جدول الأشكال والجداول

الشكل (1) التصلّب المتعدد- الفرق بين عصبون سليم وعصبون مزال عنه مادّة الميالين	4
الشكل (2) يلخص أسباب التصلّب اللويحي	6
الشكل (3) توضع المادّة الرمادية والبيضاء في الدماغ	8
الشكل (4) خلايا الحاجز الدمويّ الدماغيّ	8
الشكل (5) آليّة إزالة الميالين	9
الشكل (6) يوضح توضع الخلايا قليلة التغصنات *oligodendrocytes*	10
الشكل (7) يوضح أماكن توضع البطينات الدماغية	10
الشكل (8) تضرر مادّة الميالين المغلفة للعصبون عند مرضى التصلّب اللويحي	10
الشكل (9) يظهر توضع خلايا شوان	12
الشكل (10) مراحل تضرر العصبون عند مرضى التصلّب اللويحي	12
الشكل (11) التهاب العصب البصري	16
الشكل (12) العصب البصري ومكان اتصاله على الدماغ	16
الشكل (13) عصب مثلث التوائم وأماكن توضعه	16
الشكل (14) يوضح ظاهرة شُلَّول الحملقة *INO*	19
الشكل (15) الأماكن التي تصاب عند مرضى التصلّب اللويحي	20
الشكل (16) علامة ليرميت	21
الشكل (17) حركة الجسم في مسار إهليلجي بدلاً من مسار مستقيم	22
الشكل (18) يوضح أعراض مرض التصلّب اللويحي	25
الشكل (19) جهاز الرنين المغناطيسي	26
الشكل (20) يوضح آليّة عمل دواء الفينغوليمود	31
الشكل (21) آليّة تأثير التيريفلونومايد	33
الشكل (22) آليّة عمل دي ميتيل فومارات	35
الشكل (23) آليّة تأثير غلاتيرامير أسيتات	38
الشكل (24) آليّة تأثير ناتاليزوماب	40

الاختصارات

1) *MS: multiple sclerosis.*
2) *CVA: Cerebrovascular Accident.*
3) *SES: Socioeconomic status.*
4) *CSF: Cerebrospinal fluid.*
5) *CNS: central nervous system.*
6) *PNS: peripheral nervous system.*
7) *MRI: magnetic resonance imaging.*
8) *BBB: blood–brain barrier.*
9) *NK: natural killer cells.*
10) *CD80: Cluster of differentiation.*
11) *APC: activated antigen presenting cells.*
12) *IL-12: Interleukin12.*
13) *TH1: T-helper1.*
14) *IFNγ: Interferonγ.*
15) *TNF α: Tumer necrosis factor α.*
16) *CAM: Cell adhesion molecules.*
17) *ECM: extracellular matrix.*
18) *IgSF: Immunoglobulin superfamily.*
19) *CIS: Clinically Isolated Syndrome.*
20) *FDA: Food and Drug Administration.*
21) *RRMS: Relapsing remitting MS.*
22) *SPMS:Secondary progressive MS.*
23) *PPMS: Primary progressive MS.*
24) *PRMS: Progressive relapsing MS.*
25) *INO: internuclear ophthalmoplegia.*
26) *MLF: Medial Longitudinal fasciculus.*
27) *OCB: oligoclonal bands of immunoglobulin IgG.*

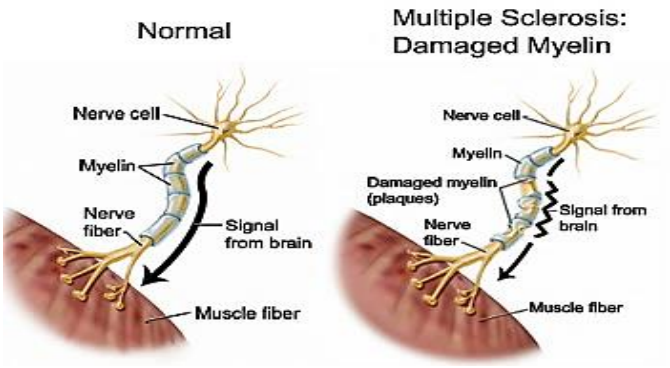
28) IEF: isoelectric focusing.
29) EP: Evoked potentials.
30) VEP: visual evoked potentials.
31) PML: Progressive multifocal leukoencephalopathy.
32) HTLV-1: Human T-cell Lymphocytotrophic Virus type 1.
33) SLE: Systemic Lupus Erythematosus.
34) TSH: thyroid-stimulating hormone.
35) DMTs: Disease-modifying treatments.
36) S1P:Sphingosine 1-phosphate.
37) ECG:Electrocardiogram.
38) TIA: transient ischemic attack.
39) DHODH:dihydro-orotate dehydrogenase.
40) DMF: Dimethyl Fumarate.
41) MMF: Monomethyl Fumarate.
42) Nrf2: Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
43) EAE :experimental autoimmune encephalomyelitis.
44) GA: Glatiramer acetate.
45) NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug.

1. المقدمة Introduction

1.1. التعريف Identification [18-19]

التصلّب المتعدد (*MS*[1]) ويطلق عليه عدّة مصطلحات التصلّب اللويحي والتصلّب المُنتشِر أو التهاب الدّماغ والنّخاع المُنتشر، وهو آفّة مكتسبة مجهولة السبب *unknown* من آفات اضطراب المناعة الذاتيّة *autoimmune* ، تصيب البالغين بشكل خاص، وتتميز بحدوث أذية التهابية تنتج عن تلف الغشاء العازل للعصبونات (مادّة النخاعين/ الميالين) في المادّة البيضاء الدماغيّة والنخاعيّة، عمل الميالين يشبه عمل المادّة المطاطية التي تغلف الأسلاك الكهربائية فبدونها تضيع الشحنة الكهربائية ولا تصل للهدف. حيث يتهتك الميالين ويُستعاض عنه بالمادّة الدبقيّة *Glial cells* التي تملأ الفراغ الحاصل. وبذلك سيتعطل انتقال السيالة العصبية بين الدماغ والنخاع وأجزاء الجسم الأخرى، وتضعف قدرة أجزاء الجهاز العصبي على التواصل.

يشير اسم المرض "التصلب المتعدد" إلى الندبات (الصلبة – المعروفة باللويحات أو الآفات) التي تحدث بالأخص في المادّة البيضاء في الدماغ والحبل الشوكي. وأوّل من وصف المرض عام *1868* هو جان مارتن شاركو- طبيب أعصاب فرنسي.



الشكل (1) التصلّب المتعدد- الفرق بين عصبون سليم وعصون مزال عنه مادّة الميالين [20]

2.1. الوبائيات Epidemiology [18-19]

- ❖ يُعد التصلب المُتعدد الاضطراب المناعي الذاتي الأكثر شيوعًا الذي يُصيب الجهاز العصبي المركزي.
- ❖ ففي عام *2010*، بلغ عدد المُصابين بالتصلب المتعدد حوالي *2–2,5* مليون (أي ما يُعادل *30* إصابة لكل *100,000*شخص) في العالم، حيث تتراوح معدّلات الإصابة حسب المنطقة.
- ❖ نادراً ما يصيب أشخاص قبل سن البلوغ وبعد سن الـ*60*، لذا في حال تمّ تشخيص المرض في هذا السن يجب التشكيك بالتشخيص.
- ❖ ذروة حدوثه بعمر 20 –40 سنة وسطيّاً 30 سنة.

- يصيب الإناث أكثر من الذكور (3:2).
- يزداد معدّل الوفيات لأشخاص تنحدر من أوروبا الشماليّة.
- تكمن أهمية المرض في كون التصلّب اللويحي يأتي مع داء باركنسون مباشرة أو بعد حادث وعائي دماغي (CVA[2]) كمسبب رئيسي للإعاقة الجسدية ولكنّه يتميّز عن المرضين السابقين بأنّه يصيب الشباب، في حين يعتبر ظهور داء باركنسون أو حدوث حادث وعائي دماغي أمر نادر قبل سن 45 [1].

2. أسباب التصلّب اللّويحي Causes

إلى الآن لم يحدد السبب المباشر للآفات المرضية، ولكن يعتقد أنّه مرض متعدد العوامل:

1.2. العوامل الوراثيّة [8-21]:

- هناك دليل على وجود تأهب وراثي (أهم المورثات *HLA-DRB1*) ولكن لا يمكن اعتبار المرض وراثيّاً.
- يصاب البيض بنسبة الضعف مقارنة بالأعراق الأخرى.

2.2. العوامل البيئية [22]:

- ينتشر في المناخات المعتدلة والباردة حيث تصل نسب الإصابة إلى 5 أضعاف (عكس البلدان الدافئة حيث تكون نسبة الإصابة فيها أقل).
- الوضع الاجتماعي والاقتصادي (SES[3]): ينخفض احتمال الإصابة عند سكان الأرياف.
- الهجرة Migration: ويعتمد على سن الهجرة، فالأشخاص المهاجرين ما دون سن الـ15 يحملون نسب الإصابة للبلدان المهاجرين إليها، أمّا الأعمار فوق الـ15 يحملون خطورة الإصابة لبلدانهم الأصلية.
- الإنتانات infections: (يوجد هنا عدّة نظريات):
  - النظرية الجرثوميّة: تراجعت هذه النظرية مؤخراً.
  - النظرية الفيروسيّة: يعتقد أنّ الـ MS هو رد فعل متأخر على الإصابة بالعدوى الفيروسيّة في مرحلة الطفولة عند شخص مؤهب وراثيّاً، وقد تشمل العدوى الفيروسيّة فيروس الحلأ *Herpes*، فيروس الحصبة *Measles*، جدري الماء *Chicken pox* والإبشتن بار *Epstein-Barr*. ويعتقد أنّه كلّما كان عمر التعرّض للعدوى الفيروسيّة أكبر كلّما زاد خطر الإصابة بالـ*MS*.
  - نظرية الفيروسات البطيئة: حيث أنه بعد الحالة الالتهابية يستمر وجود بعض الفيروسات في الجسم الذي لا يستطيع إنتاج أضداد للقضاء عليها، ويمكن بعد مدة من الزمن أن تنشأ حالة مرضية مناعية

ناتجة عن الفيروس نفسه.

❖ **النظرية المناعية** Theory Immune:

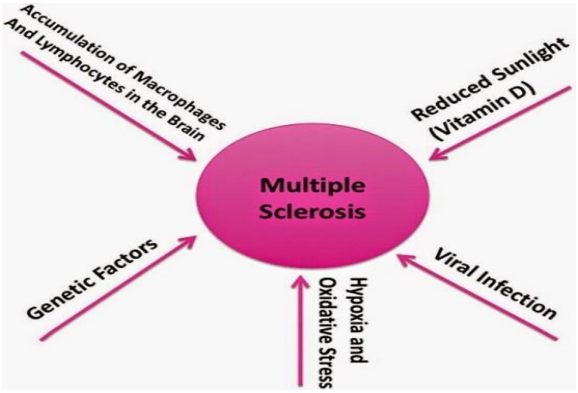
يدعمها ارتفاع الغلوبولين المناعي G (وهو ضد يفرز من الخلايا البائيّة، ويشكّل 75٪ من مجموع الأضداد المصلية في الجسم [23]) في السائل الدماغي الشوكي (CSF[4]) عند مرضى التصلّب اللويحي.

❖ **نقص فيتامين D والكلس** [9]:

- وتشير الأدلّة المتزايدة إلى أنّ فيتامين (د) يلعب دوراً هامّاً. حيث أن الأشخاص الذين يعيشون أقرب إلى خط الإستواء يتعرضون لكميّات أكبر من أشعة الشمس على مدار السنة. ونتيجة لذلك، فيملكون مستويات أعلى من فيتامين D المنتجة طبيعياً، والتي يعتقد أنّها تدعم وظيفة المناعة ويمكن أن تساعد في الحماية ضد الأمراض المناعيّة الذاتية مثل مرض التصلّب اللويحي.
- ويعتبر الكشف عن نقص فيتامين (د) مهمّاً بالنسبة للأمريكيين من أصل أفريقي *African-Americans* وغيرهم من المجموعات العرقية ذات البشرة الداكنة *ethnic groups with dark skin*، ويرجع ذلك أساساً إلى حقيقة أنّ التصبغ *pigmentation* يقلل من إنتاج فيتامين (د) في الجلد، وأيضاً متوسط تناول فيتامين (د) من قبل السود الأمريكيين أقل من الكمية الموصى بها في كل فئة عمرية.
- اكتشف مؤخراً وجود فيتامين D في منطقة المحضض *Promoter* لمورثة *HLA-DRB1* والذي يعمل على صون وحماية هذه المورثة حيث وجد نقص في فيتامين D عند مرضى التصلّب اللويحي [22–25–27].

❖ **التدخين** [22–26–27]:

وقد كشفت بعض الدراسات التي أجريت في ستينات القرن الماضي *1960s* عن ارتباط التدخين ومخاطر الإصابة بمرض التصلب العصبي المتعدد. ويرتبط ذلك بشدة وتطور المرض السريع. وتشير الأدلة أيضاً إلى أنّ وقف التدخين – سواء قبل أو بعد ظهور مرض التصلب العصبي المتعدد – يرتبط مع تطور أبطأ للأعراض والإعاقة.



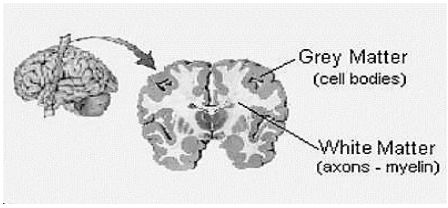
الشكل(2): يلخص أسباب التصلّب اللويحي [28]

3. الفيزيولوجية الإمراضية Pathology [12-14-19]

- التصلّب المتعدد يمكن تعريفه مرضيّاً على أنّه وجود ندبات *scars* (تصلّب *sclerosis*) في الخلايا الدبقية الموزعة في الجهاز العصبيّ المركزيّ تتظاهر الحالة في أكثر الأحيان بهجمات من المرض يتخللها فترات هجوع تتراجع فيها الأعراض بشكل واضح، ومع التقدّم في المرض تتضاءل فترات الهجوع.
- غالباً ما تتظاهر هجمات التصلّب اللويحي على شكل هجمات مبعثرة في الزمان والمكان:
  - A. **هجمات مبعثرة بالزمان**: تتوزع الأذيات على أزمنة مختلفة (هجمات).
  - B. **هجمات مبعثرة بالمكان**: تتوزع البؤر المتصلّبة بشكل غير منتظم وغير متوقع في الجملة العصبيّة ممّا يؤدّي لحدوث أعراض عصبيّة متنوعة وواسعة جداً تعكس تنوع صفات الأذيات المزيلة للنخاعين (موقعها، عددها، شدتها...الخ).
- إنّ التطوّر الزمني لنشوء البؤر المتصلّبة غير منضبط أو متشابه عند كافة المرضى، ولهذا تتطوّر الأعراض السريريّة لكل شخص بشكل منفرد.
- يشكّل هذا التنوع في الزمان والمكان السمة الواسمة التقليدية والمشخصة للتصلّب اللويحي من وجهة النظر السريريّة، لذا فإنّ تشخيص التصلّب اللويحي يعتمد على القصة السريريّة والفحص العصبيّ الدقيق بشكل أساسيّ.
- التصلب *sclerosis* هو بقايا لآفات مُزال عنها الميالين سابقاً في المادّة البيضاء للجهاز العصبيّ المركزيّ للمريض (التهاب الدماغ والنخاع *encephalomyelitis*).
- تحدث الأذية عند مرضى التصلّب اللويحي بشكل حصري في الجهاز العصبيّ المركزي (*CNS*[5])، أي في الدماغ أو جذع الدماغ أو المخيخ أو النخاع، وهي لا تصيب مطلقاً الجهاز العصبيّ المحيطيّ (*PNS*[6])، حيث تتواجد اللويحات المتصلّبة بشكل أساسيّ في المادّة البيضاء نتيجة تدرّك مادّة الميالين التي تعطي المادّة البيضاء، وذلك بسبب عبور الخلايا المناعيّة بطريق الخطأ للحاجز الدمويّ الدماغيّ والتعرّف على مادّة الميالين ومهاجمتها، وقليلاً ما تشاهد هذه اللويحات في المادّة السنجابية في الدماغ [1].
- نشاهد حالتين عند مرضى التصلّب اللويحي:
  - أولاً: بعض المناطق غير الطبيعية عند التصوير بالرنين المغناطيسي *some MRI*[7]*-abnormal areas* مع أضرار مخفية تظهر في الدماغ والعمود الفقري.
  - ثانياً: حدوث ارتشاحات في الحاجز الدمويّ الدماغيّ *leaks in the BBB*[8] حيث ترتشح *infiltrate* الخلايا

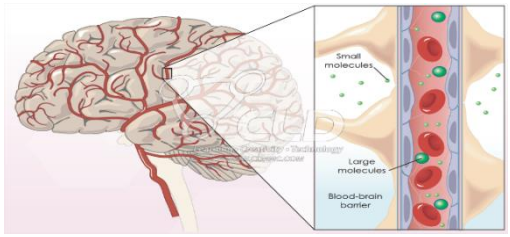
المناعيّة وتسبب إزالة الميالين وتدمير المحاور.

