



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

**ΕΛΕΝΗ ΜΗΤΩΝΑ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

**ΕΛΕΝΗ ΜΗΤΩΝΑ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Επιβλέπων : Ιωάννης Ασπρούδης ,Καθηγητής Οφθαλμολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.**

**Μέλη: 1)Χρήστος Καλογερόπουλος ,Καθηγητής Οφθαλμολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.**

**2)Μαρία Στεφανιώτου, Ομότιμη Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.**

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μητώνα Ελένης: 21-03-2012

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: **Γ.Σ. αριθμ. 733α/03-04-2012**

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Ασπρούδης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Μέλη:

Ασπιώτης Μιλτιάδης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Καλογερόπουλος Χρηστός, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 18-05-2012

«Οφθαλμολογικές παθήσεις στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας»

Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: **Γ.Σ. αριθμ. 867^α/25-9-2018**

Επιβλέπων:

Ασπρούδης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Μέλη:

Στεφανιώτου Μαρία, Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας

Καλογερόπουλος Χρήστος, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1019^α/12-07-2022

1. Ασπρούδης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Καλογερόπουλος Χρήστος, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Στεφανιώτου Μαρία, Ομότιμη Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κίτσος Γεώργιος, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Πελίδου Συγκλητή-Ερριέτα, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Μαρκούλα Σοφία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ένκοψη Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «**ΑΡΙΣΤΑ**» στις **27-07-2022**

Ιωάννινα 25-10-2022

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στον Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Ιωάννη Ασπρούδη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω αυτή τη διατριβή.

Θερμές ευχαριστίες στον Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Χρήστο Καλογερόπουλο, στην Ομότιμη Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας κ. Μαρία Στεφανιάτου για τη συμμετοχή τους στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή.

Επίσης, θερμές ευχαριστίες οφείλω στην Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας κ. Συγκλητή – Ερριέττα Πελίδου για τη συνεργασία τη πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση της .

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ευαγγελία Ντζάνη Καθηγήτρια Επιδημιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τη βοήθεια και καθοδήγηση της.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	9
Περιεχόμενα.....	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
Εισαγωγή	15
Κεφάλαιο 1. Πολλαπλή σκλήρυνση(ΠΣ): Μια αυτοάνοση και νευροεκφυλιστική νόσος.....	17
1.1 Επιδημιολογία.....	17
1.2 Αιτιολογία.....	18
1.3 Κύριοι μηχανισμοί νευροεκφύλισης στη ΣκΠ:.....	20
1.4 Μορφές νόσου	20
1.5 Πορεία.....	22
1.6 Κλινικές εκδηλώσεις της ΠΣ	22
1.7 Διάγνωση της ΠΣ.....	23
1.8 Θεραπεία της ΠΣ	25
1.8.1 Θεραπεία οξείας φάσης (υποτροπής).....	26
1.8.2 Συμπτωματική θεραπεία	26
1.8.3 Προφυλακτική θεραπεία- Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα	26
Κεφάλαιο 2.Οπτικό Νεύρο	29
2.1 Ανατομία οπτικού νεύρου.....	29
2.2 Φυσιολογία οπτικού νεύρου.	31
2.3 Αιμάτωση οπτικού νεύρου.....	31
Κεφάλαιο 3. Οπτική Νευρίτιδα	33
3.1 Συμπτώματα και σημεία	34
3.2 Διαγνωστική προσέγγιση.....	37
Κεφάλαιο 4. Οφθαλμικές εκδηλώσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας	39
4.1 Συσχέτιση οπτικής νευρίτιδας με σκλήρυνση κατά πλάκας.....	40
4.2 Διαπυρηνική οφθαλμολογία	41

4.3 Συμπτωματολογία	42
Κεφάλαιο 5.Οπτική μαγνητική τομογραφία (OCT)	47
5.1 Βασικές αρχές οπτικής μαγνητικής τομογραφίας (OCT)	48
5.2 OCT.....	49
5.3 OCT και οπτική νευρίτιδα	50
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	53
Κεφάλαιο 6. Σκοπός της μελέτης	55
Κεφάλαιο 7. Μέθοδος.....	56
7.1 Στρατηγική ποσοτικής έρευνας	56
7.2 Στρατηγική αναζήτησης και κριτήρια επιλογής άρθρων μετανάλυσης.....	56
Κεφάλαιο 8. Αποτελέσματα Ποσοτικής έρευνας	57
8.1 Περιγραφική ανάλυση	57
8.2 Επαγωγική ανάλυση	67
Κεφάλαιο 9. Αποτελέσματα μετανάλυσης	75
Κεφάλαιο 10. Συζήτηση	81
Συμπέρασμα.....	87
Περίληψη	89
Abstract.....	91
Βιβλιογραφία	92

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια αυτοάνοση νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή και νευροεκφυλισμό. Ο νευραξονικός εκφυλισμός, αν και πιο βαθύς στα τελευταία στάδια της νόσου, μπορεί να είναι παρών ακόμη και στα αρχικά στάδια της πορείας της νόσου. Επιπλέον, η Οπτική Νευρίτιδα (ΟΝ) είναι ένα πρώιμο χαρακτηριστικό της πολλαπλής σκλήρυνσης και σχεδόν το 70-80% των ασθενών αναπτύσσουν οπτική νευρίτιδα κατά τη διάρκεια της νόσου τους. Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) είναι μια σχετικά νέα τεχνική απεικόνισης στην οφθαλμολογία που χρησιμεύει ως ένα πολλά υποσχόμενο και ευαίσθητο εργαλείο για τη μέτρηση του πάχους του στρώματος νευρικών ινών αμφιβληστροειδούς (RNFL) [1]. Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η OCT μπορεί να ανιχνεύσει ελάττωση πάχους του RNFL, ανεξάρτητα από τη κλινική πορεία της νόσου, πιθανώς λόγω βλάβης αξόνων στους αμφιβληστροειδείς των ασθενών, υποδηλώνοντας ότι αυτός θα μπορούσε να είναι ένας αποτελεσματικός βιοδείκτης.

Επιπλέον, η OCT είναι μια μη επεμβατική τεχνική που παρέχει έναν αξιόπιστο τρόπο για μια *in vivo* οπτική βιοψία προσβάσιμων ιστών όπως ο αμφιβληστροειδής [2, 3]. Το OCT έχει εξελιχθεί σε μια ενδιαφέρουσα και εξαιρετικά ακριβή μέθοδο για την απεικόνιση νευροεκφυλισμού και της αξονικής απώλειας σε πολλαπλή σκλήρυνση τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια. Το RNFL αποτελείται κυρίως από άξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, οι οποίοι είναι μη μυελινωμένοι και επομένως μετρά την απώλεια νευραξόνων [4]. Ένας αριθμός μελετών ανέφερε επίσης λεπτόνωση του RNFL σε κλινικά μη προσβεβλημένα μάτια με πολλαπλή σκλήρυνση σε σύγκριση με υγιή. Ο βαθμός μείωσης του πάχους του RNFL μετά την οπτική νευρίτιδα σχετίζεται με το αποτέλεσμα των ποσοτικών αναλύσεων της οπτικής δυσλειτουργίας [5-8] καθώς και με τους δείκτες αναπηρίας στη πολλαπλή σκλήρυνση όπως προτείνονται σε άλλες μελέτες [1, 9]. Πρόσθετες μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση εμφανίζουν λεπτόνωση RNFL και χωρίς ιστορικό ΟΝ [10-13].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η σύνδεση της πολλαπλής σκλήρυνσης με την ύπαρξη οφθαλμολογικών ευρημάτων, μέσα από πρωτογενή ποσοτική έρευνα, αλλά και μέσα από τη διενέργεια μετανάλυσης πρότερων ερευνών. Η συλλογή των δεδομένων έγινε από ασθενείς που παρακολουθούνταν στο εξωτερικό ιατρείο της Νευρολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων

Κεφάλαιο 1. Πολλαπλή σκλήρυνση: Μια αυτοάνοση νευροεκφυλιστική νόσος

1.1 Επιδημιολογία

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), αυτο-άνοσης αρχής, που χαρακτηρίζεται από την πολλαπλότητα των συμπτωμάτων της, τη διακύμανση της σοβαρότητας και της διάρκειας τους και την απρόβλεπτη πορεία και εξέλιξη της, η οποία είναι πλήρως εξατομικευμένη [14].

Προσβάλλει συνήθως άτομα μεταξύ 15-60 χρονών (κύρια 20-40) δηλαδή στο πλέον παραγωγικό στάδιο της ζωής τους, οδηγώντας τα σε ένα ευρύ φάσμα λειτουργικών διαταραχών και αναπηρίας. Αυτό συνεπάγεται μεγάλο κόστος στον σωματικό, ψυχολογικό, οικογενειακό, επαγγελματικό και κοινωνικό τομέα της ζωής των πασχόντων, καθώς πρόκειται για μια πολυφασική, πολυσυμπτωματική και πολυσυστηματική νόσο του ΚΝΣ με ποικίλες συνέπειες στη ζωή των νοσούντων. Η επιδημιολογία της έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα εδώ και αρκετές δεκαετίες, παρόλο που υπάρχουν πολλές δυσκολίες στην πραγματοποίηση τέτοιου είδους μελετών.

Από τις μελέτες που έχουν γίνει, φαίνεται ότι ισχύει μια ιδιάζουσα γεωγραφική κατανομή της πάθησης στον κόσμο. Γενικά μπορούμε να πούμε ότι η επίπτωση της αυξάνεται με την αύξηση του γεωγραφικού πλάτους τόσο στο βόρειο όσο και στο νότιο ημισφαίριο [15].

Σύμφωνα με τον Kurtzke, η πολλαπλή σκλήρυνση κατανέμεται σε τρεις ζώνες συχνοτήτων. Η περιοχή υψηλού κινδύνου είναι αυτή που ο επιπολασμός της νόσου είναι μεγαλύτερος από 30/100000 κατοίκους, η ζώνη μέσου κινδύνου εκεί που ο επιπολασμός είναι 5-29/100000 κατοίκους και η ζώνη χαμηλής επικινδυνότητας είναι αυτή που έχει επιπολασμό <5/100000 κατοίκους. Είναι νόσος των νεαρών ενηλίκων με μέση ηλικία εμφάνισης τα 29- 32 έτη, ενώ η πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή εκδηλώνεται αργότερα, στα 35- 39 έτη. Στις γυναίκες η ηλικία εμφάνισης είναι περίπου 5 έτη νωρίτερα απ' ό, τι στους άνδρες. Ωστόσο, η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί από την παιδική ηλικία μέχρι και την έβδομη δεκαετία της ζωής, αν και κάτι τέτοιο είναι σπάνιο [16]. Όπως σε όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι γυναίκες είναι πιο ευάλωτες από τους άνδρες. Σε μια ανασκόπηση 30 μελετών επίπτωσης και επιπολασμού η συνολική αναλογία γυναικών ανδρών ήταν 1.77:1 [17], αν και σε μεταγενέστερες επιδημιολογικές μελέτες η αναλογία αυτή έχει αυξηθεί σημαντικά, φθάνοντας το 3:1 σε σχέση με τους λευκούς

άνδρες [18]. Παραδοσιακά η επίπτωση της θεωρούταν ότι αυξανόταν όσο μεγάλωνε η απόσταση από τον Ισημερινό, ότι υπάρχει δηλαδή μια βαθμίδωση εξαρτώμενη από το γεωγραφικό πλάτος [15]. Η εικόνα, ωστόσο, είναι πιο πολύπλοκη, αφού σύμφωνα με μελέτες επιπολασμού- επίπτωσης κάτι τέτοιο δεν ισχύει σε όλες τις περιοχές του κόσμου, όπου φαίνεται ότι πιο σημαντικός παράγοντας είναι η τοποθεσία παρά το γεωγραφικό πλάτος [18]. Εξάλλου, πρόσφατες ανασκοπήσεις δείχνουν ότι η σχέση αυτή με το γεωγραφικό πλάτος τείνει να εξαλειφθεί στην Ευρώπη και στη Βόρειο Αμερική μετά το 1980, κυρίως λόγω αύξησης της επίπτωσης στις περιοχές με χαμηλή συχνότητα πολλαπλής σκλήρυνσης [19, 20]. Στον Ελληνικό χώρο, οι επιδημιολογικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε διάφορες περιοχές δείχνουν αύξηση του επιπολασμού από 10.1/100, 000 το 1984 [21], σε 29.5/100, 000 το 1990 στη Βόρειο Ελλάδα [22], σε 39.5/100, 000 στον Έβρο το 1999 [23] και σε 119.61/100, 000 στην περιοχή της Δυτικής Ελλάδας το 2006 [24]. Η φυλή φαίνεται επίσης να παίζει καθοριστικό ρόλο στον κίνδυνο για πολλαπλή σκλήρυνση, με τους λευκούς, ιδίως της Βόρειας Ευρώπης, να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά. Οι Ασιάτες, οι Αφρικανοί και οι Αμερικανοί ινδιάνοι έχουν τα χαμηλότερα ποσοστά ^[18].

Ως προς το φύλο φαίνεται ότι υπερέχουν οι γυναίκες με αναλογία σε δεδομένο πληθυσμό 2:1 για την μορφή της νόσου με εξάρσεις και υφέσεις [25]. Στην πρωτοπαθώς προιούσα η αναλογία είναι 1:1.

Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν την αυξητική τάση της νόσου στο γυναικείο πληθυσμό, όπως άλλωστε συμβαίνει και στα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα.

Όπως συμπεραίνεται η επίπτωση της νόσου εξαρτάται ενδεχομένως τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες που αλληλεπιδρούν. Υπάρχουν μελέτες που στηρίζουν τη σημασία του περιβάλλοντος και άλλες που θεωρούν ότι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να είναι υπεύθυνοι για τη νόσο [26].

1.2 Αιτιολογία

Το αίτιο που προκαλεί τη πολλαπλή σκλήρυνση είναι άγνωστο, αλλά από παθογενετική άποψη πρόκειται για φλεγμονώδη απομυελίνωση και βλάβη του νευράξονα μέσω μηχανισμού αυτοανοσίας. Στη πολλαπλή σκλήρυνση ή ιστολογική εξέταση του εγκεφαλικού ιστού δείχνει περιαγγειακή διήθηση από λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα, έκφραση της τάξης II μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) από κύτταρα των βλαβών, έκκριση χημειοκινών,

λεμφοκινών και μονοκινών από ενεργοποιημένα κύτταρα και απουσία σημείων φλεγμονής [14]. Επιπλέον, παρατηρούνται ανοσολογικές διαταραχές του αίματος και του ENY, σε σχέση με ορισμένους αλλότυπους του MHC τάξης II και ανταπόκριση της πολλαπλής σκλήρυνσης στην ανοσοτροποποίηση. Οι ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιάσουν βελτίωση με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και επιδείνωση με την ιντερφερόνη γ.

Εκτός από αυτά υπάρχουν ομοιότητες της πολλαπλής σκλήρυνσης με την πειραματική αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα, η οποία αποτελεί ζωικό πρότυπο που προκαλείται με ενοφθαλμισμό πρωτεϊνών της μυελίνης σε ευαίσθητα ζώα. Υπάρχει επίσης σαφής συμμετοχή περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Σε ορισμένους βόρειους πληθυσμούς η συχνότητα της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι πολύ υψηλή χωρίς να έχει βρεθεί κάποιο λοιμώδες αίτιο, παρά ταύτα όμως θεωρείται ότι ένας ή περισσότεροι από τους ιούς που υπάρχουν παντού, είναι δυνατόν σε ευαίσθητα άτομα να οδηγεί σε αυτοάνοση εξεργασία. Η γενετική επίδραση έχει τεκμηριωθεί με τη μεγαλύτερη συχνότητα σε μονοζυγωτικούς διδύμους σχετικά με την παρατηρούμενη σε διζυγωτικούς, με την εμφάνιση ομάδων περιπτώσεων πολλαπλής σκλήρυνσης σε οικογένειες, με τη φυλετική διακύμανση του κινδύνου και με τις σχέσεις της νόσου με αλλότυπους του MHC τάξης II.

Η οξεία βλάβη στην πολλαπλή σκλήρυνση, συνοδεύεται από προϊόντα της άνοσης αντίδρασης, όπως ανοσοσφαιρίνες, ιντερλευκίνες, ιντερφερόνες και παραγόντων νέκρωσης των νεοπλασμάτων. Σήμερα αναφέρεται ότι στη πολλαπλή σκλήρυνση προκαλούνται βλάβες των νευραξόνων του ΚΝΣ, οι οποίες είναι δυνατόν να ευθύνονται για την ατροφία και τη μόνιμη βλάβη του εγκεφάλου που παρατηρείται με την εξέλιξη της νόσου [27, 28, 29]. Οι εξωγενείς παράγοντες δεν προκαλούν τη νόσο, αλλά συμβάλλουν στη πρόκληση υποτροπών. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται οι λοιμώξεις, οι συναισθηματικές καταπονήσεις, οι τραυματισμοί, οι εμβολιασμοί, η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, η κύηση. Αυξημένος αριθμός υποτροπών συμβαίνει σε ασθενείς με πρόσφατες ιογενείς λοιμώξεις και σε λεχωίδες, ενώ επίταση κάποιων συμπτωμάτων μπορεί να παρατηρηθεί με την απλή και μόνο αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος. Η πολλαπλή σκλήρυνση δεν πρέπει όμως να καταστεί αιτία αποφυγής τεκνοποίησης σε άτεκνες ιδίως γυναίκες, καθόσον η νόσος δεν επηρεάζει τις συνθήκες της κύησης ή του τοκετού, αλλά ούτε η κύηση επηρεάζει τη νόσο. Υπάρχει όμως το ενδεχόμενο κατά τη διάρκεια της λοχείας, να εμφανισθεί υποτροπή της νόσου και γι' αυτό θα πρέπει να ενημερώνεται κάθε γυναίκα ασθενής. Ως προς τους εμβολιασμούς καλό θα είναι να αποφεύγονται ή να πραγματοποιούνται οι απολύτως απαραίτητοι [27, 28, 46].

1.3 Κύριοι μηχανισμοί νευροεκφύλισης στη Πολλαπλή Σκλήρυνση:

Φλεγμονή και απομυελίνωση

Στην πολλαπλή σκλήρυνση, πιθανολογείται ότι η υποτροπή και ύφεση οφείλονται στις συντονισμένες δράσεις των κυττάρων της ενδογενούς και της επίκτητης ανοσίας. Αυτά τα βήματα θεωρείται ότι παίζουν ρόλο στην αυτοάνοση απάντηση της [3]

Πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες

- Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη πολλαπλής σκλήρυνσης [31-34].
- Ενεργοποίηση T κυττάρων, τα δενδριτικά κύτταρα παρουσιάζουν αντιγόνα και ανταλλάσσουν μια σειρά σημάτων με αυτοαντιδραστικά T κύτταρα, καταλήγοντας στην ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων [35, 36].
- Αλληλεπίδραση T και B λεμφοκυττάρων. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ T και B λεμφοκυττάρων ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων και τον σχηματισμό κυττάρων μνήμης [36]
- Διήθηση στο ΚΝΣ: Τα λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και πιθανώς του χοριοειδούς πλέγματος και εισέρχονται στο ΚΝΣ [37-39].
- Η διακοπή μιας κλινικής υποτροπής επιτυγχάνεται με την αποκατάσταση της φλεγμονής ανοίγοντας τον δρόμο για την επιδιόρθωση του ιστού [40-42].
- η διαδικασία της επιδιόρθωσης και επαναμύελωσης αρχίζει εξ αρχής με την κινητοποίηση των ολιγοδενδροκυττάρων και την δημιουργία νέας μυελίνης

1.4 Μορφές νόσου

Για να προσδιορισθεί καλύτερα η πολύμορφη εξέλιξη και πορεία της πολλαπλής σκλήρυνσης έχουν διακριθεί τέσσερις κύριες μορφές της νόσου [43].

1. Διαλείπουσα: Χαρακτηρίζεται από σαφώς καθοριζόμενες υποτροπές με πλήρη ή μερική αποκατάσταση, οπότε και παραμένουν ορισμένα ελλείμματα. Οι περίοδοι μεταξύ των υποτροπών χαρακτηρίζονται από την κλινική σταθερότητα της νόσου.

2. Πρωτοπαθής προιούσα : Προοδευτικώς επιδεινούμενη συμπτωματολογία ευθύς εξ' αρχής, η οποία μπορεί να διακόπτεται από μικρές περιόδους σταθερότητας, βελτίωσης ή επιδείνωσης. Η μορφή αυτή εμφανίζεται συνήθως με όψιμη έναρξη των συμπτωμάτων, σε όσους δηλαδή η νόσος αρχίζει μετά το 40° – 45° έτος της ηλικίας.
3. Δευτεροπαθής προιούσα. Η αρχική πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις αλλά μετά από έτη διαπιστώνεται προοδευτική εξέλιξη, μπορεί να εμφανισθούν υποτροπές, περίοδοι σταθερότητας ή και ήπιες υφέσεις των συμπτωμάτων.
4. Προοδευτική υποτροπιάζουσα : Προοδευτική εξέλιξη των συμπτωμάτων της νόσου, ευθύς εξ' αρχής, αλλά και με σαφείς, οξείες υποτροπές οι οποίες υποχωρούν πλήρως ή μερικώς. Η πορεία της νόσου μεταξύ των υποτροπών χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση [44].

Θα πρέπει να αναφερθούν ακόμη δύο άλλες μορφές της πολλαπλής σκλήρυνσης που έχουν ως βάση τη πορεία της νόσου.

1. Καλοήθης μορφή, κατά την οποία ο ασθενής παραμένει με ακέραη λειτουργία όλων των νευρολογικών συστημάτων και πλήρη συμμετοχή στην εργασία και τη ζωή για 15-20 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου. Εκτιμάται ότι περίπου 1 στα 4 άτομα εμφανίζει αυτή τη καλοήθη πορεία στο χρόνο. Ωστόσο το ποσοστό αυτό ποικίλει σημαντικά στις διάφορες μελέτες ,ενώ υπάρχουν διαφωνίες ως προς την ερμηνεία τους στην επιστημονική κοινότητα. Δεν υπάρχουν δείκτες που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν αξιόπιστα ως προγνωστικοί της καλοήθους πολλαπλής σκλήρυνσης .Ως εκ τούτου η διάγνωση αυτή μπορεί να τεθεί με βεβαιότητα μόνο αναδρομικά .

2. Κακοήθης μορφή (νόσος του Marburg), κατά την οποία παρατηρείται ταχύτατη προιούσα εξέλιξη, που οδηγεί σε βαρύτατη αναπηρία, από βλάβη πολλών νευρολογικών συστημάτων, ή και στο θάνατο, σε βραχύτατο χρονικό διάστημα εβδομάδων, ολίγων μηνών από την έναρξη της νόσου [44, 45]. Οι επιθετικές μορφές είναι ασυνήθεις και χρήζουν επιθετικής θεραπείας προκειμένου να προληφθεί η συσσώρευση νευρολογικών ελλειμμάτων.

1.5 Πορεία

Παρότι υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στη πορεία της πολλαπλής σκλήρυνσης και η πρόγνωση της εξέλιξης, στα αρχικά στάδια, είναι ανέφικτη, έχουν εν τούτοις καθιερωθεί ορισμένα εμπειρικά κριτήρια για μια αδρή αρχική εκτίμηση. Έτσι:

1. Η πολλαπλή σκλήρυνση ακολουθεί πιο καλόηθη πορεία στις γυναίκες, απ' ότι στους άνδρες.
2. Η έναρξη της νόσου πριν το 29^ο έτος της ηλικίας, θεωρείται ευνοϊκός παράγων για την εξέλιξη.
3. Η διαλείπουσα μορφή της νόσου συνδυάζεται με καλύτερη πρόγνωση, απ' ότι η χρόνια προοδευτική.
4. Η έναρξη της νόσου με αισθητικές διαταραχές ή οπτική νευρίτιδα έχει καλύτερη πρόγνωση ενώ αντιθέτως, η πρόγνωση θεωρείται δυσμενής, όταν υπάρχουν ευθύς εξαρχής πυραμιδικού τύπου συμπτώματα, παρεγκεφαλιδικές διαταραχές ή συμπτώματα από το εγκεφαλικό στέλεχος.

Ο ασφαλέστερος πάντως προγνωστικός δείκτης είναι η 'συμπεριφορά' της νόσου κατά τα πρώτα 5 χρόνια της νόσησης ενός συγκεκριμένου ασθενή [46, 47].

1.6 Κλινικές εκδηλώσεις της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Η πολλαπλή σκλήρυνση έχει μια ποικιλία νευρολογικών εκδηλώσεων, καθώς οι βλάβες μπορεί να εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο του ΚΝΣ, από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα, τα οπτικά νεύρα ή το νωτιαίο μυελό. Τα συμπτώματα και σημεία της αντανακλούν το μπλοκ αγωγής στα ευρέως απομυελινωμένα τμήματα νευραξόνων ή την απώλεια νευραξόνων καθώς και τη χρονική διασπορά που προκαλείται από την καθυστέρηση της αγωγής σε μικρότερης έκτασης απομυελίνωση. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα 16 συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται ένα πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο, με σειρά συχνότητας.

Πίνακας 1. Αρχικά συμπτώματα σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση

Σύμπτωμα	Συχνότητα (%)
Αισθητικές διαταραχές- άκρα	30.7
Απώλεια/ θάμβος όρασης	15.9
Κινητικό	13.2
Διπλωπία	6.8
Διαταραχή βάδισης	4.8
Διαταραχές ισορροπίας	2.9
Αισθητικές διαταραχές- πρόσωπο	2.8
Φαινόμενο Lhermitte	1.8
Ύλιγγος	1.7
Κυστικές διαταραχές	1
Αταξία άκρου	1
Οξεία εγκάρσια μυελίτιδα	0.7
Άλγος	0.5
Αδιευκρίνιστα	2.5
Πολυσυμπτωματική εκδήλωση	13.7

1.7 Διάγνωση της Πολλαπλής σκλήρυνσης

Διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση είναι πρωτίστως κλινική, με την τεκμηρίωση της προσβολής του ΚΝΣ με διασπορά στο χώρο (2 ή περισσότερες βλάβες) και στο χρόνο (2 ή περισσότερα επεισόδια ή προοδευτική επιδείνωση). Για να βελτιωθεί η ομοιογένεια των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση η Schumacher Committee on Diagnostic Criteria for MS έθεσε 6 κλινικά διαγνωστικά κριτήρια : (1) αντικειμενική δυσλειτουργία του ΚΝΣ, (2) προσβολή δομών της λευκής ουσίας, (3) 2 ή περισσότερες περιοχές προσβολής, (4) πορεία με εξάρσεις και υφέσεις

ή προϊούσα πορεία (για πάνω από 6 μήνες), (5) ηλικία έναρξης μεταξύ 10 και 50 ετών και (6) απουσία άλλης, καλύτερης εξήγησης των συμπτωμάτων, με βάση την κρίση ενός έμπειρου νευρολόγου. Τα κριτήρια αυτά δεν περιλάμβαναν δεδομένα από παρακλινικές εξετάσεις. Οι Poser και συν. το 1983 τροποποίησαν τα κριτήρια αυτά προσθέτοντας στοιχεία που προκύπτουν από τον παρακλινικό έλεγχο (ανάλυση ENY, προκλητά δυναμικά και νευροαπεικόνιση) [54]. Στη συνέχεια ο McDonald και οι συνεργάτες του πρότειναν νέα διαγνωστικά κριτήρια με σαφείς κατευθυντήριες γραμμές για τα απεικονιστικά 32 (MRI) κριτήρια για χρήση τόσο στην κλινική πράξη όσο και σε κλινικές μελέτες [55]. Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν το 2005 από τη National Multiple Sclerosis Society [56] (Πίνακας 2).

