τομογραφία, οι οποίες χρησιμοποιούνται σε ολοένα και μεγαλύτερο βαθμό στη μελέτη των απομυελινωτικών νοσημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), άλλα και στην κλινική πράξη. Θα γίνει μια σύντομη περιγραφή αυτών, εστιάζοντας την προσοχή στη συμβολή της καθεμιάς στην ερμηνεία του "κλινικο-ακτινολογικού παραδόξου". Οι τεχνικές λεπτομέρειες που θα περιγραφούν είναι οι ελάχιστες δυνατές.

B.2 Ο λόγος μεταφοράς μαγνήτισης (Magnetization Transfer Ratio-

MTR. Πρόκειται για μια ποσοτική τεχνική που στηρίζεται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ελευθέρων πρωτονίων που βρίσκονται στο νερό του ΚΝΣ και πρωτονίων που είναι δεσμευμένα σε μακρομόρια της μυελίνης και των κυτταρικών μεμβρανών. Τα τελευταία αλλάζουν εκλεκτικά προσανατολισμό με τη βοήθεια ενός παλμού ραδιο-συχνότητας. Την ενέργεια αυτή που έχουν αποκτήσει τη μεταφέρουν στα ελεύθερα πρωτόνια, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ένταση του καταγραφόμενου σήματος. Ο λόγος της μείωσης της έντασης του σήματος σε σχέση με το σήμα που λαμβάνεται χωρίς χρήση του παλμού ραδιοσυχνότητας, αποτελεί το λόγο μεταφοράς μαγνήτισης^{30,31}. Παράγοντες που επηρεάζουν την αναλογία μεταξύ των ελεύθερων και δεσμευμένων πρωτονίων, μειώνουν το λόγο μεταφοράς μαγνήτισης. Η φλεγμονή και το οίδημα αυξάνουν τα ελεύθερα πρωτόνια μειώνοντας έτσι

το λόγο μεταφοράς μαγνήτισης κατά 3-5%. Η απομυελίνωση και η καταστροφή αξόνων προκαλούν αρκετά μεγαλύτερη μείωσή του (συνήθως 10-30% μείωση), ενώ σε "μαύρες τρύπες" ο λόγος μεταφοράς μαγνήτισης μπορεί να έχει τιμές ίσες με αυτές του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Ο λόγος μεταφοράς μαγνήτισης στην περιοχή μιας βλάβης μπορεί να μειωθεί σημαντικά στην οξεία φάση, όταν η συγκεκριμένη εστία προσλαμβάνει την παραμαγνητική ουσία και στη συνέχεια αυξάνεται σταδιακά τείνοντας προς φυσιολογικές τιμές.

Ο λόγος μεταφοράς μαγνήτισης μπορεί να μετρηθεί σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου ή και σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Ιδιαίτερα σημαντική αναδεικνύεται η μέτρησή του σε περιοχές φαινομενικά φυσιολογικής λευκής ουσίας. Σε ασθενείς με ΣΚΠ, η τιμή του λόγου μεταφοράς μαγνήτισης είναι ελαττωμένη στις περιοχές αυτές³², πράγμα που είναι συμβατό και με παθολογοανατομικές μελέτες που αναδεικνύουν απώλεια αξόνων στη λευκή ουσία, ακόμη και σε περιοχές που δεν έχουν εστίες απομυελίνωσης. Ο λόγος μεταφοράς μαγνήτισης αποδεικνύεται να έχει ιδιαίτερα καλό συντελεστή συσχέτισης τόσο με το βαθμό αναπηρίας των ασθενών³³⁻³⁵, όσο και με τη βαρύτητα έκπτωσης των γνωστικών τους λειτουργιών³⁶. Το στοιχείο αυτό προσφέρει και μια πρώτη προσέγγιση του προβλήματος του "κλινικο-ακτινολογικού παραδόξου". Πιθανολογείται πως η λευκή ουσία που δεν έχει προσβληθεί από φλεγμονώδη-απομυελινωτική εξεργασία υφίσταται εκφυλιστικού τύπου αλλοιώσεις με απώλεια αξόνων. Η διαδικασία αυτή εξελίσσεται παράλληλα και ανεξάρτητα από τη φλεγμονώδη, πιθανότατα από τα πρώτα στάδια της νόσου.

B.4 Μαγνητική φασματοσκοπία (Magnetic Resonance Spectroscopy-MRS). Πρόκειται για ποσοτική επίσης μέθοδο, η οποία μετρά την ποσότητα μεταβολιτών στους ιστούς και κατά συνέπεια μπορεί να ανιχνεύσει βιοχημικές μεταβολές, τόσο σε εστίες βλάβης, όσο και στη φαινομενικά φυσιολογική λευκή ουσία ασθενών με ΣΚΠ. Η μαγνητική φασματοσκοπία μπορεί και ανιχνεύει, μεταξύ άλλων, τα επίπεδα τεσσάρων μεταβολιτών: του Ν-ακετυλοασπαρτικού (NAA), της χολίνης, της κρεατινίνης και του γαλακτικού³⁷. Το NAA ανευρίσκεται αποκλειστικά σε νευρώνες, οπότε μια μείωση της τιμής του υποδηλώνει αξονική καταστροφή ή δυσλειτουργία. Η χολίνη βρίσκεται στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών, επομένως αύξησή της παρατηρείται σε απομυελινωτικές βλάβες όπου απελευθερώνονται φωσφολιπίδια της μυελίνης. Γίνεται λοιπόν κατανοητό από τα παραπάνω, ότι η μαγνητική φασματοσκοπία μπορεί να δώσει πληροφορίες και για περιοχές του ΚΝΣ όπου παρατηρείται οξεία απομυελίνωση, αλλά και για περιοχές του ΚΝΣ με αξονική καταστροφή. Στις φαινομενικά φυσιολογικές περιοχές διαπιστώνεται μείωση των επιπέδων NAA, υποδηλώνοντας έτσι την ύπαρξη αξονικής καταστροφής και δυσλειτουργίας. Όπως και με το λόγο μεταφοράς μαγνήτισης έχει βρεθεί να υπάρχει ιδιαίτερος ικανοποιητική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού αναπηρίας και της ελάττωσης των επιπέδων NAA³⁸⁻⁴². Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγονται ο χαμηλός λόγος σήματος προς θόρυβο που οφείλεται στις χαμηλές συγκεντρώσεις των μετρώμενων μεταβολιτών και η μέτρια επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων της. Σε σχέση με το "κλινικο-ακτινολογικό παράδοξο", η μαγνητική φασματοσκοπία δείχνει, όπως και ο υπολογισμός του λόγου μεταφοράς μαγνήτισης, ότι οι συμβατικές ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας δεν μας παρέχουν ακριβή εικόνα των βλαβών του ΚΝΣ, αφού δε δύνανται να αναδείξουν το βαθμό της αξονικής καταστροφής που ενδεχομένως είναι υπεύθυνος για σημαντικό μέρος της κλινικής εικόνας των ασθενών με ΣΚΠ.