- يتألف الدماغ من المادّة الرماديّة الموجودة في المحيط والمادّة البيضاء الموجودة في المركز كما في الشكل (3)، ويملك حوالي 86 بليون عصبون (يتألف العصبون من التغصنات *dendrites*، جسم الخلية *cell body*، المحوار *axon* الذي يحيط به الميالين)، التغصنات وجسم الخلية هما المكوّنان الأساسيّان للمادّة الرماديّة، أمّا الميالين هو المكوّن للمادّة البيضاء.



الشكل (3) توضع المادّة الرمادية والبيضاء في الدماغ [29]

- الحاجز الدموي الدماغي (*BBB*)[30] هو حاجز بين الدم وأنسجة الجهاز العصبيّ المركزيّ يتشكل من مكوّنات الضفائر المشيميّة [31]، يتألف من خلايا ظهارية ملتصقة مع بعضها البعض على جدار الأوعية الدموية (مقارنة مع الخلايا الظهارية العادية)، تتصل هذه الخلايا مع بروتينات هي الأوكلودين والكلودين *occludin and claudin* وتشكّل وصلات محكمة *tight junctions*، فيسمح بمرور بعض المواد المحبة للدسم ذات الوزن المنخفض بآليّة الانتشار المنفعل *passive diffusion* وبذلك يحمي الدماغ والحبل الشوكي ويمنع دخول المواد المؤذية والخلايا المناعيّة. كما في الشكل رقم 4.



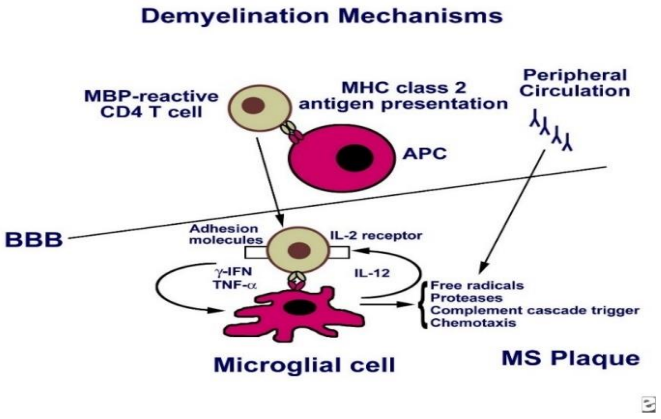
الشكل (4) خلايا الحاجز الدمويّ الدماغيّ [32]

يتطوّر المرض على عدّة مراحل:

1.3. الحالة الالتهابية: [13-31-33]

- في المرحلة المبكرة من تشكّل اللويحات *plaque* أو الآفات *lesion* يحدث تدمير للحاجز الدمويّ الدماغيّ لسبب ما (فيروسي، جيني...) وبالتالي ستعبّر الخلايا التائيّة الميالينية التفاعلية *myelin-reactive T cells* الموجودة في الأوعية الدموية عن جزيئات الالتصاق* *adhesion molecules* وتسمح لها باجتياز الحاجز الدمويّ الدماغيّ *BBB*، وتفرز جزيئات الالتصاق أنزيمات البروتياز المعدنيّة في الماتركس خارج الخلوي

metalloproteinase matrix لخلايا الأعصاب الدماغيّة والنخاعيّة، حيث تتوضع الخلايا التائيّة في بيئة غير بيئتها الطبيعية وتبدأ بمهاجمة بروتينات الميالين *myelin* التي تعتبرها غريبة، كما تفرز السايتوكينات مثل الإنترفيرون غاما *interferon gamma* وعامل النخر الورمي ألفا *tumor necrosis factor alpha* التي تعزز تدمير *degradation* الحاجز الدمويّ الدماغيّ *BBB* وتجعله أكثر نفوذية وتحفز مرور خلايا مناعيّة أخرى كالخلايا البائية *B-cells* التي تعبر الحاجز وتفرز أضداد تهاجم الميالين، وكذلك البالعات *macrophages* التي تهضم الميالين. وأيضاً ستتفعل الخلايا الدبقيّة الصغيرة *microglia* (وهي بقايا الخلايا المناعية في الجهاز العصبيّ المركزيّ *resident immune cells* التي تتحفز عند حدوث أذية دماغيّة أو مشكلة مناعيّة) التي تعمل على تنشيط الجذور الحرة، وأكسيد النيتريك، والبروتياز الذين يسهمون في تلف الأنسجة. والشكل (5) يوضح الآليّة السابقة.



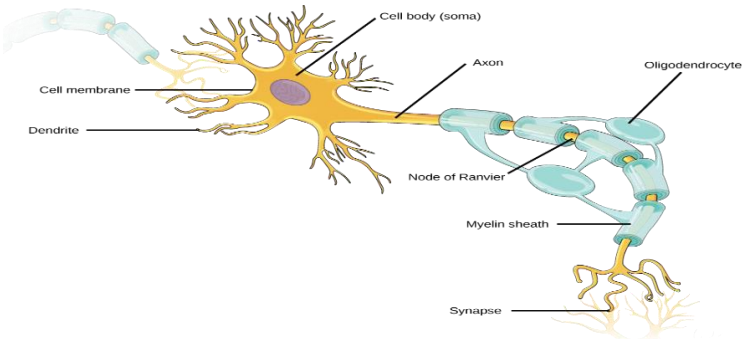
الشكل (5) آليّة إزالة الميالين [13]

النتيجة: الخلايا المساهمة في حدوث مرض التصلّب المتعدد MS

الخلايا المناعيّة مثل الخلايا الدبقية الصغيرة *microglia*، الخلايا التغصنيّة *dendritic cells*، الخلايا التائيّة القاتلة الطبيعية (*NK^9*)، وكذلك الخلايا البائيّة تكتسب اهتماماً متزايداً من قبل الباحثين في مرض التصلّب المتعدد.

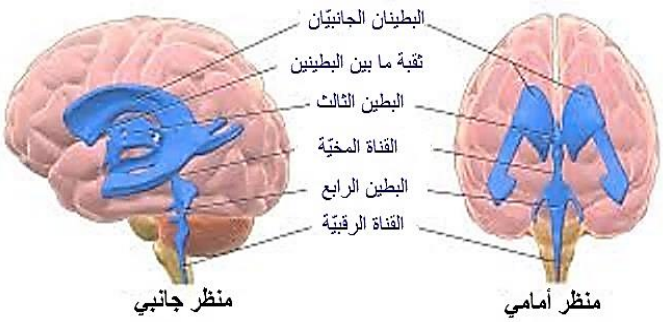
تشارك الخلايا غير المناعيّة (أي الخلايا البطانيّة *endothelial cells*) أيضاً في الآليات التي تؤدي إلى التهاب الجهاز العصبيّ المركزيّ.

- تكون خلايا الميالين *myelin* مزوّدة بخلايا قليلة التغصنات *oligodendrocytes* (كما في الشكل 6) وهي نوع من الخلايا الدبقيّة العصبيّة *glial cells* مسؤولة عن دعم وعزل المحاور العصبيّة في الجهاز العصبيّ المركزيّ حيث تعمل على إعادة تشكيل الميالين *remyelinating*، ولكن مع الزمن تقل قدرتها على إعادة التشكل *remyelinating* وتغلب قدرة الجهاز المناعي على التدمير.



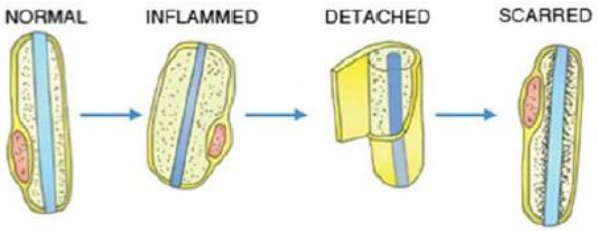
الشكل (6) يوضح توضع الخلايا قليلة التغصنات oligodendrocytes [34]

- وفي النتيجة ← ستظهر عدّة مواقع في الدماغ أو النخاع الشوكي (ولكن في أكثر الأحيان نجدها حول البطينات الدماغيّة كما نراهم في الشكل7) مُزال عنها النخاعين *demyelination* والتي سببها الرد المناعي المتواسط بالخلايا التائيّة، تلتئم هذه المواقع بطريقة غير كاملة مؤدّيةً إلى اضطراب النقل العصبي ومسببةً أعراضاً هاجعة وناكسة.



الشكل (7) يوضح أماكن توضع البطينات الدماغية [35]

- وبعد مدّة طويلة يسبب المرض خسارة المحاور *axons*، ويتظاهر سريريّاً بأعراض مترقيّة، حيث أنّه ومع زيادة الهجمات تزداد خسارة الأكسونات (وهذا ما يفسر الانتقال من المرحلة الالتهابية إلى المرحلة التنكسيّة)، وقد تحدث أذيات الأكسونات من الهجمة الأولى.
- إذاً تتطوّر الأذية خلال عدّة أيام وتستمر لعدّة أيام أو عدّة أسابيع، وقد يتم تصحيحها بشكل تدريجي.



الشكل (8) تضرر مادّة الميالين المغلفة للعصبون عند مرضى التصلّب اللويحي [36]

❖ **وقد أظهــرت دراســة الآفات المتشكلة في المــادّة البيضــاء عند مرضى التصلّب اللويحي مستويات عالية من** [13]:

- **$CD80^{10}$ = B7-1 هو بروتين غشائي محيطي peripheral membrane protein، يوجد في الخلايا التغصنيّة Dendritic cells وعلى سطح الخلايا المقدّمة للمستضد (APC^{11})، يحفز الخلايا B والوحيدات على إرسال إشارة تفعيل للخلايا T وتحرير السايتوكينات الالتهابية**[37].
- **الإنترلوكين $IL\text{-}12^{12}$ وهو من العوامل المسؤولة عن الآليّة الالتهابيّة، حيث ينتج من الخلايا المقدّمة للمستضد antigen-presenting cells (الخلايا التغصنيّة Dendritic cells والبالعات macrophages)، ويعزز تمايز الخلايا التائيّة T إلى الخلايا التائية المساعدة $TH1^{13}$ (فيُعرف بالعامل المحفز للخلايا التائيّة T cell-stimulating factor)، وهو محفز قويّ لإنتاج الإنترفيرون غاما $INF\ \gamma^{14}$ وعامل النخر الورمي ألفا $TNF\ \alpha^{15}$ من قبل الخلايا T والخلايا التائيّة القاتلة الطبيعية (NK). ويعزز نشاط الخلايا القاتلة (NK) و$CD80$ للخلايا اللمفاوية T السامة للخلايا** [38].

ملاحظة: * جزيئات الالتصاق الخلوية ($CAMs^{16}$) [39]

هي بروتينات موجودة على سطح الخلية، تساعد في التصاق الخلايا مع بعضها البعض أو مع بروتينات المطرس خارج الخلوي (ECM^{17}) في عملية تسمى التصاق الخلية.

هذه البروتينات هي مستقبلات غشائيّة membrane receptor تتكون من ثلاثة مجالات three domains : مجال داخل الخلايا intracellular domain يتفاعل مع الهيكل الخلوي، مجال عبر الغشاءtransmembrane domain ، ومجال خارج الخلية extracellular domain يرتبط إمّا مع جزيئات الالتصاق الأخرى من نفس النوع أو المطرس خارج الخلية extracellular matrix .

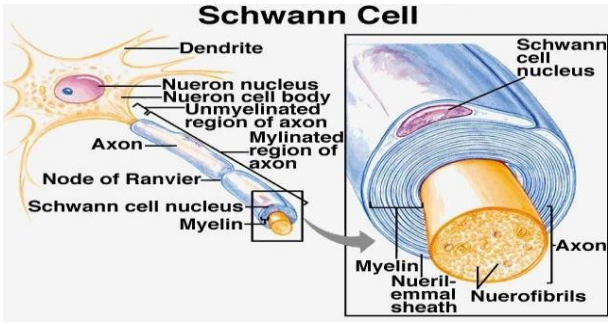
وهي تضم 4 أنواع تندرج تحت عائلتين:

A. غير معتمدة على الكالسيوم Ca+2: عائلة الغلوبولين المناعي ($Igsf^{18}$)– انتيغرين Integrins.

B. معتمدة على الكالسيوم Ca+2: الكاديرينات Cadherins – السيلكتينات Selectins.

لمَ يستهدف التصلب اللويحي الجملة العصبية المركزية فقط دون المحيطية [2] **؟**

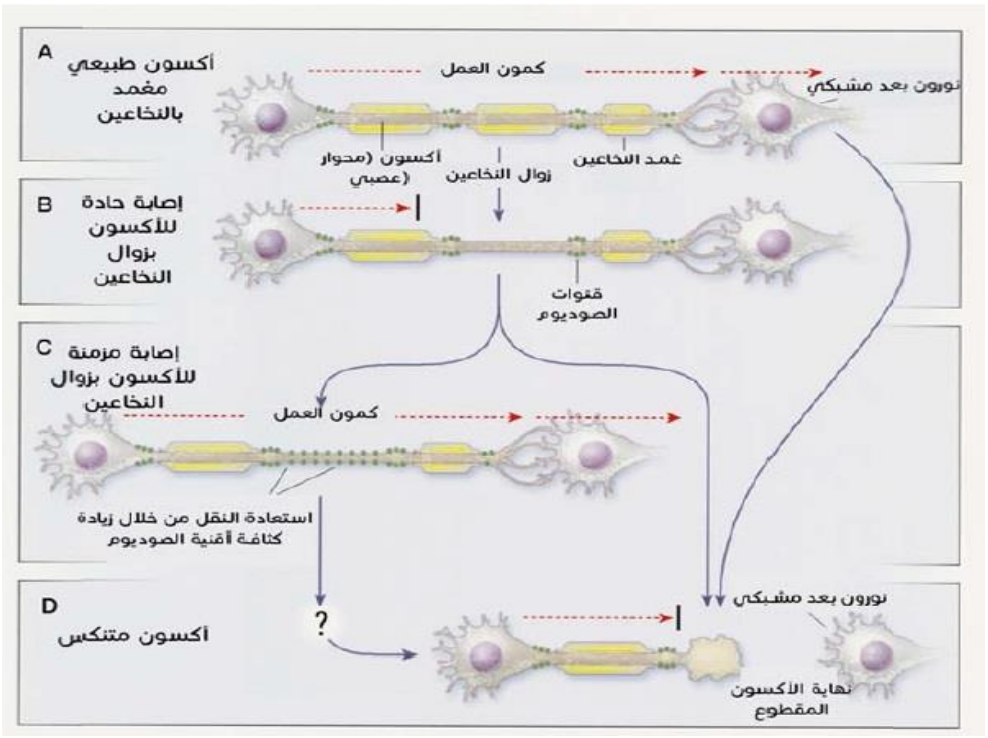
لأنّ الخلايا الدبقية قليلة التغصنات Oligodendrocyte المسؤولة عن الترميم في الـCNS هي خلايا ذات ترميم سيئ وترمم أكثر من عصبون (حوالي 30 عصبون) في آن واحد، على عكس خلايا شوان Schwann cells المسؤولة عن الترميم في الجملة العصبية المحيطية ذات الوظيفة الترميمية الأفضل.