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 2, στην περίπτωση μονοσυμπτωματικής εκδήλωσης, όταν δηλαδή υπάρχει μόνο μία κλινική ώση και δεν έχει τεκμηριωθεί κλινικά η διασπορά στο χώρο και στο χρόνο, αξιοποιούνται τα στοιχεία από τις εργαστηριακές εξετάσεις, και κυρίως την MRI, ώστε να τεθεί η διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Πίνακας 2. Αναθεωρημένα Διαγνωστικά Κριτήρια McDonald για την Πολλαπλή Σκλήρυνση (2005)

Κλινική Εικόνα	Επιπλέον Διαγνωστικά Ευρήματα
<input type="checkbox"/> 2 ή περισσότερες κλινικές ώσεις (επεισόδια) <input type="checkbox"/> 2 ή περισσότερα αντικειμενικά κλινικά ευρήματα	Κανένα <i>(επιπλέον ευρήματα είναι θεμιτά αλλά πρέπει να είναι συμβατά με ΠΣ)</i>
<input type="checkbox"/> 2 ή περισσότερες κλινικές ώσεις <input type="checkbox"/> 1 αντικειμενικό κλινικό εύρημα	Διασπορά στο χώρο, που αναδεικνύεται με ένα από τα παρακάτω: <input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> θετικό ENY και 2 ή περισσότερες βλάβες στην MRI συμβατές με ΠΣ <input type="checkbox"/> άλλη ώση από προσβολή άλλης περιοχής
<input type="checkbox"/> 1 κλινική ώση <input type="checkbox"/> 2 ή περισσότερα αντικειμενικά κλινικά ευρήματα	Διασπορά στο χρόνο, που αναδεικνύεται με ένα από τα παρακάτω: <input type="checkbox"/> MRI

	<input type="checkbox"/> δευτέρα κλινική ώση
<input type="checkbox"/> 1 κλινική ώση <input type="checkbox"/> 1 αντικειμενικό κλινικό εύρημα (μονοσυμπτωματική εκδήλωση)	Διασπορά στο χώρο, που αναδεικνύεται με ένα από τα παρακάτω: <input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> θετικό ENY και 2 ή περισσότερες βλάβες στην MRI συμβατές με ΠΣ ΚΑΙ Διασπορά στο χρόνο, που αναδεικνύεται με ένα από τα παρακάτω: <input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> δευτέρα κλινική ώση
Πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή (συνεχής νευρολογική επιδείνωση υποδηλωτική ΠΣ)	Συνεχιζόμενη εξέλιξη για 1 έτος (αναδρομικά ή προοπτικά) ΚΑΙ 2 από τα 3 παρακάτω: <input type="checkbox"/> Θετική MRI εγκεφάλου (≥ 9 αυξημένου σήματος βλάβες στην T2 ακολουθία ή 4 ή περισσότερες βλάβες στην T2 με θετικά ΟΠΔ) <input type="checkbox"/> Θετική MRI NM (2 ή περισσότερες βλάβες στην T2) <input type="checkbox"/> Θετικό ENY

*Όταν πληρούνται όλα τα κριτήρια η διάγνωση είναι **ΠΣ**, όταν δεν πληρούνται όλα η διάγνωση είναι **πιθανή ΠΣ** και όταν δεν πληρούται κανένα αναζητούμε άλλη διάγνωση*

1.8 Θεραπεία της Πολλαπλής σκλήρυνσης

Η θεραπεία διακρίνεται σε τρία στάδια: τη θεραπεία της οξείας φάσης (ώσης ή υποτροπής), τη θεραπεία των επιπλοκών της νόσου (συμπτωματική θεραπεία) και την προφυλακτική θεραπεία (αποτροπή μελλοντικών υποτροπών).

1.8.1 Θεραπεία οξείας φάσης (υποτροπής)

Όπως προαναφέρθηκε, υποτροπή ορίζεται ως η εμφάνιση νέας νευρολογικής δυσλειτουργίας που διαρκεί περισσότερες από 24 ώρες (συνήθως ημέρες ή εβδομάδες). Παρόλο που η φυσική εξέλιξη μιας υποτροπής είναι η ύφεση σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, η προσπάθεια βελτιστοποίησης της έκβασης οδήγησε στη δοκιμή φαρμακευτικών θεραπειών. Τα κορτικοστεροειδή κατέχουν κυρίαρχη θέση στην αντιμετώπιση των υποτροπών. Από όσα έχουν δοκιμαστεί (κορτικοτροπίνη (ACTH), μεθυλπρεδνιζολόνη, πρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη) στην κλινική πράξη προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 500- 1000 mg την ημέρα για 3- 5 ημέρες με ή χωρίς συνέχιση της αγωγής με από του στόματος πρεδνιζολόνη σε σταδιακή μείωση (tapering), χωρίς ωστόσο να υπάρχουν πειστικά δεδομένα για την ανωτερότητά της έναντι της από του στόματος θεραπείας [57-59].

1.8.2 Συμπτωματική θεραπεία

Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από την νόσο είναι εξίσου σημαντική με την προφυλακτική θεραπεία, καθώς τα συμπτώματα αυτά επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η αντιμετώπιση των εκάστοτε συμπτωμάτων πρέπει να είναι πάντα εξατομικευμένη και συνήθως εμπλέκει πολλές ιατρικές και παραϊατρικές ειδικότητες (νευρολόγος, ψυχολόγος, φυσικοθεραπευτής, εργοθεραπευτής, νευροχειρουργός, οφθαλμίατρος κ.α.). Κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης έχει η φαρμακευτική θεραπεία [60].

1.8.3 Προφυλακτική θεραπεία- Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

Οι θεραπευτικές προσπάθειες στράφηκαν από την αρχή έναντι του φλεγμονώδους στοιχείου της νόσου, το οποίο είναι συνυφασμένο με τα αρχικά στάδια της τυπικής μορφής με εξάρσεις και υφέσεις. Έτσι, οι θεραπείες που δοκιμάστηκαν είχαν ως στόχο την τροποποίηση της ανοσολογικής αντίδρασης και δι' αυτής της πορείας της νόσου, κυρίως των υποτροπών και, εμμέσως, της εξέλιξης της αναπηρίας [61]. Υπό αυτό το πρίσμα οι θεραπείες αυτές ονομάστηκαν τροποποιητικές της νόσου (disease modifying treatments- DMTs) ή προφυλακτικές θεραπείες. Μέχρι τη δεκαετία του 1990 είχαν δοκιμαστεί πολυάριθμες θεραπείες χωρίς ωστόσο κάποια από αυτές να πείσει για την αποτελεσματικότητα και/ ή την ασφάλειά της. Τέτοιες θεραπείες ήταν η ιντερφερόνη- α [62], η ιντερφερόνη-γ [62], ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη [63], η κυκλοσπορίνη [64], η κυκλοφωσφαμίδη [65], και πολλές άλλες [66]. Τη δεκαετία του 1990 εμφανίστηκαν οι πρώτες εγκεκριμένες θεραπείες, που έδειξαν αποτελεσματικότητα ως προς τη μείωση των

παραμέτρων της MRI και της συχνότητας των υποτροπών στην RRMS με αποδεκτό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα πρώτα αυτά φάρμακα ήταν οι **ιντερφερόνες- β (IFNβ)**.

Η **μιτοξανδρόνη** είναι το μόνο από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που έχει εγκριθεί για προφυλακτική χρήση στην ΠΣ, κυρίως σε ασθενείς με επιθετική νόσο (υψηλή συχνότητα υποτροπών, αύξηση στην Expanded disability status scale (EDSS) ≥ 2 βαθμούς εντός 1 έτους), παρά τη θεραπεία με IFNβ ή 48 οξική γλατιραμέρη, καθώς και σε ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα ή προϊούσα με εξάρσεις.

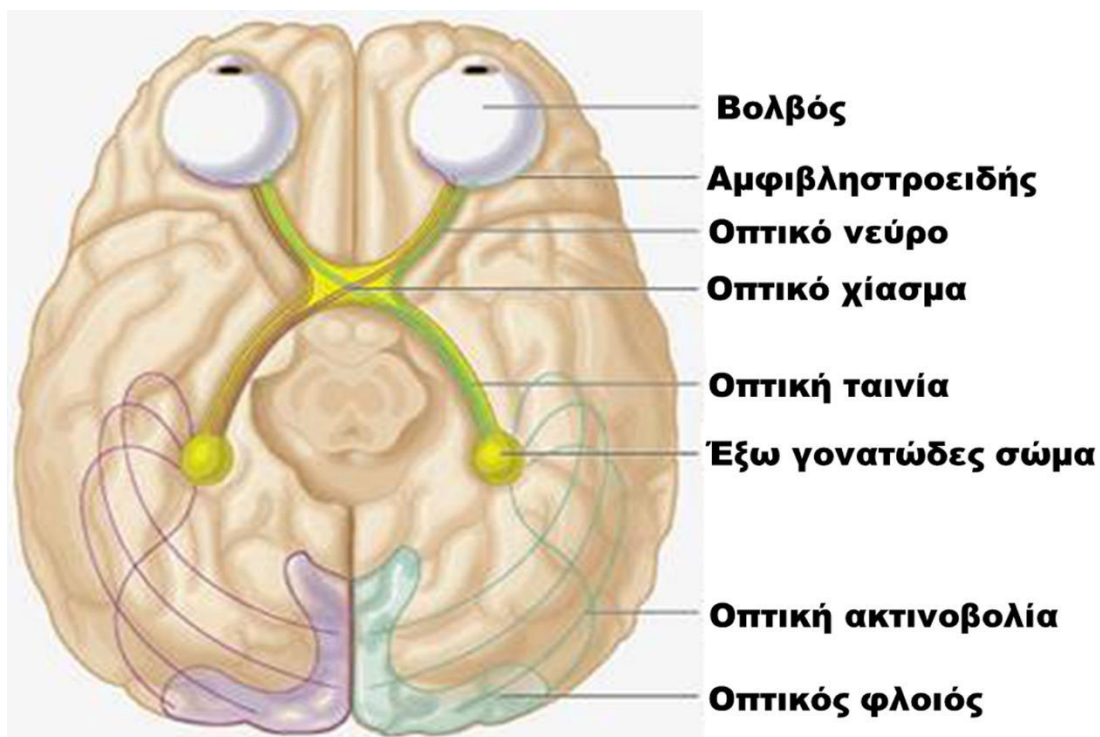
Η **ναταλιζουμάμπη** (Tysabri®) είναι ένα ανθρωποποιημένο, ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της α4 υπομονάδας της α4β1 ιντεγκρίνης, που υπάρχει σε όλα τα λευκοκύτταρα εκτός των ουδετεροφίλων. Ο ανταγωνισμός της ιντεγκρίνης από τη ναταλιζουμάμπη εμποδίζει τα λευκοκύτταρα από το να προσκολληθούν στα μόρια VCAM1 στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και εν συνεχεία να εισέλθουν σε φλεγμαίνοντες ιστούς, εν προκειμένω του ΚΝΣ ^[67]. Η ναταλιζουμάμπη εγκρίθηκε αρχικά από τον FDA το 2004, αλλά αποσύρθηκε το 2005 λόγω εμφάνισης δύο περιστατικών προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) σε ασθενείς που την ελάμβαναν σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την ΠΣ. Τελικά, επανακυκλοφόρησε για χρήση στην relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) ως μονοθεραπεία το 2006, υπό πρόγραμμα αυστηρής παρακολούθησης ^[68].

Η **φινγκολιμόδη** (Gilenya®) είναι το πρώτο φάρμακο για από του στόματος λήψη που εγκρίθηκε για την RRMS, μετά τη διενέργεια 2 κλινικών μελετών φάσης III (TRANSFORMS και FREEDOMS) ^[69]. Είναι ανάλογο της φυσικής σφιγγοσίνης, που δρα μέσω κατάληψης των υποδοχέων S1P, με αποτέλεσμα εσωτερίκευσή τους και αναστολή της ενεργοποίησής τους. Η δράση αυτή στα λεμφοκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την παγίδευσή τους στα λεμφικά όργανα και την αδυναμία τους να μετακινηθούν προς τους ιστούς που εμφανίζουν φλεγμονή. Εκτός από τις παραπάνω θεραπείες περιλαμβάνονται και άλλα φάρμακα, όπως το **διμεθυλφουμαρικό** (ή BG-12) ^[70, 71] και η **τεριφλουνομίδη** [72], αμφότερες από του στόματος θεραπείες, καθώς και άλλα που έχουν ολοκληρώσει τις κλινικές μελέτες φάσης III 49, όπως η **λακουϊνιμόδη** ^[73] και το μονοκλωνικό αντίσωμα **αλεμουζουμάμπη** ^[74, 75].

Κεφάλαιο 2.Οπτικό Νεύρο

2.1 Ανατομία οπτικού νεύρου

Το οπτικό νεύρο είναι το δεύτερο κρανιακό νεύρο, αλλά θεωρείται τμήμα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Είναι το αρχικό τμήμα της προσαγωγού οπτικής οδού και εκτείνεται από τον οπτικό δίσκο ως το οπτικό χιάσμα, αποτελούμενο από 1, 2 εκατομμύρια οπτικές ίνες, οι οποίες είναι οι νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή, που καταλήγουν στα έξω γονατώδη σώματα (Εικόνα 1) [76-78]. Το οπτικό νεύρο περιβάλλεται από τις τρεις μήνιγγες, τη σκληρά, την αραχνοειδή και τη λεπτή, σε όλο του το μήκος [78].



Εικόνα 1. Η ανατομία της οπτικής οδού.

Το οπτικό νεύρο για περιγραφικούς λόγους μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα ανατομικά τμήματα: α) το ενδοβολβικό (1mm), β) το ενδοκογχικό (25 mm), γ) το ενδοαυλικό/ενδοτρηματικό (5 mm) και δ) το ενδοκράνιο (10 mm). Η ενδοβολβική μοίρα του οπτικού νεύρου αποτελεί την κεφαλή του, περιλαμβάνοντας τον οπτικό δίσκο και το τμήμα εκείνο του νεύρου που βρίσκεται εντός του σκληρού χιτώνα. Ο οπτικός δίσκος σχηματίζεται από το σύνολο των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, τα οποία συρρέουν και μετά από κλίση γωνίας 90ο διέρχονται από το άνοιγμα του σκληρού δια του ηθμοειδούς

πετάλου (lamina cribrosa). Η διάταξη των νευρικών ινών στον οπτικό δίσκο γίνεται με συγκεκριμένο τρόπο και αποτέλεσμα αυτής της διάταξης είναι η δημιουργία στο κέντρο του οπτικού δίσκου μιας εμβάθυνσης, περισσότερο εμφανούς κροταφικά, που λέγεται κοίλανση. Η πλήρης απουσία ραβδίων και κωνίων στον οπτικό δίσκο καθιστά την περιοχή αυτή του αμφιβληστροειδή ανερέθιστη στο φως, καλούμενη και τυφλή κηλίδα. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι νευράξονες αποκτούν έλυτρο μυελίνης αμέσως μετά το ηθμοειδές πέταλο, μεταφέροντας το βιοηλεκτρικό σήμα ταχύτερα (20 m/sec) σε σχέση με τις μικρότερου πάχους αμύελες ίνες, που βρίσκονται στον αμφιβληστροειδή (1 m/sec) [76-78].

Η ενδοκογχική μοίρα του οπτικού νεύρου μυελινώνεται από τα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση της διαμέτρου του οπτικού νεύρου από 1, 5-2, 0 mm στο ενδοφθάλμιο τμήμα σε 3, 5-4, 0 mm στο ενδοκογχικό. Το ενδοκογχικό τμήμα περιβάλλεται από το υπαραχνοειδές διάστημα και τη σκληρά μήνιγγα, που εκτείνονται από την ενδοκράνια κοιλότητα έως τον οφθαλμικό βολβό. Σημαντική κλινική παρατήρηση είναι ότι το μήκος του οπτικού νεύρου μέσα στον κόγχο ξεπερνάει κατά 9 mm περίπου την απόσταση του οπίσθιου πόλου του βολβού από την είσοδο στο οπτικό κανάλι, με αποτέλεσμα να υπάρχει περιθώριο ασφάλειας σε περιπτώσεις πρόπτωσης του βολβού ή τραυματισμών [77-78].

Η ενδοκαναλική μοίρα του οπτικού νεύρου σε αντίθεση με την ενδοκογχική είναι ακίνητη και έρχεται σε στενή επαφή με τα τοιχώματα του οπτικού καναλιού. Μάλιστα, το έσω τοίχωμα του οπτικού καναλιού είναι πολύ λεπτότερο και χωρίζει το οπτικό νεύρο από τον σφηνοειδή και τον οπίσθιο ηθμοειδή κόλπο, ενώ πάνω από το οπτικό κανάλι υπάρχει οστέινο πέταλο που χωρίζει το οπτικό νεύρο από το μετωπιαίο λοβό του εγκεφάλου και την οσφρητική ταινία. Αυτό έχει σαν συνέπεια φλεγμονές των κόλπων, τραυματισμοί ή ακόμη και μικρές χωροκατακτητικές βλάβες μέσα στο οπτικό κανάλι ή στα ανοίγματά του να επηρεάζουν το οπτικό νεύρο, προκαλώντας αλλοιώσεις ανατομικές και λειτουργικές (μείωση οπτικής οξύτητας και ελλείμματα στα οπτικά πεδία) [78].

Η ενδοκράνια μοίρα του οπτικού νεύρου έχει μήκος που ποικίλει από 4-15 mm, εξαρτώμενο από τη θέση του οπτικού χιάσματος σε σχέση με το τουρκικό εφίπιο (πρόσθια, κεντρική ή οπίσθια). Πάνω από το οπτικό νεύρο βρίσκεται σε κάθε πλευρά η ευθεία έλικα του μετωπιαίου λοβού, στην κοιλιακή επιφάνεια του οποίου υπάρχει η οσφρητική ταινία που χωρίζεται από το οπτικό νεύρο με την πρόσθια εγκεφαλική και την πρόσθια αναστομωτική αρτηρία. Στην έξω πλευρά κάθε οπτικού νεύρου υπάρχει η καρωτίδα αρτηρία, που έρχεται συχνά σε άμεση επαφή με το νεύρο, κατά την έξοδό της από το σηραγγώδη κόλπο, εξηγώντας την προσβολή του

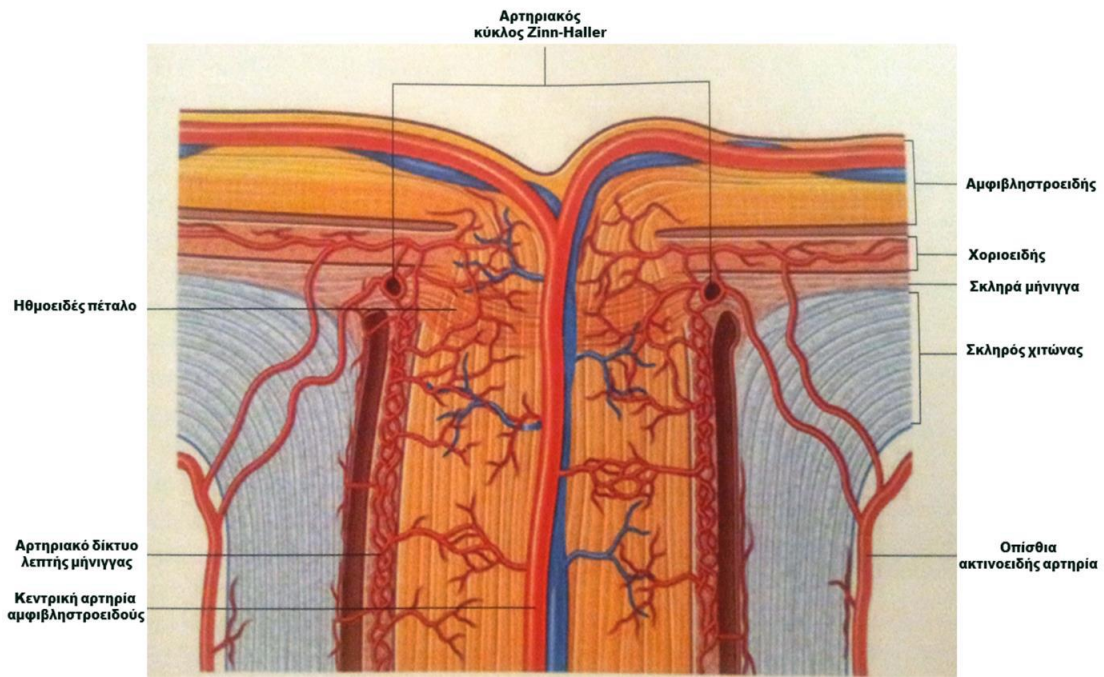
οπτικού νεύρου σε παθήσεις της καρωτίδας. Η κάτω και έσω επιφάνεια του οπτικού νεύρου γειτνιάζει με το σφηνοειδή κόλπο [78].

2.2 Φυσιολογία οπτικού νεύρου.

Μέσα στους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων γίνεται μετακίνηση χημικών ουσιών και οργανυλίων από το κυτταρικό σώμα στην άκρη του άξονα και αντίθετα. Η ορθόδρομη (από τον οφθαλμό προς τον εγκέφαλο) αξοπλασμική ροή εμφανίζει δύο συνιστώσες, μια ταχεία και μια βραδεία, και εξαρτάται από τον κυτταροσκελετό των αξόνων. Η παλίνδρομη (από τον εγκέφαλο προς τον οφθαλμό) αξοπλασμική ροή εμφανίζει ταχύτητα με ενδιάμεσες τιμές. Η αξοπλασμική ροή εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα σε οξυγόνο και ενέργεια (ATP), η οποία καθορίζεται από τα μιτοχόνδρια [78-79]. Διαταραχή της αξοπλασμικής ροής μπορεί να προκληθεί λόγω μειωμένης διαθεσιμότητας σε ενέργεια, υποξίας ή πίεσης του οπτικού νεύρου και έχει μελετηθεί πειραματικά σε περιπτώσεις οιδήματος οπτικής θηλής ή αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης [79-82]. Επιπλέον, πολλές παθολογικές διεργασίες (ισχαιμία, φλεγμονή, τοξικότητα, πιεστικά φαινόμενα) φαίνεται να διαταράσσουν την αξοπλασμική ροή. Συνεπώς, αρκετοί ερευνητές πιστεύουν ότι η διαταραχή της αξοπλασμικής ροής μπορεί να είναι το τελικό μονοπάτι της βλάβης του οπτικού νεύρου σε πολλές κλινικές οντότητες, που σχετίζονται με τα παραπάνω φαινόμενα [79, 83, 105].

2.3 Αιμάτωση οπτικού νεύρου

Η οπτική θηλή αιματώνεται από κλάδους του αγγειακού κύκλου των ZinnHaller, που βρίσκεται μέσα στον σκληρό χιτώνα γύρω από την οπτική θηλή και απαρτίζεται από κλάδους που προέρχονται από τις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, από κλάδους της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς και από κλαδίσκους της λεπτής μήνιγγας που περιβάλλει το οπτικό νεύρο (Εικόνα 2). Η ενδοκογχική μοίρα αιματώνεται από κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας. Η ενδοκαναλική μοίρα αρδεύεται από κλάδους της έσω καρωτίδας και της οφθαλμικής αρτηρίας, ενώ η ενδοκρανιακή μοίρα αιματώνεται από μικρούς κλάδους της έσω καρωτίδας, της πρόσθιας εγκεφαλικής και της πρόσθιας αναστομωτικής αρτηρίας [77, 84].



Εικόνα 2. Αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου

Κεφάλαιο 3. Οπτική Νευρίτιδα

Οπτική νευρίτιδα ορίζεται κάθε οξεία ή υποξεία φλεγμονή του οπτικού νεύρου. Οι μελέτες που σχετίζονται με την οπτική νευρίτιδα χρησιμοποιούν διάφορα συστήματα ταξινόμησης της νόσου. Παραδοσιακά, η οπτική νευρίτιδα διαιρείται στην τυπική, η οποία γενικά σχετίζεται με σκλήρυνση κατά πλάκας, και στις άτυπες μορφές. Στον Πίνακα 3. φαίνονται τα χαρακτηριστικά των δύο μορφών. Μια εναλλακτική μέθοδος ταξινόμησης αφορά στην αιτία της νόσου και χωρίζει την οπτική νευρίτιδα σε σχετιζόμενη με σκλήρυνση κατά πλάκας, σε σχετιζόμενη με νόσο Devic (neuromyelitis optica), σε σχετιζόμενη με συστηματικές διαταραχές (νόσοι του συνδετικού ιστού, κοκκιωματώδεις νόσοι, λοιμώδεις νόσοι), σε μεταλοιμώδη οπτική νευρίτιδα και στην ιδιοπαθή οπτική νευρίτιδα χωρίς συστηματική συμμετοχή (μεμονωμένη υποτροπιάζουσα οπτική νευρίτιδα, χρόνια φλεγμονώδης οπτική νευροπάθεια σε ύφεση) [85].

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά μορφών οπτικής νευρίτιδας

	Τυπική	Άτυπη
Ηλικία	Νεαροί ενήλικες	>50 ετών ή <12 ετών
Φυλή	Λευκοί	Αφρικανοί, Ασιάτες
Εμφάνιση	Ετερόπλευροι	Συνήθως αμφοτερόπλευρη
Πόνος	Ήπιος περικογχικός επιτείνεται με οφθαλμικές κινήσεις	Ισχυρός, που ξυπνάει τον ασθενή τη νύχτα, και διαρκεί πάνω από 2 εβδομάδες
Όραση	Ήπια η μέτρια απώλεια όρασης που ακολουθείται από σταδιακή βελτίωση	Σοβαρή απώλεια όρασης, που δεν εμφανίζει βελτίωση
Βυθοσκόπηση	Φυσιολογική εμφάνιση οπτικού δίσκου η ήπιο οίδημα οπτικής θηλής	Εκσεσημασμένο οίδημα οπτικής θηλής, ωχρικός αστέρας, αιμορραγίες στον οπτικό δίσκο, αμφιβληστροειδικά εξιδρώματα

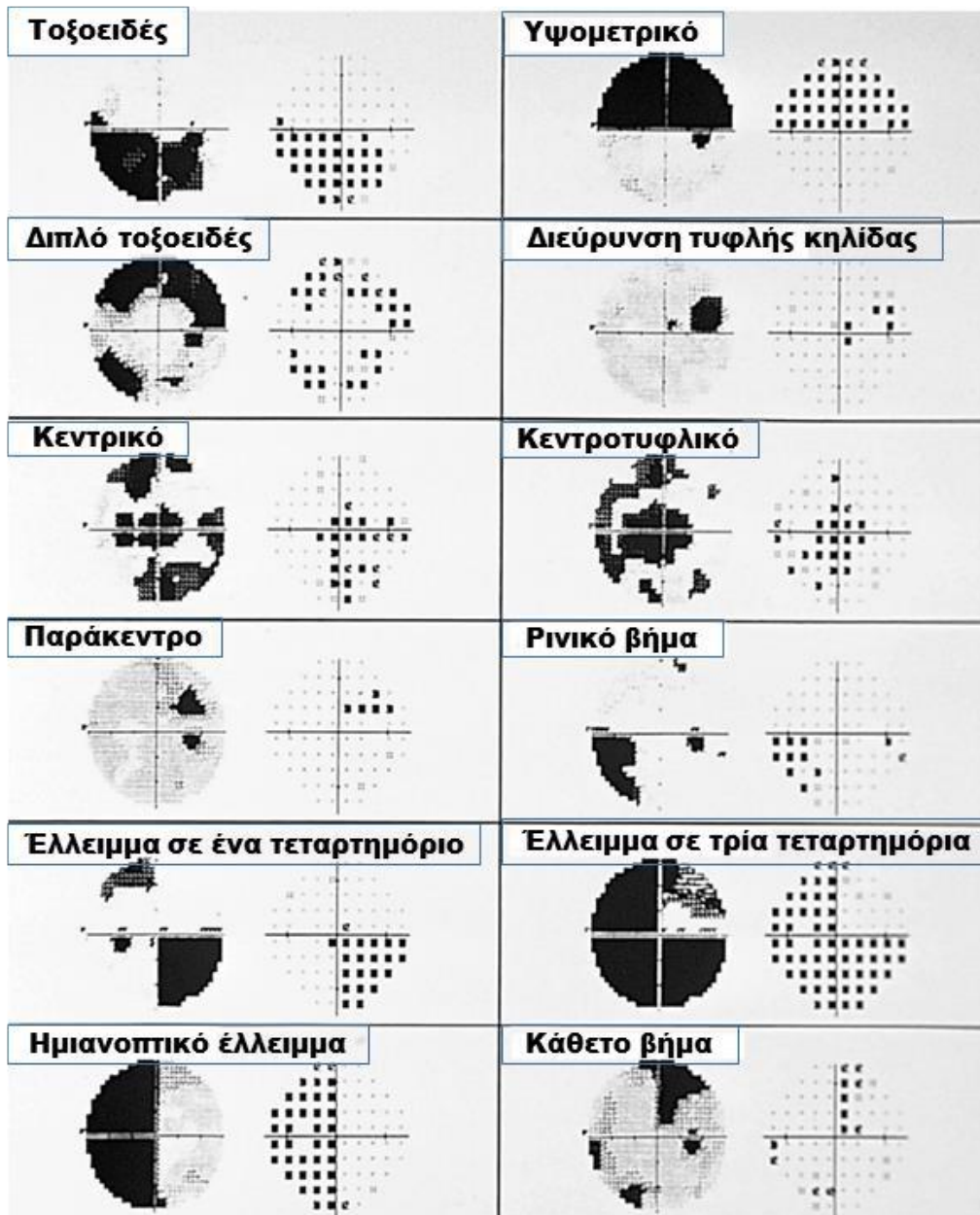
Άλλα	Φαινόμενα Uhthoff, pulfrich	Οικογενειακό ιστορικό, ιστορικό κακοήθειας
------	-----------------------------	--

Η επίπτωση της ετερόπλευρης οπτικής νευρίτιδας σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ποικίλει από 0, 94- 2, 18/100000 το χρόνο [86, 87]. Εκδηλώνεται κατά κανόνα σε νέους ενήλικες 15-45 ετών ^[78] Επιδημιολογικές μελέτες παρουσιάζουν μια υπεροχή των θηλέων, παρόλο που ο λόγος αντρών/γυναικών στην Ιαπωνία είναι μεγαλύτερος από ό, τι στις Ευρωπαϊκές χώρες, αποδεικνύοντας ότι υπάρχει φυλετική διαφορά στην οπτική νευρίτιδα [88-90]. Παράλληλα, έχει φανεί ότι η επίπτωση της οπτικής νευρίτιδας είναι μεγαλύτερη τους ανοιξιάτικους μήνες, σε άτομα βορειοευρωπαϊκής καταγωγής ^[91] ή σε άτομα με λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr [92].