B.3 Η μαγνητική τομογραφία διάχυσης (Diffusion weighted MRI-DW-MRI και Diffusion Tensor Imaging-DTI). Με τη μαγνητική τομογραφία διάχυσης μπορεί να μετρηθεί η ταχύτητα διάχυσης των μορίων του νερού μέσα στους ιστούς. Τα μόρια του νερού διαχέονται με τρόπο τυχαίο μέσα σε ένα υγρό περιβάλλον, ενώ οι κυτταρικές μεμβράνες και τα οργανίδια μπορεί να επηρεάσουν αυτή τη μετακίνηση. Επομένως, η μαγνητική τομογραφία διάχυσης δίνει πληροφορίες για το μέγεθος, το σχήμα και τη γεωμετρία των ιστών του ΚΝΣ. Παθολογικές καταστάσεις που προκαλούν απώλεια των ιστικών εκείνων δομών που εμποδίζουν την ελεύθερη διάχυση των μορίων του νερού, ή μεταβολή της διαπερατότητάς τους από το νερό, προκαλούν ανάλογες μεταβολές στην εικόνα της μαγνητικής τομογραφίας διάχυσης. Επειδή στο ΚΝΣ οι διάφορες κυτταρικές δομές είναι προσανατολισμένες έτσι ώστε να είναι παράλληλες μεταξύ τους σε μεγάλο βαθμό, η κίνηση του νερού δεν γίνεται με την ίδια ταχύτητα σε όλες τις κατευθύνσεις. Αυτό το χαρακτηριστικό ονομάζεται ανισοτροπία και περιγράφεται καλύτερα με τη χρήση ενός ανύσματος στο χώρο το οποίο προκύπτει από την επεξεργασία τριών άλλων ανυσμάτων που αντιπροσωπεύουν την κίνηση των μορίων του νερού στις τρεις διαστάσεις (Diffusion Tensor Imaging). Η ανισοτροπία χάνεται σε περιπτώσεις βλάβης μιας περιοχής του ΚΝΣ και ο βαθμός της διαταραχής μπορεί να προσδιοριστεί με τη μαγνητική τομογραφία διάχυσης. Πρόκειται για μια επίσης ποσοτική μέθοδο εκτίμησης της ακεραιότητας του νευρικού συστήματος. Εφαρμόζεται είτε σε ολόκληρο τον εγκέφαλο, είτε σε μεγάλα σχετικά τμήματά του, ενώ είναι δύσκολο προς το παρόν να εφαρμοσθεί για τη μελέτη του νωτιαίου μυελού. Δε δίνει πληροφορίες για κάποια συγκεκριμένη ουσία ή δομή του νευρικού συστήματος, αλλά για την ακεραιότητα της δομής του στην περιοχή που μελετάται. Επειδή πρόκειται για μια τεχνική που προσφάτως εφαρμόστηκε στη μελέτη ασθενών με ΣΚΠ δεν υπάρχουν μεγάλης διάρκειας μελέτες που να δείχνουν με ακρίβεια την ευαισθησία της, ενδέχεται όμως να μπορεί να μας δώσει ένα μέτρο της αξονικής καταστροφής⁴³, έχοντας καλό συντελεστή συσχέτισης με την αναπηρία, όπως αυτή προσδιορίζεται με την κλίμακα EDSS⁴⁴.

B.4 Η μέτρηση της ατροφίας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η ύπαρξη ατροφίας εγκεφάλου σε ασθενείς με ΣΚΠ έχει παρατηρηθεί από ετών. Η διάχυτη αξονική βλάβη και η απομυελίνωση αποτελούν τα αίτια της ατροφίας, χωρίς να μπορεί με ακρίβεια να προσδιοριστεί ο βαθμός συμμετοχής της καθεμιάς από αυτές τις διαδικασίες, αλλά και το πόσο η ατροφία μπορεί να επηρεαστεί από το βαθμό γλοίωσης που επίσης παρατηρείται σε αυτούς του ασθενείς και που τείνει να αυξήσει τον όγκο του ΚΝΣ, περιορίζοντας τη μετρώμενη ατροφία. Διακυμάνσεις της ποσότητας νερού επίσης παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς (αγγειογενές οίδημα σε περιοχές όπου υπάρχει απομυελινωτική εστία σε οξεία φάση ή ελάττωση του όγκου του νερού μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή) και αλλάζουν τον όγκο του ΚΝΣ. Η ατροφία μπορεί να εκτιμηθεί τόσο στον εγκέφαλο, όσο και στο νωτιαίο μυελό.

Οι μετρήσεις της ατροφίας του νωτιαίου μυελού γίνονται στο επίπεδο A2 με ημιαυτοματοποιημένη μέθοδο, έτσι ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να αναπαραχθούν με αξιοπιστία. Σε μεγάλες σειρές ασθενών παρατηρήθηκε ιδιαίτερα καλή συσχέτιση μεταξύ της διαμέτρου του νωτιαίου μυελού στο A2 επίπεδο και της EDSS αλλά και της διάρκειας της νόσου⁴⁵. Η ατροφία του εγκεφάλου αρχικά προσδιοριζόταν έμμεσα, με υπολογισμό του όγκου του μεσολοβίου ή των πλαγίων κοιλιών. Αρκετά πρόσφατα στάθηκε δυνατό να υπολογισθεί ο ολικός όγκος του εγκεφάλου μέσω ειδικού λογισμικού. Έχει αποδειχθεί ότι η εγκεφαλική ατροφία εμφανίζεται από τα αρχικά στάδια της νόσου^{46,47}. Η εγκεφαλική ατροφία είναι πιο εμφανής σε ασθενείς με προϊούσα μορφή της νόσου, ενώ η ατροφία

έχει ικανοποιητική συσχέτιση με την EDSS, όπως και η εξέλιξη της ατροφίας έχει ικανοποιητική συσχέτιση με τη μεταβολή της EDSS. Η συσχέτιση είναι ακόμη μεγαλύτερη μεταξύ του βαθμού της ατροφίας και των γνωσιακών λειτουργιών των πασχόντων από ΣΚΠ.

Όπως επισημάνθηκε σε προηγούμενες ενότητες, η μία όψη του "κλινικο-ακτινολογικού παραδόξου" αφορά σε μειωμένη συσχέτιση φορτίου T2 βλαβών και κλινικής αναπηρίας. Στο πλαίσιο αυτό, κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν χαμηλό φορτίο βλαβών με συγκριτικά μεγάλη αναπηρία. Στους ασθενείς αυτούς, παρά την απουσία πολλών T2 βλαβών, ενδεχομένως υπάρχει διάχυτη εκφύλιση των αξόνων που οδηγεί στη βαριά κλινική εικόνα. Οι τεχνικές που περιγράφηκαν μας δίνουν τη δυνατότητα να ελέγξουμε και να ποσοτικοποιήσουμε την ύπαρξη αυτής της διάχυτης εκφύλισης του ΚΝΣ.