الشكل (9) يظهر توضع خلايا شوان [40]

2.3. الحالة التنكسيّة:

- يلي مرحلة زوال الميالين انقطاع النقل العصبي، ويتم استعادة هذا النقل عبر زيادة كثافة أقنية الصوديوم في المرحلة المزمنة قبل أن نصل إلى مرحلة الأكسون المتنكس.
- <u>والشكل التالي يوضح مراحل تضرر العصبون:</u>



الشكل (10) مراحل تضرر العصبون عند مرضى التصلّب اللويحي [87]

4. أنماط التصلب اللويحي MS Types

1.4. متلازمة العزل السريري (CIS[19]): [41]

- هي أول نوبة من الأعراض العصبية الناتجة عن الالتهاب *inflammation* أو إزلة الميالين *demyelination* في الجهاز العصبيّ المركزيّ.
- تستمر النوبة على الأقل *24* ساعة، وتصاحب مع آفات تظهر عند تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي في الدماغ *(MRI)* تشبه الآفات التي تشاهد عند مرضى التصلّب اللويحي، ويكون لدى الشخص احتمال كبير للإصابة بنوبة ثانية من الأعراض العصبية وتشخيص النمط الهاجع الناكس *Relapsing remitting MS* (من أنماط التصلّب اللويحي).
- قد لا تصاحب هذه النوبة مع آفات مثل آفات التصلّب اللويحي عند تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي، وبالتالي يكون الشخص لديه احتمال أقل بكثير لتطوير مرض التصلّب العصبي المتعدد.
- يجب أن يُعامل هؤلاء الأفراد بحذر لأنهم عرضة للإصابة بالتصلّب اللويحي ويوصف لهم أدوية معدّلة لسير المرض *disease-modifying therapy* موافق عليها من قبل إدارة الدواء والغذاء الأمريكية *(FDA[20])* لهذا الهدف.
- العلاج المبكر لمتلازمة *CIS* يؤخر من بدء مرض التصلّب اللويحي.

2.4. النمط الهاجع الناكس (RRMS[21]): [42]

- يصاب بهذا النوع *85٪* من المرضى.
- عادة تبدأ الأعراض بسن مبكرة.
- يحدث على شكل انتكاسات *relapses* يتخللها فترات من الهجوع *remissions* .
- تكون الهجمات فيه متبوعة بشفاء جزئي أو كلي، قد تكون فيه الأعراض غائبة لأشهر أو سنوات.
- قد يتطوّر هذا النمط إلى النمط المترقي الثانوي *(SPMS[22])*.
- الهجمة المرافقة لهذا النمط لا تغادر المريض تماماً وإنَّما تترك لديه بعض الأعراض.
- قد تختفي جميع الأعراض أثناء فترة الهجوع، أو قد تستمر بعض الأعراض وتصبح دائمة.

3.4. النمط المترقي الثانوي (SPMS): [42]

- يحدث هذا النمط بعد أن يعيش المصاب مع نمط *RRMS* مدّة *10 –20* سنة.
- نشاهد فيه انتكاسات بين الحين والآخر، لكن الأعراض تبقى ثابتة.
- لا يحدث فيه شفاء، ويتدرج العجز في وقت متأخر من مسار المرض.

4.4. النمط المترقي البدئي (PPMS[23]): [42]

- يصيب حوالي 10٪ من المرضى.
- يبدأ ببطء ويتدهور تدريجيّاً مع مرور الوقت.
- لا يعاني من هجمات.
- غالباً يكون على شكل ضعف حركي يبدأ بالطرف السفلي ثم يترقى أكثر، لا يلاحظه المريض بل ينتبه إليه المحيطون به، لأنه قد يتأقلم مع الأعراض.
- لا تكون الاستجابة جيدة للعلاجات.

5.4. النمط المترقي الناكس (PRMS[24]): [42]

- وهو الأكثر ندرة حوالي 5٪.
- يلاحظ فيه تدهور مضطرد للحالة منذ البداية.
- ويكون النمط المترقي مترافقاً مع هجمات.

6.4. تلخيص لأنماط التصلّب اللويحي:

جدول (1) يوضح الفرق بين أنماط التصلّب اللويحي.

هاجع ناكس	مترقي ثانوي	مترقي بدئي	مترقي ناكس
يشكل 85٪ من أنماط التصلّب.		يشكل 10٪ من أنماط التصلّب	يشكل 5٪ من أنماط التصلّب.
هجمات يتخللها هجوع	انتكاسات	لا يوجد هجمات	قد يعطي هجمات
الهجمات تتبع بشفاء كلي أو جزئي ولكنّه قد يتطور إلى مترقي ثانوي		بدء بطيء قد لا يلاحظه المريض وتدهور تدريجي.	تدهور مطرد
			

5. المظاهر السريرية للمرض Clinical manifestation

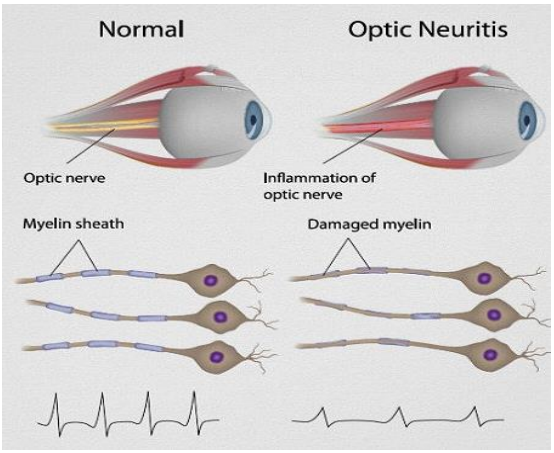
حالة سريريّة:

جاءت سيدة في 32 من عمرها إلى قسم الإسعاف تشكو خدراً وتنميلاً في يدها اليمنى، وهذه الأعراض ظهرت عليها منذ بضعة أيام وساءت في الساعات الأخيرة. ذكرت المريضة أنها كانت تعاني من رؤية مزدوجة منذ ثلاث سنوات انتابتها لمدّة يومين لكن زالت بشكل تلقائي. أشار فحصها الفيزيائي إلى وجود منعكسات مشتدّة وتشنّج زائد في نهاية طرفيها السفليين [3].

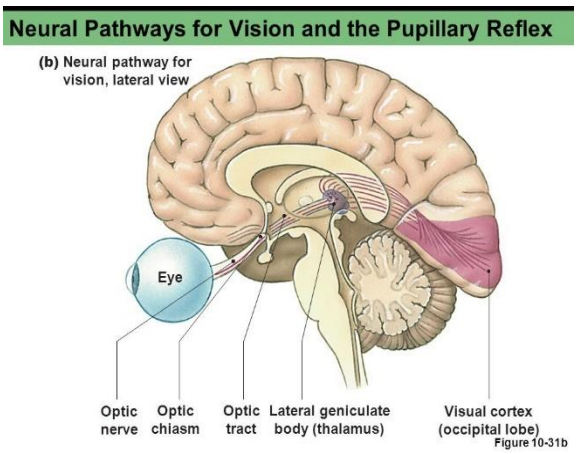
- **تختلف الأعراض بشكل واسع لدى مرضى التصلّب اللويحي.**
- **بعض هذه التظاهرات يمكن التعرّف عليها بسهولة وسرعة دون أن تسبب ارتباكاً تشخيصيّاً للطبيب (كالتهاب العصب البصري، النكس في النخاع الشوكي وجذع الدماغ .. إلخ).**
- **ولكن هناك تظاهرات أخرى لا يتوقّع بعض الأطباء حدوثها فلا يستطيعون تمييزها مما يقود إلى إجراءات تشخيصيّة موسعة وأحياناً غير ضرورية لتفسير ظاهرة معروفة التوارد مع الـ MS.**

1.5. التهاب العصب البصري Optic neuritis [1-43-44]

- **في الإصابة العينية عند مرضى التصلّب اللويحي قد يصاب الطريق الوارد (إصابة البصر) أو الطريق الصادر (إصابة حركات العين وهنا تكون الإصابة بجذع الدماغ وسنأتي على شرحها).**
- **يمكن أن يُصيب الالتهاب العصب البصري بين كرة العين ومكان توضع العصب البصري في الدماغ في المنطقة التصالبية *chiasm* والشكل (12) يوضح الكلام السابق ويدعى عندئذ التهاب العصب البصري خلف المقلة *behind the globe of the eye*، وقد تكون الآفة أمام العصب البصري تشاهد في المنظار العيني *ophthalmoscope* فيدعى التهاب حليمة *papillitis* العصب البصري (التهاب في القرص البصري *inflammation of the optic disc*).**
- **عندما يُصاب العصب البصريّ بالالتهاب يعجز عن إرسال الإشارات من العين إلى الدماغ، وهذا يعني أنّ العصب فقد المادّة الدسمة (الميالين) التي تغطيه وتحميه، الشكل (11)، وبالتالي سيؤدي إلى تغييرات مفاجئة في الرؤية.**
- **وهي من أشيع الأذيّات في التصلّب اللويحي، وتعتبر من أهمّ مميزات المرض.**
- **حيث تشاهد عند حوالي *80–90٪* من المرضى.**
- **من الاضطرابات المصادفة عند مرضى التصلّب اللويحي ما يدعى حدقة ماركوس غان *Marcus gun* والتي تشير إلى تأذي في الألياف البصرية الواردة *Afferent pupillary defect*.**



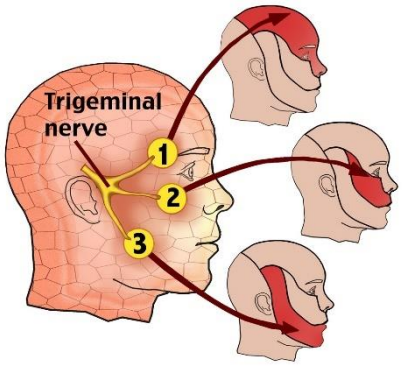
الشكل (11) التهاب العصب البصري [44]



الشكل (12) العصب البصري ومكان اتصاله على الدماغ [45]

1.1.5. الأعراض [1-43-44]:

- يُشاهد تودم وإحمرار في العين مع إفرازات ونزيف.
- فقدان بصر أحادي الجانب *monocular visual loss*، يكون مؤقت ويستمر حوالي *10* أيام.
- العتمة المركزية *scotoma* (العتمة هي فقدان القدرة البصرية في نقطة من المجال البصري للعين).
- ألم عند تحريك العين *Pain when you move your eyes* .
- ألم عصب مثلث التوائم *Trigeminal neuralgia*. كما هو موضح في الشكل *13*.
- اضطرابات برؤية الألوان ويصعب تمييزها *inability to see colors correctly* .
- ضعف ارتكاس الحدقة المباشر للضياء *Changes to how the pupil reacts to light*.
- تشوش في الرؤية *Blurred vision*.
- العمى *Blindness* في الحالات النادرة.
- ظاهرة أوتهوف *Uhthoff's phenomenon*: تسوء اضطرابات الرؤية عند ارتفاع درجة حرارة الجسم.
- اضطرابات الرؤية نفسها سواء كانت الآفة أمام أو خلف العصب البصري.



الشكل (13) عصب مثلث التوائم وأماكن توضعه [46]

2.1.5. الفحص Examination: [43]

إضافة للأعراض السابقة، يطلب الطبيب صورة رنين مغناطيسي *MRI* ليفحص الدماغ والأعصاب البصرية ولمعرفة إذا كان لدى المريض التهاب في العصب البصري وهل يعاني من مرض التصلّب اللويحي أم لا.

2-5. التهاب النخاع Myelitis [47-48]

- يتظاهر سريّرياً بالتهاب النخاع المعترض *Transverse myelitis* وهو العرض المميز الثاني بعد التهاب العصب البصري *Optic neuritis* عند مرضى التصلّب *MS*.
- التهاب النخاع المعترض هو اضطراب عصبي ناجم عن التهاب وتضرر مادّة الميالين في جزء من النخاع الشوكي، ويسبب هذا الضرر ندبات تقطع الاتصال *connection* بين الأعصاب في الحبل الشوكي وبقية الجسم.
- يظهر فجأة ويستمر لحوالي عدّة ساعات لعدّة أيام أو يتطور تدريجيّاً خلال *1–4* أسابيع.
- وغالباً سيعاني معظم المرضى من هجمة واحدة فقط ويندر أن تكون أكثر من هجمة.
- تكون النساء عرضة أكثر للإصابة به من الرجال.
- لا يملك نمط وراثي معروف، غير متعلق بالتاريخ العائلي.
- إذا كان الشخص يعاني من التهاب النخاع المعترض *Transverse myelitis* وكانت صورة الرنين المغناطيسي لدماغه غير طبيعية *abnormal brain MRI* مع أكثر من اثنتين من الآفات (البؤر) *more than two lesions* ← فهو يملك احتمالية عالية (حوالي *90٪*) لإصابته بمرض التصلّب اللويحي.
- وقد يُشاهد التهاب النخاع المعترض مجهول السبب *idiopathic transverse myelitis* عند *16–60٪*، إذا كانت نتيجة الاختبار والفحص لا تشير إلى سبب محدد لإصابة الشخص بالتهاب النخاع المعترض *Transverse myelitis*.

1.2.5. الأعراض: [50]

- يبدأ الألم فجأة في أسفل الظهر *lower back* حيث يُوصف بألم حاد *Sharp* وتشنجات تصيب الساقين أو الذراعين أو حول الصدر أو البطن. تختلف أعراض الألم حسب جزء النخاع الشوكي المتضرر.
- إحساسات غير طبيعية *Abnormal sensations* : خدر *numbness* ، وخز *tingling*، برودة *coldness* أو حرق *burning* .
- ضعف في حركة الذراع أو الساق *Weakness in your arms or legs*: حيث يعاني المرضى من صعوبة في سحب *dragging* القدم وفقدان التوازن *stumbling*، أو ثقل *heaviness* في الساقين. وقد يتطور إلى ضعف شديد *severe weakness* أو حتى شلل كامل *total paralysis* .