3.1 Συμπτώματα και σημεία

Στην τυπική της μορφή η οπτική νευρίτιδα προκαλεί οξεία ετερόπλευρη έκπτωση της όρασης, η οποία συνήθως συνοδεύεται από βύθιο οπισθοβολβικό άλγος, που εντείνεται με τις οφθαλμικές κινήσεις και μπορεί να προηγείται ή να εμφανίζεται συγχρόνως με την απώλεια όρασης. Από την άλλη, η απώλεια της όρασης αναπτύσσεται σε ώρες ή μέρες, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν διάχυτη θόλωση της όρασης, της οποίας η βαρύτητα ποικίλλει και τείνει να επιδεινώνεται τις πρώτες 2-7 μέρες και να βελτιώνεται μετά από δύο εβδομάδες [78, 93]. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό σύμπτωμα σε ασθενείς με οπτική νευρίτιδα είναι η διαταραχή της αντίληψης των χρωμάτων, η οποία έχει περιγραφεί σε όλους τους άξονες (κόκκινο-πράσινο και μπλε-κίτρινο), αν και οι διαταραχές στον άξονα του μπλε κίτρινου είναι πιο συχνές στην οξεία φάση από ό, τι αυτές στον άξονα του κόκκινου πράσινου, που εμφανίζονται συνήθως μετά τους έξι μήνες [78, 94, 95]. Αρκετές φορές οι ασθενείς αναφέρουν φωτοψίες ή φωσφαίνια, τα οποία είτε παρουσιάζονται μεμονωμένα είτε σαν απάντηση σε δυνατούς ήχους [93, 96]. Συχνά είναι επίσης τα φαινόμενα Uhthoff και Pulfrich [97, 98]. Ως φαινόμενο Uhthoff ορίζεται η παροδική επιδείνωση της θόλωσης της όρασης ή νευρολογικών συμπτωμάτων, που επάγεται από μικρή αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος και εμφανίζεται συνήθως μετά από σωματική άσκηση, πυρετό, ζεστό μπάνιο ή κάτω από πολύ ζεστές καιρικές συνθήκες, ενώ είναι χαρακτηριστικό σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας [97]. Το φαινόμενο Pulfrich περιγράφει την ανώμαλη στερεοσκοπική αντίληψη των αντικειμένων που βρίσκονται σε κίνηση, λόγω της ασύμμετρης μετάδοσης του σήματος ανάμεσα στα οπτικά νεύρα [98].

Πρώιμα κλινικά σημεία περιλαμβάνουν την μείωση της οπτικής οξύτητας και της ευαισθησίας της αντίθεσης. Τα αποτελέσματα της Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) καταδεικνύουν διαφόρων ειδών διαταραχές των οπτικών πεδίων, που περιλαμβάνουν εστιακά και διάχυτα ελλείμματα, κεντρικά, κεντροτυφλικά, παράκεντρα, τοξοειδή ή υψομετρικά σκοτώματα, ρινικό βήμα ή ημιανοπτικά ελλείμματα (Εικόνα 3), αν και τα κεντρικά σκοτώματα είναι τα συχνότερα [99-101].



Εικόνα 3. Διαταραχές οπτικών πεδίων με βάση στοιχεία της Optic Neuritis Treatment Trial.

Χαρακτηριστικό σημείο σε ασθενείς με οπτική νευρίτιδα είναι η διαταραχή του κεντρομόλου σκέλους του φωτοκινητικού αντανακλαστικού της κόρης (relative afferent pupil defect-RAPD), η οποία παραμένει εν μέρει και μετά την αποκατάσταση της όρασης [78]. Αρκετές

φορές το σημείο αυτό υποκρύπτεται, αν υπάρχει συμμετοχή και του έτερου οφθαλμού. Στα δύο τρίτα των ασθενών η εμφάνιση της οπτικής θηλής είναι απόλυτα φυσιολογική και τότε η οπτική νευρίτιδα χαρακτηρίζεται ως οπισθοβολβική. Στο υπόλοιπο ένα τρίτο εκδηλώνεται με διάχυτο οίδημα θηλής (Εικόνα 4), ενώ με την πάροδο του χρόνου εμφανίζεται ελαφρός αποχρωματισμός της οπτικής θηλής [78]. Σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί και περιφλεβίτιδα των αγγείων του αμφιβληστροειδή, η οποία υποδεικνύει μεγαλύτερο κίνδυνο μετάπτωσης σε σκλήρυνση κατά πλάκας [102].



Εικόνα 4. Υπέγερση και υπεραμία της οπτικής θηλής σε ασθενή με οπτική νευρίτιδα.

Η τυπική οπτική νευρίτιδα παρουσιάζει αποκατάσταση των συμπτωμάτων από τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξή τους. Η αρχική γρήγορη αποκατάσταση ακολουθείται από αργή και σταδιακή βελτίωση, που μπορεί να διαρκεί μέχρι και ένα χρόνο από την αρχική εμφάνιση με περίπου 90% των ασθενών να έχει τελική οπτική οξύτητα μεγαλύτερη από 5/10 [103]. Μάλιστα, τα 15ετή αποτελέσματα της ONTT έδειξαν ότι 72% των ασθενών εμφάνιζε οπτική οξύτητα 10/10, ενώ 8, 7% είχαν οπτική οξύτητα μικρότερη από 5/10 [104]. Αξίζει δε να σημειωθεί ότι χαμηλή οπτική οξύτητα (κάτω από 1/10) και διαταραχή στην ευαισθησία αντίθεσης τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων είναι κακό προγνωστικό σημείο για την όραση στους έξι μήνες [105]. Παρόλα αυτά, ενώ η αποκατάσταση είναι συνήθως καλή, μπορεί να παραμείνουν διαταραχές στην οπτική οξύτητα, την ευαισθησία στην αντίθεση και

τη χρωματική αντίληψη, καθώς και ελλείμματα στα οπτικά πεδία και διαταραχή των κορικών αντανακλαστικών [79].

3.2 Διαγνωστική προσέγγιση

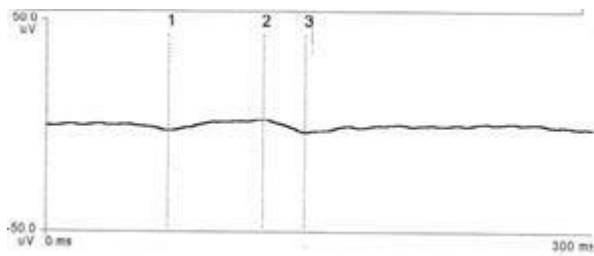
Η ONTT έδειξε ότι σε ασθενείς με τυπική οπτική νευρίτιδα, ο εργαστηριακός έλεγχος (εξετάσεις αίματος, οσφουονωτιαία παρακέντηση, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου) δεν βοήθησε περαιτέρω στη διάγνωση της ιδιοπαθούς οπτικής νευρίτιδας. Ωστόσο, η μελέτη στάθηκε στην αξία της μαγνητικής τομογραφίας στην εντόπιση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης σε σκλήρυνση κατά πλάκας [93, 106]. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος ανάπτυξης σκλήρυνσης κατά πλάκας στην δεκαπενταετία εξαρτάται από τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας στην πρώτη προσβολή [106]. Το 25% των ασθενών με φυσιολογική μαγνητική τομογραφία θα αναπτύξει σκλήρυνση κατά πλάκας σε 15 έτη, ενώ 72% των ασθενών με μία ή περισσότερες απομυελινωτικές πλάκες στη μαγνητική τομογραφία θα εμφανίσει σκλήρυνση κατά πλάκας στη δεκαπενταετία[93]. Κατά συνέπεια, εκτός από τον πλήρη λειτουργικό έλεγχο (οπτική οξύτητα, χρωματική αντίληψη, οπτικά πεδία) αμφοτέρων των οφθαλμών, θα πρέπει να γίνονται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και κόγχων [78, 93, 106].

Η μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να γίνεται με σκιαγραφικό, για να ελεγχθεί κατά πόσο υπάρχουν εστίες απομυελίνωσης και όπως αναφέρθηκε μπορεί να προβλέψει σε ένα βαθμό το μελλοντικό κίνδυνο μετάπτωσης σε σκλήρυνση κατά πλάκας [106, 107]. Τυπικά ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία ασθενών με οπισθοβολβική οπτική νευρίτιδα, που σχετίζεται με σκλήρυνση κατά πλάκας, είναι πλάκες στη λευκή ουσία, συνήθως περικοιλιακά και μεγαλύτερες από 3 mm σε διάμετρο (Εικόνα 5) [108]. Τα ευρήματα αυτά όμως δεν είναι ειδικά και μπορεί να ευρίσκονται και σε «φυσιολογικούς» ασθενείς ή ασθενείς με άλλες συστηματικές φλεγμονώδεις νόσους [79]. Νέες τεχνικές λήψης της μαγνητικής τομογραφίας, όπως η STIR ή η FLAIR είναι πιο αξιόπιστες στην ανίχνευση των λευκών πλακών [709, 109].

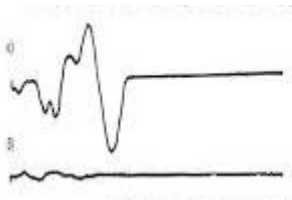
Με το σκιαγραφικό, η ενίσχυση του σήματος είναι ενδεικτική ενεργών πλακών. Όταν υφεί η οπτική νευρίτιδα και ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός αποκατασταθεί, δεν παρατηρείται ενίσχυση του σήματος με το σκιαγραφικό στη μαγνητική τομογραφία του οπτικού νεύρου(εικόνα 6).Τα οπτικά προκλητά δυναμικά ινιακού λοβού (πΔΙΑ) μπορεί να συμπληρώσουν τη διάγνωση της οπτικής νευρίτιδας, η οποία είναι συνήθως κλινική [79]. Τα πΔΙΑ αποτελούν το ηλεκτρικό σήμα, που καταγράφεται σε σημείο του κρανίου, που αντιστοιχεί στον ινιακό φλοιό, μετά από οπτικό ερεθισμό του αμφιβληστροειδούς με φως στροβοσκοπίου για το flash πΔΙΑ ή με διαμορφωμένα φωτεινά ερεθίσματα σε μορφή

σκακιέρας ή δικτυωτού με εναλλαγή φωτεινού-σκοτεινού για το pattern πΔΙΑ [110]. Το κύμα του πΔΙΑ που μελετάται περισσότερο είναι η θετική απόκλιση, η οποία παράγεται περίπου στα 100 ms και ονομάζεται P100. Ο λανθάνων χρόνος του κύματος P100 είναι ο χρόνος από την αρχή του ερεθίσματος μέχρι την κορυφή του κύματος της βιοηλεκτρικής απάντησης [111].

Παθολογικά πΔΙΑ μπορεί να προκύψουν λόγω βλάβης στον αμφιβληστροειδή, το οπτικό νεύρο, την οπτική οδό, την οπτική ακτινοβολία και τον οπτικό φλοιό [110-111]. Τα pattern πΔΙΑ είναι χρήσιμα στη διερεύνηση ασθενών με οπτική νευρίτιδα, αλλά γενικά δεν μπορούν να κάνουν διαχωρισμό μεταξύ των διαφόρων οξέων οπτικών νευροπαθειών. Συγκεκριμένα, σε οπτική νευρίτιδα μετά από απομυελινωτική νόσο, το εύρος του κύματος P100 μπορεί να είναι φυσιολογικό ή μειωμένο, αλλά ο λανθάνων χρόνος είναι παρατεταμένος [110-113]. Τα παραπάνω ευρήματα συχνά σχετίζονται με το επίπεδο της απώλειας όρασης [79].



Εικόνα 5. Οπτικά προκλητά δυναμικά ινιακού λοβού σε οπτική νευρίτιδα

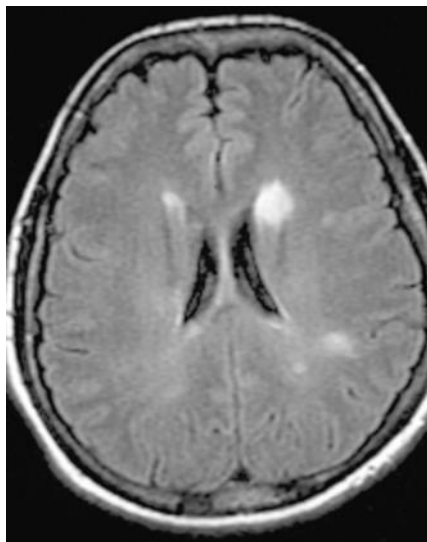


Εικόνα 6 .α)φυσιολογικό δυναμικό ινιακού λοβού

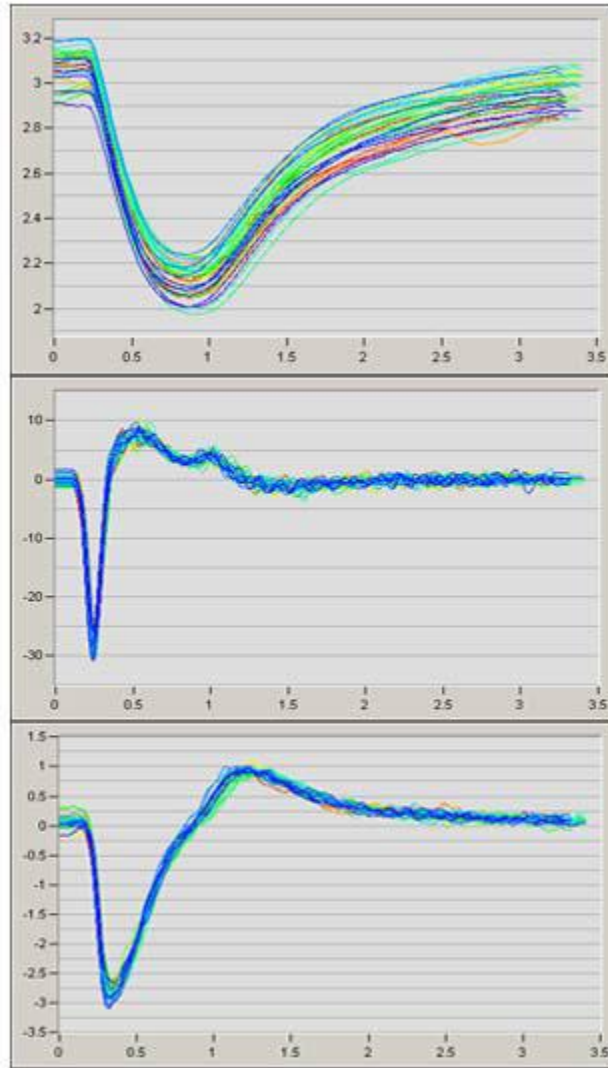
β)απόντα δυναμικά ινιακού λοβού λόγω ατροφίας οπτικού νεύρου

Κεφάλαιο 4. Οφθαλμικές εκδηλώσεις της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Η πολλαπλή σκλήρυνση εμφανίζει εκτός των άλλων επιπλοκές από τους οφθαλμούς [101-103]. Η συχνότερη εκδήλωση αφορά στην οπτική νευρίτιδα, η οποία είναι συνήθως οπισθοβολβική(εικόνα7). Επιπλέον, ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσιάζουν υπερπυρηνικές διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας, ιδιοπαθή νυσταγμό, αστάθεια προσήλωσης και πιθανή προσβολή της οπίσθιας οπτικής οδού, με εμφάνιση ομώνυμης ημιανοψίας. Συχνές δε είναι οι διαταραχές στα κορικά αντανακλαστικά(εικόνα8). Η απαγωγός κορική απάντηση δε συνδέεται με απομυελινωτική πάθηση, γιατί οι νευράξονες που προέρχονται από το πυρήνα του Edinger-Westphal είναι ατελώς εμμύελοι. Εφόσον παρατηρηθεί ανώμαλη κορική απάντηση και η προσαγωγός οδός είναι λειτουργικά φυσιολογική, θα πρέπει να αναζητηθεί αλλού η αιτία και όχι στην σκλήρυνση κατά πλάκας.



Εικόνα 7. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, όπου φαίνονται οι λευκές πλάκες περικοιλιακά, χαρακτηριστικό της σκλήρυνσης κατά πλάκας



Εικόνα 8.Αντανακλαστικά της κόρης[α .αντίδραση στο φως β)επιτάχυνση γ)ταχύτητα]

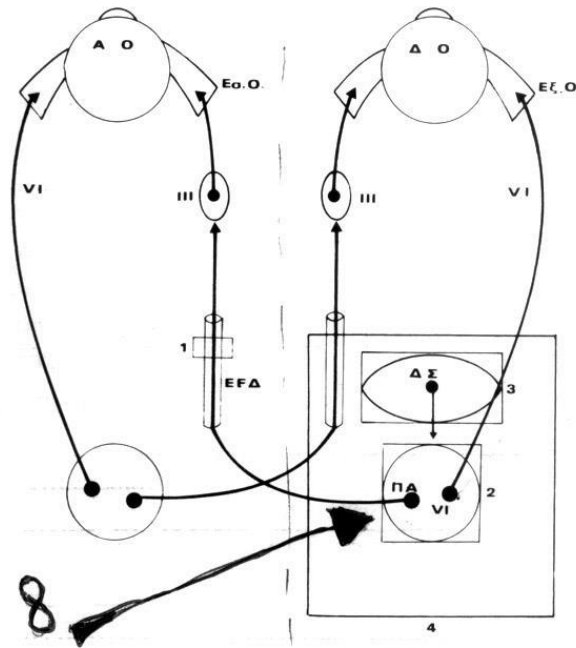
4.1 Συσχέτιση οπτικής νευρίτιδας με Πολλαπλή σκλήρυνση

Η παθοφυσιολογία της οπτικής νευρίτιδας σχετιζόμενης με πολλαπλή σκλήρυνση έχει μελετηθεί σε ανθρώπινα όντα και σε ζώα. Η βλάβη του οπτικού νεύρου είναι παρόμοια με τις βλάβες του εγκεφάλου [85]. Στην οξεία φάση, συμβαίνει φλεγμονώδης απομυελίνωση, η οποία καταλήγει σε ποικίλου βαθμού διακοπή της μετάδοσης του βιοηλεκτρικού σήματος και απώλεια όρασης. Κυρίως λαμβάνει χώρα ενεργοποίηση των T-κυττάρων στην οξεία φάση με απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, αν και φαίνεται να συμμετέχουν τα B-κύτταρα και να ενεργοποιείται η μικρογλοία. Υποστροφή της φλεγμονής και αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας συμβαίνει μέσα στις επόμενες βδομάδες. Ακολουθεί επαναμυελινοποίηση, αν και είναι συνήθως ατελής, και κανάλια νατρίου επανακατανέμονται στις απομυελινωτικές περιοχές. Αυτή η επανακατανομή διευκολύνει τη μετάδοση του σήματος, αλλά μπορεί να κάνει τους νευρώνες επιρρεπείς σε βλάβη. Η οπτική αποκατάσταση μπορεί να είναι ατελής, πιθανόν λόγω της επίδρασης της συνεχούς απομυελίνωσης και απώλειας των νευραξόνων [85]. Η οπτική νευρίτιδα είναι το κύριο σύμπτωμα της σκλήρυνσης κατά πλάκας σε 25% των περιπτώσεων και συμβαίνει κατά τη διάρκεια της νόσου σε περίπου 70% των ασθενών, κυρίως στην φάση των υφέσεων-εξάρσεων [79, 117]. Μελέτες με μακροχρόνια περίοδο παρακολούθησης αναφέρουν μετάπτωση σε κλινικά ορισμένη πολλαπλή σκλήρυνση πριν γίνει έκδηλη στην μαγνητική τομογραφία σε 34-75% των ασθενών με οπτική νευρίτιδα σε Ηνωμένο Βασίλειο και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής [118, 119,120,121]. Όπως έχει αναφερθεί, σύμφωνα με την ONTT, 72% των ασθενών με παθολογική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου θα παρουσιάσουν σκλήρυνση κατά πλάκας μετά τα 15 χρόνια ενώ μόνο το 25% εξ αυτών με φυσιολογική μαγνητική τομογραφία [110].

4.2 Διαπυρηνική οφθαλμολογία

Η διαπυρηνική οφθαλμοπληγία είναι μια συχνή εκδήλωση της πολλαπλής σκλήρυνσης(εικόνα9). Αυτή η διαταραχή προκαλείται από βλάβες που εντοπίζονται στην έσω επιμήκη δεσμίδα με αποτέλεσμα την απορρύθμιση της συζυγούς βλεμματικής κίνησης. Αν η βλάβη συμβεί στην περιοχή της έσω επιμήκους δεσμίδας, όπως αυτή πορεύεται μεταξύ των πυρήνων της 3ης και 6ης εγκεφαλικής συζυγίας, τότε η οριζόντια συζυγής βλεμματική κίνηση διαταράσσεται ως ακολούθως: Η απαγωγή του ενός οφθαλμού γίνεται φυσιολογικά, ενώ η αναμενόμενη ταυτόχρονη προσαγωγή του άλλου οφθαλμού υστερεί [123]. Στην περίπτωση που η βλάβη της έσω επιμήκους δεσμίδας είναι καθολική, κατά τη διάρκεια μιας συζυγούς κίνησης, ενώ η απαγωγή του ενός οφθαλμού γίνεται με επιτυχία, ο άλλος οφθαλμός δε δύναται να πραγματοποιήσει προσαγωγή πέραν της μέσης γραμμής. Στην περίπτωση που η βλάβη είναι

μερική, οι ελλειπείς πληροφορίες που άγονται μέσω των διαπυρηνικών συνδέσεων έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της ταχύτητας και πιθανώς του πλάτους της προσαγωγής σε ανάλογο με τη βλάβη βαθμό. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτές οι διαταραχές προσομοιάζουν με εκείνες που παρουσιάζονται κατά την περιφερική παράλυση του έσω ορθού μυός με τη μοναδική διαφορά ότι στη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία, αν και υπολείπεται η προσαγωγή, η ικανότητα σύγκλισης των οφθαλμών παραμένει φυσιολογική.



Εικόνα 9: Διαπυρηνική οφθαλμοπληγία ΔΕ

4.3 Συμπτωματολογία

Οι ασθενείς με διαπυρηνική οφθαλμοπληγία παρουσιάζουν μερικές φορές διπλωπία, η οποία είναι μικρού βαθμού και δύναται να εκλαμβάνεται από τον ασθενή σαν «θόλωση» της όρασης [123]. Η διπλωπία είναι συνήθως ήπια, επειδή η ικανότητα σύγκλισης και ταύτισης στους ασθενείς αυτούς διατηρείτε ανέπαφη. Ένα χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα σε ασθενείς με κλινική διαπυρηνική οφθαλμοπληγία είναι ο οριζόντιος διχαστικός νυσταγμός, ο οποίος είναι εμφανέστερος στον απαγόμενο οφθαλμό ή περιορίζεται αποκλειστικά σ' αυτόν και εμφανίζεται όταν ο οφθαλμός βρίσκεται σε έκκεντρη θέση, αμέσως μετά το τέλος μιας οριζόντιας συζυγούς βλεμματικής κίνησης. Η ταλαντοψία που παρατηρείται σε μερικούς από αυτούς τους ασθενείς δύναται να οφείλεται :α) στο νυσταγμό απαγωγής και στη περίπτωση αυτή είναι ετερόπλευρη, β) στη μειωμένη αίθουσο-οφθαλμική απάντηση κατά τη διάρκεια της κίνησης της κεφαλής κάθετα ή και οριζόντια και στη περίπτωση αυτή οφείλεται στην πάρεση της προσαγωγής και γ) στον αυτόματο κάθετο νυσταγμό. Το σύμπτωμα του ιλίγγου είναι συχνό στους ασθενείς με

διαπυρηνική οφθαλμοπληγία, αλλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αντανακλά βλάβη εκτός της περιοχής της έσω επιμήκους δεσμίδας [123].

Η μειωμένη ταχύτητα της προσαγωγής είναι το σημαντικότερο εύρημα για να διαγνώσει κανείς τη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία και η αποκάλυψη της προυποθέτει λεπτομερή εξέταση του ασθενούς [123]. Κατά την κλινική εξέταση ζητείται από τον ασθενή να εκτελέσει ταχείες οριζόντιες συζυγείς κινήσεις δηλαδή επαναπροσηλώσεις ανάμεσα σε δύο προσηλωτικούς στόχους που βρίσκονται στο οριζόντιο επίπεδο και οι οποίοι απέχουν αρκετά μεταξύ των. Κατά τη διάρκεια αυτής της εξέτασης παρατηρείται εάν υπάρχει μειωμένη ταχύτητα προσαγωγής ή σαφής μείωση του πλάτους της προσαγωγικής ικανότητας του οφθαλμού και σε σύγκριση πάντοτε με τον απαγόμενο οφθαλμό. Προσοχή απαιτείται για την αποκάλυψη πιθανού νυσταγμού και ειδικά του διχαστικού νυσταγμού. Με σκοπό τη διαφορική διάγνωση της διαπυρηνικής οφθαλμοπληγίας από την πάρεση του έσω ορθού μυός σε ασθενείς με ελλειμματική προσαγωγή γίνεται προσεχτικός έλεγχος της ικανότητας σύγκλισης του ασθενούς, ούτως ώστε να διαπιστωθεί εάν κατ' αυτήν βελτιώνεται το εύρος λειτουργίας του έσω ορθού μυός.

Η εξέταση της ικανότητας σύγκλισης είναι πολλές φορές δύσκολη σε ασθενείς με εκσεσημασμένη ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία. Μια καλή μέθοδος εξέτασης είναι η εξής: Ένας προσηλωτικός στόχος με εμφανή και σαφή αναγνώσιμα στοιχεία μετακινείται αργά προς τους οφθαλμούς του ασθενή, ο οποίος συγχρόνως ενθαρρύνεται από τον εξεταστή να τα διαβάσει προσηλώνοντας προσεκτικά. Αυτό είναι συνήθως πιο εύκολο όταν ο ίδιος ο ασθενής κρατάει τον προσηλωτικό στόχο και τον μετακινεί αργά προς το μέρος των οφθαλμών του. Ακόμα και στην περίπτωση που η λειτουργική ικανότητα του έσω ορθού δεν βελτιώνεται με την σύγκλιση, η υποψία της διαπυρηνικής οφθαλμοπληγίας παραμένει, εφόσον δεν υπάρχουν άλλα κλινικά στοιχεία, που να συνηγορούν υπέρ της πάρεσης του κοινού κινητικού νεύρου.

Υπάρχουν απόψεις οι οποίες υποστηρίζουν ότι, στην περίπτωση που η σύγκλιση δεν βελτιώνει την προσαγωγική ικανότητα του οφθαλμού, η βλάβη εκτείνεται εκτός από την έσω επιμήκη δεσμίδα και έξω από αυτήν και ειδικά μέσα στο σύμπλεγμα του πυρήνα του κοινού κινητικού νεύρου επηρεάζοντας έτσι τη λειτουργία των κινητικών νευρώνων του έσω ορθού μυός (πρόσθια διαπυρηνική οφθαλμοπληγία του Cogan σε αντιδιαστολή με την οπίσθια διαπυρηνική οφθαλμοπληγία του Cogan όπου η σύγκλιση παραμένει φυσιολογική) [124].

Θα πρέπει να τονιστεί ότι ορισμένες άλλες καταστάσεις, όπως η μυασθένεια gravis, το σύνδρομο Miller-Fisher και ο μηχανικής αιτιολογίας περιορισμός των οφθαλμικών κινήσεων, δύνανται να μιμούνται τη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία [125]. Στη μυασθένεια, όμως παρατηρούνται χαρακτηριστικού τύπου συζυγείς οφθαλμικές κινήσεις, οι οποίες αρχίζουν μεν ταχέως, αλλά κατόπιν επιβραδύνονται αξιοσημείωτα ή σταματούν απότομα πριν ακόμη οι οφθαλμοί φθάσουν τον προσηλωτικό στόχο [126].

Σε μια πιθανή διαπυρηνική οφθαλμοπληγία ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται λεπτομερώς για την παρουσία λοξής απόκλισης (skew deviation), κατάσταση κατά την οποία ο οφθαλμός ομόπλευρα της βλάβης βρίσκεται ψηλότερα συνήθως από τον άλλο. Οι ασθενείς αυτοί μερικές φορές παρουσιάζουν επιπλέον κλίση της κεφαλής μακριά από την πλευρά της βλάβης.

Στη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία η λοξή απόκλιση οφείλεται σε βλάβη των κεντρικών ωτολιθικών οδών που εξυπηρετούνται, εν μέρει, από την έσω επιμήκη δεσμίδα. Η συνύπαρξη λοξής απόκλισης και ελλειμματικής προσαγωγής είναι δυνατόν να δημιουργήσει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με την μερική παράλυση του κοινού κινητικού νεύρου και ειδικότερα του κάτω κλάδου, που είναι υπεύθυνος για τη νεύρωση του κάτω και του έσω ορθού μυός. Όμως η διατήρηση του φυσιολογικού κορικού αντανακλαστικού και η ανέπαφη προσαγωγή κατά τη σύγκλιση συνήθως οδηγεί στη διάγνωση της υπερπυρηνικής φύσης της βλάβης, όπως είναι η λοξή απόκλιση. Η λοξή απόκλιση θα πρέπει, επίσης, να διαφορογιγνώσκεται από την πάρεση του τροχιακού νεύρου [123].

Αν και οι κάθετες σακκαδικές κινήσεις δεν επηρεάζονται στη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία, εν τούτοις θα πρέπει να ελέγχονται με σκοπό την αποκάλυψη πιθανού μικτού διχαστικού (κάθετου-στροφικού) νυσταγμού, που συνήθως συνυπάρχει με την ετερόπλευρη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία.