Οι τεχνικές αυτές όμως δεν μπορούν να δώσουν πλήρη εξήγηση για τους ασθενείς με μεγάλο φορτίο βλαβών στη μαγνητική τομογραφία αλλά ελάχιστη αναπηρία. Για τις περιπτώσεις αυτές το ερευνητικό ενδιαφέρον στρέφεται προς την κατεύθυνση της πλαστικότητας του εγκεφάλου.

B.5 Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (functional MRI). Είναι μια μέθοδος με την οποία μπορεί να απεικονισθεί η δραστηριότητα του εγκεφαλικού φλοιού, ως αντίδραση σε διάφορα ερεθίσματα ή κατά τη διάρκεια διαφόρων δραστηριοτήτων του εξεταζομένου. Η ενεργοποίηση μέρους του φλοιού οδηγεί σε αλλαγή τοπικά των επιπέδων της δεοξυαιμοσφαιρίνης και συνεπώς αλλαγή του καταγραφόμενου σήματος στην f-MRI. Μελέτες σε πάσχοντες από ΣΚΠ έχουν δείξει ότι ο εγκέφαλός τους υφίσταται πλαστικές μεταβολές μετά από βλάβες που επηρεάζουν συγκεκριμένες λειτουργίες του, μεταφέροντας αυτές σε άλλες, υγιείς περιοχές⁴⁸. Αναδιοργάνωση των περιοχών του φλοιού που δραστηριοποιούνται στη διάρκεια ανάκλησης μνημονικών καταγραφών έχει επίσης αποδειχθεί με τη χρήση f-MRI σε ασθενείς με ΣΚΠ⁴⁹.

Τα δεδομένα από τις μελέτες με τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ΣΚΠ ανοίγουν ένα νέο δρόμο στην κατανόηση του "κλινικο-ακτινολογικού παραδόξου". Η ύπαρξη βλαβών στη συμβατική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να μην αντιστοιχεί και σε ανάλογα γνωσιακά ελλείμματα και σωματική αναπηρία διότι με μηχανισμούς πλαστικότητας έχουν ανακτηθεί οι απολεσθείσες λειτουργίες ή τουλάχιστον ένα μέρος τους.

Γ. ΠΡΟΚΛΗΤΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ (EPs)

Τα προκλητά δυναμικά είναι ηλεκτρικά συμβάματα που δημιουργούνται στο ΚΝΣ από περιφερικό ερεθισμό αισθητηρίου οργάνου. Με την εφαρμογή τους μετρείται η ηλεκτρική δραστηριότητα σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ως απάντηση σε ερεθισμούς συγκεκριμένων ομάδων νευρών. Αυτές οι δοκιμασίες συχνά χρησιμοποιούνται υποβοηθητικά για τη διάγνωση της ΣΚΠ, καθώς μπορούν να αναδείξουν προβλήματα κατά μήκος νευρικών οδών, τα οποία είναι δυσδιάκριτα στη φυσική εξέταση που διενεργεί ο γιατρός. Τα προβλήματα των νευρικών οδών είναι το άμεσο αποτέλεσμα της απομυελίνωσης, η οποία προκαλεί επιβράδυνση, αλλοίωση ή διακοπή του νευρικού ερεθίσματος. Η διαδικασία και των τριών εξετάσεων μπορεί να διαρκέσει συνολικά δύο ώρες, είναι αβλαβείς και ανώδυνες. Αυτές είναι τα Οπτικά Προκλητά Δυναμικά (VERs), τα Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά (BAEP), και τα Σωματαιοαισθητικά Προκλητά Δυναμικά (SSEPs).

Σύμφωνα με τα ανώτερα ευρήματα, οι κατευθυντήριες οδηγίες από την Αμερικάνικη Ακαδημία Νευρολογίας προβλέπουν ότι τα ΟΠΔ είναι πιθανώς χρήσιμα για την ταυτοποίηση ασθενών με κλινικά βέβαιη ΣΚΠ, τα ΣΑΠΔ είναι ενδεχομένως χρήσιμα και υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα αυτή τη στιγμή για να προταθούν τα ΑΠΔ ως χρήσιμη εξέταση για τη διαγνωστική διαδικασία.

Δ.ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Πολλές φορές η διάγνωση της ΣΚΠ απαιτεί τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων με τις οποίες μπορεί να συγχέεται. Υπάρχουν ύποπτα άτυπα χαρακτηριστικά που θέτουν τον γιατρό σε μεγαλύτερη εγρήγορση:

- Ηλικία πάνω από 60 ή κάτω από 15 έτη κατά την έναρξη της νόσου.
- Οικογενειακό ιστορικό νευρολογικής νόσου
- Προοδευτικά εξελισσόμενη νόσος
- Κυρίαρχη ραχιαλγία που επιμένει
- Συμπτώματα και σημεία που μπορούν να αποδοθούν σε μία ανατομική θέση
- Σαφώς προσδιορισμένο νωτιαίο επίπεδο, αν απουσιάζουν συμπτώματα που να παραπέμπουν σε βλάβες άνωθεν του ινιακού τμήματος
- Φλεγμονώδεις ή λοιμώδεις νόσοι του ΚΝΣ μπορεί να προκαλέσουν πολυεστιακές βλάβες με ή χωρίς υποτροπιάζουσα-υφέσιμη πορεία, όπως ο συστηματικός ερυθρεματοειδής λύκος, το σύνδρομο Sjogren, η οζώδης πολυαρτηρίτις, η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet, η σύφιλη, τα νοσήματα από ρετροϊούς, Η εγκεφαλική αυτοσωματική επικρατητική αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (CADASIL) μπορεί επίσης να προκαλέσει αλλοιώσεις που να μιμούνται τη ΣΚΠ. Ακόμη, τα πολλαπλά εγκεφαλικά έμφρακτα, κυρίως εμβολικά από προσβεβλημένες καρδιακές βαλβίδες, οι χρόνιες μηνιγγίτιδες και οι κοκκιωματώδεις νόσοι (σαρκοείδωση) μπορεί μεταξύ άλλων να χρειαστούν τις κατάλληλες αιματολογικές εξετάσεις για να αποκλειστούν.

.Anti-JCV ANTΙΣΩΜΑΤΑ

Η ναταλιζουμάμπη (Tysabri), ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται στην επιφάνεια ενεργοποιημένων T και άλλων μονοπύρηνων λευκοκυττάρων, αναστέλλοντας τη μετανάστευσή τους στα σημεία της φλεγμονής μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, είναι ένα από τα φάρμακα που έχουν πάρει έγκριση και χρησιμοποιούνται κατά την τελευταία πενταετία στη θεραπεία της ΣΚΠ.