- مشاكل المثانة والأمعاء *Bladder and bowel problems* : الحاجة إلى التبول بشكل متكرر *needing to urinate more frequently*، سلس البول *urinary incontinence*، صعوبة التبول *difficulty urinating* والإمساك *constipation* .
- اضطرابات جنسية *sexual malfunction*.
- تشنّج وفرط منعكسات *Spasm and hyper-reflexes*.
- علامة ليرميت *Lhermitte Sign* .
- متلازمة براون سيكورايد *Brown-séquard's syndrome* هي إصابة جزئية غير كاملة غالباً، أي إصابة نصف النخاع *half of the spinal cord*، يحدث فيها فقدان الإحساس كالشلل والترنح لنفس جانب تشكل الأفة، واضطراب في الإحساس بالألم والحرارة. [49]

> شاب + متلازمة بروان سيكورايد أو التهاب نخاع معترض← نفكر أوّلاً بالـ *MS*

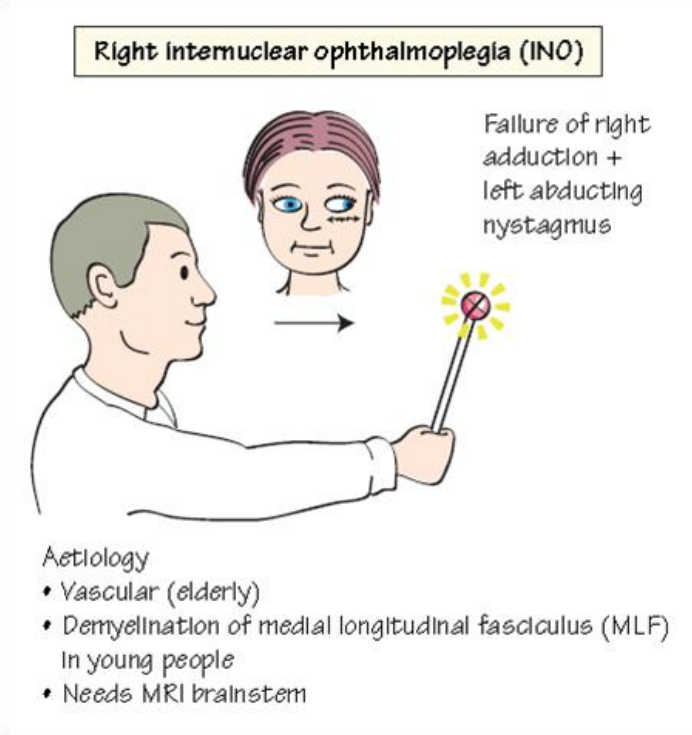
3.5. جذع الدماغ Brain stem

1.3.5. الأعراض: [2]

A. ظهور شُلُول الحملقة ثنائي الجانب (شَلَل مابين النوى *internuclear ophthalmoplegia* أو شَلَل الحزمة الطولانيّة الأنسيّة) يوّجه نحو الإصابة بالتصلّب اللويحي.

كيف يحدث شلول الحملقة ثنائي الجانب *INO*[25] ؟ [51]

- تكون الحزمة الطولانيّة الأنسيّة (*MLF*[26]) في جذع الدماغ هي سبيل الاتصال بين نوى العصب السادس من جهة ونوى العصب الثالث من الجهة المقابلة.
- تهدف لتحقيق التناسق بين حركة العينين (العصب الثالث *III* يحرك العين للجانب الأنسي والعصب السادس *VI* يحرك العين للجانب الوحشي، لتحقيق النظر إلى نفس الجهة في كلا العينين).
- عندما يحدث الشَلَل يضطرب هذا التنسيق ويؤدّي إلى عدم القدرة على تقريب إحدى العينين للجهة المراد النظر إليها وحدوث رأرأة *nystagmus* في العين الأخرى كما في الشكل *14*.



الشكل (14) يوضح ظاهرة شُلَول الحملقة INO [52]

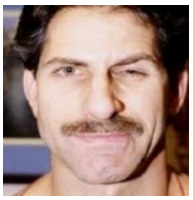
B. الرؤية المزدوجة *dipoplia*.

C. ألم العصب مثلث التوائم *trigeminal-neuralgia* .

D. خدر بالوجه واللسان *tongue and facial numbness* .

E. دُوار *vertigo* .

F. تشنّج نصف الوجه *facial myokymia*. ←



G. تلعثم واضطراب في الكلام *dysarthria*.

H. رعشات *tremor* تحدث في أوقات الراحة.

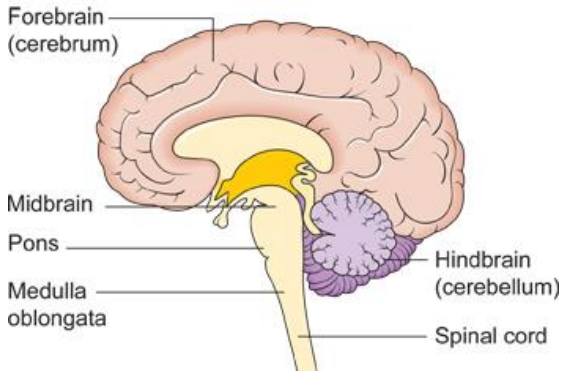
4.5. المخ Cerebrum [2]:

- اضطرابات ضعف التركيز والذاكرة *poor memory*.
- شلل نصفي *hemi sensory loss* .
- الضحك والبكاء بدون سبب *Laughing and crying*.
- الخرف *dementia*.

5.5. المخيخ Cerebellum [2]:

أهم ما يميز هذه الإصابة هو ثلاثي شاركوت *Charcot triad* :

- رعشات *tremor*.
- ترنح *ataxia*.
- تلعثم *dysarthria*.



الشكل (15): الأماكن التي تصاب عند مرضى التصلّب اللويحي [53]

6. العلامات المميزة المرافقة لمريض التصلّب اللويحي

A. علامة ليرميت *Lhermitte*.

B. ظاهرة بالفريش *Pulfrich*.

C. ظاهرة أوتهوف *Uhthoff*.

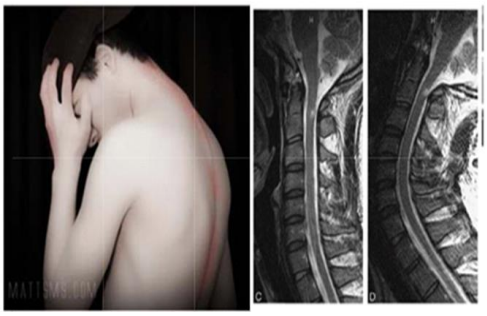
D. متلازمة اليد عديمة الفائدة لِأوبنهايم *Oppenheim* .

E. اضطرابات التنظيم الحروري (والتي يقف وراءها غالباً اضطراب في الوطاء) والتي يمكن أن تتظاهر بتغيّر سلوكي شاذ مما يضلل التشخيص.

F. فرط الحرارة *Hyper temperature* .

1.6. علامة ليرميت LHERMITTE SIGN [5-54-55]:

- سميت بذلك الاسم نسبة لعالم الأعصاب الفرنسي *Jean Lhermitte*.
- توصف العلامة على أنّها إحساس كهربائي مترافق مع عطف الرقبة.
- يشعر الشخص وكأن الإحساس يذهب إلى أعلى أو أسفل العمود الفقري.
- يُرى عادة عند مرضى الأذيات المزيلة للنخاعين من النخاع الشوكي الرقبي.
- يجب الانتباه لعدم الخلط مع متلازمة ليرميت والتي هي نوع من الإهلاس يدعى الإهلاس السويقي.
- علامة ليرميت، وتسمى علامة كرسي الحلاقة *the barber chair* لأنّ عطف الرقبة يحدث عند الجلوس للحلاقة كما هو موضح في الشكل *16*.



الشكل (16) علامة ليرميت [55]

1.1.6. الانتشار Prevalence:

- يختلف انتشار هذا الإحساس الكهربائي، وغالباً ما ينتشر للأسفل إلى الإليتين، الساقين أو حتى القدمين.
- انتشار هذه العلامة لدى مرضى التصلّب اللويحي *MS* غير واضح بعد، وفق الاستبيانات فقد أبلغ *30 – 40* ٪ من المرضى عن شعورهم بها.
- وتظهر أحياناً علامة ليرميت عند المرضى الذين يخضعون للعلاج الكيميائي بجرعة عالية، وأولئك الذين لديهم نقص فيتامين *B-12* (كوبالامين) كبير، ولكن بشكل نادر.

2.1.6. التظاهرات السريّريّة Clinical manifestation:

- تستمر علامة ليرميت عادةً لثوانٍ، وتحرّض بعطف الرقبة.
- قد تحدث هذه العلامة بدون أدنى حركة، أو حتى مع بسط العنق، تحريك الأطراف أو السعال.
- نموذجيّاً، تحصل علامة ليرميت مبكراً في سياق الـ *MS* ولكنها قد تتأخر بالظهور.
- تميل هذه الظاهرة للزوال عفوياً دون علاج، ولكن الالتهاب الفعّال في النخاع الشوكي قد يتطلب العلاج.

2.6. ظاهرة بالفريش PULFRICH PHENOMENON [5-56-57]:

وهي خداع ثلاثي الأبعاد يبدو فيه الجسم عند النظر إليه بكلتا العينين أنّه يتحرّك في مدار بيضوي بينما هو في الواقع يتحرّك وفق خط مستقيم كما في الشكل 17.

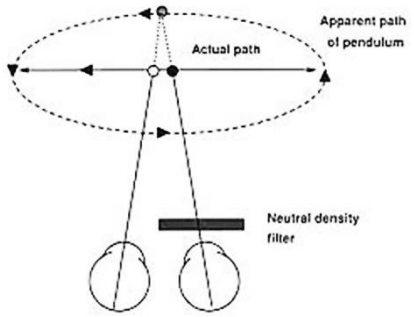
قد تحدث هذه الظاهرة عند مرضى الـ MS خلال أو بعد هجمة التهاب العصب البصري *Optic neuritis*، والذي يعمل كفلتر مضعّف للضوء بتقليله استقبال الضوء في عين واحدة.

1.2.6. التظاهرات السريرية Clinical manifestation:

- قد تتنوّع أعراض ظاهرة بالفريش، وقد يبدو وصف المريض لها غريباً على أسماع الطبيب.
- يصف المرضى عادة أعراضها مترافقة مع ألعاب الكرة، قيادة السيارة أو خلال اجتياز الشارع، قد تصبح عملية صب السوائل تحدّياً، وقد يشعر المرضى أثناء القيادة أنّ السيارات تنحرف باتجاههم.
- قد تزداد الأعراض مع الجهد (كما سنرى في ظاهرة أوتهوف أيضاً) وفي المحيط المظلم كذلك.

2.2.6. العلاج Treatment :

هذا العرض مزعج، يمكن تخفيفه بوضع **فلتر للكثافة الضوئية** *density filter* أمام العين السليمة سواء عبر نظارات أو عدسات لاصقة.



الشكل (17) حركة الحسم في مسار إهليلجي بدل من مسار مستقيم [58]

3.6. ظاهرة أوتهوف UHTHOFF PHENOMENON [5-59-60]:

☒ تعرف أيضاً باسم متلازمة أوتهوف *Uhthoff's syndrome*، علامة أوتهوف *Uhthoff's sign* وسميت نسبة للبروفيسور الألماني في طب العيون *ophthalmology* ← *William Uhthoff*.

- ☒ تُوصف على أنّها تفاقم الأعراض العصبية القديمة أو الحاليّة عند مرضى التصلّب اللويحي وغيرها من الأمراض المزيلة للنخاعين بشكل عام أو توصف على أنّها تشوش رؤية عابر مترافق مع الجهد عند مرضى الـ MS.
- ☒ وفي استبيان سريّريّ وُجد أنّ ثُلث مرضى التصلّب اللّويحي عانوا من هذه الظاهرة بعد هجمة التهاب العصب البصري.
- ☒ السبب هو ارتفاع درجة حرارة الجسم من الطقس الحار – التمارين الرياضية –الحمى– أحواض استحمام ساخنة.
- ☒ ومن المحرضات الأخرى: الانفعال العاطفي، تبدّل الحرارة، الحيض، التدخين، تغيّر الإضاءة (كالإضاءة المفلورة)، وأيضاً هضم الطعام.
- ☒ يُحتمل أنّ هذه الظاهرة تعود إلى تبدّل ناقليّة الإشارة ونقصان عوامل حمايتها (أي أنّ العوامل كالحرارة والجهد تؤثر على نقل الإشارة أكثر منها في الحالة الطبيعية مما قد يؤدّي إلى فشل نقل الإشارة في بعض محاور العصبونات)، وتبقى الفيزيولوجيا المرضيّة الدقيقة لهذه الظاهرة غير مكتشفة بشكل كامل بعد. ولكن العلامات والأعراض قد تختفي أو تتحسن بمجرد زوال مصدر الحرارة المرتفعة.
- ☒ قد يساعد التبريد (كالجو البارد مثلاً) قبل الجهد والتمرين على التخفيف منها، ويجب نصح المرضى بأخذ حمام بارد أو وضع عبوة جل مجمد على عيونهم قبل التمرين، أو ارتداء سترات مُبردّة أو حتى تناول مشروبات مُثلّجة خلال التمرين لإنقاص درجة حرارة الجسم المركزيّة.

4.6. متلازمة اليد عديمة الفائدة لأوبنهايم USELESS HAND SYNDROM by Oppenheim (UHS)[5-61]:

هذا العرض يصعب تمييزه من قبل الأطباء.

1.4.6. الأعراض The symptoms:

يصف المرضى في هذه المتلازمة شعوراً بعدم الفائدة من يدهم أو فقدانهم لوظيفتها. غالباً لا تظهر أعراض إيجابيّة ويبدو الطرف شكليّاً طبيعيّ، ولكن أحياناً قد تظهر أعراض حسيّة أو حتى حركات لا إراديّة، غالباً ما يملك المريض القوّة في الذراع، ولكن المشكلة في وجود عجز حسي شاملاً إحساسات الحبل الظهري مما ينقص من الاستقبال الحسي، وتؤكّد الأشعة وجود أذية في القسم الخلفي للنخاع الرقبي.

2.4.6. الانتشار Prevalence:

انتشار هذه المتلازمة عند مرضى الـ MS غير معروف بعد ويُعتقد أنّها غير شائعة.

5.6. اضطرابات التنظيم الحروري في التصلب اللويحي [5-62]:

1.5.6. التظاهرات السريّريّة Clinical manifestation:

- وُصف انخفاض الحرارة كعرض للـ MS في العديد من المقالات الطبية، وذكرت هذه التقارير فترات متنوعة للمدّة التي يستمر فيها هذا الانخفاض في الحرارة مع اختلاف في التظاهر السريري.
- تناقلت الروايات أنَّ عدداً من مرضى الـ MS أبلغوا عن شعورهم بالتحسن عند وجود انخفاض ضئيل في الحرارة (تقريباً 35 – 36 ° مئوية / 95.0 – 96.8 °F).
- ولكن في أغلب الحالات المذكورة في الأدب الطبي، كان الانخفاض الحروري المرافق للـ MS بحدود 31 ° مئوية (87.8 °F) أو أكثر مترافقاً مع ازدياد في أعراض الـ MS، وحتى أنّه كان ينبئ في بعض الحالات بحدوث الهجمة الحادة.
- في حالة واحدة فقط ظهر الانخفاض الحروري مستجيباً **للستيروئيدات الوريدية** مما اقترح احتمال ارتباطها بالنوب الناكسة من المرض. وفي حالتين كان قد ظهر تحسنهما مع جرعة عالية من **الثيامين (v.B1) الوريدي** (600 ملغ وريدي يومياً)، وفي الحالة الثانية منهما تسبب إيقاف الثيامين بعودة الانخفاض الحروري مع تحسن سريع فيه بعد إعادة إعطاء الثيامين.