Άλλες καταστάσεις, όπως οι διαταραχές των ομαλών κινήσεων παρακολούθησης, των αιθουσο-οφθαλμικών απαντήσεων και η αδυναμία διατήρησης της βλεμματικής κατεύθυνσης σε έκκεντρη θέση είναι δυνατόν να συνυπάρχουν σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία και θα πρέπει να αναζητούνται κατά την εξέταση [123].

Η διάγνωση της διαπυρηνικής οφθαλμοπληγίας βασίζεται κατά κύριο λόγο στη κλινική εξέταση. Η μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου επιβεβαιώνει τη διάγνωση, εφόσον απεικονίζονται βλάβες στη περιοχή του στελέχους, που είναι συμβατές τοπογραφικά με τη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι φυσιολογική [127, 128]. Επίσης δεν θα πρέπει να δημιουργείται σύγχυση, όταν ανευρίσκεται ελαφρά αύξηση της

πυκνότητας της μέσης γραμμής του στελέχους στις T2 ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας, εύρημα σχετικά συχνό και στους υγιείς.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των παραμέτρων των σακκαδικών κινήσεων με την εργαστηριακή τους καταγραφή δύναται να ενισχύσει τη διάγνωση της διαπυρηνικής οφθαλμοπληγίας, όταν αυτή δεν είναι τόσο εκσεσημασμένη, ούτως ώστε να γίνεται αντιληπτή κλινικά. Στην περίπτωση αυτή η υποκλινική μείωση της ταχύτητας προσαγωγής αποκαλύπτεται συγκρίνοντας τον λόγο της μέγιστης ταχύτητας του απαγόμενου προς τη μέγιστη ταχύτητα του προσαγόμενου οφθαλμού [129, 130]. Επιπλέον, η ποσοτική μελέτη των ανωτέρω παραμέτρων μπορεί επίσης να διαφοροδιαγνώσει την περιφερική προσβολή των οφθαλμοκινητικών νεύρων ή τη μυασθένεια gravis από τηνδιαπυρηνική οφθαλμοπληγία με την αποκάλυψη υπερταχείων σακκάδων, χαρακτηριστικών των ανωτέρω παθήσεων [124].

Κεφάλαιο 5.

Οπτική τομογραφία συνοχής(OCT)

Η οπτική τομογραφία συνοχής αποτελεί μια νέα μη επεμβατική τεχνική που χρησιμοποιείται για την παρατήρηση των εικόνων και την απεικόνιση των στρωμάτων του αμφιβληστροειδή. Επίσης παρέχει πληροφορίες σχετικά με την κύρια τοπογραφική περιθλαία λέπτυνση των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή και του όγκου της ωχράς η οποία σχετίζεται με την οπτική βλάβη.

Μέχρι τώρα, αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείτο κυρίως από τους οφθαλμιάτρους, ενώ τώρα προβάλλεται ως σχετική και από τους νευρολόγους. Η λέπτυνση της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή (RNFL) έχει συγκεκριμένο ενδιαφέρον στις οπτικές νευροπάθειες και στην πολλαπλή σκλήρυνση.

Στη πολλαπλή σκλήρυνση η απώλεια του άξονα παρατηρείται νωρίς στα πρώτα στάδια και η απεικόνιση της λέπτυνσης των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή από την οπτική τομογραφία (OCT) παρέχει έμμεση μέτρηση του νευράξονα και της νευρικής απώλειας στις κύριες οπτικές οδούς.

Ένα πλεονέκτημα της OCT είναι ότι επιτρέπει την απεικόνιση της δομής των βιολογικών ιστών σε ανάλυση 1ως 15μm και συνεπώς με μεγαλύτερη λεπτομέρεια από ότι άλλες μορφές εξέτασης όπως η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία ή η υπερηχογραφία. Αυτή η μέθοδος προσφέρει ένα μεγάλο αριθμό απεικονιστικών μορφών σε διαφορετική κλίμακα συντονισμού και επιλογές στην κατασκευή τρισδιάστατης αναπαράστασης του αμφιβληστροειδή ενώ διενεργεί ακριβείς μετρήσεις και υπολογισμούς όγκου. Η ποσοτικοποίηση της λέπτυνσης των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή μέσω της OCT είναι μια έμμεση μέτρηση της νευρολογικής και νευρωνικής απώλειας στις κύριες οπτικές οδούς. Η νευρική δυσλειτουργία στη πολλαπλή σκλήρυνση παρατηρείται ως αποτέλεσμα φλεγμονής και απομυελίνωσης στα πρώτα στάδια της νόσου [131, 132]. Η νευρική βλάβη είναι ο λόγος πίσω από τον οποίο υπάρχει ένα μεγάλο μέρος μόνιμης αναπηρίας στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, γι' αυτό η απεικόνιση της νευρικής καταστροφής αποτελεί προτεραιότητα στην πολλαπλή σκλήρυνση και η OCT αποτελεί μια ευαίσθητη, αξιόπιστη και αναπαραγόμενη τεχνική που αποκτά μεγαλύτερη σημασία ως διαγνωστική τεχνική στην νευρολογία [133].

5.1 Βασικές αρχές οπτικής τομογραφίας συνοχής(OCT)

Η βασική αρχή της απεικονιστικής OCT είναι βασισμένη σε μια οπτική τεχνική γνωστή ως Michelson χαμηλής συνοχής επεμβατική μέτρηση. Χρησιμοποιεί υπέρυθρο φως με χαμηλής συνοχής μήκος, του οποίου η πηγή είναι φωτοβόλος δίοδος.

Η βασική αρχή της OCT είναι όμοια με την μέθοδο του υπερήχου, η μόνη διαφορά είναι ότι η OCT δουλεύει με φώς αντί των ακουστικών κυμάτων [134]. Συγκρίνει την καθυστέρηση της αντανάκλασης των ιστών με αναφερόμενη αντανάκλαση. Η OCT δουλεύει με μήκη κύματος υπέρυθρου φωτός, τα οποία εμπεριέχουν τον κίνδυνο εκθαμβωτικής λάμψης, το μήκος κύματος φωτός είναι μεταξύ της κλίμακας των 800-900 nm [135-136].

Η in vivo οπτική μαγνητική τομογραφία πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη του αμφιβληστροειδή το 1993 και από τότε, τέσσερις νέες γενιές OCT μετρήσεων έχουν αναπτυχθεί. Η ανάλυση της OCT είναι υψηλή σε κλίμακα 3-20 μm . Γι' αυτό έχει την ικανότητα να δημιουργεί εικόνες από πολύ μικρές οπτικές κατασκευές. Η Τρίτη γενιά χρονικού πεδίου OCT δίνει αναλύσεις στην κλίμακα των 10-15 μm , η νεότερη τέταρτη γενιά φασματικής OCT παρέχει ώσεις στην ικανότητα απεικόνισης λεπτομερειών ακόμη και αν η ανάλυση γίνεται στο επίπεδο των 3-7 μm .

Η φασματική OCT περιλαμβάνει μεταξύ άλλων την γρήγορη απεικόνιση μεγάλου αριθμού δεδομένων συνδυάζοντας την OCT με άλλες απεικονιστικές τεχνικές σε μια εικόνα τρισδιάστατης αναπαραγωγής διάφορων ξεχωριστών στρωμάτων του αμφιβληστροειδή και καλύτερης απεικόνισης [136, 137].

Η πιο σημαντική απεικονιστική διαταραχή στις νευρολογικές ασθένειες είναι η λέπτυνση της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή, τα οποία αποτελούν τα πιο λεπτά στρώματα του. Αποτελούνται κυρίως από νευρικά γαγγλιακά κύτταρα τα οποία δεν περιέχουν μυελίνη. Ο αμφιβληστροειδής είναι το μόνο μέρος του κεντρικού νευρικού συστήματος το οποίο είναι ορατό ευθέως [138-140]. Η οπτική τομογραφία επιτρέπει σε εμάς να εκτιμήσουμε την επίδραση της παθολογικής εξέλιξης του νευράξονα και των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή ενώ μετρά επίσης το ολικό όγκο της ωχράς [141-142].

Επιπλέον παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ακεραιότητα του νευράξονα μέσω της μέτρησης της λέπτυνσης της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή [141-142].

Ο μέσος όρος λέπτυνσης του RNFL σε υγιείς πληθυσμούς άνω των 15 ετών είναι περίπου 110-120 μm , με την γήρανση η λέπτυνση μειώνεται περίπου 0, 017% ανα χρόνο, το οποίο είναι

αντίστοιχο με μείωση της λέπτυνσης του αμφιβληστροειδή κατά 10-20 μm μετά τα 60 χρόνια [143].

Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) είναι ένα εργαλείο που προσφέρει δομικές πληροφορίες για τις κλινικές μετρήσεις της διαταραχής της όρασης [144]. Ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα από την OCT σε μελέτες με ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση με και χωρίς ιστορικό ON είναι ο συσχετισμός ανάμεσα στο πάχος του νευρικού χιτώνα του αμφιβληστροειδούς (RNFL) και στη λειτουργία της όρασης, τόσο στο εγκάρσιο όσο και στο επιμήκες επίπεδο [144]. Η OCT αποτελεί μια υψηλής ανάλυσης αναπαραγωγίμη, μη επεμβατική μέθοδο απεικόνισης της αρχιτεκτονικής του αμφιβληστροειδούς [145].

Η τεχνολογία OCT χρησιμοποιεί έναν μηχανισμό ανάλογο με αυτόν της υπερηχογραφίας: Η υπερηχογραφία καταγράφει τη χρονική καθυστέρηση των αντηχήσεων και τη μεταφράζει σε δισδιάστατες εικόνες, ενώ η OCT χρησιμοποιεί φως και όχι ήχο για να χαρτογραφήσει τη μικροδομή του ιστού [145]. Ο αμφιβληστροειδής είναι μη μυελινωμένος. Οι μετρήσεις των νευραξόνων και των νευρώνων του αμφιβληστροειδούς δεν επηρεάζονται από την παρουσία μυελίνης, γεγονός που τις καθιστά ιδανικές για την αξιολόγηση του νευραξονικού εκφυλισμού [146]. Περίπου 1, 2 εκατομμύρια μη μυελινωμένοι νευράξονες συνενώνονται στο τετρημένο πέταλο του ηθμοειδούς, όπου αποκτούν μυελίνη και σχηματίζουν το οπτικό νεύρο [147, 148, 149].

5.2 OCT

Το οπτικό νεύρο και ο αμφιβληστροειδής θεωρούνται αναπόσπαστα μέρη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) [145]. Οποιαδήποτε προσβολή στο ΚΝΣ μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς και του οπτικού νεύρου και οποιαδήποτε προσβολή στις νευρο-οφθαλμολογικές δομές μπορεί να οδηγήσει σε πρόδρομη εκφύλιση του ΚΝΣ [148]. Η κλινική και υποκλινική προσβολή του οπτικού νεύρου είναι συχνή στη πολλαπλή σκλήρυνση- σε νεκροτομικά παρασκευάσματα το 94-99% των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση είχαν απομυελινωτικές βλάβες στο οπτικό νεύρο [148]. Οι αλλαγές στο πάχος του RNFL, όπως μετράται μέσω της OCT, θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν αξονική βλάβη, ενώ η απώλεια όγκου της ωχράς κηλίδας και η λέπτυνση της στοιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς μαρτυρούν νευρωνική παθολογία [150].

Πρόσφατη μελέτη εξέτασε τις στοιβάδες του αμφιβληστροειδούς σε υγιείς μάρτυρες (HC), σε άτομα με μη ειδικές βλάβες της λευκής ουσίας σε ασθενείς με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (CIS), και σε ασθενείς με ακτινολογικά απομονωμένο σύνδρομο (RIS) [151]. Η αξιολόγηση

του πάχους του RNFL , των όγκων της ωχράς κηλίδας και της κοινής στοιβάδας γαγγλιακών κυττάρων και της έσω δικτυωτής στοιβάδας) αποκαλύπτει ότι παθολογικά ευρήματα στην OCT μπορούν ήδη να καταγραφούν στους ασθενείς με RIS [151].

Μελέτες OCT έχουν δείξει τιμές κάτω του φυσιολογικού για το πάχος του RNFL σε οφθαλμούς ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, ακόμη και επί απουσίας προηγούμενης οπτικής νευρίτιδας [152]. Το πάχος του RNFL μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση κλινικά σιωπηρών πλευρών της ενεργότητας της νόσου [150].

Οι ασθενείς που στην έναρξη βρίσκονται στη κατώτατη κατηγορία πάχους του RNFL είχαν αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της αναπηρίας, σε σύγκριση με αυτούς στην υψηλότερη κατηγορία [163]. Το πάχος του RNFL, όπως ανιχνεύτηκε στην OCT, συσχετίστηκε με ατροφία του εγκεφάλου, η οποία έχει σχετιστεί ισχυρά με απώλεια νευραξόνων και εξέλιξη της αναπηρία στη ΠΣ [174]. Η λεπτονση του RNFL αναδεικνύεται ως βιολογικός δείκτης της απώλειας νευραξόνων και του εκφυλισμού και μπορεί να αντικατοπτρίζει γενική ατροφία στην ΠΣ [174]. Στην ΠΣ έχει παρατηρηθεί μέση μείωση του πάχους του RNFL και η OCT μπορεί να χρησιμεύσει ως βιολογικός δείκτης για την οπτικοποίηση της νευροπροστασίας και της επιδιόρθωσης των νευρών [153].

Η OCT είναι μια μη δαπανηρή, αναπαραγωγίμη, μη επεμβατική και καλά ανεκτή τεχνική απεικόνισης για την παρακολούθηση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση με την πάροδο του χρόνου [146]. Οι αλλαγές που ανιχνεύονται μέσω της OCT στον RNFL και στο πάχος της ωχράς κηλίδας πρώιμα κατά την πορεία της νόσου ενδέχεται να οδηγούν σε πιο πρώιμη και πιο αποτελεσματική διάγνωση και σε κατάλληλες παρεμβάσεις [145].

Μελέτες δείχνουν ότι η OCT θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση της πορείας της πολλαπλής σκλήρυνσης, μέσω ποσοτικού καθορισμού του RNFL, της GCIPL και του συνολικού όγκου της ωχράς κηλίδας [145].

5.3 OCT και οπτική νευρίτιδα

Η οπτική νευρίτιδα αποτελεί μια από τις εκδηλώσεις της πολλαπλής σκλήρυνσης και το δεύτερο πιο συχνό σύμπτωμά της. Μελέτες οι οποίες εστιάζουν στη θεραπεία της οπτικής νευρίτιδας έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για την ανάπτυξη πολλαπλής σκλήρυνσης σε ασθενείς με διαγνωσμένο πρώτο επεισόδιο φλεγμονής του οπτικού νεύρου είναι 50% στη διάρκεια των επόμενων 15 ετών. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς στο 72% σε ασθενείς με τουλάχιστον μια απομυελινωτική ορατή κάκωση στην μαγνητική τομογραφία [155]. Μελέτη στην οποία

εξετάστηκαν δεδομένα από μετρήσεις OCT σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, έδειξε ότι ο μέσος όρος λέπτυνσης των στοιβάδων των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και οπτική νευρίτιδα είναι μεγαλύτερη από ότι σε υγιείς πληθυσμούς. Η λέπτυνση των στοιβάδων του αμφιβληστροειδή (RNFL) είναι μειωμένη κατά μέσο όρο 46% στην ομάδα με οπτική νευρίτιδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, και με μέσο όρο 28% σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς προσβεβλημένο οφθαλμό [156]. Οι συγγραφείς της μελέτης από το 2005 έχουν επιβεβαιώσει μια μείωση της λέπτυνσης του RNFL κατά 33% σε προσβεβλημένα μάτια ασθενών που υποφέρουν από οξεία οπτική νευρίτιδα σε σχέση με υγιή ομάδα ελέγχου, και μια μείωση κατά μέσο όρο 27% σε σύγκριση με προσβεβλημένα και μη μάτια στους ίδιους ασθενείς. Επιπλέον ανακάλυψαν ότι σε ασθενείς με οπτική νευρίτιδα και πολλαπλή σκλήρυνση ο όγκος της ωχράς, μετά από επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας μετρήθηκε σημαντικά μικρότερος [157]. Πιο συχνά η λέπτυνση των στοιβάδων των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή παρατηρήθηκε τον 3ο-6ο μήνα μετά την ανάπτυξη οπτικής νευρίτιδας [158, 159]. Στο 75% των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση η μείωση της RNFL στο πάσχοντα οφθαλμό είναι μεταξύ 10-40μm και γίνεται κατά την διάρκεια των πρώτων 3-6 μηνών μετά το τέλος οξείας οπτικής νευρίτιδας. Αυτό σημαίνει ότι σημαντική και γρήγορη αναγέννηση του νευράξονα ακολουθείται αμέσως μετά την πρώτη απομυελίνωση. [160] Η σταθεροποίηση στη λέπτυνση της RNFL παρατηρείται 7-12 μήνες από την έναρξη της νόσου [158]. Στην εξέταση της οπτικής λειτουργίας μετά την ανάρρωση από οπτική νευρίτιδα οι Costello et al συστήνουν μια συσχέτιση μεταξύ RNFL λέπτυνσης και οπτικής ικανότητας και οπτικών πεδίων. Υπάρχει μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ RNFL λέπτυνσης και οπτικής ικανότητας όταν οι μετρήσεις είναι κάτω από 70 μm. Επίσης υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ λέπτυνσης και μέσου όρου απόκλισης στα οπτικά πεδία Humphrey, αλλά μόνο σε μετρήσεις κάτω των 75μm [158, 160]. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η λέπτυνση της RNFL παρατηρείται όχι μόνο σε μάτια με προηγούμενο επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας, αλλά επίσης εμφανίζεται σε ασυμπτωματικά αντίθετα μάτια ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση με προηγούμενο ιστορικό οπτικής νευρίτιδας, όπως και σε ασθενείς χωρίς καταγεγραμμένη κλινική περίπτωση οξείας οπτικής νευρίτιδας [161-167].

Πολύ λίγες μελέτες έχουν εστιάσει στον προσδιορισμό της λέπτυνσης RNFL σε ασθενείς με καλά χαρακτηρισμένη πολλαπλή σκλήρυνση. Στην πραγματικότητα οι περισσότερες μελέτες της OCT περιλαμβάνουν ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό οπτικής νευρίτιδας, και συγκρίνουν τα αποτελέσματα που αποκτούνται στο αντίθετο μάτι (θεωρούνται ως ασυμπτωματικά) σε

ασθενείς με προηγούμενη οπτική νευρίτιδα και αποτελέσματα ασθενών χωρίς ιστορικό οπτικής νευρίτιδας.

Παρόλο αυτά σχεδόν όλες αυτές οι μελέτες αποδεικνύουν ότι υπάρχει λέπτυνση RNFL στα μάτια ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση συγκρινόμενα με μάτια υγιούς πληθυσμού. Τα μάτια με προηγούμενο επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας είχαν λεπτότερο RNFL απ' ό τι τα μη προσβεβλημένα μάτια ασθενών με σκλήρυνση, τα οποία είχαν λεπτότερο RNFL από τα μάτια υγιών πληθυσμών [167].

Τα οπτικά προκλητά δυναμικά αδράνειας, είναι περισσότερο ευαίσθητα στην ταχεία καταστροφή του οπτικού νεύρου απ' ό τι η λέπτυνση της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή [168].

Κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η μέτρηση της λέπτυνσης της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή χρησιμοποιώντας οπτική τομογραφία, μπορεί να σημαίνει καλύτερη ανίχνευση και καταγραφή νευρικής απώλειας στην πολλαπλή σκλήρυνση απ' ό τι η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων από την εξέταση με οπτική τομογραφία απαιτεί καλή κατανόηση της τεχνικής και αναλυτική συσχέτιση με την οφθαλμολογική εξέταση. Η ανάλυση της OCT είναι περισσότερο ευαίσθητη απ' ό τι η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου στην αξιολόγηση πρώιμης νευρικής βλάβης. Τα τελευταία χρόνια πολλές νέες τεχνικές έχουν παρουσιαστεί για τον προσδιορισμό των νευρικών γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή. Μερικοί κορυφαίοι συγγραφείς συστήνουν ότι οι αλλαγές στο RNFL μπορεί να αντανακλούν παρόμοιες παθολογικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στον εγκέφαλο [171, 174]. Οπτικές απεικονιστικές τεχνικές παρέχουν τη δυνατότητα κλινικής παρατήρησης νευρικών στοιχείων στις κύριες οπτικές οδούς[171, 173-175]. Έτσι έχει περιγραφεί ικανή συσχέτιση μεταξύ RNFL λέπτυνσης και μετρήσεων MRI εγκεφάλου [171, 176, 177]. Ατροφία του RNFL έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση, αν και η νευρική καταστροφή είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που έχουν αναφέρει προηγούμενο επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας [170, 172, 178, 179]. Οι Garcia et al δείχνουν απώλεια RNFL σε ασθενείς με υποτροπή στη πολλαπλή σκλήρυνση αλλά και προοδευτική καταστροφή σε εξελισσόμενη ασθένεια. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τη θεωρία ότι εξελισσόμενη σκλήρυνση μπορεί να προκαλέσει καταστροφή RNFL [170, 171, 175], αν και αυτή η καταστροφή μπορεί να είναι υποκλινική στη φύση της [180].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6. Σκοπός της μελέτης

Η παρούσα διατριβή περιλαμβάνει την μελέτη ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση καθώς και των οφθαλμολογικών διαταραχών που εμφάνισαν στη έναρξη η κατά τη πορεία της νόσου, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν στο Τμήμα εξωτερικών ιατρείων της Νευρολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Επίσης πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση η οποία είχε ως στόχο να διερευνήσει την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με πιθανές συσχετίσεις μεταξύ παραμέτρων της OCT και της παθολογικής διεργασίας της νόσου.

Το πρωτόκολλο που καταρτίστηκε με βάση τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας έλαβε έγκριση για την πραγματοποίηση της μελέτης από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Σκοπός της μελέτης ήταν:

1. Να μελετηθούν επιδημιολογικά δεδομένα των ασθενών, όπως φύλο, ηλικία, χρονιότητα νόσου, φαρμακευτική αγωγή στον τοπικό πληθυσμό.
2. Να μελετηθεί η σύνδεση με οφθαλμολογικά ευρήματα.
3. Να μελετηθεί η παγκόσμια βιβλιογραφία με τη διενέργεια μετα-ανάλυσης

Κεφάλαιο 7. Μέθοδος

7.1 Στρατηγική ποσοτικής έρευνας

Για την ποσοτική έρευνα συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν δεδομένα ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η ανάλυση στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS 25.

7.2 Στρατηγική αναζήτησης και κριτήρια επιλογής άρθρων μετανάλυσης

Ψάξαμε τη βάση δεδομένων Pub Med/Medline, από το 2006 έως το τέλος Μαρτίου 2019, χρησιμοποιώντας τους γενικούς όρους Οπτική νευρίτιδα, Οπτική Τομογραφία Συνοχής, Περιθηλαία στιβάδα νευρικών ινών αμφιβληστροειδή και Πολλαπλή Σκλήρυνση.. Οι συμπεριλαμβανόμενες δημοσιεύσεις γράφτηκαν στην Αγγλική γλώσσα και οι μετρήσεις RNFL, BCVA και MV θα μπορούσαν να ληφθούν από τις επιλέξιμες μελέτες. Αποκλείστηκαν δημοσιεύσεις σε άλλες γλώσσες εκτός από τα αγγλικά. Επιπλέον, αποκλείστηκε επίσης η πειραματική έρευνα σε πειραματόζωα, καθώς και τα άρθρα αξιολογήσεων και οι περιπτωσιολογικές εκθέσεις αναφοράς. Οι περιλήψεις και τα πλήρη κείμενα που περιλήφθηκαν στην ανάλυση εξετάστηκαν με βάση τον τίτλο και την περίληψη από δύο από τους συγγραφείς ανεξάρτητα (Ε.Μ. και Σ.-Ε. Π.) χρησιμοποιώντας τα προαναφερθέντα κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού. Από κάθε άρθρο καταγράψαμε τα ακόλουθα δεδομένα: το όνομα του πρώτου συγγραφέα, τον τίτλο της μελέτης, το έτος και το PMID δημοσίευσης, τον αριθμό, το φύλο, τη μέση ηλικία περιπτώσεων και ομάδων ελέγχου σε κάθε μελέτη. Το Cochrane Collaborations Review Manager 5.3 χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των ληφθέντων δεδομένων κάθε μελέτης. Δεδομένου ότι η παρούσα μελέτη βασίστηκε σε δεδομένα που ανακτήθηκαν από τη βιβλιογραφία, δεν απαιτείται ηθική έγκριση από τις αρχές μας.

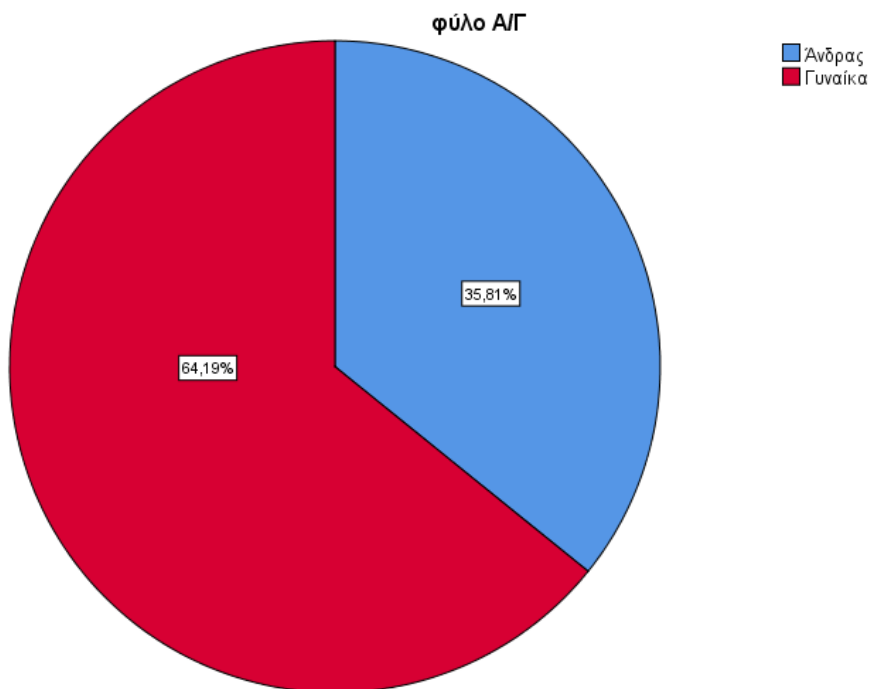
Κεφάλαιο 8. Αποτελέσματα Ποσοτικής έρευνας

8.1 Περιγραφική ανάλυση

Για τους σκοπούς της έρευνας αξιοποιήσαμε τα στοιχεία 149 ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση , εκ των οποίων οι 95 (63, 8%) ήταν γυναίκες και οι 53 (35, 6%) ήταν άνδρες.

Πίνακας 4. Φύλο

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ανδρας	53	35, 6	35, 8	35, 8
	Γυναίκα	95	63, 8	64, 2	100, 0
	Total	148	99, 3	100, 0	
Missing	System	1	, 7		
Total		149	100, 0		



Γράφημα 1. Φύλο

Η ηλικία του δείγματος κυμάνθηκε μεταξύ 18 και 75 ετών, με μέσο όρο ηλικίας τα 43, 01 ($\pm 11, 931$) έτη, ενώ τα έτη νόσησης κυμάνθηκαν μεταξύ 1 και 34 ετών, με μέσο όρο τα 10, 473 ($\pm 7, 3636$) έτη.

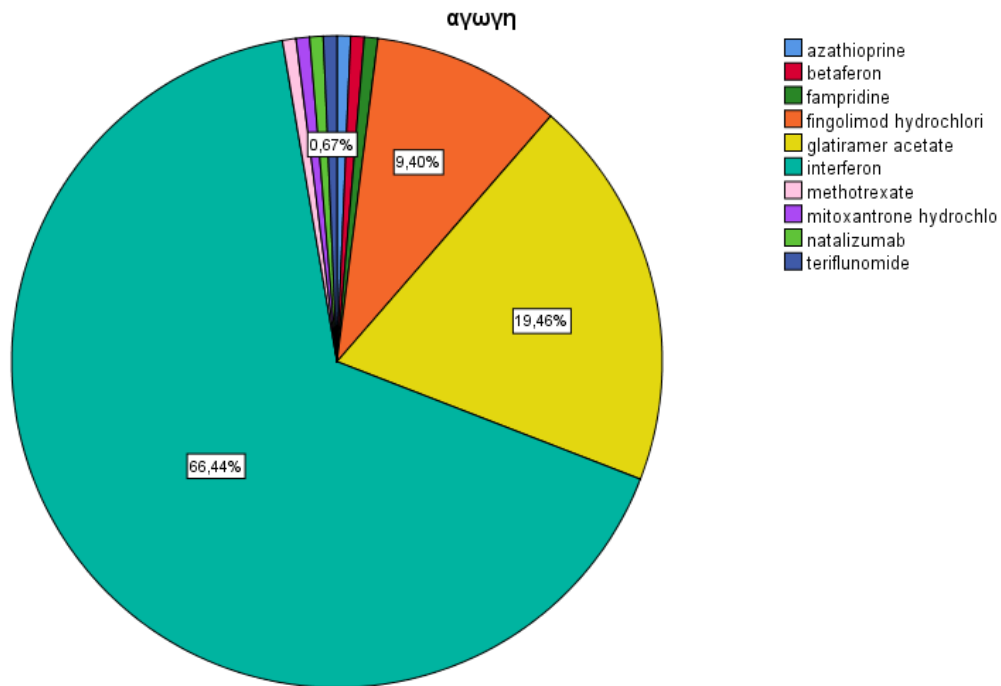
Πίνακας 5. Ηλικία και έτη νόσησης

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ηλικία	149	18	75	43, 01	11, 931
έτη νόσου	149	1, 0	34, 0	10, 473	7, 3636
Valid N (listwise)	149				

Όσον αφορά την αγωγή των ασθενών, η πλειοψηφία (66, 4%) λάμβανε interferon, το 19, 5% λάμβανε glatiramer acetate, το 9, 4% λάμβανε fingolimod hydrochlori και μικρότερα ποσοστά λάμβαναν άλλη αγωγή.