Πρόκειται για ένα αποτελεσματικό φάρμακο δεύτερης επιλογής το οποίο χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υψηλής ενεργότητας νόσο παρά τη θεραπεία με ιντερφερόνη (INFB) ή με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-υφέσιμη ΣΚΠ (RRMS). Χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 300 mg ανά 4 εβδομάδες. Εμφανίζει σπανίως μια σοβαρή, δυνητικά θανατηφόρα ανεπιθύμητη ενέργεια, την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), μια υποξεία νευροεκφυλιστική νόσο του ΚΝΣ γνωστή από τη δεκαετία του 1930, η οποία προκαλείται από προσβολή του εγκεφάλου από τον ιό JCV. Ο ιός μπορεί να προσβάλλει πολλά άτομα στην παιδική ή

ενήλικη ζωή ,παραμένοντας σε λανθάνουσα κατάσταση στους νεφρούς ή στον μυελό των οστών δια βίου.

Επανενεργοποίηση του ιού μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα ανασοκαταστολής με πολύπλοκους μηχανισμούς. Η ανάπτυξη PML φαίνεται να οφείλεται σε αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων μεταξύ ξενιστή και ιού (διάρκεια λήψης ναταλιζουμάμπης, προηγούμενη λήψη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας , παρουσία μεταλλάξεων του ιού, γενετικοί παράγοντες κ.λπ.), προκαλώντας μια λυτική προσβολή των ολιγοδενδροκυττάρων που παράγουν την μυελίνη.Επηρραάζει την υποφλοιώδη λευκή ουσία με οπτική , κινητική και γνωστική επιδείνωση , αισθητηριακά ελλείμματα , ίλιγγο και <<E>>κρίσεις .

Η ταυτοποίηση των ασθενών που βρίσκονται σε μικρότερο η μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης PML θα επιτρέψει την πιο κατάλληλη χρήση διαφόρων θεραπειών.Η ανίχνευση με μια νεότερη μέθοδο δύο σταδίων (παλαιότερα ELISA ενός σταδίου) στον ορό ή στα ούρα anti-JCV αντισωμάτων αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη πρόσφατης ή παλαιάς λοίμωξης από JCV .Πρόσφατα ανακοινώθηκε ανίχνευση αντισωμάτων σε ποσοστό 50-60 % (παλαιότερα είχαν αναφερθεί ποσοστά 33-91%) των ασθενών που λάμβαναν ναταλιζουμάμπη και στο 100% όσων ανέπτυξαν τελικά PML. Η ανάλυση αφορούσε σε ασθενείς που συμμετείχαν σε δύο μεγάλες μελέτες , τη STRATIFY-1(1096 ασθενείς) και την TYGRIS(1451 ασθενείς) ,αλλά και σε μια τρίτη STRATA(831 ασθενείς).

Και στις δύο μελέτες η επίπτωση των αντισωμάτων ήταν μικρότερη στις γυναίκες και αυξανόταν το ίδιο με την ηλικία και στα δύο φύλα . Στη STRATIFY-1 ανιχνεύθηκαν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ένα ποσοστό της τάξης του 2,7% .Μια εξήγηση θα μπορούσε να είναι το χαμηλό επίπεδο αντισωμάτων του εξετασθέντος δείγματος (κάτω από το όριο ανίχνευσης), οφειλόμενο σε πολύ πρόσφατη λοίμωξη ή ακόμη μια εγγενής ποικιλομορφία απαντητικότητας σε αντισώματα JCV ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα.

Η ανίχνευση DNA του JCV με PCR διενεργείται με ευαισθησία 72-100 % και ειδικότητα 92-100% στο ENY. Υπάρχουν παρόλα αυτά δεδομένα ου υποστηρίζουν ξεκάθαρα ότι η ανίχνευση του DNA του JCV δεν είναι προγνωστικός δείκτης PML ή ακόμη και αξιόπιστη μέτρηση για την παρουσία του ιού .Για παράδειγμα συχνά δεν ανιχνεύεται DNA του ιού στο αίμα ή στα ούρα παρόλη τη προφανή παρουσία του ιού στον εγκέφαλο. Τελική επιβεβαίωση γίνεται με βιοψία του εγκεφάλου.

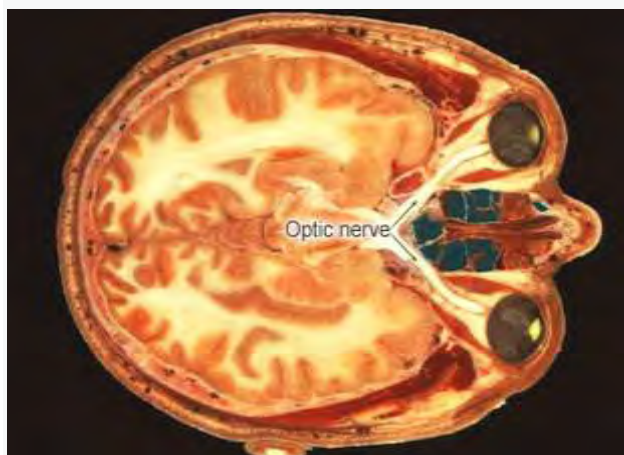
2.3 Κλινική εικόνα -Πρώιμα συμπτώματα

<https://youtu.be/OpUMT-SA75O>



Τα συμπτώματα μπορεί να διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό από άτομο σε άτομο και από περίοδο σε περίοδο της ασθένειας ανάλογα με την τοποθεσία των προσβεβλημένων νευρικών ινών. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

Προβλήματα Όρασης



Τα πιο κοινά πρώιμα συμπτώματα της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας είναι ένα πρόβλημα όρασης, που κλινικά αποκαλείται “οπτική νευρίτιδα”. Η φλεγμονή επηρεάζει το οπτικό νεύρο και διαταράσσει την κεντρική όραση. Αυτό μπορεί να προκαλέσει διπλωπία, θολή όραση ή απώλειά της. Τα προβλήματα αυτά συχνά είναι δυσδιάκριτα καθώς η έκπτωση της όρασης είναι αργή. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε θολή όραση στο ένα ή και στα δύο μάτια, διπλή όραση ή απώλεια της αντίθεσης και

των “ζωντανών” χρωμάτων. Είναι πιθανό να μην παρατηρήσετε τα προβλήματα όρασης αμέσως, καθώς η εκφύλιση της όρασης μπορεί να είναι αργή. Ο πόνος όταν κοιτάζετε προς τα πάνω ή προς τη μία πλευρά μπορεί, επίσης, να συνοδεύει την απώλεια της όρασης.

Κόπωση και αδυναμία



Η “ανεξήγητη” κόπωση και αδυναμία επηρεάζει περίπου το 80% των ανθρώπων που βρίσκονται στα πρώτα στάδια της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η χρόνια κόπωση συμβαίνει όταν τα νεύρα στη σπονδυλική στήλη αρχίζουν να καταστρέφονται. Συνήθως, η κόπωση εμφανίζεται ξαφνικά και διαρκεί για εβδομάδες πριν υπάρξει βελτίωση. Η αδυναμία είναι πιο εμφανής αρχικά στα πόδια.