> لاحظ هؤلاء المؤلفون وجود ارتباط بين انخفاض الحرارة واعتلال الدماغ في باحة فيرنكا فلفتوا الانتباه إلى احتمال كون هذه المشكلة ناتجة عن عوز الثيامين وليس عن توضع أذية من الـ MS في الوطاء.

- في المحصلة، لا تزال فعالية الثيامين العلاجية غير مضمونة، ولكن إعطاء الثيامين وريدياً يبقى آمناً نسبياً ومحتمل الفائدة.

6.6. فرط الحرارة Hyper temperature [5-62]:

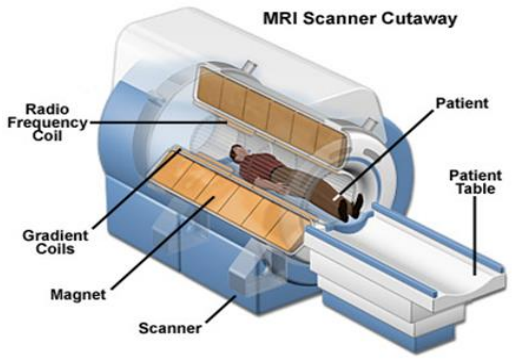
- يبدو أنّ فرط الحرارة في الـ MS هو **حادثة نادرة**.
- بينما يوجد العديد من تقارير الحالات السريّريّة والطبية الشرعيّة عن تفاقم أعراض التصلّب اللويحي خلال حالات فرط الحرارة المنفعل (الخارجي)، وتقارير أيضاً عن تدهور الأعراض السريريّة لأسابيع أو أكثر بعد ضربة حرارة (ضربة شمس) أو بعد الاختبار بالماء الحار (كان يستخدم قبل اختراع الـ MRI كوسيلة لتشخيص الـ MS).
- الفيزيولوجيا المرضية لهذه التدهورات لم تدرس بعد بشكل كاف.

7. الاستقصاءات Investigations

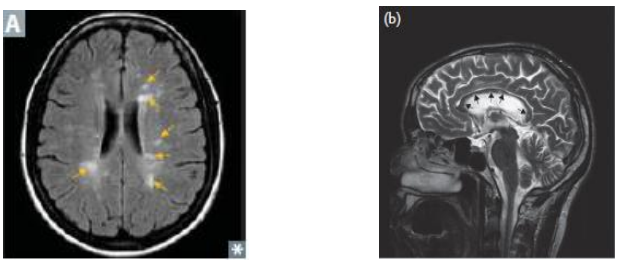
- ☒ إنّ تشخيص التصلّب اللويحي هو أمر سريريّ يعتمد على حدوث الآفّة في الجهاز العصبيّ المركزيّ شرط تحقق تعدّد الزمان و المكان.
- ☒ لا يوجد اختبار مخبريّ نوعيّ يؤكّد الإصابة بالتصلّب اللويحي.
- ☒ بعد استبعاد الأسباب الأخرى المحتملة المماثلة بالتظاهر السريّريّ، نقوم بالتحرّي عن وجود آفّات تحت سريّريّة في الجهاز العصبيّ المركزيّ من خلال:

1.7. التصوير بالرنين النووي المغناطيسي (MRI) [1-2-8-21]

- يعتبر *MRI* هو الإجراء الأكثر دقّة لتشخيص التصلّب اللويحي، و هو الاختبار الأوّل و الأفضل، ذو حساسيّة مرتفعة، ويستخدم لأكثر من *20* عام.
- يتكوّن جهاز المرنان من جهاز كمبيوتر، مترافق مع الترددات الراديوية *radiofrequency stimulator* ، والكهرومغناطيسية الكبيرة *large electromagnet* كما موضح في الشكل (*18*).
- تبدو صورة الرنين وكأنها الأشعة السينية، ولكن بدلاً من الأشعة السينية، يستخدم المغناطيس وموجات الراديو لإنتاج صورة للدماغ.
- يفيد مرضى التصلّب اللويحي لإظهار حجم وموقع الآفات النشطة واللويحات.
- التصوير بالمرنان يقوم بمسح متكرر للدماغ ليكشف الآفات المتعددة، وخاصة في المناطق المحيطة بالبطينات.
- يجرى مع حقن الغادولينيوم (مادّة تباين) للدلالة على الآفّات التي تشير أنّ المرض في الطور الفعّال.



الشكل (18): جهاز الرنين المغناطيسي [64]



الشكل (19): صورة لدماغ مصاب بآفات إزالة النخاعين بجهاز الـ MRI [2]

2-7. تحليل السائل الدماغي الشوكي (CSF [27]) [2-66]

- يعتبر فحص السائل الدماغي الشوكي **مساعد** لتشخيص التصلّب اللويحي، لكنّه ليس إجباري في كل الحالات.
- يستخدم هذا الفحص لتأكيد التشخيص عندما تكون الأعراض السريّريّة والتصوير النووي المغناطيسي غير كافية لذلك.
- بداية نطلب الفحوصات الروتينية (بروتين–سكر–خلايا) لنفي حالات أخرى (كالتهابات الـ *CNS* المزمنة، المتلازمات الفيروسيّة، اعتلال الأعصاب)، فالتصلّب لا يسبب شذوذات فيها غالباً.
- ثم ننتقل لدراسة الرحلان الكهربائي للسائل الدماغي الشوكي والمصل:

1.2.7. oligoclonal bands of immunoglobulin IgG (OCB[27]) [67]

- في عام *2003*، وافقت إدارة الغذاء والدواء *FDA* على طريقة جديدة للكشف عن عُصابات الـ *OCB* وذلك من خلال جهاز بئر متساوي التكهرب مع التحري عن الأضداد *isoelectric focusing (IEF[28]) plus immunofixation* بدلاً من الرحلان الكهربائي، بسبب حساسيّته العالية $95\% <$.
- دراسة الرحلان المناعي للبروتين *(OCB)* في كل من السائل الدماغيّ الشوكيّ والمصل، فإذا وجدت بكليهما ننفي الإصابة بالتصلّب اللويحي حيث يشترط لاعتبارها مشخّصة تواجدها في الـ *CSF* فقط ورغم ذلك لا تعتبر نوعيّة لاحتمال النتائج الإيجابيّة الكاذبة والسلبيّة الكاذبة.
- إنّ وجود *OCB* يدل على خطر أعلى لتطوّر الـ*MS* .
- يكون الاختبار إيجابي عند *80–90٪* من مرضى التصلّب.

2.2.7. ارتفاع نسبة الغلوبولين المناعي Elevated IgG: [67]

- حساب نسبة الـ *IgG* إلى البروتين في *CSF* والمصل.

$$CSF\ IgG\ index = \frac{CSF\ IgG\ mg\backslash dl\ X\ Serum\ albumin\ mg\backslash dl}{Serum\ IgG\ mg\backslash dl\ X\ CSF\ albumin\ mg\backslash d}$$

⌘ القيمة فوق 0.7 تدل على الاصطناع الداخلي في CSF.

⌘ يرتفع عند 70٪ من المرضى.

ملاحظة:

يمكن أن ترتفع الغلوبولينات مع بقاء الألبومين طبيعي كونّه لا يصنّع في CSF .

3.7. تقنيات فيزيولوجيّة عصبيّة سريّريّة- الكمونات المحرّضة (EP[29]) [68]

- هي طريقة تقيس بشكل أساسيّ التوصيل في طريق الـ CNS، و التحريّ عن أي تأخير في النقل العصبي مقارنة بمعلومات التحكم الطبيعية وأكثرها استخداماً هو تخطيط الكمونات البصريّة (VEP[30]).
- التي تقيس النشاط الكهربائي للدماغ استجابة لتحفيز مسارات محددة للعصب الحسي. فهي قادرة على الكشف عن بطء التوصيل الكهربائي الناجم عن الضرر (إزالة الميالين) على طول هذه المسارات.
- يستخدم لتقييم تنبيه الطرق البصرية الواردة (تخطيط الكمونات البصريّة)– الطرق السمعيّة (تخطيط الكمونات السمعيّة الدماغيّة)– الطرق الحسيّة (تخطيط الكمونات الحسيّة الجسديّة) –العصب المتوسط (الأطراف العلوية) والعصب الظنبوبي الخلفي (الأطراف السفليّة).

4-7. التشخيصات التفريقيّة الرئيسيّة للتصلب اللويحي[2]

- الإنتان infection : داء لايم، سفلس، HIV، اعتلال المادة البيضاء متعدد البؤر المترقي PML[31]، البروسيلا العصبية brocella، HTLV-1[32].
- الالتهابات inflammation: التهاب الأوعية، جوغرن، داء بهجت، الساركوئيد، الذئبة الحمامية الجهازية SLE[33]
- الاستقلابية: عوز فيتامين ب 12، اضطرابات ميتوكوندرية، أمراض جينية، حثل الكظر والمادة البيضاء في الدماغ Adrenoleukodystrophy (مرض وراثي نادر يتميز بفقدان طبقة المايلين المحيطة بالخلايا العصبية في الدماغ واختلال وظيفة الغدة الكظرية المترقي).
- الأورام: لمفوما الجملة المركزية.
- أمراض نخاعية: تشوه وعائي، تنكس في العمود الفقري.
- مشاكل وعائية: أضداد الفوسفوليبيد.

5.7. مجمل الاستقصاءات[2]:

☒ مرنان *MRI* للدماغ مع حقن غادولينيوم- تخطيط الكمونات البصرية- *CBC–Chem 7* – وظائف الكبد– حمض البول – اختبارات داء لايم و البروسيلا – أضداد *IgG* + *IgM* – فيتامين ب *12* –الهرمون المطلق للهرمون الدرقي *TSH*[34].

☒ اختبار الايدز *HIV*– فحص السائل الدماغي الشوكي *CSF* –مرنان للنخاع الشوكي *Spine MRI*– صورة صدر بالأشعة السينية (إذا تم الشك بالساركوئيد) *CXRay*.

8. العلاجات Treatments

- لا شفاء لمريض التصلّب اللويحي، إنَّما ترتكز المعالجة نموذجيّاً على تسريع الشفاء من الهجمات، إبطاء تقدّم المرض وتدبير أعراضه.
- بعض الأشخاص تكون لديهم الأعراض خفيفة لا تستدعي علاجاً بالضرورة.

1.8. المعالجة المستخدمة للهجمات الحادّة Acute relapses [69]:

A. الستيروئيدات القشرية Corticosteroids :[2-69]

- تُوصف لعلاج الهجمات الحادّة، حيث تسرّع من شفاء الهجمة.
- يُعطى بجرعات عالية بأبكر وقت ممكن عند بدء الهجمة وذلك على شكل:
  - ميتيل بريدنيزولون الفموي Oral methyl prednisolone: *500* ملغ – *2*غ يوميّاً مدّة *3–5* أيام
  - ميتيل بريدنيزولون الحقني IV methyl prednisolone: *1*غ يوميّاً مدّة *3*أيام أو *500* ملغ يوميّاً مدّة *5* أيام.
- آثارها الجانبية *Side effects* : توّهج *flushing*، اضطرابات نفسيّة *psychiatric disturbance*، الأرق *insomnia*، ارتفاع ضغط الدم *hypertension*، ارتفاع سكر الدم *hyperglycaemia*.
- في حال التهاب العصب البصري إذا أعطيت منذ الهجمة الأولى فهي قادرة على تأخير تطوّر المرض لسنتين.
- يستخدم ديكساميتازون *Dexamethasone* بشكل شائع لالتهاب النخاع المعترض الحاد *acute transverse myelitis* والتهاب الدماغ الحاد *acute disseminated encephalitis*[13].

B. تبديل البلازما:[69-13]

- ⌘ حيث تزال البلازما وتُفصل عن خلايا الدم، ثمّ تمزج خلايا الدم مع محلول بروتيني (ألبومين) وتعاد إلى الجسم.
- ⌘ يستخدم تبديل البلازما إذا كانت الأعراض جديدة، شديدة ولا تستجيب للمعالجة بالستيروئيدات.

بعد التأكد من أن الشخص مصاب بمرض التصلّب اللويحي يمكننا أن نبدأ بالأدوية التالية:

2.8. العلاجات المحورة للمرض (DMTs[35]): [2]

1.2.8. الخط العلاجي الأول First line therapy:

- ☒ يعد الإنترفيرون بيتا ***Interferon beta*** سايتوكين طبيعي *natural cytokine* ذو تأثير على الجهاز المناعي.
- ☒ تتوافر منه ثلاثة مستحضرات:
  - ◄ *IFN beta-1b (Betaferon®)*: *250* مكغ حقناً تحت الجلد في أيام متناوبة *alternate days*.
  - ◄ *IFN beta-1a (Avonex®)*: *30* مكغ حقناً عضلياً مرة في الأسبوع.
  - ◄ *IFN beta-1a (Rebif®)*: *22–44* مكغ حقنا تحت الجلد ثلاث مرات أسبوعياً.
- ☒ و يعتبر الغلاتيرامير أسيتات ***Glatirmer Acetate*** *(Copaxone®)* مزيج من حموض أمينية: *30* مكغ حقناً تحت الجلد يومياً.
- ☒ تخفض كل هذه الأدوية من تكرارية الهجمات إلى الثلث.
- ☒ لا يظهر الإنترفيرون بيتا أي تأثير على المرض المترقي البدئي *primary progressive disease* وكذلك فإن تأثيره على المرض المترقي الثانوي *secondary progressive disease* غير واضح *unclear* .
- ☒ تقلل الأضداد المعدِلة *neutralizing* من فعالية الإنترفيرون بيتا وتتداخل مع كل المستحضرات بشكل متصالب وتبطل فعاليتها.

2.2.8. الخط العلاجي الثاني Second line therapy:

- ⊂ يمنع الفينغوليمود ***Fingolimond*** (وهو *ligand* للمستقبل سفينغوزين–*1*–فوسفات) هجرة اللمفاويات من العقد اللمفية إلى الجهاز العصبي المركزي– حيث يُعطى فموياً بجرعة *0.5* ملغ يومياً.
- ⊂ يجب القيام بمناظرة قلبية قبل وأثناء ولمدة *6* ساعات بعد أول جرعة أو في حال توقف المعالجة ليوم أو أكثر في أول أسبوعين من بدء العلاج أو لأكثر من سبعة أيام خلال الأسبوعين الثالث والرابع أو لأكثر من أسبوعين بعد شهر من بدء العلاج.

3.2.8. الخط العلاجي الثالث Third line therapy:

- ☒ يعطى الناتاليزوماب ***Natalizumab*** *(Tysabri^R)* حقناً وريدياً بجرعة *300* ملغ مرة كل أربعة أسابيع، ويخفض معدل النكس حتى *81٪* و العجز حتى *64٪* خلال سنتين.
- ☒ تنخفض نسبة تطور اعتلال المادة البيضاء متعدد البؤر المترقي *PML* (حوالي *1* من *1000* شخص).
- ☒ يعطى حالياً في مراكز متخصصة بالتزامن مع بروتوكولات مناطرة دقيقة للـ *PML* (تتوافر طرق قياس لأضداد في الدم لمطابقة الخطورة).
- ☒ يملك الـ ***Mitoxantrone*** فعالية مشابهة للناتاليزوماب لكنه قد يسبب سمية قلبية *cardiotoxicity* إضافة إلى خطورة الإصابة بابيضاض دم حاد *acute leukaemia*.