Πίνακας 6. Φαρμακευτική αγωγή

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid azathioprine	1	, 7	, 7	, 7
betaferon	1	, 7	, 7	1, 3
fampridine	1	, 7	, 7	2, 0
fingolimod hydrochlori	14	9, 4	9, 4	11, 4
glatiramer acetate	29	19, 5	19, 5	30, 9
interferon	99	66, 4	66, 4	97, 3
methotrexate	1	, 7	, 7	98, 0
mitoxantrone hydrochlo	1	, 7	, 7	98, 7
natalizumab	1	, 7	, 7	99, 3
teriflunomide	1	, 7	, 7	100, 0
Total	149	100, 0	100, 0	

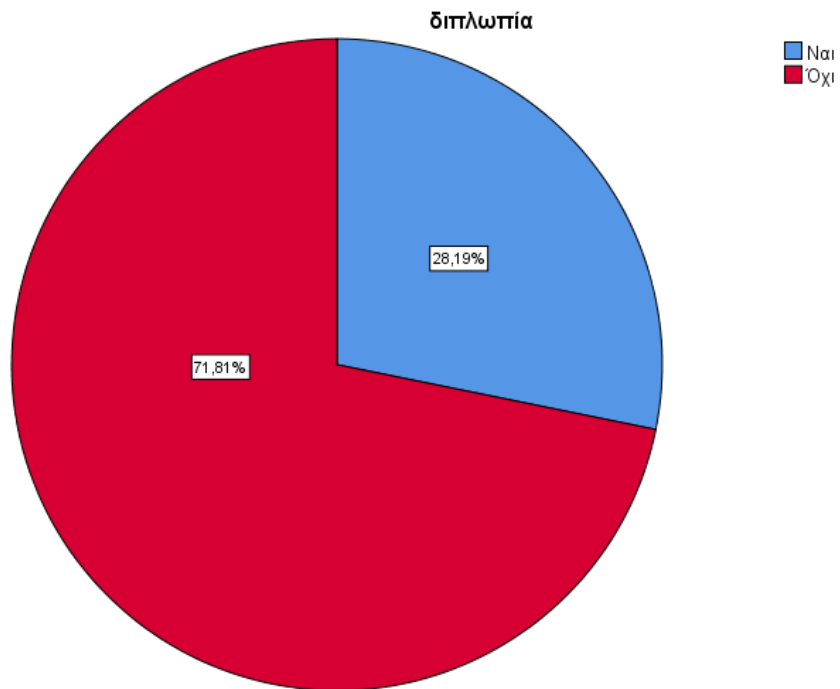


Γράφημα 2. Φαρμακευτική αγωγή

Από τους 149 ασθενείς, οι 42 (28, 2%) είχαν διπλωπία και εξ αυτών οι 17 την εμφάνισαν από την έναρξη της νόσου.

Πίνακας 7. Διπλωπία

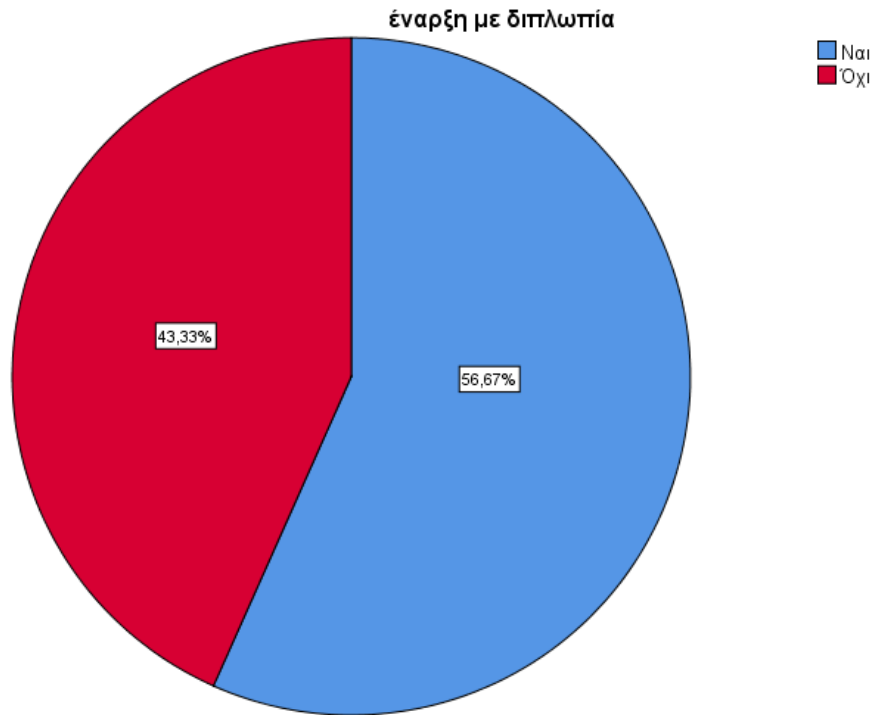
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Ναι	42	28, 2	28, 2	28, 2
Όχι	107	71, 8	71, 8	100, 0
Total	149	100, 0	100, 0	



Γράφημα 3. Διπλωτία

Πίνακας 8. Έναρξη με διπλωτία

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	17	11, 4	56, 7	56, 7
	Όχι	13	8, 7	43, 3	100, 0
	Total	30	20, 1	100, 0	
Missing	System	119	79, 9		
Total		149	100, 0		

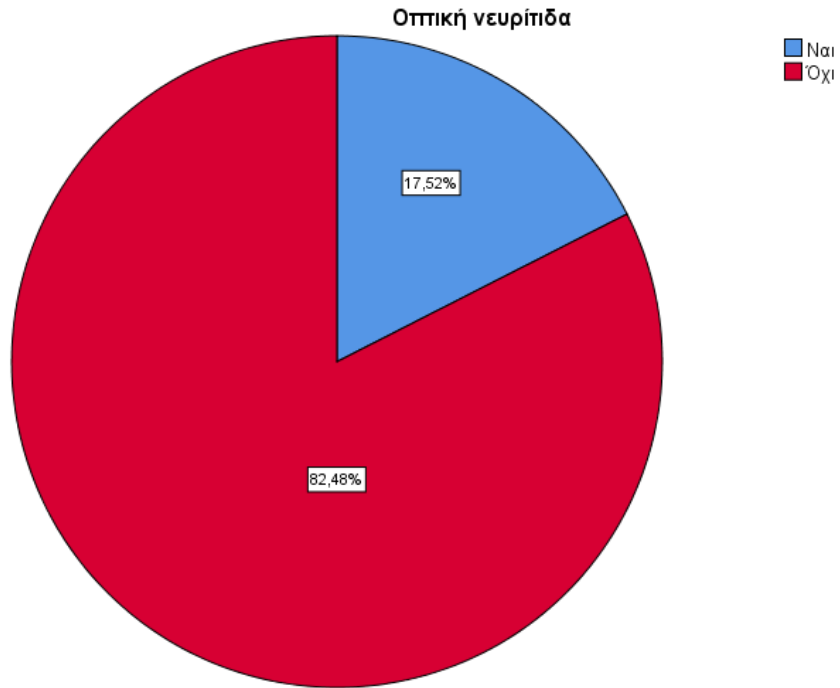


Γράφημα 4. Έναρξη με διπλωπία

Επίσης, από τους 149 ασθενείς, οι 24 (16, 1%) είχαν οπτική νευρίτιδα και εξ αυτών οι 12 την εμφάνισαν από την έναρξη της νόσου.

Πίνακας 9. Οπτική νευρίτιδα

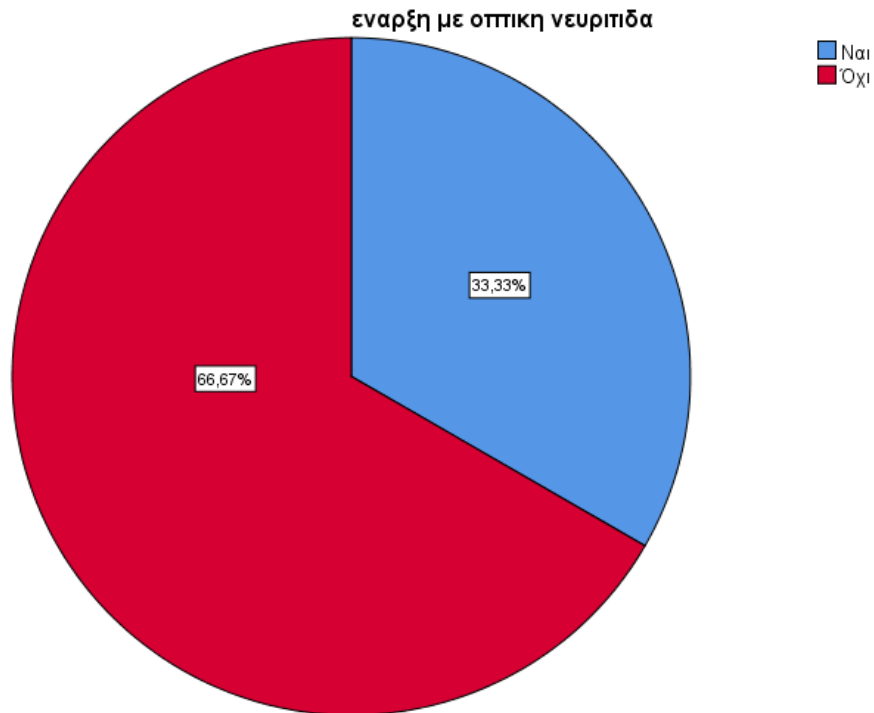
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	24	16, 1	17, 5	17, 5
	Όχι	113	75, 8	82, 5	100, 0
	Total	137	91, 9	100, 0	
Missing	System	12	8, 1		
Total		149	100, 0		



Γράφημα 5. Οπτική νευρίτιδα

Πίνακας 10. Έναρξη με οπτική νευρίτιδα

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	12	8, 1	33, 3	33, 3
	Όχι	24	16, 1	66, 7	100, 0
	Total	36	24, 2	100, 0	
Missing	System	113	75, 8		
Total		149	100, 0		



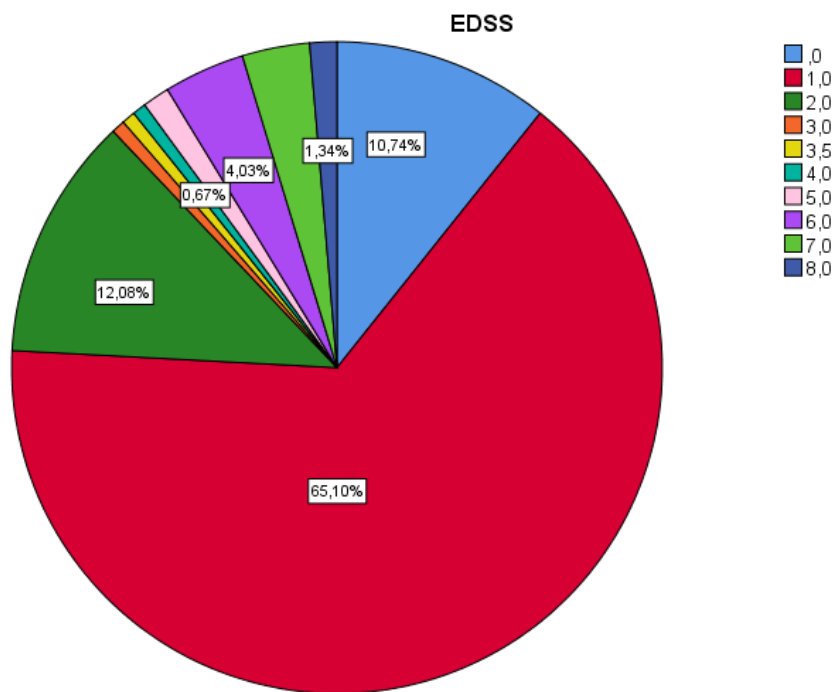
Γράφημα 6. Έναρξη με οπτική νευρίτιδα

Στην κλίμακα Expanded Disability Status Scale, η οποία μετρά τη δυσλειτουργία κατά τη σκλήρυνση κατά πλάκας, το 10, 7% είχε σκορ 0, το 65, 1% είχε σκορ 1, το 12, 1% είχε σκορ 2 και μικρότερα ποσοστά είχαν μεγαλύτερα σκορ. Πιο αναλυτικά, το 89, 9% είχε σκορ έως και 4, που δείχνει νευρολογικές δυσλειτουργίες, το 5, 4% είχε σκορ 4-6 που δείχνει σημαντικές δυσλειτουργίες στη βάδιση και το υπόλοιπο 4, 7% είχε σκορ πάνω από 6, που δείχνει αναπηρίες λόγω της σκλήρυνσης.

Πίνακας 11. EDSS- Expanded Disability Status Scale

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	,0	16	10,7	10,7
	1,0	97	65,1	75,8
	2,0	18	12,1	87,9
	3,0	1	,7	88,6

3,5	1	,7	,7	89,3
4,0	1	,7	,7	89,9
5,0	2	1,3	1,3	91,3
6,0	6	4,0	4,0	95,3
7,0	5	3,4	3,4	98,7
8,0	2	1,3	1,3	100,0
Total	149	100,0	100,0	



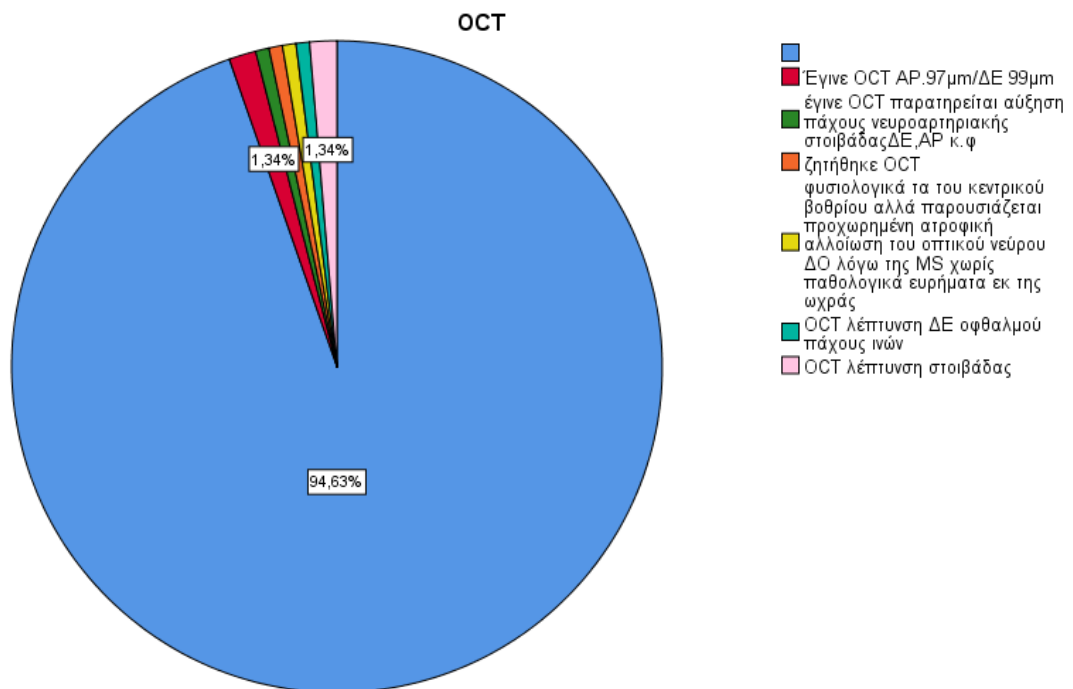
Γράφημα 7. EDSS- Expanded Disability Status Scale

Τέλος, από τα αποτελέσματα στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής, φάνηκε πως 2 ασθενείς είχαν AP.97μm/ΔΕ 99μm, άλλοι δύο είχαν λέπτυνση στοιβάδας και ένας ασθενής είχε αύξηση πάχους νευροαρτηριακής στοιβάδαςΔΕ, AP κ.φ, άλλος ένα είχε φυσιολογικά τα του κεντρικού βοθρίου αλλά παρουσιάζεται προχωρημένη ατροφική αλλοίωση του οπτικού νεύρου ΔΟ λόγω της MS χωρίς παθολογικά ευρήματα εκ της ωχράς και ακόμα ένας είχε λέπτυνση ΔΕ οφθαλμού

πάχους ινών, ενώ σε έναν ακόμα ζητήθηκε OCT. Στο υπόλοιπο 94, 6% δεν πραγματοποιήθηκε OCT.

Πίνακας 12. OCT

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	141	94, 6	94, 6	94, 6
Έγινε OCT AP.97μm/ΔΕ2 99μm		1, 3	1, 3	96, 0
έγινε OCT παρατηρείται1 αύξηση πάχους νευροαρτηριακής στοιβάδαςΔΕ, AP κ.φ		, 7	, 7	96, 6
ζητήθηκε OCT	1	, 7	, 7	97, 3
φυσιολογικά τα του1 κεντρικού βοθρίου αλλά παρουσιάζεται προχωρημένη ατροφική αλλοίωση του οπτικού νεύρου ΔΟ λόγω της MS χωρίς παθολογικά ευρήματα εκ της ωχράς		, 7	, 7	98, 0
OCT λέπτυνση ΔΕ1 οφθαλμού πάχους ινών		, 7	, 7	98, 7
OCT λέπτυνση2 στοιβάδας		1, 3	1, 3	100, 0
Total	149	100, 0	100, 0	



Γράφημα 8. OCT

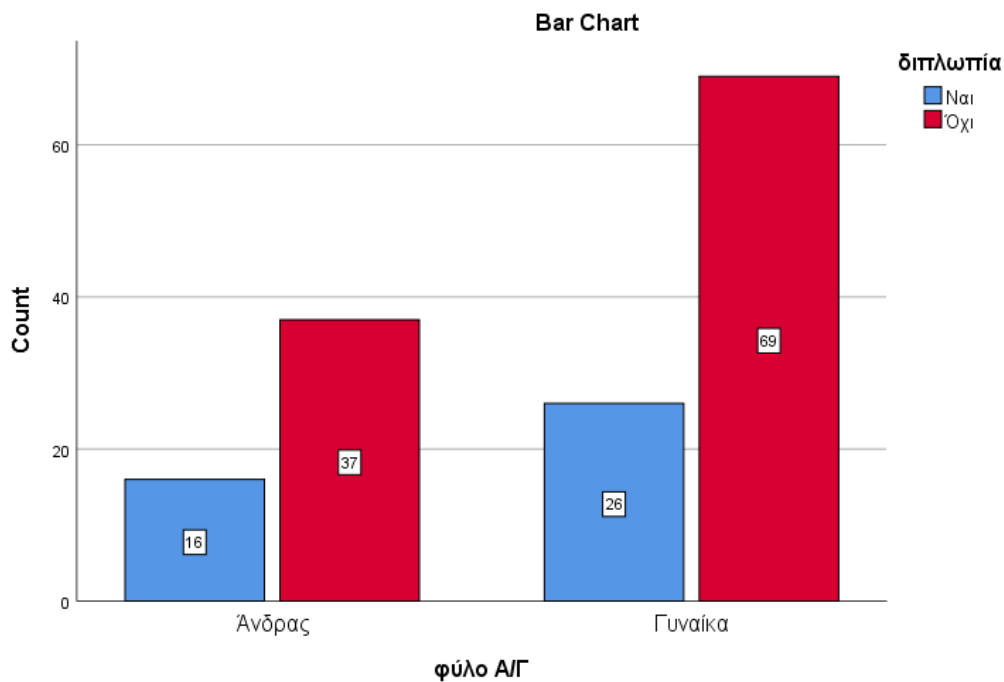
8.2 Επαγωγική ανάλυση

Στοχεύοντας να διερευνήσουμε τη σχέση μεταξύ των επιδημιολογικών δεδομένων των ασθενών και των οφθαλμολογικών ευρημάτων, πραγματοποιήσαμε έλεγχο συσχέτισεων.

Αρχικά διερευνήσαμε τη σχέση μεταξύ φύλου και διπλωπίας, ωστόσο δε φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,709 > 0,05$).

Πίνακας 13. Συσχέτιση φύλου- διπλωπίας

		διπλωπία			p
		Ναι	Όχι	Total	
φύλο	Ανδρας	16	37	53	,709
	Γυναίκα	26	69	95	
Total		42	106	148	

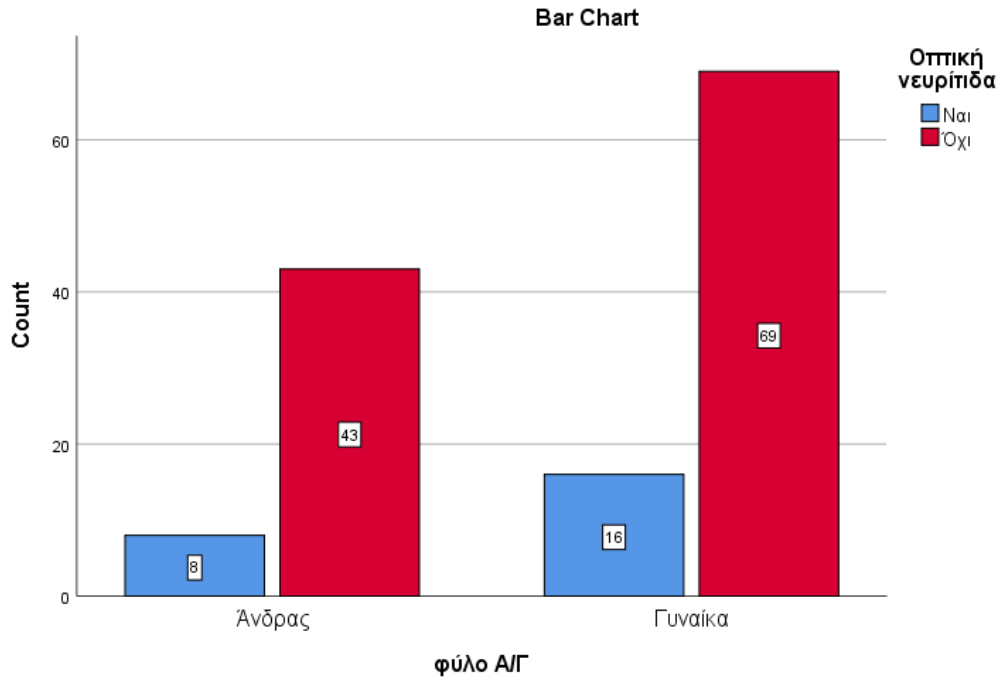


Γράφημα 9. Συσχέτιση φύλου- διπλωπίας

Στη συνέχεια διερευνήσαμε τη σχέση μεταξύ φύλου και οπτικής νευρίτιδας, όπου επίσης δε φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,817 > 0,05$).

Πίνακας 14. Συσχέτιση φύλου- οπτικής νευρίτιδας

	Οπτική νευρίτιδα		Total	p
	Ναι	Όχι		
φύλο A/Γ Άνδρας	8	43	51	,817
Γυναίκα	16	69	85	
Total	24	112	136	



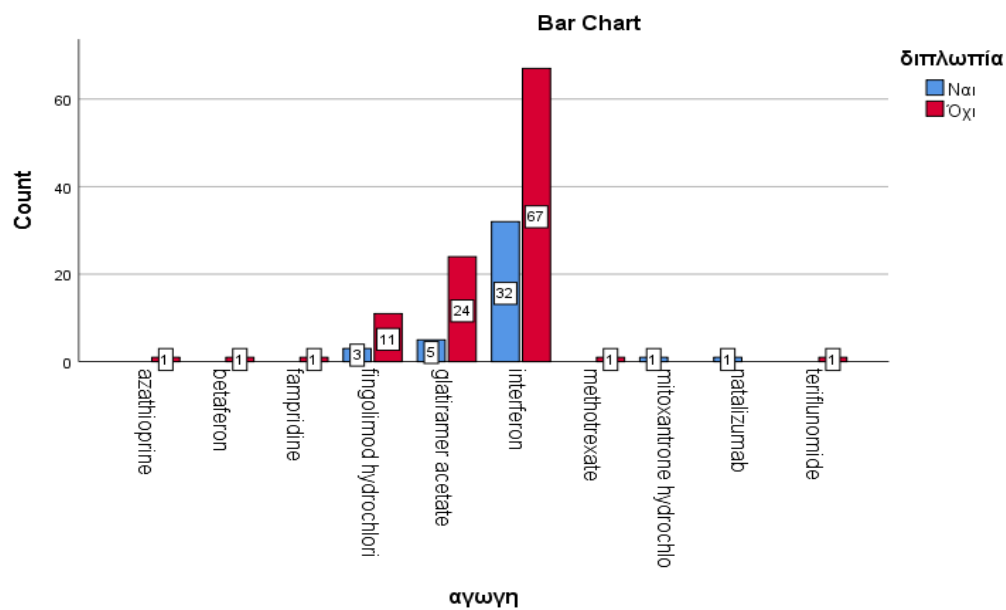
Γράφημα 10. Συσχέτιση φύλου- οπτικής νευρίτιδας

Ακολούθως, μελετήσαμε τη σχέση μεταξύ φαρμακευτικής αγωγής και διπλωπίας, αλλά ούτε εδώ φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,356 > 0,05$).

Πίνακας 15. Συσχέτιση διπλωπίας- φαρμακευτικής αγωγής

	διπλωπία		Total	p
	Ναι	Όχι		
αγωγή azathioprine	0	1	1	,356
betaferon	0	1	1	
fampridine	0	1	1	
fingolimod hydrochlori3		11	14	
glatiramer acetate	5	24	29	
interferon	32	67	99	
methotrexate	0	1	1	

mitoxantrone hydrochlo	1	0	1
natalizumab	1	0	1
teriflunomide	0	1	1
Total	42	107	149



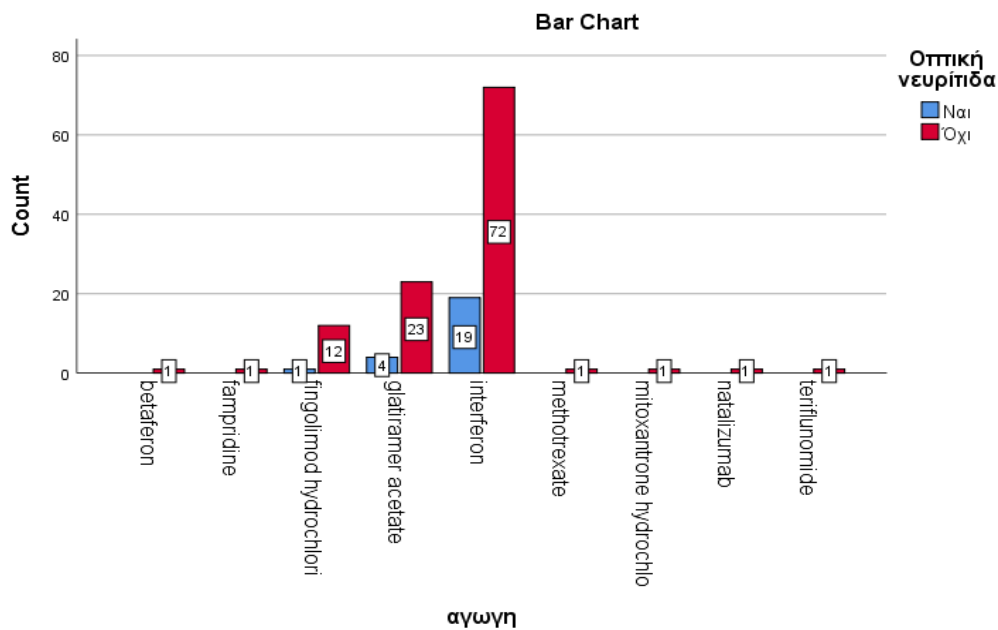
Γράφημα 11. Συσχέτιση διπλωπίας- φαρμακευτικής αγωγής

Επίσης, μελετήσαμε τη σχέση μεταξύ φαρμακευτικής αγωγής και οπτικής νευρίτιδας, χωρίς ωστόσο να βρεθεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,935 > 0,05$).