Πόνος & Σπασμοί

Ο χρόνιος πόνος και οι ακούσιοι μυϊκοί σπασμοί είναι επίσης συνήθη συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Έρευνα από την National MS Society των ΗΠΑ, έδειξε ότι τα μισά από τα άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας είχαν, είτε “κλινικά σημαντικό πόνο”, είτε χρόνιο πόνο. Η μυϊκή δυσκαμψία ή οι σπασμοί είναι, επίσης, κοινά προβλήματα. Περιλαμβάνουν την δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, καθώς και τις ανεξέλεγκτες, επώδυνες σπασμωδικές κινήσεις των άκρων. Πιο συχνά επηρεάζονται τα πόδια, αλλά ο πόνος στην πλάτη εμφανίζεται πολλές φορές και στην πλάτη.

Μούδιασμα & Μυρμήγκιασμα/Γαργάλισμα



Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας επηρεάζει τα νεύρα στον εγκέφαλο και την σπονδυλική στήλη (κέντρο μηνυμάτων του σώματος). Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να στείλει αντιφατικά μηνύματα σε όλο το σώμα. Μερικές φορές, δεν υπάρχει καν αποστολή σημάτων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα: το μούδιασμα. Το μυρμήγκιασμα και το μούδιασμα είναι τα πιο κοινά προειδοποιητικά σημάδια της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Τα πιο συνηθισμένα σημεία που εμφανίζονται αυτά είναι το πρόσωπο, τα χέρια, τα πόδια και τα δάχτυλα.

Προβλήματα ισορροπίας & Ζάλη

Η ζάλη και τα προβλήματα με το συντονισμό και την ισορροπία μπορεί να μειώσουν την κινητικότητα κάποιων ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι άνθρωποι με σκλήρυνση κατά πλάκας συχνά αισθάνονται λιποθυμία, ζάλη, ή σαν να “γυρίζει” ο κόσμος γύρω τους (ίλιγγος). Αυτό το σύμπτωμα παρουσιάζεται συχνά όταν ένας ασθενής στέκεται όρθιος.

Δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης ,του εντέρου και σεξουαλική δυσλειτουργία

Μια δυσλειτουργική κύστη είναι ένα άλλο σύμπτωμα που εμφανίζεται σε έως και το 80% των ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την συχνουρία, την ισχυρή επιτακτική ανάγκη για ούρηση, ή την αδυναμία να συγκρατήσει ο ασθενής τα ούρα του. Λιγότερο συχνά, τα άτομα με Σκλήρυνση κατά Πλάκας παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα, διάρροια, ή απώλεια του ελέγχου του εντέρου. Η σεξουαλική διέγερση μπορεί επίσης να είναι ένα πρόβλημα για τα άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας, επειδή ξεκινάει από το κεντρικό νευρικό σύστημα, το οποίο και προσβάλλεται άμεσα από την ασθένεια.

Γνωστικά προβλήματα



Περίπου τα μισά από τα άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας θα αναπτύξουν κάποιου είδους προβλήματα με τη γνωστική τους λειτουργία. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Προβλήματα μνήμης
- Μικρότερη διάρκεια προσοχής/εστίασης
- Γλωσσικά προβλήματα
- Δυσκολία να παραμείνει οργανωμένος

Η κατάθλιψη και άλλα προβλήματα συναισθηματικής υγείας είναι επίσης πολύ συνηθισμένα.

Συναισθηματική υγεία

Η μείζονα κατάθλιψη είναι συχνή μεταξύ των ανθρώπων με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι τάσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας μπορεί επίσης να προκαλέσουν ευερεθιστότητα, εναλλαγές της διάθεσης, καθώς και μια κατάσταση κατά την οποία το άτομο έχει εξάρσεις με ανεξέλεγκτο κλάμα ή γέλιο

Άλλα συμπτώματα της ΣΚΠ είναι επίσης:

- Παισθητικά άλγη συνοδευόμενα από αίσθημα θερμού ή ψυχρού.
- Ίλιγγος.
- Ελάττωση της αίσθησης της αφής.
- Διαταραχή στους μηχανισμούς συνέργειας, μειωμένη ικανότητα συνδυασμένης δράσης δυο ή περισσότερων οργάνων.
- Διαταραχές ισορροπίας.
- Αδυναμία των μυών.
- Τρόμος τελικού σκοπού
- Σπαστικότητα, αύξηση των τενόντιων αντανάκλαστικών ή και των δυο.
- Αταξικό βάδισμα.
- Αμφοτερόπλευρη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία που συνοδεύεται από νυσταγμό.

- Σημείο του Lhermitte (αίσθημα ηλεκτροπληξίας που ακτινοβολεί προς τα άκρα κατά την κάμψη του αυχένα).
- Αιφνίδια αδυναμία ή αναπηρία.
- Δυσκοιλιότητα.
- Δυσφαγία/Δυσκαταποσία
- Δυσαρθρία ή σκοντάπτουσα ομιλία.
- Εξάλειψη των κοιλιακών αντανακλαστικών.
- Ελάττωση της αίσθησης των δονήσεων.
- Ελάττωση της αίσθησης της θέσης.

3.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Είναι γνωστό ότι δεν υπάρχει ακόμη οριστική θεραπεία της νόσου. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης της Σ.Κ.Π. εμπίπτουν σε δύο γενικές κατηγορίες

: α) Φαρμακευτική: Εξάρσεων, συμπτωμάτων και τροποποίηση της νόσου

β) Μη φαρμακευτική: Φυσική αποκατάσταση, ψυχοκοινωνική υποστήριξη, παρακολούθηση των ασθενών

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας διακρίνεται σε τέσσερις τομείς:

- Θεραπεία των οξέων υποτροπών (ώσεων)
- Υποστηρικτική θεραπεία (συμβουλευτική, φυσική αποκατάσταση, ψυχολογική στήριξη)
- Συμπτωματική θεραπεία (των διαφόρων συμπτωμάτων της νόσου, όπως της σπαστικότητας, του αισθήματος κόπωσης, των κυστικών διαταραχών κτλ.)
- Προληπτική θεραπεία

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ :ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Η ΣΚΠ είναι η πιο συχνή αιτία νευρολογικής αναπηρίας σε νέους ενήλικες και αντιπροσωπεύει την πρωτότυπη αυτοάνοση φλεγμονώδη πάθηση του ΚΝΣ 10.(Bosch X, Salz A, Ramos-Casals M 2011). Ωστόσο ακόμα δεν έχει κατανοηθεί πλήρως ο παθογενετικός μηχανισμός που ελέγχει τη πάθηση με αποτέλεσμα η έρευνα για θεραπευτικά σκευάσματα να συναντά σημαντικά εμπόδια .Βέβαια από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, που ο Charcot δίδασκε πως η πάθηση είναι εντελώς ανίατη ,έχουν αλλάξει πολύ τα πράγματα. Μέχρι τη δεκαετία του 1990 η ΣΚΠ ήταν μια προοδευτική πάθηση που αντιμετωπιζόταν κάπως μοιρολατρικά λόγω έλλειψης ικανοποιητικών θεραπευτικών απαντήσεων .Αρχικά στυλοβάτης της θεραπείας ήταν η κορτιζόνη για την αντιμετώπιση των οξέων επιτροπών και σπανιότερα τα ανοσοκατασταλτικά, σε μια προσπάθεια να περιορισθεί η πρόοδος της

νόσου. Παρότι αυτές οι θεραπείες μειώναν τη διάρκεια και τη βαρύτητα των υποτροπών, συνολικά η επίδρασή τους στην εξέλιξη της νόσου θεωρείται αμελητέα.