4.2.8. خيارات علاجية أخرى:

- إن تيريفلونومايد ***Teriflunomide*** دواء مثبّط لأنزيم *Dihydroorotate dehydrogenase*.
- يؤثر على الهجمات و تطور المرض وفعالية *MRI* بالمقارنة مع علاجات الخط الأولى.
- يعطى بجرعة فموية *14* ملغ مرة يومياً.
- يتواجد الدي ميتيل فومارات ***Dimethyl fumarate*** في مستحضر فموي جرعته *240* ملغ مرتان يومياً.
- يخفض معدل النكس بحدود *50٪* و فعالية *MRI* بحدود *80–90٪*.
- مازال الـ ***Alemtuzumab*** و الـ ***Rituximab*** تحت التجربة و لم ترخص حتى اليوم.
- يخفض الحقن الوريدي للغلوبولينات المناعية من معدل النكس و لكن تأثيراته على تطور المرض غير واضحة.
- يتم تبديل البلازما في حال تطور المرض بشكل سريع.

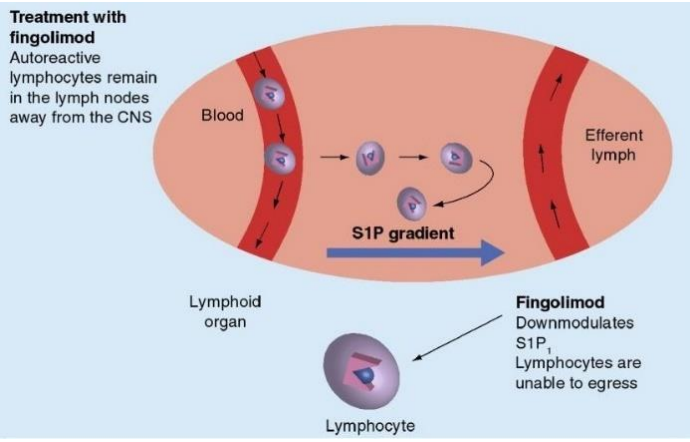
9. الأدوية الفموية المستخدمة لتعديل المرض:

1.9. الفينغوليمود Fingolimod [4]:

هو أوّل دواء فمويّ يحصل على تصريح من الجهات الرسمية في الولايات المتحدة وأوروبا لاستخدامه في إنقاص نوبات النكس عند مرضى MS الناكس.

1.1.9. آليّة التأثير Mechanism of action [4-15]:

- **السفينغوسين *Sphingosine* هو مركب غشائي *membrane component* يوجد في جميع الخلايا، ويشكل *25*٪ من إجمالي الشحوم المكوّنة لغمد الميالين. يتم فسفرة السفينغوسين *phosphorylated* بواسطة الكينازات سفينغوسين*sphingosine kinases* .**
- **السفينغوسين فوسفات ($^{36}S1P$) ينظم تكاثر الخلايا *cell proliferation* ، وله آثار واضحة على وظيفة المناعة *immune function* وتمايز اللمفاويات *lymphocyte proliferation*.**
- **الـ *Fingolimod* هو مناهض للسفينغوسين *Sphingosine* ، فعندما يدخل إلى الجسم يتم فسفرته بوساطة السفينغوسين كيناز إلى شكله النشط، فيصبح فينغوليمود فوسفات *fingolimod-P* .**
- **في الخلايا اللمفاوية، يرتبط الفينغوليمود–*P* إلى مستقبلات *S1P* ويعمل كمضاد وظيفي *antagonist*، هو معدّل مستقبل السفينغوزين فوسفات *sphingosine 1-phosphate receptor modulator*.**
- **حيث يمنع الـ *Fingolimod* اللمفاويات التائية من ترك النسج اللمفية ومن الهجرة إلى الدم المحيطي الذي تنتقل منه إلى الأعضاء المستهدفة (ومن بينها الجملة العصبية المركزية *CNS*). كما في الشكل (*20*).**



الشكل (20) يوضح آليّة عمل دواء الفينغوليمود [70]

2.1.9. التأثيرات الجانبيّة Side effects [2-4-71]:

☒ وذمة اللطخة في العين *macular edema* تؤدي إلى ضعف الرؤية *decreased vision*.

☒ نصحت الوكالة الأوروبية للأدوية *The European Medicines Agency* الأطباء بزيادة مستوى مراقبة الناس بعد الجرعة الأولى ويشمل ذلك مراقبة القلب الكهربائي بعد إجراء تخطيط للقلب عبر *(ECG[37])* قبل العلاج ومن ثم استمرار بالمراقبة لمدّة ست ساعات الأولى بعد أول الجرعة، وقياس ضغط الدم ومعدل ضربات القلب كل ساعة.

☒ ارتفاع الضغط الشرياني *hypertension* بالاستخدام طويل الأمد.

☒ من آثاره الجانبية: إصابات بفيروس الانفلونزا *influenza virus infections*، إسهال *diarrhoea*، ارتفاع اختبارات وظائف الكبد *liver function tests*، بطء قلب عابر *transient bradycardia*، انخفاض الوصل الأذيني البطيني *AV conduction*، خفقان القلب بعد أول جرعة *heart beat*.

3.1.9. التحذيرات Warnings: [71]

<u>يجب عدم تناول دواء الـ *Fingolimod* في حال:</u>

❖ إذا كان المريض يعاني من حساسية تجاه أي عنصر في دواء فينغوليمود.

❖ إذا كان يعاني من إنتان *infection* أو عدوى على المدى الطويل *long-term infection*.

❖ إذا كان لديه نوبة قلبية *heart attack* أو ذبحة غير مستقرة *unstable angina* أو سكتة دماغية *stroke* أو نقص تروية عابر *(TIA[38])* أو أنواع معينة من قصور القلب *heart failure* في الأشهر الستة الماضية *in the last 6 months*.

❖ إذا كان لديه تاريخ من أنواع معينة من عدم انتظام ضربات القلب *irregular heartbeat*.

❖ إذا كان يأخذ بعض مضادات اضطراب النظم *antiarrhythmics* (*amiodarone, disopyramide, dofetilide, dronedarone, ibutilide, procainamide, quinidine, sotalol*).

4.1.9. التحمّل والخطورة Tolerance and Hazards [4-72]:

⌘ بشكل عام الـ *Fingolimod* جيّد التحمل.

⌘ آثار الدواء على المدى الطويل لا تزال بحاجة للدراسة، ولكن ما أثار المخاوف تجاهه هو موت أحد المرضى الموضوعين عليه في اليوم الثاني للعلاج، مما دعا المسؤولين عن وضع القوانين الصحية إلى وضع قواعد لاستخدام الـ *Fingolimod* وبرنامجاً خاصاً لإدارة مخاطره.

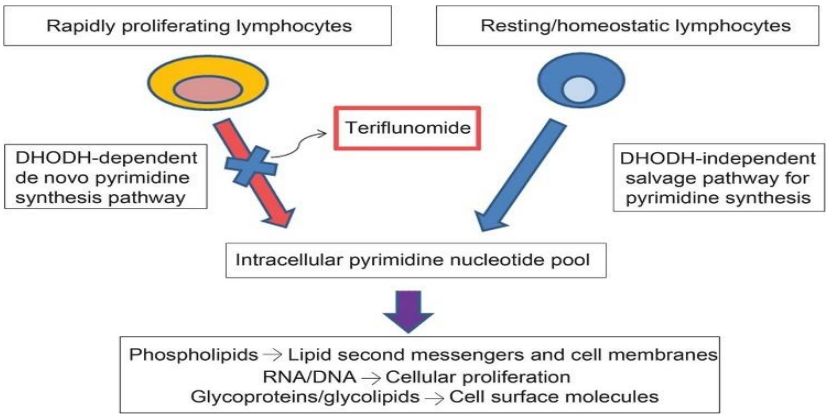
2.9. تيريفلونومايد Teriflunomide [4]

1.2.9. آليّة التأثير Mechanism of action [4-73]:

- مشتق مباشرة من دواء *Leflunomide*، وهو **مضاد استقلاب** يتدخل في عملية الاصطناع الجديد للبيريميدينات دون أن يؤثر على سبيل إعادة استخدام البيريميدينات المصنّعة مسبقاً.
- حيث يعمل على تثبيط الإنزيم الميتوكوندي ديهدرو أوروتات ديهيدروجينات (*DHODH*[39]) وهو إنزيم أساسي في اصطناع دي نوفو *De novo*، وبالتالي يمنع الـ *Teriflunomide* تكاثر الخلايا اللمفاوية التائيّة والبائيّة دون التسبب في موت الخلايا.
- من أهم ميزاته أنّه غير مثبّط للمناعة *clinical immune suppression*.

كيف يؤثر هذا الفعل على مرض التصلّب اللويحي؟

هو أمر غير معروف بعد ولكن يفترض أنّ الخلايا الأكثر إسهاماً في الحدثية المرضية للـ *MS* والتفاعلات المناعيّة الذاتية هي الأكثر تأثراً بفعل هذا الدواء.



الشكل (21) آليّة تأثير Teriflunomide [74]

2.2.9. التأثيرات الجانبية Side effects [4-75]:

- قد يعاني شخص من أصل *10* أشخاص من:
  - اضطرابات عصبيّة: صداع *headaches* – تعب *feel sick* .
  - ترقق في الشعر ولكن يعود وينمو بعد *6* أشهر *Your hair might get thinner but it grows back after six months*
  - هضميّة: إسهال *diarrhoea*.
  - إنتانات بوليّة *urinary infections* –نزلات برد *colds* –التهابات صدريّة *chest infections*.
- تأثيره الأخطر والمهدد للحياة على الكبد *serious or life-threatening liver damage*.

3.2.9. التحذيرات Warnings [76]:

يجب عدم تناول دواء الـ *Teriflunomide* في حال:

- إذا كان المريض يعاني من أذية كبدية *serious or life-threatening liver damage*.
- يجب أن يخبر المريض طبيبه عن الأدوية التي يأخذها (بعض الأدوية تسبب أذية كبدية وتناول الـ *Teriflunomide* معها سيزيد من الأذية).

4.2.9. مأمونيّة الدواء Safety [4-77]:

- ☒ بناءً على التجارب السريرية يبدو أنّ أمان دواء *Teriflunomide* معقول.
- ☒ احتمال إحداث الدواء للتشوهات الجنينية هو احتمال قائم عليه دليل من التجارب ما قبل السريّريّة مما يسبب قلقاً حيال استعماله عند النساء الحوامل.
- ☒ ويُنصح بإجراء استشارة خاصة للنساء في سن الإنجاب واللاتي يفكرن باستعمال هذا الدواء.

> يمكن للـ *Teriflunomide* أن يبقى في الجسم لأشهر بعد آخر جرعة، لذا لابدّ من إجراء عملية إزالة له من الجسم بإعطاء الكوليسترامين أو الفحم الفعّال.

- ☒ يبدو أنّ الـ *Teriflunomide* آمن نسبيّاً وله فعّاليّة في إنقاص نوبات النكس *replase* في التصلّب اللويحي، وإنقاص تقدّم المرض وظهور الآفات على الـ *MRI* وذلك في كل التجارب المجراة عليه، ويبدو أنّه خيار جيّد كبديل عن أدوية الخط الأول المعطاة حقناً عند الحاجة.

3.9. ثنائي ميتيل الفومارات Dimethyl Fumarate (DMF[40]) [4-78]:

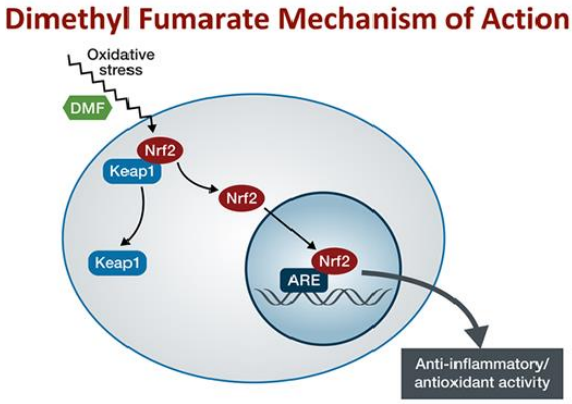
- ❖ هو إستر لحمض الفوماريك مما يجعل تناوله فمويّاً ممكناً.
- ❖ تبيّن أنّ ثنائي ميتيل فومارات له تأثير كبير على معدّل الانتكاس في المرحلة الثالثة من التجارب السريرية للتصلّب اللويحي.
- ❖ وافقت عليه *FDA* كخط أول في علاج النكس عند مرضى التصلّب اللويحي.
- ❖ الـ *BG-12* هو تركيبة دوائية للـ *DMF* تصنّع كقرص للامتصاص المعوي.

1.3.9. آليّة التأثير Mechanism of action [4-79]:

- ⌘ عندما يُعطى فمويّاً يتم حلمهته بسرعة عبر إنزيمات الإستيراز ليعطي مستقلبه : أحادي ميتيل الفومارات (*MMF*[41]).

$$DMF \xrightarrow[esterase]{} MMF$$

- آليّة تأثيره بالتفصيل غير معروفة.
- يعمل أحادي ميتيل الفومارات على تفعيل عامل نووي [80] ($Nrf2^{42}$) هو عبارة عن عامل انتساخ *transcription factor* بروتين يعمل على تنظيم البروتينات المضادّة للأكسدة التي تحمي من العوامل المؤكسدة والشكل (22) يوضح ذلك.



الشكل (22) آليّة عمل Dimethyl Fumarate [17]

2.3.9.التأثيرات الجانبيّة Side effects [81-4]:

التأثيرات الرئيسيّة:

السعال *Cough* – بحة في الصوت *hoarseness*– ألم أسفل الظهر *lower back pain*– ألم أو صعوبة في التبوّل *painful or difficult urination*– حرارة *fever*– احمرار في الوجه، الرقبة، الذراع *redness of the face, neck, arms*.

التأثيرات الأقل:

التوهج *flushing*– الإسهال *diarrhea*– الغثيان *nausea* – ألم بطني *abdominal pain*.

- وقد يحدث زيادة في التراكيز المصليّة لإنزيم *aspartate aminotransferase* .
- وتحدث هذه الآثار بشكل خاص في الـ *30* يوماً الأولى لتناول الدواء ثم تتناقص.

3.3.9. مأمونيّة الدواء Safety[4]:

- تحمّل الـ*DMF* أفضل من تحمّل *MMF* وآثاره الجانبية الهضمية أقل.
- يُطرح الـ *MMF* عن طريق النفس، وكمية قليلة جداً منه تطرح في البول والبراز.
- تحديد فعّاليّة وسلامة هذا المركّب كانا موضع بحث دراستين كبيرتين، ووجدت الدراستان انخفاضاً في النكس بنسبة *50٪* تقريباً مقارنة بالدواء الغفل على نظام قائم من جرعتين أو ثلاث يومياً من الدواء.

4.9. الفوماديرم Fumaderm [4-82]

هو مكافئ صنعي يحوي مزيجاً من إسترات حمض الفوماريك *fumaric acid esters* .

يستخدم لأجل الصداف *psoriasis* ، وليس من المؤكّد أن يظهر نفس الأثر للـ *BG12* أم لا.