Πίνακας 16. Συσχέτιση οπτικής νευρίτιδας- φαρμακευτικής αγωγής

		Οπτική νευρίτιδα		Total	p
		Ναι	Όχι		
αγωγή	betaferon	0	1	1	,935
	fampridine	0	1	1	

fingolimod hydrochlori	12	13
glatiramer acetate	4	23
interferon	19	72
methotrexate	0	1
mitoxantrone	0	1
hydrochlo		
natalizumab	0	1
teriflunomide	0	1
Total	24	113
		137



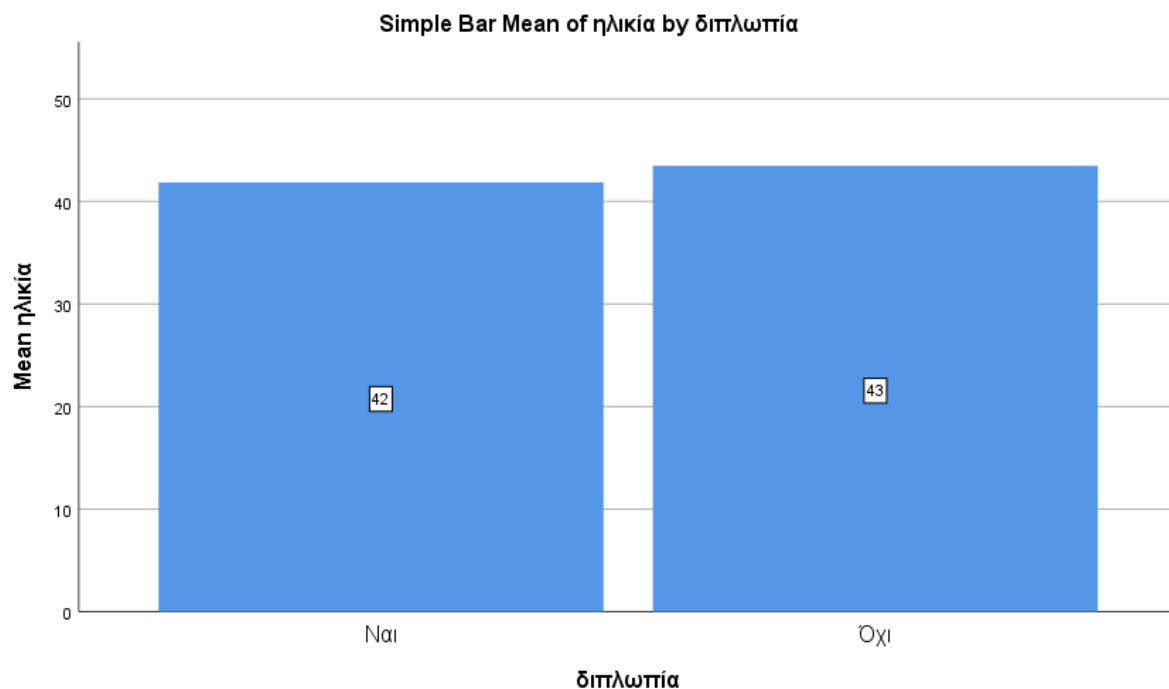
Γράφημα 12. Συσχέτιση οπτικής νευρίτιδας- φαρμακευτικής αγωγής

Εκεί που βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση είναι μεταξύ ετών νόσου και διπλωπίας ($p=0,047 < 0,05$), ενώ δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και διπλωπίας ή οπτικής νευρίτιδας, αλλά ούτε και μεταξύ ετών νόσου και οπτικής νευρίτιδας.

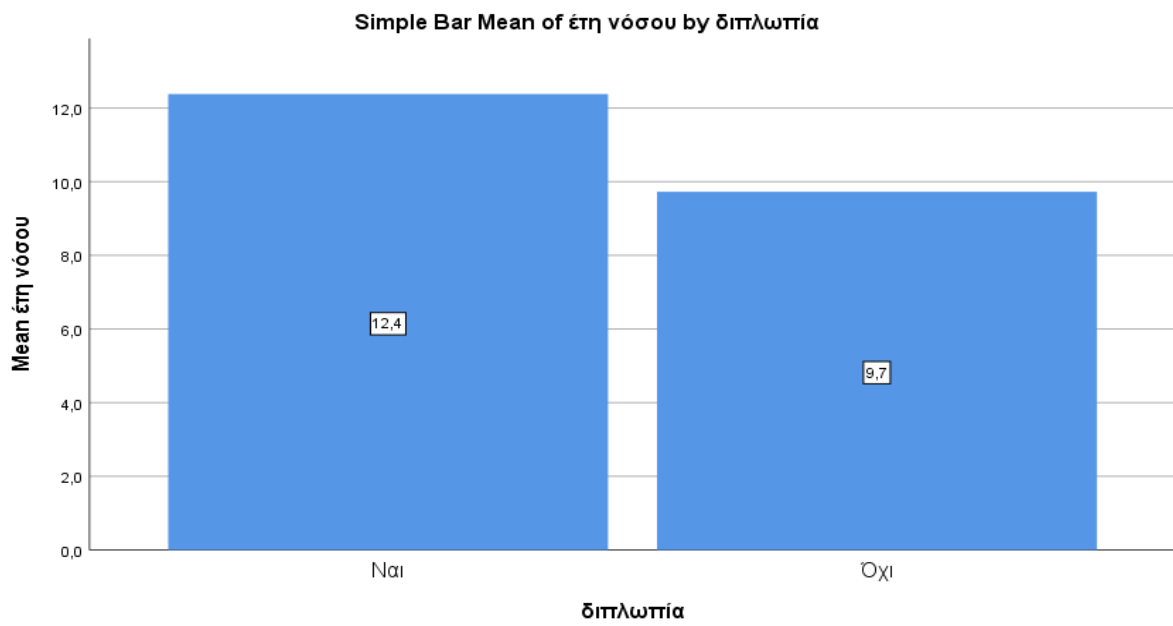
Όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ ετών νόσου και διπλωπίας, η συσχέτιση είναι αρνητική, άρα όσο περισσότερα έτη νοσούσε κάποιος, τόσο περισσότερες πιθανότητες είχε για εμφάνιση διπλωπίας.

Πίνακας 17. Συσχετίσεις διπλωπίας και οπτικής νευρίτιδας με ηλικία και έτη νόσησης

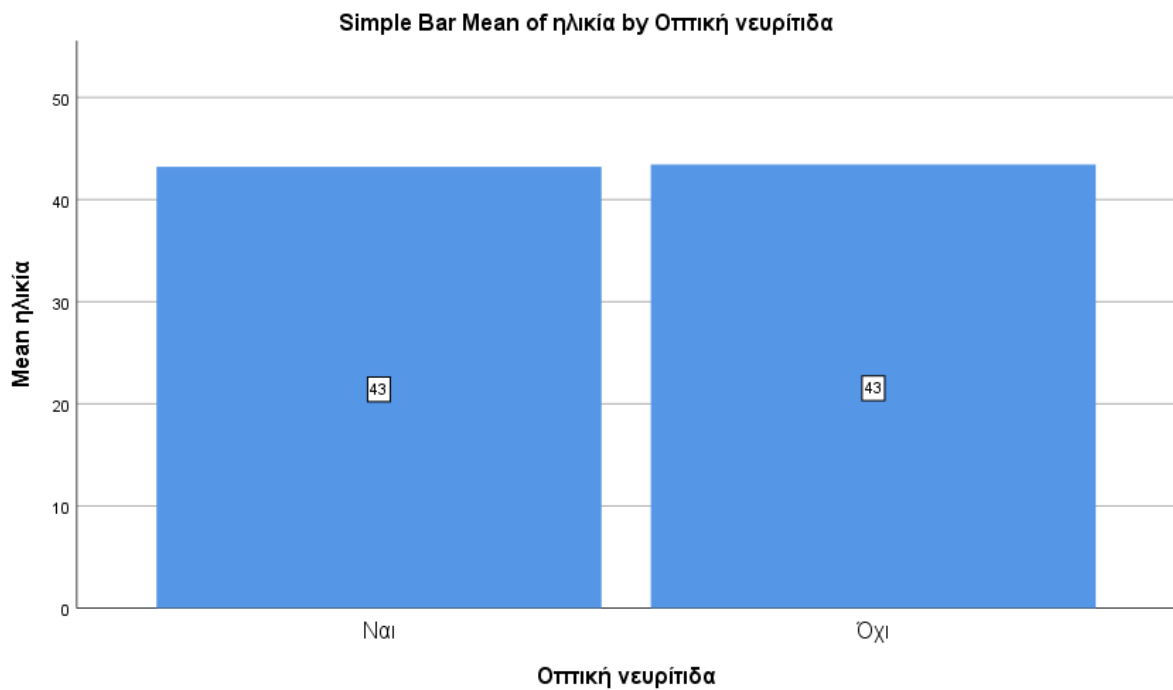
	ηλικία	έτη νόσου
διπλωπία	Pearson Correlation	,061
	Sig. (2-tailed)	,460
	N	149
Οπτική νευρίτιδα	Pearson Correlation	,007
	Sig. (2-tailed)	,936
	N	137



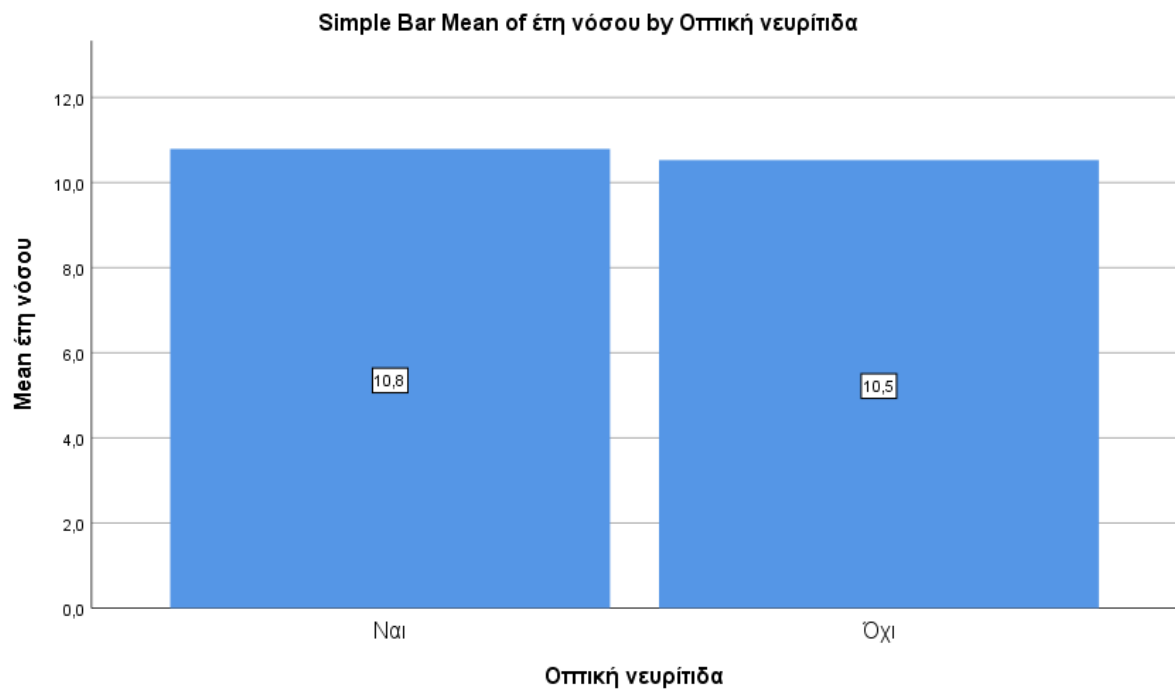
Γράφημα 13. Συσχέτιση διπλωπίας με ηλικία



Γράφημα 14. Συσχέτιση διπλωτίας με έτη νόσησης



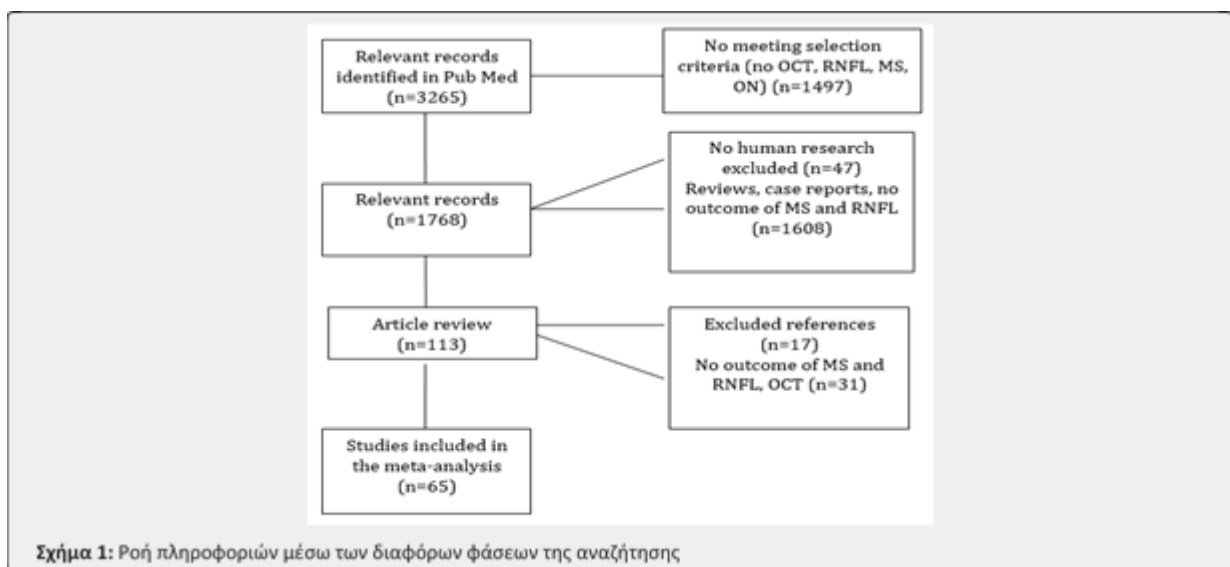
Γράφημα 15. Συσχέτιση οπτικής νευρίτιδας με ηλικία



Γράφημα 16. Συσχέτιση οπτικής νευρίτιδας με έτη νόσησης

Κεφάλαιο 9. Αποτελέσματα μετανάλυσης

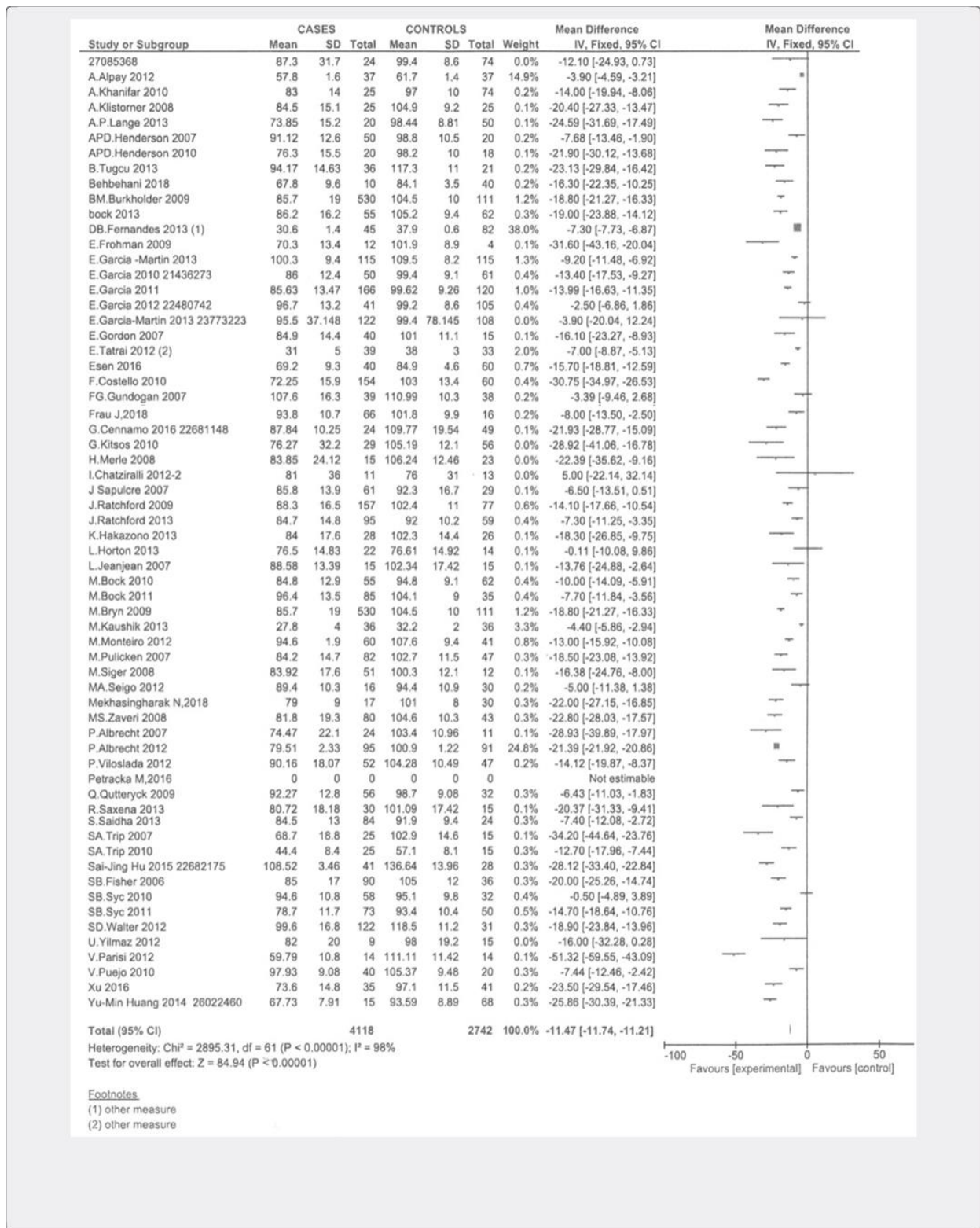
Συνολικά 3265 μελέτες ταιριάζουν με τα κριτήρια συμπερίληψης (Σχήμα 1) και εξετάστηκαν για τη μελέτη. Συνολικά 1497 άρθρα εξαιρέθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια επιλογής. Από τα υπόλοιπα 1768 άρθρα, εξαιρέσαμε 47 άρθρα πειραματικής έρευνας και 1608 άρθρα ως ανασκοπήσεις ή περιπτωσιολογικές εκθέσεις αναφοράς. Τέλος, από τα 113 άρθρα που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση, 48 αποκλείστηκαν περαιτέρω καθώς η παρουσίασή τους δεν είχε τις απαραίτητες λεπτομέρειες για να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Στο τέλος, 65 άρθρα ήταν επιλέξιμα για συστηματική ανασκόπηση των παραμέτρων της OCT σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Η ροή πληροφοριών μέσω των διαφόρων φάσεων της αναζήτησης της βιβλιογραφίας φαίνεται στο σχήμα 1. Η μέση διαφορά, η οποία επιτρέπει τη σύγκριση του πάχους της RNFL μεταξύ ομάδων ενδιαφέροντος, επιλέχθηκε ως μέτρο αποτελέσματος.



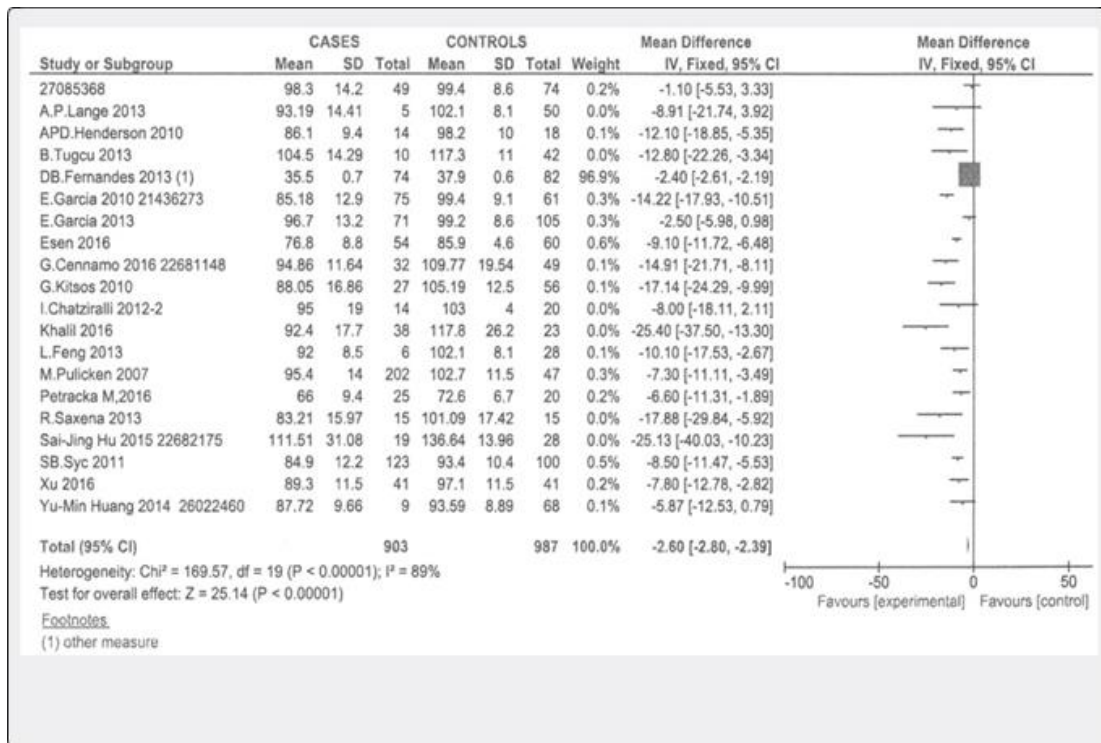
Σχήμα 1: Ροή πληροφοριών μέσω των διαφόρων φάσεων της αναζήτησης

Σχήμα 1. Ροή πληροφοριών μέσω των διαφόρων φάσεων της αναζήτησης

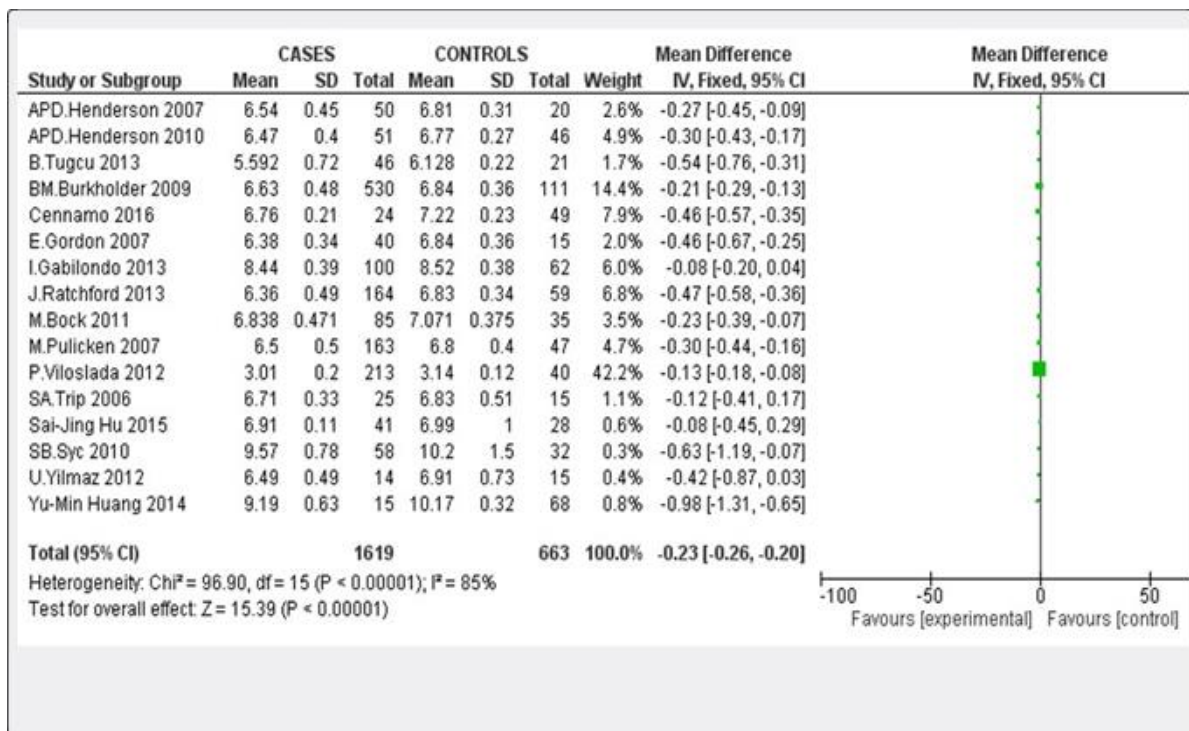
Συνολικά 4 ομάδες μελετών συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική εξέταση: 1) Μάτια που επηρεάστηκαν από τη πολλαπλή σκλήρυνση με Οπτική Νευρίτιδα (MSON) σε σύγκριση με τις υγιείς ομάδες ελέγχου (Σχήμα 2), μάτια που επηρεάστηκαν από τη πολλαπλή σκλήρυνση με μη-Οπτική Νευρίτιδα (MSNON) σε σύγκριση με υγιείς ομάδες ελέγχου (Σχήμα 3), Όγκος της Ωχράς Κηλίδας (MV) ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση σε σύγκριση με υγιείς ομάδες ελέγχου (Σχήμα 4) και 4) Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση σε σύγκριση με υγιείς ομάδες ελέγχου (Σχήμα 5).



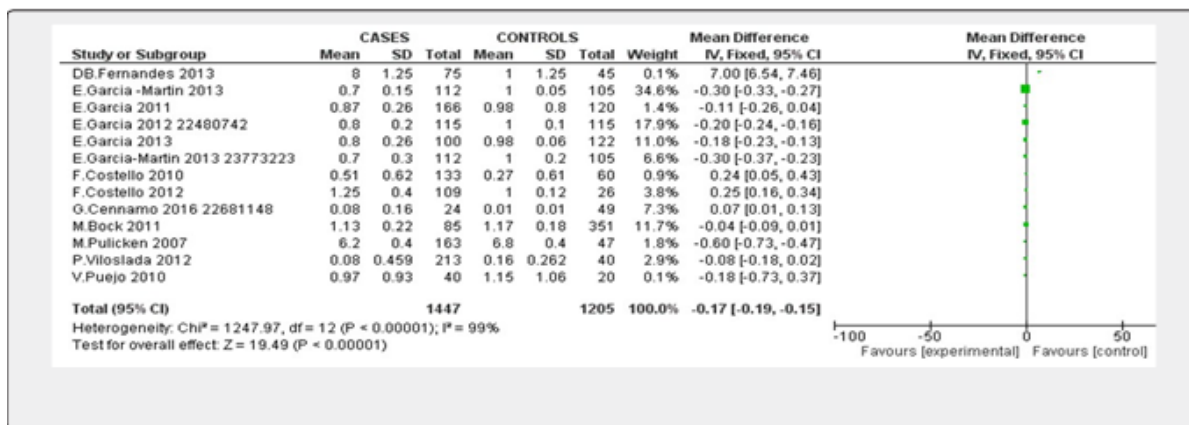
Σχήμα 2. Μετα-ανάλυση των μελετών για την OCT σε ασθενείς με MSON και διάγραμμα "δάσος" (forest plot) της μέσης διαφοράς στο πάχος της RNFL μεταξύ των ματιών με MSON και των ομάδων ελέγχου. Η μέση διαφορά στο πάχος της RNFL μεταξύ των ματιών με ON και των ομάδων ελέγχου παρέχεται σε gm. OCT: Οφθαλμική Τομογραφία Συνοχής, MSON: Σκλήρυνση κατά πλάκας με Οπτική Νευρίτιδα, RNFL: Περιθηλαία στιβάδα νευρικών ινών αμφιβληστροειδή



Σχήμα 3. Μετα-ανάλυση των μελετών για την OCT σε ασθενείς με ΣΚΠ χωρίς ON και διάγραμμα "δάσος" (forest plot) με μέση διαφορά στο πάχος της RNFL μεταξύ ματιών με MSNON και ομάδων ελέγχου. Η μέση διαφορά στο πάχος της RNFL μεταξύ ματιών με MSNON και ομάδων ελέγχου παρέχεται σε μm. OCT: Οπτική Τομογραφία Συνοχής, ΣΚΠ: Σκλήρυνση κατά πλάκας, RNFL: Περιθηλαία στρώμα νευρικών ινών αμιφιβλοστροειδή, ON: Οπτική Νευρίτιδα.



Σχήμα 4. Μετα-ανάλυση των μελετών για την OCT σε ασθενείς με ΣΚΠ και διάγραμμα "δάσος" (forest plot) με μέση διαφορά στον Όγκο Ωχράς Κηλίδας μεταξύ των ματιών με ΣΚΠ και των ομάδων ελέγχου. Η μέση διαφορά στην πυκνότητα του Όγκου Ωχράς Κηλίδας μεταξύ των ματιών με ΣΚΠ και των ομάδων ελέγχου παρέχεται σε μm. OCT: Οφθαλμική Τομογραφία Συνοχής, MSNON: Σκλήρυνση κατά πλάκας με Οπτική Νευρίτιδα, MV: Όγκος ωχράς Κηλίδας



Σχήμα 5. Μετα-ανάλυση των μελετών για την OCT σε ασθενείς με ΣΚΠ και διάγραμμα "δάσος" (forest plot) με μέση διαφορά στην BCVA μεταξύ των ματιών και των ομάδων ελέγχου. OCT: Οπτική Τομογραφία Συνοχής, MS: ΣΚΠ με Οπτική Νευρίτιδα, BCVA: Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα.