Η κατάσταση άλλαξε με την εισαγωγή των ιντερφερονών β (IFNβ) και του Glatiramer Acetate (GA) για τη ΣΚΠ με εξάρσεις και υφέσεις και αργότερα της Mitoxantrone που φαίνεται να επιδρά κάπως και στην προοδευτική μορφή. Τα φάρμακα αυτά είναι εν μέρει αποτελεσματικά. Η δραστηριότητα τους έχει αποδειχθεί με μελέτες φάσης III στη ΣΚΠ-ΕΥ και το κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (CIS) αλλά οι IFNβ και το GA δεν έχουν καμία επίδραση στην πρωτοπαθή ή τη δευτεροπαθή προοδευτική μορφή. Σε γενικές γραμμές και τα 4 φάρμακα έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα μειώνοντας κατά 30-35% τον δείκτη υποτροπής της νόσου, καθυστερώντας τη μετάβαση από το κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο στη βέβαιη ΣΚΠ και μειώνοντας σημαντικά τη δραστηριότητα της πάθησης στην MRI.

Παράλληλα έχουν πολλούς περιορισμούς γιατί χορηγούνται μόνο παρεντερικά και προκαλούν σημαντική δυσανεξία στους ασθενείς κυρίως λόγω τοπικών αντιδράσεων από την ένεση με αποτέλεσμα πτώχη συμμόρφωση. Επίσης φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά στα πρώιμα στάδια της νόσου, οπότε οι όψεις κυριαρχούν στην κλινική εικόνα. Για τις προοδευτικές μορφές της ΣΚΠ δεν υπάρχει έως τώρα κάποια αποτελεσματική θεραπεία. Οι υπό ανάπτυξη θεραπείες υιοθετούν την από στόματος θεραπεία με σκοπό την καλύτερη ανοχή και συμμόρφωση χωρίς φυσικά να απεμπολούν τον κύριο στόχο τους που είναι η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, η μείωση των δεικτών υποτροπής και η παρεμπόδιση της εξέλιξης της νόσου. Πρόσφατα εγκρίθηκε το πρώτο από στόματος χορηγούμενο σκεύασμα η φινγκολιμόδη που έχει δείξει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τη INFb-1a, σημαντική μείωση στην εξέλιξη της αναπηρίας και την εγκεφαλική ατροφία.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Αρχικά η ονομασία τους το τελευταίο μέρος δηλαδή του ονόματός τους αντιστοιχεί στο πόσο έχουν εξανθρωπισθεί. Η κατάληξη –momab σημαίνει ότι πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα που δεν έχει εξανθρωπισθεί ενώ το –mumab σημαίνει ότι όλο το μόριο είναι από ανθρώπινο υλικό. Οι καταλήξεις –ximab και –zumab σημαίνουν ότι ένα μέρος αποτελείται από στοιχεία που προέρχονται από πειραματόζωα, συγκεκριμένα από ποντίκι. Όσο πιο εξανθρωπισμένο είναι το αντίσωμα τόσο μειώνονται τα προβλήματα από αλλεργίες ή η μείωση της δράσης του με την επανάληψη της θεραπείας. Ένας άλλος τρόπος διάκρισης των μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι ανάλογα με το στόχο τους αν στοχεύουν δηλαδή σε ολόκληρες ομάδες από λεμφοκύτταρα, όπως η alemtuzumab, η πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα που αντιδρούν πάνω σε ορισμένους υποδοχείς στα κύτταρα ή τις συνάψεις του συστήματος ανοσίας, όπως η Daclizumab ή εμποδίζουν την διάβαση από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, φυσικά με πρωτότυπο τη Natalizumab (Tysabri).

Natalizumab (Tysabri)

Η ναταλιζουμάμπη (natalizumab) είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγκρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μυός μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. Μέσω της διακοπής ορισμένων μοριακών αλληλεπιδράσεων εμποδίζει τη μετανάστευση των μονοπύρηνων λευκοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου στο φλεγμαίνοντα παρεγχυματικό ιστό. Η ναταλιζουμάμπη ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, για πρόληψη των υποτροπών και καθυστέρηση στην εξέλιξη της αναπηρίας. (Bosch X, Salz A, Ramos-Casals M 2011).

Daclizumab (Zenapax)

Είναι ένα εξανθρωπισμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στην άλφα αλυσίδα του υψηλής συγγένειας υποδοχέα CD25 της ανθρώπινης ιντερλευκίνης 2 (IL-2), που πρόσφατα έχει χρησιμοποιηθεί για την αποφυγή απόρριψης των νευρικών μοσχευμάτων. Ο στόχος CD25, εκφράζεται ειδικά στα ενεργοποιημένα T και B λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα NK κύτταρα. Αποκλείοντας την αντίδραση μεταξύ IL-2 και CD25, η Daclizumab αναστέλλει εκλεκτικά την υπερενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού και την υπερβολική ανοσοαντίδραση, όπως προφανώς συμβαίνει στη ΣΚΠ. Εκτός αυτού έχει φανεί πως προκαλεί πολλαπλασιασμό των <<ρυθμιστικών>> υποομάδων των ανοσοκυττάρων, αλλά δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα η επίδραση αυτών των αλλαγών στην ανοσοπαθολογία της ΣΚΠ. Η Daclizumab δρα ανοσοτροποιοτικά στην πάθηση, υπόσχεται επάυξη της θεραπευτικής ισχύος της IFN β , αλλά είναι ακόμα ασαφές πώς θα ταιριάξει μελλοντικά στον θεραπευτικό αλγόριθμο της ΣΚΠ. (Bosch X, Salz A, Ramos-Casals M 2011).