5.9. لاكينيمود Laquinimod [4]

- تم اشتقاقه من روكينيميكس *Roquinimex* وهو مركّب معدّل للمناعة.
- أوقفت تجاربه الأولى في ثمانينيات القرن الماضي نظراً لحدوث حالتين من الوفيات لأسباب قلبية وعائية، وثمان حالات على الأقل من احتشاء العضلة القلبية والتي تمّ السيطرة عليها دون وفيات.
- يعود الدواء الآن بعد تعديلات عليه يُظن أنّها تقلل مخاطره دون المس بفعاليته العلاجية.
- من خواصه المهمة قدرته على عبور الحاجز الوعائيّ الدماغيّ *BBB* والوصول لتراكيز تعادل *7 – 8* ٪ من تركيزه الدموي وقد تزداد بوجود التهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي *(EAE^{43})* .
- أظهرت الدراسات فعالية الدواء في الـ *EAE* بتأثيره المعدّل للمناعة والمثبّط لتجمّع الكريات البيض في منطقة الأذية، ويعتقد أنّه قد يحمي من تخرّب المحاور العصبية.
- استخدمت الدراسات الدواء بجرعة *0.6* ملغ/ اليوم.
- ترافقت الدراسات مع معدّلات مهمة للانسحاب من التجارب نظراً للآثار الجانبية التي حدثت عند *22*٪ من المرضى مقابل *16*٪ من الموضوعين على الدواء الغفل.
- لم تحدث أية اضطرابات قلبية وعائية أو تنفسية ولكن أكثر الآثار الجانبية تواتراً كان ارتفاع خمائر الكبد لقيم تعادل أكثر من *3* أضعاف الحد الأعلى للطبيعي، كما عانى بعض المرضى من آلام بطنية شديدة وآلام في الظهر.

10. الأدوية الحقنية المستخدمة لتعديل المرض [4]

- منذ عام 1993، طُرحت العديد من الأدوية التي تعطى حقناً كعلاج معدّل لمرض الـ MS.
- هذه الأدوية يعرفها الأطباء جيّداً وخضعت لتقييم موسع خلال المرحلة الثالثة من التجارب الدوائية، وأيضاً ما بعد طرح الدواء و استخدامه. فيدرك الأطباء جيّداً فعّاليّة، تحمّل، وأمان كل منها .

1.10. الإنترفيرون بيتا IFN-β [4]

منذ عام 1993، حصلت أربع مستحضرات للـ IFN-β على تصريح لاستخدامها في علاج الـ MS. اثنان منها هما مستحضران للـ IFN-β-1b ويحقنان تحت الجلد، واحد منها للـ IFN-β-1a ويحقن عضليّاً، والرابع منها هو مستحضر للـ IFN-β-1a ويعطى تحت الجلد.

1.1.10. آليّة التأثير Mechanism of action:

- ☒ يُعدل من وظيفة اللمفاويات التائية والبائية.
- ☒ ينقص من التعبير المورثي عن إنزيمات البروتياز المعدنية في الماتركس خارج الخلوي matrix metalloproteinases.
- ☒ يعاكس اضطراب وظيفة الحاجز الدموي الدماغي BBB .
- ☒ يعدّل التعبير المورثي لعدد من السايتوكينات.

2.1.10. الآثار الجانبية Side effect:

- ❖ أشيع آثارها الجانبية تتضمن حدوث أعراض شبيهة بالإنفلونزا flu like syndrome بعد الحقن (كالحرارة fever، الارتعاش tremor، الوهن weakness والألم العضلي muscle pain).
- ❖ تترافق أحياناً مع تدهور الأعراض العصبية deterioration of nervous symptoms الموجودة مسبقاً.
- ❖ هذه الآثار الجانبية عادة ما تستمر من بضع ساعات ولغاية يوم بعد الحقن، وعادة ما تكون أسوأ عند البدء بالعلاج، ثم تخف مع الوقت في معظم الحالات.
- ❖ من الآثار الجانبية الأخرى حصول ارتكاسات reaction في موقع الحقن في الأشكال المحقونة تحت الجلد، قد يحدث نادراً نخرٌ جلدي necrosis، اكتئاب depression، انخفاض الكريات البيض leukocytopenia ، اضطرابات كبدية ودرقية hepatic and thyroid disorders.
- ❖ المرضى الذين يعانون سابقاً من متلازمات الصداع headache syndromes أو التشنّج spasm قبل بدء العلاج قد تسوء أعراضهم أيضاً بإعطاء الـ IFN-β.

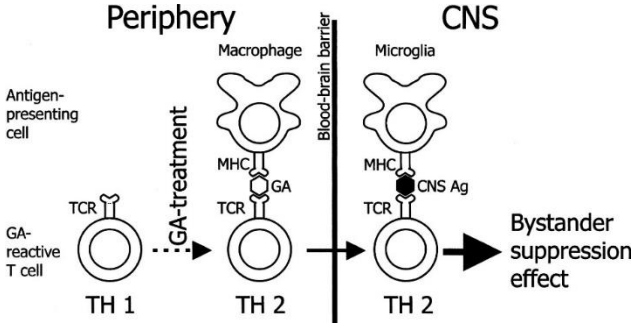
- كل الأشكال الدوائية هذه يمكن أن تعطى الآن عبر جهاز حقن تلقائي[1].
- هناك مجموعة جزئية من المرضى ستطوّر أضداداً للـــ *IFN-β* مما يقلّل من فاعليّة المعالجة، نكشف عن وجود هذه الأضداد عندما يطوّر المرضى نوبات ناكسة رغم علاجهم الصحيح بالإنترفيرون، وحينها نفرّق بين الأضداد كمسبب لفشل العلاج عن الأسباب الأخرى.
- حالياً، جميع أشكال الإنترفيرون المذكورة حصلت على تصريح الـــ *FDA* لاستخدامها **كخط أوّل في علاج التصلب اللويحي النوبي الناكس**، وكثير منها متوفر في العديد من الدول حول العالم.

2.10. الغلاتيرامير أسيتات (GA^{44}) [4]

- هو خليط معقد من عديدات ببتيد صنعيّة عشوائيّة التركيب، فهو مؤلّف من 4 حموض أمينية مشابهة للبروتين الأساسيّ الميالين موجودة في غمد النخاعين (غلوتامات، ليزين، آلانين، تيروزين) وارتباطها ببعضها عشوائي.
- الـ *GA* مُصرح به حالياً لعلاج التصلّب اللويحي الناكس في الولايات المتحدة والاتحاد الأوروبي والعديد من الدول الأخرى وذلك بجرعة *20* ملغ/ اليوم تحت الجلد.

1.2.10. آلية التأثير The mechanism of action:

- ربما تقوم آليّة عمله على قيامه بدور ببتيد متغاير يرتبط بمعقد التوافق النسيجي الأعظمي الثاني *MHC II* (الموجود على الخلايا المقدّمة للمستضد)، ومع أنّ بناءه مشابه لبناء النخاعين إلّا أنّه – على عكس الحموض الأمينية المكوّنة للنخاعين – لا يحرض بارتباطه المذكور التفاعل المناعي الذاتي المؤذي للمفاويات التائية، بل يفعّل اللمفاويات التائيّة المنظمة، تشبه التائيّات المؤذية في خاصيّة ميلها للهجرة إلى الـ *CNS*مما يثبّط التفاعل الالتهابي. وقد يفعّل الـ *GA* آليّات حماية وإصلاح في النسيج العصبي. كما في الشكل (*23*).



الشكل (23) آليّة تأثير Glatiramer acetate [83]

[1] جهاز يمكن أن يستخدمه المريض منزلياً، ويقوم تلقائياً بضبط الجرعة المحقونة بعد أن يوضع له محقن أو مستودع خاص من الدواء.

- قامت دراسة أخرى بتقييم إعطاء الـ *GA* بتواتر أقل فأعطت المرضى نظاماً علاجياً بجرعة *40* ملغ/ الجرعة لـ *3* مرات أسبوعياً وذلك بالمقارنة مع الدواء الغفل *placebo* عند مرضى التصلب اللويحي الناكس، حصدت هذه الدراسة نتائجاً إيجابيةً.
- ورغم ما سبق، إلّا أنّ الـ *GA* ليس مستطبّاً للأشكال المترقية من التصلّب اللويحي.

2.2.10. التأثيرات الجانبيّة Side effects [4-84]:

- قد يسبب الدواء تفاعلات موقع الحقن *injection site reactions*: ألم *pain* – احمرار *redness* –حكّة *itching*– حمّى *fever* – نزلات البرد *flu symptoms*– ألم في الصدر *chest pain*– قصر في التنفس *shortness of breath* –قلق *anxiety* –تعرّق *sweating* –خفقان *palpitation* وتبدأ خلال دقائق من الإعطاء لتزول عفويّاً خلال *1* – *30* دقيقة، هذا الارتكاس يحصل مرّة واحدة أو بضع مرّات على الأكثر عند المريض الواحد ولا يتكرر حدوثه مع استكمال إعطاء الجرعات.
- يبقى سبب هذه الارتكاسات غير مؤكّد ولكن لا يبدو أنّ سببها ارتكاس فرط حساسيّة، ولا ناتجة عن تشنّج قصبي أو اعتلال قلب، وبالطبع يجب نصح المرضى وإخبارهم عن هذه الآثار المحتملة الحدوث.
- أحياناً قد يحصل ضمور شحمي (خسارة الشحم في النسيج تحت الجلد مع تندب) وذلك بالإعطاء طويل الأمد للدواء.

3.2.10. المأمونية Safety:

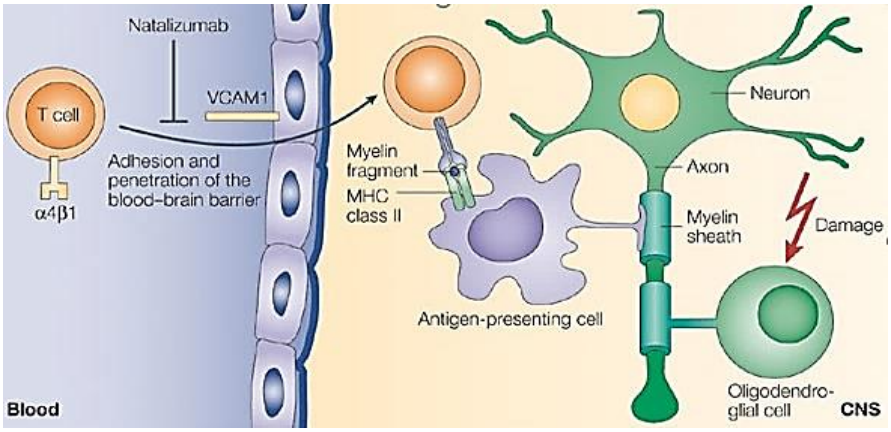
- بشكل عام، يعتبر تحمّل الـ *GA* جيداً.
- على عكس الـ *IFN-β*:

لا يسبب الـ *GA* اكتئاباً *depression* ولا اضطراباً بخمائر الكبد، لا يخفض قيم عناصر الدم ولا يسيء للصداع *headache* أو الاختلاجات *seizeres*، كما لا تُنتج أضداداً له في الجسم.

3.10. ناتاليزوماب Natalizumab [4]

1.3.10. آليّة التأثير The mechanism of action [4-85]:

☒ هو ضد وحيد النسيلة مؤنسن *humanized monoclonal antibody* يعمل على مهاجمة جزيئات الالتصاق الخلوية *cell adhesion molecule α4-integrin* وبالتالي يثبّط هجرة الكريات البيض من الدم إلى نسيج الـ*CNS* كما هو موضح في الشكل (*24*).



الشكل (24): آليّة تأثير Natalizumab [86]

☒ **أظهرت دراسة أنّ الـ *Natalizumab* بالمشاركة مع *IFN-β-1a* عضليّاً *IM* كان أكثر فاعليّة من *IFN-β-1a* عضليّاً لوحده وذلك بالمقارنة مع الدواء الغفل.**

2.3.10. التأثيرات الجانبيّة Side effects:

- **في الدراسات الاستطلاعيّة كان أكثر الآثار الجانبية ارتباطاً بالدواء هي: القلق *anxiety*، التعب *fatigue*، التهاب البلعوم *pharyngitis*، احتقان الجيوب *sinus congestion*، الوذمة المحيطية *peripheral edema*، وأعراض مرتبطة بالحقن *infusion-related symptoms* (الصداع *headache*، احمرار الوجه *blushing*، الحمامى *erythema*، الغثيان *nausea*، التعب *fatigue* والدوخة *dizziness*).**
- **ارتكاسات فرط التحسس الأرجية *allergic hypersensitivity reactions* بما فيها التآق *Anaphylactic reaction*، الحكّة *itch*، الـ شرى *urticaria*، والمتلازمة التآقيّة *Anaphylactic Syndrome* ، كلها لم تحصل إلا في 4٪ من المرضى المعالجين بالـ *Natalizumab* وكان هذا الارتكاس خطيراً وجدياً في 1٪ فقط، شكّل 6 ٪ من المرضى أضداداً للدواء، وإلى جانب خفضها لفعالية الـ *Natalizumab* ، تزيد الأضداد المتشكّلة من احتمال تطوّر ارتكاس فرط حساسيّة تجاهه.**

3.3.10. المأمونيّة Safety:

- **الـ *Natalizumab* عموماً جيّد التحمل.**
- **تم الإبلاغ عن حصول سميّة كبدية *toxicity of liver* بشكل نادر، غالباً ما تكون في بداية المعالجة.**
- **القلق الأساسي والخطر الجوهري في الـ *Natalizumab* هو ازدياد خطورة حدوث اعتلال المادة البيضاء متعدد البؤر المترقي *(PML)*.**

- ⌘ وبشكل عام يُنصح بإعطاء الـ *Natalizumab* للمرضى المصابين بالتصلّب اللويحي الناكس والذين استمرت عندهم الحدثيّة المرضيّة رغم العلاج بواحد أو أكثر من العلاجات الأساسيّة أو أولئك الذين لم يتحملوا هذه العلاجات.

- ⌘ ويمكن إعطاؤه للمرضى الذين لديهم خطورة عالية للإصابة بالعجز، أو أولئك الذين يرى الطبيب أنهم بحاجة لدواء أكثر تأثيراً وإن كان استخدامه أكثر خطورة.

- ⌘ ويوجد حاليّاً طيف واسع من الأدوية لعلاج التصلب اللويحي الناكس، والعديد من الأدوية قادمة في المدى القريب فعلى أطباء العصبية أن يكونوا جاهزين لاستيعاب الخيارات الجديدة وإمكانيات تطبيقها ومعوقاتها وفيما إذا أظهرت الدراسات آثاراً سمية غير مدروسة مسبقاً لبعضها، فلا يوجد قالب مناسب لجميع المرضى وعلى الطبيب الأخذ بعين الاعتبار رغبات المريض واحتياجاته ومصلحته.