Η RNFL στη MSON και στη MSNON, στον MV και την BCVA από τις 65 επιλέξιμες μελέτες που αναλύθηκαν από το πρόγραμμα Cochrane Collaborations Review Manager 5.3 ήταν οι εξής:

RNFL MSON

Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των 65 επιλέξιμων μελετών που συνέκριναν τα μάτια των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση που επηρεάστηκαν από ON (n = 4118) με τα μάτια υγιών ομάδων ελέγχου (n = 2742) έδωσαν εκτιμώμενη μέση λεπτόνωση της RNFL μετά από MSON -11, 47 μ m [95% CI -11, 74 έως -11, 21, n= 6860, p<0, 00001] (Σχήμα 2).

RNFL MSNON

Ξεχωρίσαμε από τις 65 επιλέξιμες μελέτες για τις μετα-αναλύσεις 20 μελέτες που συγκρίνουν το πάχος της RNFL των ματιών με MSNON με υγιή μάτια ομάδων ελέγχου. Η εκτιμώμενη απώλεια RNFL στα μάτια με MSNON (n=903) σε σύγκριση με αυτά των ομάδων ελέγχου (n=987) ήταν χαμηλότερη (-2, 60) από εκείνη με MSON (-11, 47), αλλά το 95% CI ήταν στενότερο -2, 60 [-2, 80 έως -2, 39, n=1890, p<0, 00001] (Σχήμα 3).

MV

Από 65 μελέτες που είναι επιλέξιμες για τη μετα-ανάλυση εξετάσαμε 16 μελέτες που συγκρίνουν τον MV στα μάτια των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση με αυτόν των υγιών ομάδων ελέγχου. Τα συνοπτικά δεδομένα των 2282 διερευνηθέντων ματιών (1619 με ΠΣ

έναντι 663 ομάδων ελέγχου) φαίνονται στο Σχήμα 4. Το πάχος του MV μεταξύ των ματιών με ΠΣ και των ομάδων ελέγχου ήταν κατά μέσο όρο από -0, 23 [95% CI -0, 26 έως -0, 20, n=2282, p<0, 00001] (Σχήμα 4).

BCVA

Από 65 επιλέξιμες μελέτες για τη μετα-ανάλυση εξετάσαμε 13 μελέτες που συγκρίνουν την BCVA των ματιών των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση με αυτή των υγιών ομάδων ελέγχου. Τα συνοπτικά δεδομένα των 2652 ματιών που ερευνήθηκαν (1447 με ΠΣ έναντι 1205 ομάδων ελέγχου) φαίνονται στο Σχήμα 5. Η BCVA μεταξύ των ματιών των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση και των ομάδων ελέγχου ήταν εντός ενός εκτιμώμενου μέσου όρου -0, 17 [95% CI -0, 19 έως -0, 15, n=2652, p<0, 00001] (Σχήμα 5).

Κεφάλαιο 10. Συζήτηση

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια χρόνια νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), άγνωστης αιτιολογίας, στην οποία συμβαίνει απώλεια νευρολογικών λειτουργιών λόγω αυτοάνοσης απομυελίνωσης. Παρουσιάζει αρκετές κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με βλάβες του εγκεφαλικού στελέχους, όπως διαταραχές των κινητικών και αισθητηριακών λειτουργιών, γνωστικές, οπτικές, ουρογεννητικές και ψυχικές διαταραχές. Οι περίοδοι ύφεσης και επιδείνωσης μπορεί να εναλλάσσονται [181],(Maria AM,. Arq. Bras. Oftal. 2000).

Τα οφθαλμικά ευρήματα περιλαμβάνουν οπτική νευρίτιδα, αμφιβληστροειδίτιδα, διάμεση ραγοειδίτιδα, περιφερική αγγειίτιδα και δυσλειτουργία της οφθαλμικής κινητικότητας, που εκδηλώνεται ως νυσταγμός ή διπλωπία. Η οπτική νευρίτιδα, η συχνότερη οφθαλμική εκδήλωση πολλαπλής σκλήρυνσης, μπορεί να αντιπροσωπεύει το πρώτο κλινικό σημάδι της νόσου. Δεδομένα μακροπρόθεσμης παρακολούθησης δείχνουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με οπτική νευρίτιδα έχουν εξαιρετική πρόγνωση για ανάκτηση της κεντρικής οπτικής οξύτητας [182],(Chen L, Gordon LK. Curr Opin Ophthalmol. 2005).

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η διερεύνηση των οφθαλμολογικών διαταραχών ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, μέσα από μια ανασκόπηση μελετών αλλά και στατιστική ανάλυση δεδομένων ασθενών του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Τις περισσότερες φορές, ο όρος οπτική νευρίτιδα (ON) αναφέρεται στην οπτική νευροπάθεια που σχετίζεται με μια απομυελινωτική νόσο. Η οπτική νευρίτιδα είναι συχνά παρούσα στην εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης και αντιπροσωπεύει μια κοινή αιτία απώλειας όρασης σε αυτούς τους ασθενείς. Η οπτική νευρίτιδα εμφανίζεται συνήθως στο ένα μάτι και μπορεί να προκαλέσει πόνο με την κίνηση των ματιών, θολή όραση, θαμπή όραση ή απώλεια χρωματικής όρασης. Για παράδειγμα, το κόκκινο χρώμα μπορεί να φαίνεται ξεπλυμένο ή γκρι. Η όραση μπορεί να χαθεί εντελώς στο προσβεβλημένο μάτι. Ένα θολό ή αμυδρό σημείο (σκότωμα) μπορεί να εμφανιστεί στο κέντρο του οπτικού πεδίου, με την περιφερειακή όραση να μην επηρεάζεται. Η οπτική νευρίτιδα εμφανίζεται συνήθως μόνο στο ένα μάτι. Είναι πιθανό εφόσον έχει παρουσιαστεί οπτική νευρίτιδα στο ένα μάτι, να παρουσιαστεί και στο άλλο κάποια στιγμή στο μέλλον - αν και αυτό δεν συμβαίνει πάντα [183],(Cerovski B,Coll. Antropol. 2005).

Εκτιμάται ότι στο 15-20% των περιπτώσεων, η έναρξη εκδηλώνεται ως οπτική νευρίτιδα και το 75% των ασθενών έχουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους [184],(Mamarabadi M, Can J Neurol Sci. 2011). Σύμφωνα με τους Rizzo και Lessel,

περισσότερο από το 50% των ασθενών που διαγνώστηκαν με ON θα εμφάνιζαν σκλήρυνση κατά πλάκας στα επόμενα 15 χρόνια [185],(Rizzo JF, Lessel S. Neurology. 1988).

Η οπτική νευρίτιδα που σχετίζεται με πολλαπλή σκλήρυνση συνήθως παρουσιάζεται ως ετερόπλευρη, μερικές φορές επώδυνη απώλεια όρασης που συμβαίνει σε ώρες έως ημέρες και διαρκεί για μερικές εβδομάδες. Οι νευρο-οφθαλμολογικές εκδηλώσεις μπορούν να χωριστούν σε δύο κύριες κατηγορίες: αυτές που επηρεάζουν το οπτικό αισθητήριο σύστημα και εκείνες που επηρεάζουν το οφθαλμικό κινητικό σύστημα [183],(Ceronvski B,Coll. Antropol. 2005).Οι διαταραχές της οπτικής αισθητηριακής λειτουργίας προκαλούνται από τη βλάβη του οπτικού νεύρου. Διαταραχές της οφθαλμικής κινητικότητας ή ευθυγράμμισης μπορεί να αναπτυχθούν κατά τη διάρκεια της σκλήρυνσης κατά πλάκας και συνήθως προκύπτουν από απομυελινωτικές βλάβες στο στέλεχος του εγκεφάλου που επηρεάζουν υπερπυρηνικές, μεσοπυρηνικές, πυρηνικές ή γαστρικές οδούς [186],(Serra A, J Neurol. 2003).Στην παρούσα έρευνα, ωστόσο, λιγότερο από το 1/4 (16, 1%) βρέθηκε να εμφάνισαν οπτική νευρίτιδα. Στη σκλήρυνση κατά πλάκας, διπλωπία, συμβαίνει όταν τα νεύρα που ελέγχουν την κίνηση των ματιών έχουν υποστεί βλάβη. Φυσιολογικά, οι μύες λειτουργούν συντονισμένα, αλλά όταν εμφανίζεται διπλωπία, οι μύες στη μία πλευρά μπορεί να είναι αδύναμοι λόγω νευρικής βλάβης και οι κινήσεις των ματιών δεν είναι πλέον συντονισμένες. Αυτό μπορεί να παράγει δύο εικόνες δίπλα -δίπλα ή μία εικόνα πάνω στην άλλη. Η διπλωπία μπορεί να είναι προσωρινή ή επίμονη και μπορεί να υποχωρήσει χωρίς θεραπεία [187],(Balcer LJ. N Engl J Med. 2006). Οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να παρουσιάσουν διπλωπία λόγω διαπυρηνικής οφθαλμοπληγίας(INO).Συχνά η διαπυρηνική οφθαλμοπληγία είναι αμφοτερόπλευρη οπότε εμφανίζονται παραλύσεις του βλέμματος. Πολλές περιπτώσεις είναι ήπιες και δεν εντοπίζονται κατά την εξέταση διαλογής [188],(Frohman EM Lancet Neurol. 2005). Η διπλωπία εντοπίζεται σε περισσότερο από το 50% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, σύμφωνα με τους Barnes και McDonald. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς παραπονιούνται για διπλωπία όταν στην πραγματικότητα η οπτική οξύτητα είναι χαμηλή και η διπλή όραση του ασθενούς οφείλεται στην ίδια την κακή όραση και όχι στην απόκλιση της μυϊκής ισορροπίας. Φαρμακευτική αγωγή, όπως η 4-αμινοπυριδίνη, μπορεί να προκαλέσει αυτά τα προβλήματα, είτε από μόνη της είτε μέσω υπερδοσολογίας ή αλλαγής της δόσης. Σε τέτοιες περιπτώσεις, απαιτείται διαβούλευση με τον θεράποντα νευρολόγο. Στην παρούσα έρευνα, ωστόσο, λιγότερο από το 1/3 (28, 2%) των ασθενών βρέθηκε να εμφάνισαν διπλωπία, η οποία συσχετίστηκε μόνο με τα έτη νόσησης. Μελέτες OCT έχουν καταδείξει την μείωση του RNFL σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με οπτική νευρίτιδα λόγω σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η

μείωση του πάχους του RNFL αντικατοπτρίζει τον αξονικό εκφυλισμό και την ατροφία των γαγγλιακών κυττάρων. Τα ευρήματα OCT σχετίζονται τόσο με την όραση, όσο και με την εξέλιξη της νόσου [189, 190],(Frohman E Lancet Neurol. 2006),(Costello F. Ann Neurol. 2006) .Το OCT είναι επίσης χρήσιμο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας [191],(Swanton JK, Neurology. 2009).

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) που δείχνει ενεργές βλάβες είναι υποχρεωτική για τον καθορισμό της διάγνωσης της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Τα χαρακτηριστικά των απομυελινωτικών βλαβών περιλαμβάνουν ωοειδείς βλάβες 3 mm με υψηλό σήμα T2 που βρίσκονται κυρίως στην περικοιλιακή περιοχή της λευκής ύλης και έχουν κάθετη κατεύθυνση προς τον κοιλιακό χώρο [192],(Chan JW. Ocul Immunol Inflamm. 2002).Μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ένα πρώτο επεισόδιο ON, οι οποίοι έχουν φυσιολογική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, φαίνεται να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΚΠ στα 15 χρόνια [193],(Dooley MC, Vis Res. 2010).

Τα αποτελέσματα της μετανάλυσης ενισχύουν τα αποτελέσματα της ποσοτικής έρευνας, καθώς αποδεικνύεται πως οι μετρήσεις του αμφιβληστροειδούς σε υγιείς ομάδες ελέγχου ήταν μεγαλύτερες από εκείνες των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση με ή χωρίς ON σε όλες τις μετρημένες παραμέτρους. Η OCT χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αξονικής απώλειας σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ακόμη και σε ασθενείς με υποκλινική νόσο. Οι μετρήσεις οπτικής οξύτητας ήταν απόλυτα σύμφωνες με τις τιμές πάχους RNFL, υποδηλώνοντας ότι η RNFL μπορεί να παρέχει συμπληρωματικές, όχι επικαλυπτόμενες, πληροφορίες σχετικά με την όραση των ασθενών , τονίζοντας έτσι τη σημασία της εξέτασης της όρασης σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση [7],(M. Pulicken, E. ” Neurology.2007). Είναι δυνατόν να ανιχνευθεί οποιαδήποτε εμφανιζόμενη επιδείνωση της λειτουργίας του οπτικού νεύρου ακόμη και σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν προηγούμενα συμπτώματα οπτικής βλάβης [194-196],(A. Alpay Clin Exp Ophthalmol. 2012), (G. Kitsos, E.” Eur J Neurol. 2011), (V. Pueyo, et al ” Acta Ophthalmol. 2010) .Η μείωση της RNFL συσχετίστηκε επίσης με το οπτικό πεδίο σε ασθενείς με MSON και MSNON, ενώ σε άλλη μελέτη τέτοια συσχέτιση παρατηρήθηκε μόνο σε μάτια με MSON [195],(G. Kitsos, E.” Eur J Neurol. 2011). Σημαντική μείωση του πάχους RNFL παρατηρήθηκε σε μάτια με MSON η οποία είναι σταθερή σε όλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ξεχωριστές μεθόδους αξιολόγησης ινών αμφιβληστροειδούς [197],(V. Parisi, et al., ” Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999). Οι τιμές του πάχους RNFL και η οπτική λειτουργία μειώθηκαν ακόμη περισσότερο σε μάτια με υποτροπιάζουσα ON, συνεπώς προτάθηκε η OCT ως πιθανός βιοδείκτης για την αξιολόγηση

της όρασης των ασθενών με ΣΚΠ [198, 199],(S. A. Trip, P. et al., ” Ann Neurol. 2000),(. F. C. Gundogan ,” Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007).Αφού αξιολόγησαν τα ευρήματά τους, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα επαναλαμβανόμενα φλεγμονώδη περιστατικά θα μπορούσαν συνεπώς να οδηγήσουν σε προβλήματα όρασης. Η λέπτυνση του αμφιβληστροειδούς παρατηρήθηκε ότι ήταν μεγαλύτερη στα μάτια των ασθενών με προηγούμενο ιστορικό ON από ό, τι σε αυτά των ομάδων ελέγχου [200],(A. Yilmaz, et al., ” Child Neurol. 2012).

Οι Saxena et al. [201] υποστήριξαν ότι η λέπτυνση της RNFL σε περιπτώσεις με ON συνδέθηκε με σοβαρή ανεπάρκεια οπτικού πεδίου, ενώ σε περιπτώσεις με πολλαπλή σκλήρυνση συσχετίστηκε περισσότερο με την ευαισθησία αντίθεσης και τη στερεοσκοπική οξύτητα. Επιπλέον, τα μάτια με ιστορικό ON είχαν σημαντικά μειωμένο πάχος της RNFL σε σύγκριση με εκείνη την ομάδα που δεν είχε ιστορικό ON [202],(J. B. Fisher et al., , ” Ophthalmology. 2006). Η μείωση της RNFL μπορεί να εκδηλωθεί τόσο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα όσο και σε ασθενείς με δευτερογενώς προιούσα μορφή [203](B. Tugcu, et al, ” J Neurol Sci. 2013). Επιπλέον, μια σταθερή μείωση του μέσου πάχους RNFL στα μάτια με MSON εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου [204],(I. P. Chatziralli, et al, ” Clin Exp Optom. 2012). Η μείωση της RNFL θα μπορούσε να εξηγηθεί από δευτερογενή αξονικό εκφυλισμό που συνδέεται με εστιακές βλάβες που επηρεάζουν τις οπτικές οδούς ή από εκδήλωση εξελισσόμενου αξονικού εκφυλισμού που αποδίδεται σε μια διαμερισμένη προοδευτική φλεγμονή στον εγκέφαλο [204]],(I. P. Chatziralli, et al, ” Clin Exp Optom. 2012). Μια υποκλινική λέπτυνση της RNFL είναι πιθανό να εκδηλωθεί ακόμη και σε ασθενείς με ΣΚΠ χωρίς κλινικό ιστορικό ON [205-208],(F. Costello, et al., , ” Mult. Scler.2008),(. P. Villoslada, et al, ” Mult Scler. 2012),(S. B. Syc et al., Mult Scler. 2010),(. M. Siger” J Neurol. 2008).Σε πολλές μελέτες, η διαφορά στο πάχος της RNFL μεταξύ των ματιών με MSON και των άλλων ματιών με MSNON αναφέρθηκε ως στατιστικά μη σημαντική [209-230] ,(J.N. Ratchford, et al. Neurology. 2009),(Albrecht P, et al. Mult Scler. 2012).Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της διεξοδικής διερεύνησης όλων των στοιχείων στην MSNON προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος παράβλεψης μιας πιο λεπτής απώλειας RNFL [231-239],(. Kaushik M.et al. PLoS One. 2013),(. Merle H, et al.. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008).

Επιπλέον, οι τιμές MV των ματιών των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνσηπου αξιολογήθηκαν εντός μιας περιόδου 12 μηνών έδειξαν μειωμένη τάση σε όλους τους ασθενείς. Σε αυτές τις μελέτες, η μείωση του MV, τόσο σε ασθενείς με όσο και σε υγιείς ομάδες ελέγχου, ήταν ομοίως ανάλογη [239-241],(. Merle H, et al.. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008),(. Burkholder BM, et

al. Arch Neurol. 2009),(Ratchford JN et al. Neurology. 2013).Χρησιμοποιήθηκε σάρωση Fast-Macular Thickness για την εκτίμηση του MV. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η αξιολόγηση του MV ήταν πιο ευαίσθητο μέσο για την ανίχνευση αλλαγών του αμφιβληστροειδούς που σχετίζονται με την ηλικία, επειδή η ωχρά κηλίδα περιέχει αναλογικά υψηλότερο αριθμό γαγγλιακών κυττάρων σε σύγκριση με το RNFL. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση του MV στα μάτια των ασθενών με η χωρίς ιστορικό ON.

Επιπλέον,αρκετές μελέτες [242-245],(Garcia-Martin E,et al. Ophthalmology. 2012),(Garcia-Martin E, et al. Br J Ophthalmol. 2011),(Garcia-Martin E,et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011),(Fernandes DB, et al. Ophthalmol. 2013).ανέφεραν συσχέτιση του κροταφικού τεταρτημορίου με την οπτική οξύτητα, σε σύγκριση με τους συσχετισμούς του ανώτερου, κατώτερου και ρινικού τεταρτημορίου που δεν ανίχνευσαν σημαντικές διαφορές. Επιπλέον, οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση εμφάνισαν οπτική οξύτητα χαμηλής αντίθεσης (LCVA) σε σύγκριση με υγιείς ομάδες ελέγχου [245],(Fernandes DB, et al. Ophthalmol. 2013). Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, από τα αρχικά στάδια της νόσου έως τα προχωρημένα, οι ασθενείς παρουσίασαν εξασθένηση στην LCVA καθώς και στην έγχρωμη όραση με σταδιακή επιδείνωση με την πάροδο του χρόνου.

Συμπέρασμα

Οι απομυελινωτικές βλάβες στη ΣΚΠ προκαλούν χαρακτηριστικά οπτικά σύνδρομα τόσο στο αισθητηριακό όσο και στο κινητικό οπτικό σύστημα . Η ανίχνευση αυτών των συνδρόμων κατά την οφθαλμολογική αξιολόγηση μπορεί να οδηγήσει σε έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία και δυνητικά καλύτερα αποτελέσματα για αυτούς τους ασθενείς. Η απώλεια όρασης και οι διαταραχές της οφθαλμικής κινητικότητας σχετίζονται με τη συνολική αναπηρία και μπορεί να αποτελούν ένδειξη της σοβαρότητας της νόσου.

Η ιδιαίτερη καταγραφή των νευρο-οφθαλμολογικών ευρημάτων στην πολλαπλή σκλήρυνση δεν δίνει μόνο πληροφορίες σχετικά με την σοβαρότητα της νόσου, αλλά προσφέρει επίσης σαφή εικόνα της δομής και της λειτουργίας σε ένα προσιτό τμήμα του νευρικού συστήματος, επιδεκτικό έρευνας και δοκιμών τρέχουσας και μελλοντικής θεραπείας για την πολλαπλή σκλήρυνση.

Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι από 149 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση , οι 42(28,2%) είχαν διπλωπία και εξ αυτών οι 17 την εμφάνισαν από την έναρξη της νόσου .Επίσης 24 ασθενείς (16,1%) είχαν οπτική νευρίτιδα και εξ αυτών οι 12 την εμφάνισαν στη έναρξη της νόσου. Στην κλίμακα Expanded Disability Status Scale το 89, 9% είχε σκορ έως και 4, που δείχνει νευρολογικές δυσλειτουργίες, το 5,4% είχε σκορ 4-6 που δείχνει σημαντικές δυσλειτουργίες στη βάδιση και το υπόλοιπο 4,7% είχε σκορ πάνω από 6, που δείχνει αναπηρίες λόγω της σκλήρυνσης. Τέλος, από τα αποτελέσματα στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής η οποία πραγματοποιήθηκε σε λίγα περιστατικά, φάνηκε πως 2 ασθενείς είχαν AP.97μm/ΔΕ 99μm, άλλοι δύο είχαν λέπτυνση στοιβάδας και ένας ασθενής είχε αύξηση πάχους νευροαρτηριακής στοιβάδας ΔΕ, AP κ.φ, άλλος ένα είχε φυσιολογικά τα του κεντρικού βοθρίου αλλά παρουσιάζεται προχωρημένη ατροφική αλλοίωση του οπτικού νεύρου ΔΟ λόγω της MS χωρίς παθολογικά ευρήματα εκ της ωχράς και ακόμα ένας είχε λέπτυνση ΔΕ οφθαλμού πάχους ινών, ενώ σε έναν ακόμα ζητήθηκε OCT.

Στο υπόλοιπο 94, 6% δεν πραγματοποιήθηκε OCT. Η μετανάλυση εξέτασε τις παραμέτρους OCT σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και υγιή άτομα. Η εκτιμώμενη απώλεια RNFL σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση σκλήρυνση με μη ON σε σύγκριση με τους μάρτυρες ήταν χαμηλότερη από αυτή που ακολούθησε MSON. Μεγαλύτερη λέπτυνση του αμφιβληστροειδούς παρατηρήθηκε στα μάτια ασθενών με προηγούμενο ιστορικό ON από ό,τι σε αυτά των μαρτύρων. Επιπλέον, οι μετρήσεις οπτικής οξύτητας βρέθηκαν να είναι σε μεγάλο βαθμό σύμφωνες με τις τιμές πάχους RNFL. Συμπεραίνεται, λοιπόν, πως οι μετρήσεις RNFL

και όγκου της ωχράς κηλίδας (MV) ενδέχεται να είναι σε θέση να αποκαλύψουν πληροφορίες σχετικά με την απώλεια αξόνων της οπτικής οδού και την αραίωση των νευρωνικών κυττάρων, ανεξάρτητα από το ιστορικό ON. Η λέπτυνση της RNFL θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πιθανό μέτρο έκβασης της νόσου και ως υποκατάστατο τελικό σημείο για την αναπηρία της . Επιπλέον, το RNFL μπορεί να παρέχει συμπληρωματικές πληροφορίες σε σχέση με την όραση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση . Η OCT είναι μια ευρέως αναγνωρισμένη απεικονιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του πάχους RNFL και MV σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Αυτές οι μετρήσεις θα μπορούσαν να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την αξονική απώλεια και τη λέπτυνση του στρώματος των νευρωνικών κυττάρων ανεξάρτητα από την ON. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι μετρήσεις οπτικής οξύτητας (VA) συνάδουν με τις τιμές πάχους RNFL, υποδηλώνοντας ότι η RNFL μπορεί να παρέχει συμπληρωματικές πληροφορίες σε σχέση με την όραση των ασθενών. Μετά από αξονική απώλεια και αξονική βλάβη εξαιτίας της πολλαπλής σκλήρυνσης η OCT μπορεί να είναι ένας χρήσιμος και αξιόπιστος δείκτης σε κλινικές μελέτες αξιολόγησης νευροπροστατευτικών θεραπειών για τη νόσο.

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια χρόνια νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), άγνωστης αιτιολογίας, στην οποία συμβαίνει απώλεια νευρολογικών λειτουργιών λόγω αυτοάνοσης απομυελίνωσης. Παρουσιάζει αρκετές κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με βλάβες του εγκεφαλικού στελέχους, όπως διαταραχές των κινητικών και αισθητηριακών λειτουργιών, γνωστικές, οπτικές, ουρογεννητικές και ψυχικές διαταραχές. Οι περίοδοι ύφεσης και επιδείνωσης μπορεί να εναλλάσσονται.

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η διερεύνηση των οφθαλμολογικών διαταραχών ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, μέσα από μια ανασκόπηση μελετών αλλά και στατιστική ανάλυση δεδομένων ασθενών του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Από την ποσοτική έρευνα βρέθηκε πως από 149 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, οι 42 (28,2%) είχαν διπλωπία και εξ αυτών οι 17 την εμφάνισαν από την έναρξη της νόσου. Επίσης 24 ασθενείς (16,1%) είχαν οπτική νευρίτιδα και εξ αυτών οι 12 την εμφάνισαν στη έναρξη της νόσου. Στην κλίμακα Expanded Disability Status Scale το 89, 9% είχε σκορ έως και 4, που δείχνει νευρολογικές δυσλειτουργίες, το 5, 4% είχε σκορ 4-6 που δείχνει σημαντικές δυσλειτουργίες στη βόδιση και το υπόλοιπο 4,7% είχε σκορ πάνω από 6, που δείχνει αναπηρίες λόγω της σκλήρυνσης.

Τέλος, από τα αποτελέσματα στην Οπτική Τομογραφία η οποία πραγματοποιήθηκε σε λίγα περιστατικά, φάνηκε πως 2 ασθενείς είχαν AP.97μm/ΔΕ 99μm, άλλοι δύο είχαν λέπτυνση στοιβάδας και ένας ασθενής είχε αύξηση πάχους νευροαρτηριακής στοιβάδας ΔΕ, AP κ.φ, άλλος ένα είχε φυσιολογικά τα του κεντρικού βοθρίου αλλά παρουσιάζεται προχωρημένη ατροφική αλλοίωση του οπτικού νεύρου ΔΟ λόγω της MS χωρίς παθολογικά ευρήματα εκ της ωχράς και ακόμα ένας είχε λέπτυνση ΔΕ οφθαλμού πάχους ινών, ενώ σε έναν ακόμα ζητήθηκε OCT. Στο υπόλοιπο 94, 6% δεν πραγματοποιήθηκε OCT.

Η μετανάλυση εξέτασε τις παραμέτρους OCT σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και υγιή άτομα. Η εκτιμώμενη απώλεια RNFL σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση χωρίς οπτική νευρίτιδα σε σύγκριση με τους μάρτυρες ήταν χαμηλότερη από αυτή που ακολούθησε MSON. Μεγαλύτερη λέπτυνση του αμφιβληστροειδούς παρατηρήθηκε στα μάτια ασθενών με προηγούμενο ιστορικό ON από ό,τι σε αυτά των μαρτύρων. Επιπλέον, οι μετρήσεις οπτικής οξύτητας βρέθηκαν να είναι σε μεγάλο βαθμό ανάλογες με τις τιμές πάχους RNFL.

Συμπεραίνεται, λοιπόν, πως οι μετρήσεις του πάχους της RNFL και του όγκου της ωχράς κηλίδας (MV) ενδέχεται να είναι σε θέση να αποκαλύψουν πληροφορίες σχετικά με την απώλεια νευρα-αξόνων της οπτικής οδού και την αραίωση των νευρωνικών κυττάρων, ανεξάρτητα από το ιστορικό ON. Η λέπτυνση της RNFL θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πιθανός δείκτης έκβασης της νόσου. Επιπλέον, το RNFL μπορεί να παρέχει συμπληρωματικές πληροφορίες σε σχέση με την όραση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση.

Λέξεις-κλειδιά: Σκλήρυνση κατά πλάκας, Τομογραφία Οπτικής Συνοχής, Απώλεια RNFL

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system (CNS), of unknown etiology, in which there is a loss of neurological function due to autoimmune demyelination. Multiple sclerosis presents with several clinical manifestations associated with brainstem damage, such as motor and sensory disorders, cognitive, visual, urogenital, and mental disorders. Periods of recession and deterioration may alternate.

The purpose of this dissertation was to investigate the ophthalmological disorders of patients with multiple sclerosis, through a review of studies and statistical analysis of patient data of the University Hospital of Ioannina.

The quantitative research found that out of 149 patients with MS, 42 (28.2%) had diplopia and 17 of them developed it from the onset of the disease. Also 24 patients (16.1%) had optic neuritis and of these 12 developed it at the onset of the disease. On the Expanded Disability Status Scale 89.9% had a score of up to 4, indicating neurological dysfunction, 5.4% had a score of 4-6 indicating significant gait dysfunction and the remaining 4.7% had a score above 6, showing disabilities due to sclerosis.