Alemtuzumab (Campath)

Η Alemtuzumab είναι ένα εξανθρωπισμένο IgG1k μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει στον υποδοχέα CD52, μι γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στα φυσιολογικά μονοκύτταρα του περιφερειακού αίματος, στα B και T_H λεμφοκύτταρα. Έχει εγκριθεί ως θεραπεία στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία από B-λεμφοκύτταρα. Η χρήση της πιστεύεται ότι προκαλεί μαζική ανοσοκαταστολή, παρόμοια με αυτή που συμβαίνει πριν από τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η ιδέα για τη χρήση της στις αυτοάνοσες παθήσεις είναι πως μια <<επανεκκίνηση>> του ανοσοποιητικού συστήματος θα οδηγούσε σε ομαλοποίηση της ανοσολογικής αντίδρασης.

Rituximab- Ocrelizumab-Ofatumumab

Τα πρόσφατα μονοκλωνικά αντισώματα που υπόσχονται τη θεραπεία της ΣΚΠ είναι τα αντι-CD20 αντισώματα Rituximab, Ocrelizumab και Ofatumumab. Η Rituximab χρησιμοποιείται στη θεραπεία του non-Hodgkin λεμφώματος και της ρευματοειδούς αρθρίτιδος αλλά και εκτός ενδείξεων σε μερικές άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Δρα κατά των B-λεμφοκυττάρων μειώνοντας σημαντικά τον αριθμό τους και προκαλώντας ευρύτερες επιδράσεις στην ανοσοποιητική λειτουργία.

Η θεραπεία της ΣΚΠ με μονοκλωνικά αντισώματα φαίνεται πως υπόσχεται μια αλλαγή στη θεραπευτική στρατηγική προσφέροντας μεγαλύτερη κλινική ισχύ, με αξιόλογη επίδραση στην εξέλιξη της νόσου και πιθανόν αποτελεσματικότητα σε προοδευτικούς κλινικά φαινότυπους που προς το παρόν δεν είναι θεραπεύσιμοι. Παράλληλα όμως με αυτήν την υπόσχεση εμφανίζονται όμως για πρώτη φορά κάποιοι σημαντικοί κίνδυνοι ασφαλείας με πιο προφανή την ΠΛΛ. Σε αυτήν την αναβαθμισμένη για τη ΣΚΠ εποχή οι αποφάσεις είναι δυσκολότερες. Υπάρχει πια μια θεραπευτική φάρετρα με εναλλακτικές θεραπείες (κλασικά ανοσοτροποιοτικά φάρμακα, από του στόματος σκευάσματα, μονοκλωνικά αντισώματα) με διαφορετική αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανοχή αλλά η επιλογή πρέπει να γίνει με βάση τη σχέση όφελος-κινδύνου εξατομικευμένα για κάθε ασθενή. Αυτό σημαίνει πως πρέπει να προσδιοριστούν παράμετροι - οδηγοί για την αρχική επιλογή, την αλλαγή της θεραπείας ή την κλιμάκωση της θεραπείας.

Σε αυτό το πλαίσιο τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ως αρχική θεραπεία για την επαγωγή της ύφεσης ή, εφόσον τα ζητήματα ασφαλείας μπορούν να αντιμετωπιστούν, ως θεραπεία συντήρησης. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, η καλύτερη χρήση των φαρμάκων απαιτεί προσαρμογή <<προσαρμογή>> από τους νευρολόγους και τους ειδικούς ΣΚΠ, θα

πρέπει δηλαδή να υιοθετηθούν κάποιες από τις πρακτικές συμπεριφορές των ογκολόγων ή των ρευματολόγων. Εστίαση στη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με σύνθετα θεραπευτικά πρωτόκολλα και άνεση στη χρήση ισχυρών φαρμάκων και τη θεραπεία των παρενεργειών και των κινδύνων ασφαλείας που τα συνοδεύουν. Για τους ασθενείς με ΣΚΠ αυτό σημαίνει πως τα προσεχή χρόνια θα υπάρχει για πρώτη φορά ευρύτερη επιλογή από διαφοροποιημένες θεραπείες αλλά η εφαρμογή τους θα κρύβει περισσότερους κινδύνους και η φροωτίδα τους θα πρέπει να είναι πιο έντονη.

3.2 ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΚΠ

Όλες οι καθιερωμένες θεραπείες μέχρι σήμερα χορηγούνται είτε παρεντερικά είτε μέσω υποδορίων εγχύσεων. Επίσης η χορήγηση αυτών των θεραπειών συνοδεύονται αρχικά τουλάχιστον με ανεπιθύμητες εκδηλώσεις που σχετίζονται είτε με τοπικές αντιδράσεις είτε με γριπώδη συμπτώματα που ταλαιπωρούν ορισμένους ασθενείς, έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Για τη βελτίωση τόσο της ποιότητας ζωής όσο και του βαθμού συμμόρφωσης των ασθενών με τη θεραπεία παράλληλα μία ισχυρή θεραπευτική δράση, οι ερευνητικές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν στραφεί στον εντοπισμό, τη δομική και στο τέλος στην καθιέρωση φαρμακευτικών θεραπειών χορηγούμενων από το στόμα.

Όλες αυτές οι θεραπείες στις οποίες έχουν γίνει δοκιμές, έχουν ανοσοκατασταλτική δράση και στοχεύουν στην μείωση των ώσεων και τη βελτίωση της υπολειπόμενης αναπηρίας των ασθενών. Οι φαρμακευτικές ουσίες που έχουν δοκιμασθεί είναι οι εξής: φινγκολιμόδη (fingolimod), κλαντριμπίνη (cladribine), BG-12 λακινιμόδη (laquinimod) και τεριφλουνομίδη (teriflunomide).

ΦΙΝΓΚΟΛΙΜΟΔΗ (FINGOLIMOD) FTY20

Η φινγκολιμόδη, με την εμπορική ονομασία Gilenya, είναι συγγενές χημικό ομόλογο της σφιγγοσίνης, είναι από τα πρώτα φάρμακα που στην κατηγορία των φαρμακευτικών θεραπειών από το στόμα. Παράγεται από τη myriocin που είναι ένας μεταβολίτης του μύκητα *Isaria Singularii* που χρησιμοποιείται στη κίνα σε θεραπείες με βότανα. Η δράση της θεραπείας είναι ανοσοτροποποιητική και οφείλεται στη προς τα κάτω ρύθμιση του SIP1 υποδοχέα που είναι σφιγγολιπίδιο, μεταβολίτης της σφιγγομυελίνης, ένα σφιγγολιπιδικό μόριο στην κυτταρική μεμβράνη. Έτσι οδηγεί επιλεκτική συγκράτηση στους λεμφαδένες των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων. Αναστέλλει δηλαδή τη σχηματιζόμενη με τους SIP1 υποδοχείς εξόδου των λεμφοκυττάρων από τους λεμφαδένες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα σημαντική λεμφοπενία, ενώ όμως μειώνεται η διήθηση των παθογόνων λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ, δεν επηρεάζεται η ενεργοποίηση των δραστικών Τ-Λεμφοκυττάρων μνήμης και έτσι δεν επέρχεται γενικό ανοσοκατασταλτικό αποτέλεσμα.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, τα ευρήματα από τις μελέτες ετών σε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών έδειξαν μείωση κατά 54-60% των ώσεων και σημαντική μείωση της υπολειμματικής ικανότητας των ασθενών.

Σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου στις ερευνητικές μελέτες με την χρήση των δόσεων των 0,5 και 1,25 mg ενώ αυτές είχαν τον ίδιο βαθμό αποτελεσματικότητας, το προφίλ ασφαλείας τους ήταν διαφορετικό.

Έτσι για την μορφή των 0,5 mg που κυκλοφορεί, η ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να εμφανιστούν σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών είναι βραδυαρρυθμίες κατά την έναρξη της θεραπείας για αυτό χρειάζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας παρακολούθηση του ασθενούς για 6 ώρες κατά τη πρώτη μέρα χρήσης του φαρμάκου. Επίσης πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος λεμφοκυττάρων ή ανοσοτροποποιητικών θεραπειών , ή χρήση σε εγκύους και να γίνεται τακτική παρακολούθηση των τιμών των ηπατικών ενζύμων, ενώ στο τέταρτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται οφθαλμολογικός έλεγχος για τυχόν οίδημα της ωχράς κηλίδας.

Η φινγκολιμόδη είναι προς το παρόν το μόνο από το στόμα φάρμακο που έχει κυκλοφορήσει στην ελληνική αγορά. Υπολογίζεται ότι πάνω απ 30.000 ασθενείς έχουν λάβει τη Φινγκολιμόδη.

BG-12

Η ουσία BG-12 (dimethylfumarate) προέρχεται από οξικούς φουμαρικούς εστέρες οι οποίοι, όπως είναι γνωστό ενεργοποιούν αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς και παρεμβαίνουν στη φλεγμονώδη διαδικασία. Έχει διερευνηθεί αρχικά στις πρωτοπαθείς νευροεκφυλιστικές νόσους , ενώ η από του στόματος μορφή έχει δοκιμασθεί τελευταία για τη θεραπεία ΣΚΠ . Η ουσία αυτή παρεμβαίνει προκαλώντας μείωση του οξειδωτικού στρες, όπως επίσης και τη μείωση των φλεγμονωδών διαδικασιών .Η ουσία BG-12 δοκιμάστηκε σε μικρό ποσοστό ασθενών, είχε μια μείωση όσο αφορά την εμφάνιση νέων βλαβών , λόγω όμως του μικρού αριθμού ασθενών δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί το κλινικό αποτέλεσμα .Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται οι γαστρεντερικές διαταραχές , αγγειοδιαστολή , κεφαλαλγία και υποτροπές της νόσου. Οι μελέτες είναι φάσης II και όχι φάσης III όπως είναι στις παραπάνω φαρμακευτικές ουσίες (δεν έχουν ολοκληρωθεί οι κλινικές μελέτες).

ΛΑΚΙΝΙΜΟΔΗ (Lacquinimod)

Η Λακινιμόδη προέρχεται από τη λινόμιδη , η οποία είναι ανοσοτροποποιητική ουσία, αναστέλλει την διήθηση των CD4+ λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ και προκαλεί μείωση των ευρυμάτων από τη Μαγνητική Τομογραφία και των εστιών που προσλαμβάνουν σκιαγραφική ουσία. Δοκιμάστηκε σε δόσεις 0,3 και 0,6 mg . Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η μέτρια ως σοβαρή διαταραχή των ηπατικών ενζύμων .Η λακινιμόδη θα μπορούσε να αποτελέσει μία εναλλακτική θεραπεία εφόσον με την συμπλήρωση των ερευνητικών μελετών δεν προκύψουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΤΕΡΙΦΛΟΥΝΟΜΙΑΔΗ(teriflunomide)

Η τεριφλουνομίδη είναι επίσης ανοσοτροποποιητική ουσία , η οποία παρεμβαίνει στον πολλαπλασιασμό των T και B λεμφοκυττάρων. Η χρησιμοποίηση της στη δοσολογία 7 και 14 mg προκαλεί μείωση των ενεργών ευρημάτων στην μαγνητική τομογραφία και μείωση των υποτροπών της νόσου. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η σοβαρή ηπατική βλάβη και ηπατοτοξικότητα, ουδετεροπενία, ραβδομύλυση και η νευραλγία του τριδύμου. Για την ασφαλή χορήγηση της χρειάζεται ακόμη το περισσότερη εμπειρία και ερευνητικές μελέτες.

Η καλή διατροφή και η κατάλληλη ξεκούραση του οργανισμού βοηθούν σημαντικά .Η σωματική εξάσκηση βοηθά στις ήπιες μέχρι μέτριας σοβαρότητας μορφές της ασθένειας. Οι θεραπείες αποκατάστασης των ασθενών, η φυσιοθεραπεία και η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών έχουν και αυτές μεγάλη σημασία και δεν πρέπει να παραμελούνται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Δρ. Αργύρης Β Καραπέτσας :Νευροψυχολογία του αναπτυσσόμενου ανθρώπου : ‘Πώς θα κατανοήσουμε τη συμπεριφορά παιδιού-εφήβου-ενήλικα;’, Βόλος 2015
2. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50(1):121-127.
3. <http://www.iatropedia.gr/ygeia/sklirinsi-kata-plakas-afta-ine-ta-proima-simptomata/40087/>
4. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120:2059-2069.
5. Multiple Sclerosis.The History of a Disease. T. Jock Murray 2005
6. Multiple Sclerosis Etiology Diagnosis, and New Treatment Strategies, Michael J. Olek,2005
7. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 1999; 5:283-286.
8. Caramanos Z, Santos C and Arnold DL. Magnetic resonance imaging and spectroscopy: insights into the pathology and pathophysiology of multiple sclerosis. In WI McDonald and JH Noseworthy (eds), *Multiple Sclerosis*. Butterworth-Heinemann 2003.
9. Arnold DL and Matthews PM. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58(Suppl 4):S23-S31.
10. Van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al. Histopathological correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50:1282-1288.
11. Bosch X, Salz A, Ramos-Casals M and the BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders *Nat Rev Neurol* 2011;7:165-172
12. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52:47-53.
13. Thomson AJ, Kermode AG, MacManus DG, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *BMJ* 1990; 300:1272.
14. Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29:53-62.

15. Kidd D, Thorpe JW, Kendall BE, et al. MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:15-19.
16. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, et al. The utility of MRI in suspected MS. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61:602-611.
17. Parris M. Kidd, PhD. Multiple Sclerosis, an Autoimmune Inflammatory Disease: Prospects for its Integrative Management. *Med Rev* 2001;6(6):540-566.
18. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
19. American Neurological Association, Diagnostic Criteria for MS:2010 revisions to the McDonald Criteria.
20. Robert J Fox, MD, Patrick J. Sweeney, MD. Multiple Sclerosis. *Cleve Clin J Med*.2004;Chapter outline