11. حالة سريرية

- ❖ منذ عام *1992* م – مريض عمره *34* سنة –مهندس الكترون– بدأ يشكو من أعراض زكام عامة لمدّة شهر تقريباً وبعد الشهر بدأ يعاني من عدم تطابق بالنظر وتشوش بالرؤية وألم عيني. مع المعالجة تحسن من الزكام ولكن ما زال الألم العيني مستمر. فقرر الذهاب إلى طبيب العينية وطلب الطبيب إجراء تصوير طبقي محوري *computerized tomography* والنتيجة نبهت الطبيب لوجود التهاب للعصب البصري فوصف له *Synacthen depot* (الذي يحوي *tetracosactide* كمادة فعالة وهي مشابهة لهرمون *ACTH* المفرز من الغدة النخامية والذي يعمل على تحفيز الغده الكظرية على إفراز الهرمونات القشرانية *corticosteroid* ومنها *CORTISOL*) ولكن رغم دوام المريض على العلاج لم يتحسن الألم العيني.
- ❖ بعد سنتين: بدأ المريض يعاني من أعراض في الأطراف (خدر*anesthesia*، تنميل*numbness*، ترنح *ataxia*)، واستشار طبيب عصبية فشك بمرض التصلّب اللويحي.
- ❖ وذهب أيضاً إلى طبيب العينية مع العلم أنّ الألم العيني ما زال مستمراً رغم مرور الوقت، فشكّ الطبيب بـ *3*أمراض: سرطان عيني – تصلّب لويحي – داء بهجت خلوصي.
- ❖ داء بهجت خلوصي (تقرّح الأغشية المخاطية ومشاكل بصرية. سمي هذا المرض منذ *1937* على اسم مكتشفه الطبيب التركي خلوصي بهجت بعد أن وصفه بثلاثة أعراض متلازمة وهي: التقرحات الفموية والتناسلية والتهاب القزحية).

- طلب طبيب العينيّة إجراء تصوير بالرنين المغناطيسي *MRI* والذي أظهر *3* بؤر لتصلّب في الدماغ وهو الذي أكد على تشخيص الإصابة بمرض التصلب اللويحي.
- فقام طبيب العينية بتحويل المريض إلى طبيب عصبيّة، ولكنّ المريض استشار عدّة أطباء حتى استقر على طبيب عصبيّة واحد وهو الذي بدأ بكتابة الخطة العلاجيّة.
- أوقف طبيب العصبيّة دواء *Synacthen depot* الذي ما زال المريض يتناوله منذ سنتين، ووصف له حقن الإنترفيرون.
- عانى المريض من هجمات مستمرة كل *3* أشهر والهجمات تختلف بالأماكن في الجسم (هجمات مبعثرة بالمكان) وأعطي إبر الإنترفيرون بعد كل هجمة.
- أحد أطباء العصبية اقترح علاجاً يقوم على تخفيف مناعة جسم المريض (بما أنّ المرض مرتبط بالمناعة) ولكن المريض رفض هذا العلاج.
- بعد حوالي *6* سنوات: راجع طبيب آخر و الذي طلب أيضاً صورة رنين مغناطيسي *MRI* وتبيّن وجود *6* بؤر لتصلّب في الدماغ (زاد عدد البؤر مما يدل على تطور الحالة) – وكانت نسبة الكريات البيضاء مرتفعة حوالي *13–15* ألف كرية / ملم^3، فطلب منه القدوم كل شهرين إلى المشفى والبقاء مدّة يومين لأخذ جرعات من الكورتيزون وريديّاً مع مراقبة الضغط والنبض بالإضافة إلى أنّه كان يأخذ مرخيات عضليّة *Muscle relaxant* بشكل دائم.
- خلال هذه الفترة كان يعاني من أرق مستمر فوصف له *(midazolam (Benzodiazepine=Durmicum^R*.
- أصبحت الهجمات أقوى من السابق فتم استبدال الكورتيزون بدواء *Mitoxantrone* =*Novatron^R* .
- يصنّف دواء الـ*Mitoxantrone* من مجموعة الأنثراسينيديون *anthracenedione*، من العوامل المضادة للأورام *antineoplastic agent* الذي يتفاعل مع الحمض النووي في الخلية مما يعطل عمل الخلية ويقتلها، ويستخدم لعلاج مرض التصلّب اللويحي.
- واستمر على الخطة العلاجية المكونة من *Muscle relaxant – Novatron^R – Durmicum^R* مدّة *3* سنوات.
- بعد ذلك أوقف المريض العلاج من تلقاء نفسه بسبب الأعراض الجانبية الشديدة التي عانى منها بسبب الأدوية السابقة.
- بعد فترة من الزمن تعرّف المريض على عالم فيروسات "مصاب أيضاً بمرض التصلّب اللويحي" لا يحرك سوى يد واحدة.
- واكتشف هذا العالم لقاح للحد من تطوّر المرض، كان يركبه بيد واحدة، فقرر المرض تجريب اللقاح وكان يأخذه كل *3* أشهر وأحياناً كل شهر ونصف حسب شدّة الأعراض والهجمات.
- ووصف العالم له أيضاً مجموعة فيتامينات عامّة *centrum* + إبر *B-complex* + حديد.
- حيث تُعطى إبر *B-complex* كل يومين – وحسب شدّة الحالة تتغير تكرارية الجرعة (كل *4* أيام أو كل *3* أيام أو كل يومين).

- والهدف من هذا كله هو دعم مناعة الجسم.
- وكان يتناول أيضاً *Nimesulide + Cinnarizine 25*.
- دواء الـ*Nimesulide* عبارة عن مضاد التهاب غير ستيروئيدي (*NSAID*[45])، مثبّط انتقائي *selective* لإنزيم *COX-2*.
- دواء الـ*Cinnarizine* من مشتقات البيبيرازين *piperazine*، يصنّف كمضاد هيستاميني *antihistamine* وله تأثير حاصر لمستقبلات الكالسيوم *calcium channel blocker*، كما يعزز من التدفق الدموي الدماغي *promote cerebral blood flow*.
- ومع ذلك مازال المريض يعاني من هجمات مختلفة التوقيت والتوضع في الجسم، كالنوبة على الصدر التي تكون متبوعة بصعوبة تنفس شديد تتطلّب نقله مباشرة إلى المشفى ليتلقى جلسات إرذاذ ولكن لا تتحسن الأعراض التنفسية.
- استمر المريض بالعلاج مدّة 7 سنوات حتى توفى العالم الذي كان يركب اللقاح دون أن يكشف عن تركيب اللقاح المُعطى فلم يعد يتناوله المريض، وتابع فقط على الأدوية الأخرى حتى الآن.
- حالياً طبيعة الهجمات أخف من السابق ولكن الأعراض المستمرة معه:
  - الأعراض الصدرية: صعوبة في التنفس.
  - الأعراض العصبيّة: اضطراب في المشي- فقدان توازن.
  - الأعراض العينيّة: التهاب عصب بصري في أحد العينين بشكل أشد من العين الأخرى- ضبابيّة في الرؤية- عدم تطابق الرؤية.
  - الأعراض النفسية: الأرق (ويأخذ لأجله دواء *antistress*).
- سبب إصابته غير معروف، ولكن توقع أحد الأطباء أن طبيعة عمله في مجال تحميض أفلام التصوير قد يكون له دور في ذلك.

References المراجع .12

الكتب Books:

1) *WILKINSON, Lain & LENNOX, Graham. Essential-Neurology / fourth edition/ Published 2005 by BlackWell/ Pag.102, 111-121.*
2) *MANJI, Hadi. Oxford Handbook Of Neurology/ second edition / Published by in JULY 2013/ Pag.310-320.*
3) *KAPLAN. First Aid for the USMLE Step 2*
4) *Continuum magazine. Published in August 2013, Issue 4, Multiple Sclerosis, Present and Emerging Therapies for Multiple Sclerosis, pages 992-1006.*
5) *Continuum magazine. Published in August 2013, Issue 4, Multiple Sclerosis, Unusual Symptoms and Syndromes in Multiple Sclerosis, pages 968-991.*
6) *WOLPERT DM. Retinal Adaptation of Visual Processing Time Delays. Vision Research., Published in July 1993. Pages 1421-1430.*
7) *NAUEN, Elinor. Unraveling Clues to Multiple Sclerosis. The Saturday Evening Post. Published in 29/7/2009.*
   http://www.saturdayeveningpost.com/2009/06/29/in-the-magazine/health-in-the-magazine/unraveling-clues-multiple-sclerosis.html
8) *COUNTREY, Susan well. All about multiple sclerosis. Third edition. Pages 2-5.*
9) *HARRIS, Susan S. Vitamin D and Africans Americans. The journal of nutrition. Published in April 2006.*
   http://jn.nutrition.org/content/136/4/1126.full
10) *DA FONESCA AC, MATIAS D., GARCIA C., AMARAL R., GERALDO LH., FREITAS C., LIMA FR. The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. Front Cell Neurosci. Published online 2014 Nov 3.*
    https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4217497/
11) *WINGERCHUK M. Dean. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. Neurological Disorders. Jan 2012 .*

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3251901

12) SCHREINER L. TERI, MD, MPH; Chief Editor: Amy Kao, MD. Pediatric Multiple Sclerosis. Medscape. Updated: Dec 03, 2015. http://emedicine.medscape.com/article/2091406-overview

13) LUZZIO Christopher, MD; Chief Editor: Jasvinder Chawla, MD, MBA. Multiple Sclerosis. Medscape. Updated: May 04, 2017. http://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview?pa=duouot8JYezgYzXWFWoeP8i5SGCP5PY3BaI9z%2BO0c8JRxBLCeEetdEdqAOvscWPZLMLfps%2FhaD%2BcQkXNgc6NlfEiL5fM42L%2B9xlMlua7G1g%3D#a3

14) WINGERCHUK M. Dean. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. Neurological Disorders. Jan 2012 . https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3251901/

15) Schreiner Terri L. Pediatric Multiple Sclerosis Clinical presentation. Dec 3-2015 http://www.medscape.com/viewarticle/738193_3

16) Neurol Ther. Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Neurology and Therapy. Published online 2014 Nov 20. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386431/table/Tab1 /

17) Clinical Advances In Multiple Sclerosis. Global Education Initiative .2016 http://www.medscape.org/viewarticle/863353_2

مواقع وصفحات الويب:

18) http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS?gclid=CjwKEAjw3KDIBRCz0KvZlJ7k4TgSJABDqOK7vOqIb19qKvrwgjl-gdQToKOlpLH7kx3uU6KW7t4GSRoCgQ7w_wcB

19) https://en.wikipedia.org/wiki/Multiple_sclerosis

20) https://sites.psu.edu/psych256sp15/2015/01/31/multiple-sclerosis/

21) https://ethnomed.org/patient-education/neurological-conditions/ms/All%20About%20MS.pdf/view?searchterm=all%20about%20of%20ms

22) http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS

23) https://en.wikipedia.org/wiki/Immunoglobulin_G

24) http://jn.nutrition.org/content/136/4/1126.full
25) http://www.hladiseaseassociations.com/autoimmune-diseases-and-hla/multiple-sclerosis/
26) https://overcomingms.org/ms-a-to-z/ms-encyclopedia/smoking-and-ms/
27) http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/expert-answers/vitamin-d-and-ms/faq-20058258
28) http://fruticeta24.rssing.com/chan-12984567/latest.php
29) http://people.eku.edu/ritchisong/301notes2b.html
30) https://en.wikipedia.org/wiki/Pathophysiology_of_multiple_sclerosis
31) https://ar.wikipedia.org/wiki/%D8%AD%D8%A7%D8%AC%D8%B2_%D8%AF%D9%85%D9%88%D9%8A_%D8%AF%D9%85%D8%A7%D8%BA%D9%8A
32) https://www.cldinc.com/portfolio/blood-brain-barrier-illustration/
33) https://en.wikipedia.org/wiki/Microglia
34) https://www.dreamstime.com/stock-illustration-oligodendrocytes-oligodendroglia-to-provide-support-to-axons-to-produce-myelin-sheath-which-insulates-axons-form-image47562577
35) http://www.leebya.com/2015/07/5.html
36) https://medlineplus.gov/magazine/issues/spring12/articles/spring12pg14-15.html
37) https://en.wikipedia.org/wiki/CD80
38) https://en.wikipedia.org/wiki/Interleukin_12
39) https://en.wikipedia.org/wiki/Cell_adhesion_molecule
40) https://www.tongrenhealing.ca/node/242
41) http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS
42) http://www.webmd.com/multiple-sclerosis/guide/multiple-sclerosis-understanding-the-differences-in-ms#1
43) http://www.webmd.com/multiple-sclerosis/guide/optic-neuritis-ms-vision#1
44) http://www.msunites.com/blog/2015/07/02/optic-neuritis-and-multiple-sclerosis /
45) http://protrudent.info/optic-chiasm/
46) http://www.vfchiro.com/trigeminal-neuralgia /
47) http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Related-Conditions/Transverse-Myelitis
48) http://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/transverse-myelitis#overview1
49) https://en.wikipedia.org/wiki/Brown-S%C3%A9quard_syndrome
50) http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/transverse-myelitis/symptoms-causes/dxc-20266688
51) https://en.wikipedia.org/wiki/Internuclear_ophthalmoplegia

52) https://ro.pinterest.com/explore/internuclear-ophthalmoplegia/
53) http://diagram.aveniqueserumbuy.com/cerebellum-brain-diagram/
54) https://en.wikipedia.org/wiki/Lhermitte%27s_sign
55) https://hubpages.com/health/What-Does-the-Lhermittes-Sign-Mean
56) https://en.wikipedia.org/wiki/Pulfrich_effect
57) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1041955/pdf/brjopthal00604-0070.pdf
58) http://www.navworld.com/navcerebrations/3d.htm
59) https://en.wikipedia.org/wiki/Uhthoff%27s_phenomenon
60) http://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/uhthoffs-phenomenon#overview1
61) https://www.omicsgroup.org/journals/useless-hand-syndrome-and-astereognosis-in-multiple-sclerosis-2376-0389-1000159.pdf
62) http://www.nationalmssociety.org/Living-Well-With-MS/Health-Wellness/Heat-Temperature-Sensitivity
63) http://serior.info/multiple-sclerosis-symptoms/
64) https://www.javatpoint.com/mri-full-form
65) https://fr.pinterest.com/pin/63965257182691931/
66) http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/Cerebrospinal-Fluid-(CSF)
67) http://www.clinlabnavigator.com/multiple-sclerosis-panel.html
68) http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/Evoked-Potentials
69) http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/diagnosis-treatment/treatment/txc-20131903
70) http://membs.org/membs/news/details/genetic-variant-in-surface-protein-reduces-response-to-a-multiple-sclerosis-drug
71) https://en.wikipedia.org/wiki/Fingolimod
72) https://www.drugs.com/cdi/fingolimod.html
73) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740824
74) https://www.researchgate.net/figure/237200436_fig2_Mechanism-of-action-of-teriflunomideNote-Reprinted-from-Tallantyre-et-al-Int-MS-J
75) https://www.mssociety.org.uk/what-is-ms/treatments-and-therapies/licensed-disease-modifying-drugs/aubagio
76) https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a613010.html
77) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386431/table/Tab1/

78) https://overcomingms.org/ms-a-to-z/ms-encyclopedia/drug-therapies-for-ms/bg-12-dimethyl-fumarate /
79) https://en.wikipedia.org/wiki/Dimethyl_fumarate
80) https://en.wikipedia.org/wiki/NFE2L2
81) https://www.drugs.com/sfx/dimethyl-fumarate-side-effects.html
82) https://www.guysandstthomas.nhs.uk/resources/patient-information/dermatology/fumaderm-to-treat-psoriasis.pdf
83) http://www.neurology.org/content/56/6/702/F1.expansion.html
84) http://www.rxlist.com/copaxone-side-effects-drug-center.htm
85) https://en.wikipedia.org/wiki/Natalizumab
86) http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2011/11/research-steroids-are-not-answer-for.html
87) http://thjuland.tripod.com/myelaxon.html