Finally, from the results in the Optical Tomography which was performed in a few cases, it appeared that 2 patients had $AP.97\mu\text{m} / \Delta E 99\mu\text{m}$, another two had thinning of the layer and one patient had an increase in the thickness of the neuro-arterial layer of DE, AP etc., another had normal of the central fossa but there is an advanced atrophic lesion of the optic nerve DO due to MS without pathological findings from the macula and another had thinning of the eye's thickness of fibers, while in another OCT was requested. In the remaining 94.6% no OCT was performed.

The meta-analysis examined OCT parameters in MS patients and healthy individuals. The estimated RNFL loss in MS patients without optic neuritis compared to controls was lower than that followed by MSON. Greater retinal thinning was observed in the eyes of patients with a previous history of ON than in controls. In addition, the visual acuity measurements were found to be highly correlated with the RNFL thickness values. It concludes, therefore, that measurements of RNFL thickness and macular degeneration (MV) may be able to reveal information about optic nerve axis loss and neuronal cell thinning, regardless of historical ON. RNFL thinning could be used as a possible indicator of MS outcome. In addition, RNFL can provide additional information regarding the vision of MS patients.

Keywords: Multiple Sclerosis, Optical Coherence Tomography, RNFL Loss

Βιβλιογραφία

1. Gordon-Lipkin E, Chodkwski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fibre layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*.2007;69(16):1603-1609.
2. Huang D, Swanson EA, Lin C, et al. Optical coherence tomography. *Science*.1991;254(5035):1178-1181.
3. Petzold A, Johannes FdeBoer, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*.2010;9(9):921-932.
4. Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG, et al. A preliminary longitudinal study of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis. *J Neurol*.2010;257(7):1083-1091.
5. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, et al. The relationship between visual field and retinal nerve fibre layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmology Vis Sci*. 2007;48(12):5798-5805.
6. A. P. D. Henderson, S. A. Trip, P. G. Schlottmann et al., “An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography, ” *Brain*.2008;131(1):277-287.
7. M. Pulicken, E. Gordon-Lipkin, L. J. Balce et al., “Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis, ” *Neurology*.2007;69(22):2085-2092.
8. S. A. Trip, P. G. Schlottmann, S. J. Jones et al., “Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: Evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy, ” *NeuroImage*.2006;31(1):286-293.
9. J. Toledo, J. Sepulcre, A. Salinas-Alaman et al., “Retinal nerve fibre layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis, ” *Mult Scler*. 2008;14(7):906-912.
10. P. Albrecht, R. Froehlich, H. P Hartung et al., “Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis, ” *J Neurol*.2007;254(11):1595-1596.
11. S. Saidha, S. B. Syc, M. K. Durbin et al., “Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer

thickness than peripapillary retinal nerve fibre layer thickness, ” *Mult Scler.*2011;17(12):1449-1463.

12. S. D. Walter, H. Ishikawa, K. M. Galetta et al., “Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis, ” *Ophthalmology.*2012;119(6):1250-1257.

13. M. S. Zaveri, A. Conger, A. Salter et al., “Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis, ” *Arch Neurol.*2008;65(7):924-928.

14. Adams RD, Victor M: *Principles of Neurology.* New York, MacGraw-Hill, pp.755-774, 1989.

15. Kurtzke JE : Geographic distribution of multiple sclerosis: an update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand* 1980;62:65-80

16. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald WI, Miller DH, Noseworthy J, et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.*

17. Lublin FD, Miller AE. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM and Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice. Vol 2.* Philadelphia: Butterworth Heinemann Elsevier, 2008.

18. Kalman B. Multiple sclerosis. In: Kalman B, Brannagan, T., editor. *Neuroimmunology in Clinical Practice.* Malden: Blackwell Publishing, 2008.

19. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129-35.

20. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9: 520-32.

21. Vassilopoulos D. Epidemiological data for multiple sclerosis in Greece. *Neuroepidemiology* 1984: 52-56.

22. Milonas I, Tsounis S, Logothetis I. Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 43-7.

23. Piperidou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES, Milonas IA. Epidemiological data of multiple sclerosis in the province of Evros, Greece. *Eur Neurol* 2003; 49: 8-12.

24. Papathanasopoulos P, Gourzoulidou E, Messinis L, Georgiou V, Leotsinidis M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 167-73.
25. World Health Organization (2008). *Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008*. Geneva: World Health Organization, σελ. 15-16. ISBN [[Special:Book Sources/92-4-156375-3|92-4-156375- 3]].
26. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2007 Jan; 6 (1); 5-6
27. Compston A, Coles A (October 2008). «Multiple sclerosis». *Lancet* **372** (9648): 1502–17
28. Compston A, Coles A (April 2002). «Multiple sclerosis». *Lancet* **359** (9313): 1221–31.
29. Hassan-Smith, G; Douglas, MR (2011 Oct). «Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis.» . *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)* **72** (10): M146-51
30. Stys PK et al. Copper-dependent regulation of NMDA receptors by cellular prion protein: implications for neurodegenerative disorders *Nat Rev Neurosci.*2012;13:507-14.
31. Sospedra M et al. Recognition of conserved amino acid motifs of common viruses and its role in autoimmunity .*Annu Rev Immunol.*2005;23:683-747
32. Lill CM. Recent Advances and Future Challenges in the Genetics of Multiple Sclerosis. *Front Neurol.*2014;5:1-4
33. Ramagopalan SV et al. Congenital abnormalities and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*2010;9:727-39
34. Farez MF et al. Melatonin Contributes To The Seasonality Of Multiple Sclerosis Relapses .*Cell.*2015;162:1338-52
35. Ransohoff RM et al. Innate immunity in the central nervous system. *Nat Rev Immunol.*2012;12:623-35
36. Abbas AK et al. **Treating human autoimmunity: current practice and future prospects.** 2012 Mar 14;4(125):125sr1

37. Campell GR et al. Clonally expanded mitochondrial DNA deletions within the choroid plexus in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2012 Aug;124(2):209-20. doi: 10.1007/s00401-012-1001-9. Epub 2012 Jun 12.
38. Wu G, Alvarez E. The immuno-pathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011;29:257-78
39. Reboldi A et al. **C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE.** *Nat Immunol.* 2009;10:514-23
40. Ayala A et al. Mechanisms of immune resolution. *Crit Care Med.* 2003;31:S558-71
41. Kalinowska-Lyszczarz A et al. The role of neurotrophins in multiple sclerosis-pathological and clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2012;13:13713-25
42. Trapp BD et al. Rescue of congenital hypomyelination by progenitor cell transplantation. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:247-69
43. Lublin FD, Reingold SC; National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis (April 1996). «Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey». *Neurology* **46** (4): 907–11
44. McAlpine D. The benign form of MS. A study based on 241 cases seen within 3 years of onset and followed-up until the tenth year or more of the disease. *Brain* 1961;84:186-203
45. Thompson AJ, Hutchinson M. A clinical and laboratory study of benign MS. *Q J Med* 1986;58:69-80
46. Ascherio A, Munger KL (April 2007). «Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection». *Ann. Neurol.* **61** (4): 288–99.
47. Weinshenker BG (1994). «Natural history of multiple sclerosis». *Ann. Neurol.* **36** (Suppl): S6–11
48. Phadke JG (May 1987). «Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **50** (5): 523–31.
49. Halliday AM, McDonald WI. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *British Med Journal* 4:661-664, 1973

50. Alistair Compston, Alasdair Coles. "Multiple Sclerosis" Lancet 2002; 359:1221-31
51. Σφάγγος Α Κ- Τριανταφύλλου ΝΙ Σκλήρυνση κατά πλάκας. Εκδ. Αθ. Γαβαλάς 2001, σελ.70-86
52. Calabresi AP. Considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 2002; 58 (suppl 4) ; S 10-S22
53. Johnson KP, Brooks BB, Cohen JA, et al and the Copolymer 1 multiple sclerosis study Group. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Neurology 1998; 50: 701-708
54. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227-31.
55. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50: 121-7.
56. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005; 58: 840-6.
57. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD006921.
58. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology
59. Kopke S, Heesen C. Corticosteroids treatment of multiple sclerosis. J Neurol Sci 2005; 234: 117-8; author reply 119-20.
60. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand Suppl 2009: 73-80.
60. Noseworthy J, Miller D., Compston A. Disease- modifying treatments in multiple sclerosis. In: Compston A. CC, Lassman H., McDonald I., Miller D., Noseworthy J., Smith K., Wekerle H., editor. McAlpine's Multiple Sclerosis: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.

62. Panitch HS. Systemic alpha-interferon in multiple sclerosis. Long-term patient follow-up. *Arch Neurol* 1987; 44: 61-3.
63. Neumann JW, Ziegler DK. Therapeutic trial of immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurology* 1972; 22: 1268-71.
64. Rudge P, Koetsier JC, Mertin J, Mispelblom Beyer JO, Van Walbeek HK, Clifford Jones R, et al. Randomised double blind controlled trial of cyclosporin in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 559-65
65. Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study 163 of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983; 308: 173-80.
66. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-25.
67. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 510-8.
68. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-23.
69. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
70. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97.
71. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-107.
72. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-303.

73. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1000-9.
74. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819-28.
75. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-39.
76. Snell R, Lemp M. Κλινική Ανατομία του Οφθαλμού. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2006.
77. Selhorst JB1, Chen Y. The optic nerve. *Semin Neurol* 2009;29:29-35.
78. Στάγκος Ν. Κλινική Οφθαλμολογία. Εκδόσεις University Studio Press, 1η έκδοση, Θεσσαλονίκη, 2002.
79. Liu G, Volpe N, Galetta S. Neuro-ophthalmology: Diagnosis and management. Ed. Saunders, Elsevier, 2nd edition, 2010.
80. Minckler DS, Tso MO. Experimental papilledema produced by cyclocryotherapy. *Am J Ophthalmol* 1976;82:577-89.
81. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:426-41.
82. Quigley HA, Flower RW, Addicks EM, McLeod DS. The mechanism of optic nerve damage in experimental acute intraocular pressure elevation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:505-17.
83. Morrison JC. Anatomy and physiology of the optic nerve. In: Kline LB (ed): Optic Nerve Disorders. San Fransisco, American Academy of Ophthalmology and Palace Press, 1996.
84. Hayreh SS. The central artery of the retina. Its role in the blood supply of the optic nerve. *Br J Ophthalmol* 1963;47:651-663.
85. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014;13:83-99.
86. Wikström J. The epidemiology of optic neuritis in Finland. *Acta Neurol Scand* 1975;52:196-206.

87. Taylor BV, Lucas RM, Dear K, Kilpatrick TJ, Pender MP, van der Mei IA, Chapman C, Coulthard A, Dwyer T, McMichael AJ, Valery PC, Williams D, Ponsonby AL. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler* 2010;16:398-405.
88. Wakakura M, Ishikawa S, Oono S, Tabuchi A, Kani K, Tazawa Y, Nakao Y, Kiyosawa M, Kawai K, Oohira A, et al. Incidence of acute idiopathic optic neuritis and its therapy in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1995;99:93-7.
89. Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H. Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995: I. Age, sex, birth and ethnic-group related patterns. *J Neurol Sci* 1998;159:107-14.
90. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123:665-76.
91. Jin Y, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H. Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2000;181:56-64.
92. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery P, Pender MP, Burrows JM, Burrows SR, Chapman C, Coulthard A, Dwyer DE, Dwyer T, Kilpatrick T, Lay ML, McMichael AJ, Taylor BV, van der Mei IA, Williams D. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination. *Neurology* 2011;77:371-9
93. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673-8.
94. Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2278-89.
95. Katz B. The dyschromatopsia of optic neuritis: a descriptive analysis of data from the optic neuritis treatment trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995;93:685-708.
96. McDonald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:747-52.
97. Frohman TC, Davis SL, Beh S, Greenberg BM, Remington G, Frohman EM. Uhthoff's phenomena in MS--clinical features and pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2013;9:535-40.

98. Sokol S. The Pulfrich stereo-illusion as an index of optic nerve dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1976;20:432-4.
99. Optic Neuritis Study Group. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Baseline visual field profile of optic neuritis. The experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1993;111:231-4.
100. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Dontchev M, Gal RL, Beck RW; Optic Neuritis Study Group. Visual field profile of optic neuritis: a final follow-up report from the optic neuritis treatment trial from baseline through 15 years. *Arch Ophthalmol* 2010;128:330-7.
101. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Comparison of central and peripheral visual field properties in the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 1999;128:543-53.
102. Lightman S, McDonald WI, Bird AC, Francis DA, Hoskins A, Batchelor JR, Halliday AM. Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 1987;110:405-14.
103. Beck RW, Cleary PA, Backlund JC. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1994;101:1771-8.
104. Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*. 2008;115:1079-1082.
105. Kupersmith MJ, Gal RL, Beck RW, Xing D, Miller N; Optic Neuritis Study Group. Visual function at baseline and 1 month in acute optic neuritis: predictors of visual outcome. *Neurology* 2007;69:508-14.
106. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65:727-32.
107. Kupersmith MJ1, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain* 2002;125:812-22.
108. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, MacManus DG, McDonald WI. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993;116:135-46.

109. Rizzo JF 3rd, Andreoli CM, Rabinov JD. Use of magnetic resonance imaging to differentiate optic neuritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2002;109:1679-84.
110. Μόσχος Μ. Κλινική ηλεκτροφυσιολογία της όρασης. Αθήνα, Εκδόσεις Ζήτα, 1992. 98.
Ryan S. Clinical electrophysiology. In: *RETINA*, Volume I, Elsevier, 5th Edition, 2013
111. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972;1:982-5.
112. You Y, Klistorner A, Thie J, Graham SL. Latency delay of visual evoked potential is a real measurement of demyelination in a rat model of optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6911-8.
114. Pula JH, Reder AT. Multiple sclerosis. Part I: neuro-ophthalmic manifestations. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20):467-75.
115. Cerovski B, Vidović T, Petricek I, Popović-Suić S, Kordić R, Bojić L, Cerovski J, Kovacević S. Multiple sclerosis and neuro-ophthalmologic manifestations. *Coll Antropol* 2005;29:153-8.
116. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:315-20.
117. Jacobs DA, Galetta SL. Multiple sclerosis and the visual system. *Ophthalmol Clin North Am* 2004;17:265-73.
118. Kanski JJ. Neuro-ophthalmology. In: Elsevier Butterworth Heinemann, ed. *Clinical Ophthalmology-A systematic approach*. 6th ed., 2007, p 788-789.
119. Sørensen TL, Frederiksen JL, Brønnum-Hansen H, Petersen HC. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology* 1999;53:473-478.
120. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113: 24-332.

121. Plant GT. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2008;21:16-21. 109.
Osborne BJ, Volpe NJ. Optic neuritis and risk of MS: differential diagnosis and management. *Cleve Clin J Med* 2009;76:181-90.
122. Beck RW, Gal RL (2008) Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 126: 994–995
123. Zhou W, Liu Q, Zhang M, Du H, Ye J, et al. (2000) Treatment of acute optic neuritis with glucocorticoid. *Yan Ke Yan Jiu* 18: 51–53
125. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, et al. (2002) Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 61: 718–722
126. Zee D: Internuclear ophthalmoplgia: pathophysiology and diagnosis. In *Bailliers Clinical Neurology*, Vol, 1, No 2, 455-470, 1992.
127. Cogan D.G.: Internuclear ophthalmoplegia. *Arch Ophthalmol* 84:583-589, 1970.
128. Yee R.D, Cogan D.G, et al: Rapid eye movements in myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol* 94:571-575, 1976.
129. Atlas S.W, Grossman R.I, et al: Internuclear ophthalmoplegia: MR-anatomic correlation. *Am J Neuroradiol* 8:243-247, 1987.
130. Mutschler V, Eber A.M, et al: Internuclear ophthalmoplegia in 14 patients. Clinical and topographic correlation using magnetic resonance imaging. *Neuroophthalmol* 10:319-325, 1990
131. Meinberg O, Muri R, et al: Clinical and oculographic examinations of saccadic eye movements with diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 43:438-443, 1986.
132. Ventre J, Vighetto A, et al: Saccadic metrics in multiple sclerosis :versional velocity disconjugacy as the best clue? *J Neurol Sci* 102:144-149, 1991.
133. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58: 65–70.
134. Filippi M, Rocca MA. MRI aspects of the “inflammatory phase” of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003; 24: 275–278

135. Petzold A, de Boer JF, Schippling S et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 2010; 9: 921–932
136. Lamirel C, Newman NJ, Biouesse V. The Use of Optical Coherence Tomography in Neurology. *Rev Neurol Dis* 2009; 6: 105–120
137. Chen J, Lee L. Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence-based review. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 90 (5): 317–335.
138. Sakata LM, DeLeon-Ortega J, Girkin CHA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve – a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2009; 37: 90–99.
139. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 1993; 18: 1864–1866.
140. Heckenlively JR, Arden GB (Eds). *Anatomy of the retina, principles of cell biology in the visual pathways. Principles and practices of clinical electrophysiology of vision.* Mosby Year Book Inc, 1991:21–37.
141. Rodieck RW (Ed). *The vertebrate retina: principles of structure and function.* WH Freeman and Company, San Francisco, CA. 1973: 338–343.
142. Perry VH, Lund RD. Evidence that the lamina cribrosa prevents intraretinal myelination of retinal ganglion cell axons. *J Neurocytol* 1990; 19: 265–272.
143. Gupta S et al. *Expert Rev Neurother* 2016;9:1-11
144. Saidha et al. *Ann Neurol* 2015;78:801-13
145. Saidha et al. *JAMA Neurol* 2013;70:34-43
146. Carelli V et al. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:53-89
147. Sergott RC et al. *J Neurol Sci* 2007;263:3-14
148. Costello F et al. *Semin Neurol* 2016;36:185-95
149. Knier B et al. *Mult Scler* 2016;22:893-900
150. Bock M et al. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:647-52
151. Martinez EH et al. *Lancet Neurol* 2016;15:574-84
152. Talman LS et al. *Ann Neurol* 2016;67:749-60

153. Moura FC, Medeiros FA, Monteiro ML. Evaluation of macular thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007; 114: 175–181
154. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1366–1372.
155. Kanamori A, Escano MF, Eno A et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2003; 217: 273–278.
156. Brodsky M, Nazarian S, Orengo-Nania S et al. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008; 65 (6): 727–732.
157. Parisi V, Manni G, Spadaro M et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2520–2527.
158. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005; 58: 383–391.
159. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008a; 14: 893–905.
160. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324–332.
161. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963–969
162. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324–332.
163. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT et al. An investigation of the retinal nerve fiber layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2008; 131: 277–287.

164. Jeanjean L, Castelnovo G, Carlander B, Villain M, Mura F, Dupeyron G et al. Retinal atrophy using optical coherence tomography (OCT) in 15 patients with multiple sclerosis and comparison with healthy subjects. *Rev Neurol* 2008; 164: 927–934
165. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 609–614.
166. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 2085–2092.
167. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007; 68: 1488–1494.
170. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1366–1372.
171. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009; 73: 46–52.
172. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol* 2008; 64: 325–331.
173. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324e32.
174. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1603-9
175. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68:1488e94.
176. Zaveri MS, Conger A, Salter A, et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:924e8.
177. Danesh-Meyer HV, Birch H, Ku JY, et al. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology* 2006;67:1852e4.

178. Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, et al. The role of optical coherence tomography in multiple
179. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009;282:96e105.
180. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;268:12e17.
181. Maria AM, Sabinelli F, Cohen R, Ramalho AM, Tilbery CP, Lake JC. Ocular manifestations in patients with multiple sclerosis in São Paulo. *Arq. Bras. Oftal.* 2000;63(4):311.
182. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16(5):315–320.
183. Cerovski B, Vidovic T, Petricek I, Popovic-Suic S, Kordic R, Bojic L, Cerovski J, Kovacevic S. Multiple Sclerosis and Neuro-Ophthalmologic Manifestations. *Coll. Antropol.* 2005;29(Suppl.1):153–158.
184. Mamarabadi M, Razjouyan H, Mohammadi F, Moghaddasi M. Assessment of outcome predictors after first attack of optic neuritis. *Can J Neurol Sci.* 2011; 38:887–895.
185. Rizzo JF, Lessel S. Risk of developing MS after uncomplicated optic neuritis. *Neurology.* 1988;38:185–190.
186. Serra A, Derwenskus J, Downey DL, Leigh RJ. Role of eye movement examination and subjective visual vertical in clinical evaluation of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2003 May;250(5):569–575.
187. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 23;354(12):1273–1280.
188. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005;4:111–121.
189. Frohman E, Costello F, Zivadinov R, Stuve O, Conger A, Winslow H, Trip A, Frohman T, Balcer L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006 Oct;5(10):853–863.

190. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. 2006 Jun;59(6):963–969.
191. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiel KA, Altmann DR, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology*. 2009 Feb 10;72(6):542–550.
192. Chan JW. Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002 Sep;10(3):161–186.
193. Dooley MC, Foroozan R. Optic neuritis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2010 Jul; 5(3):182–187.
194. A. Alpay, T. Guney, A. Unal et al., “Comparison of retinal nerve fibre layer thickness with visual evoked potential and visual field in patients with multiple sclerosis, ” *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(1):25-31.
195. G. Kitsos, E. T. Detorakis, S. Papakonstantinou et al., “Perimetric and peri-papillary nerve fibre layer thickness findings in multiple sclerosis, ” *Eur J Neurol*. 2011;18(5):719-725.
196. V. Pueyo, J. R. Ara, C. Almarcegui et al., “Sub-clinical atrophy of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis, ” *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(7):748-752.
197. V. Parisi, G. Manni, M. Spadaro et al., “Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients, ” *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40(11) :2520-2527.
198. S. A. Trip, P. G. Schlottmann, S. J. Jones et al., “Retinal nerve fibre layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis, ” *Ann Neurol*. 2000; 58(3): 383-391.
199. F. C. Gundogan, S. Demirkaya, G. Sobaci. “Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis? A structural and functional evaluation, ” *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(12) : 5773-5781.
200. A. Yilmaz, K. Gócyener, D. M. Erin et al., “Reduced retinal nerve fibre layer thickness and macular volume in paediatric multiple sclerosis, ” *Child Neurol*. 2012; 27(12): 1517-1523.
201. R. Saxena, G. Bandyopadhyay, D. Singh et al., “Evaluation of changes in retinal nerve fibre layer thickness and visual functions in cases of optic neuritis and multiple sclerosis, ” *Indian J Ophthalmol*. 2013; 61(10): 562-566.

202. J. B. Fisher, D. A. Jacobs, C. E. Markowitz et al., "Relation of visual function to retinal nerve fibre layer thickness in multiple sclerosis," *Ophthalmology*. 2006; 113(2): 324-332.
203. B. Tugcu, A. Soysal, M. Kilic et al., "Assessment of structural and functional visual outcomes in relapsing remitting multiple sclerosis with visual evoked potentials and optical coherence tomography," *J Neurol Sci*. 2013; 335(1-2): 182-185.
204. I. P. Chatziralli, M. M. Moschos, D. Brouzas et al., "Evaluation of retinal nerve fibre layer thickness and visual evoked potentials in optic neuritis associated with multiple sclerosis," *Clin Exp Optom*. 2012;95(2): 223-228.
205. F. Costello, W. Hodge, Y. I. Pan et al., "Tracking retinal nerve fibre layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography," *Mult. Scler*. 2008; 14(7): 893-905.
206. P. Villoslada, A. Cuneo, J. Gelfand et al., "Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis," *Mult Scler*. 2012; 18(7): 991-999.
207. S. B. Syc, C. V. Warner, G. S. Hiremath et al., "Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography in multiple sclerosis," *Mult Scler*. 2010; 16(7): 829-839.
208. M. Siger, K. Dziegielewski, L. Jasek et al., "Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fibre layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy," *J Neurol*. 2008; 255(10): 1555-1560.
209. J.N. Ratchford, M. E. Quigg, A. Conger et al., "Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies," *Neurology*. 2009; 73(4): 302-308.
210. Behbehani R, Al-Hassan AA, Al-Salahat A, et al. Optical coherence tomography segmentation analysis in relapsing remitting versus progressive multiple sclerosis. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0172120.
211. Puthenparampil M, Federle L, Poggiali D, et al. Trans-synaptic degeneration in the optic pathway. A study in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis with or without optic neuritis. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0183957.
212. Huang-Link YM, Fredrikson M, Link H. Benign Multiple Sclerosis is Associated with Reduced Thinning of the Retinal Nerve Fiber and Ganglion Cell Layers in Non-Optic-Neuritis Eyes. *J Clin Neurol*. 2015; 11(3): 241-247.

213. Laible M, Jarius S, Mackensen F, et al. Adding papillomacular bundle measurements to standard optical coherence tomography does not increase sensitivity to detect prior optic neuritis in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0155322.
214. Hu SJ, You YA, Zhang Y. A study of retinal parameters measured by optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis. *Int J Ophthalmol*. 2015; 8(6): 1211-1214.
215. Esen E, Sizmaz S, Balal M, et al. Evaluation of the innermost retinal layers and visual evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Curr Eye Res*. 2016; 41(10): 1353-1358.
216. Petracca M, Cordano C, Cellerino M, et al. Retinal degeneration in primary-progressive multiple sclerosis: a role for cortical lesions? *Mult Scler*. 2016; 23(1): 43-50.
217. Khalil DH, Said MM, Abdelhakim MASE, Labeeb DM. OCT and visual field changes as useful markers for follow-up of axonal loss in multiple sclerosis in Egyptian patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017; 25(3): 315-322.
218. Frau J, Fenu G, Signori A, et al. A cross-sectional and longitudinal study evaluating brain volumes, RNFL, and cognitive functions in MS patients and healthy controls. *BMC Neurol*. 2018; 18(1): 67.
219. Xu LT, Bermel RA, Nowacki AS, Kaiser PK. Optical coherence tomography for the detection of remote optic neuritis in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2016; 26(3): 283-288.
220. Mekhasingharak N, Laowanapiban P, Siritho S, et al. Neuroimmunology Research Group: Optical coherence tomography in central nervous system demyelinating diseases related optic neuritis. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(10): 1649-1656.
221. Tatrai E, Sim M, Iljicsov A, et al. In vivo evaluation of retinal neuro-degeneration in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7(1): e30922.
222. Outteryck O, Zephir H, Defoort S, et al. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: no evidence of subclinical retinal axonal loss. *Arch Neurol*. 2009; 66(11): 1373-1377.
223. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*. 2007; 68(18): 1488-1494.
224. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in post acute optic neuritis. *Ann Neurol*. 2008; 64(3): 325-331.

225. Monteiro ML, Fernandes DB, Apostolos-Pereira SL, et al. Quantification of retinal neural loss in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis using Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):3959-3966.
226. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fibre layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci.* 2009;282(1-2):96-105.
227. Hakazono K, Raza AS, Oyamad MK, et al. Pattern electroretinogram in neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis and its correlation with FD-OCT and perimetry. *Doc Ophthalmol.* 2013;127(3):201-215.
228. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain.* 2012;135(2):521-533.
229. SA Trip, PG Schlottmann, SJ Jones, et al. Scanning laser polarimetry quantification of retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis. *J Neuroophthalmol.* 2010; 30(3):235-242.
230. Albrecht P, Ringelstein M, Möller AK, et al. Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. *Mult Scler.* 2012;18(10):1422-1429.
231. Kaushik M, Wang CY, Barnett MH, et al. Inner nuclear layer thickening is inversely proportional to retinal ganglion cell loss in optic neuritis. *PLoS One.* 2013;8(10):e78341.
232. Lange AP, Sadjadi R, Zhu F, et al. Spectral-domain optical coherence tomography of retinal nerve fibre layer thickness in NMO patients. *J Neuroophthalmol.* 2013;33(3):213-219.
233. Khanifar AA, Parlitsis GJ, Ehrlich JR, et al. Retinal nerve fibre layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2010;20(4):1007-1013.
234. Seigo MA, Sotirchos ES, Newsome S, et al. In vivo assessment of retinal neuronal layers in multiple sclerosis with manual and automated optical coherence tomography segmentation techniques. *J Neurol.* 2012; 259(10): 2119-2130.

235. Garcia-Martin E, Herrero R, Bambo MP, et al. Artificial neural network techniques to improve the ability of optical coherence tomography to detect optic neuritis. *Semin Ophthalmol*. 2015;30(1):11-19.
236. Horton L, Conger A, Conger D, et al. Effect of 4-aminopyridine on vision in multiple sclerosis patients with optic neuropathy. *Neurology*. 2013;80(20):1862-1866.
237. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Optic nerve magnetization transfer imaging and measures of axonal loss and demyelination in optic neuritis. *Mult Scler*. 2007;13(7):875-879.
238. Jeanjean L, Castelnovo G, Carlander B, et al. Retinal atrophy using optical coherence tomography (OCT) in 15 patients with multiple sclerosis and comparison with healthy subjects. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(11):927-934.
239. Merle H, Olindo S, Donnio A, et al. Retinal peripapillary nerve fibre layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4412-4417.
240. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1366-1372.
241. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology*. 2013;80(1):47-54.
242. Garcia-Martin E, Pablo LE, Herrero R, et al. Diagnostic ability of a linear discriminant function for spectral-domain optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1705-1711.
243. Garcia-Martin E, Pueyo V, Almarcegui C, et al. Risk factors for progressive axonal degeneration of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(11):1577-1582.
244. Garcia-Martin E, Pueyo V, Pinilla I, et al. Fourier-domain OCT in multiple sclerosis patients: reproducibility and ability to detect retinal nerve fibre layer atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4124-4131.
245. Fernandes DB, Raza AS, Nogueira RG, et al. Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. *Ophthalmol*. 2013;120(2):387-394.