

اسکلروز منتشر

دکتر محسن جانقربانی، دکتر ناهید بلادی مقدم

اسکلروز منتشر^۱، یک بیماری اتوایمیون تخریب کننده غلاف میلین^۲ است که در آن پوشش میلین سلول‌های عصبی در مغز و نخاع آسیب می‌بیند و با التهاب و پلاک‌ها یا ضایعه‌های غلاف میلین (ماده چرب سفید اطراف نورون‌های ساماته عصبی مرکزی) مشخص می‌شود (۱). این آسیب توان ارتباط قسمت‌های مختلف سامانه عصبی را قطع می‌کند و باعث دامنه‌ای از علائم و نشانه‌ها شامل مشکلات فیزیکی، روانی و گاهی روانپزشکی می‌شود (۲-۴). بخاطر ضایعه‌ها و پلاک‌های زیادی که در ماده سفید مغز و نخاع ایجاد می‌کند به آن اسکلروز منتشر گویند (۵). اسکلروز منتشر، یک اختلال مزمن پیشرونده و ناتوان‌کننده با عواقب اجتماعی و اقتصادی زیاد است. اسکلروز منتشر قسمتی از طیف بیماری‌های غلاف میلین سامانه عصبی مرکزی است که از نظر اندازه و تعداد ضایعه‌ها، آسیب شناسی و پیامد بالینی با همدیگر متفاوتند (۶). علائم بیماری بسیار متغیر است، ولی بیشتر شامل اختلالات بینایی (دوبینی، کوری یک چشم)، ضعف، حرکت‌های غیرارادی، اختلال‌های حسی یا هماهنگی و مشکل‌های روده‌ای یا مثانه‌ای می‌باشند (۲).

هر چند هنوز پاتوژنز بیماری مشخص نیست، معتقدند تظاهرات بالینی بیماری ناشی از یک واکنش ایمنی است که از سدهای جریان خون مغزی عبور می‌کند و بداخل سامانه عصبی مرکزی وارد می‌شود. اسکلروز منتشر، چهار سیر بالینی به نسبت متمایز از یکدیگر دار (۷). ۱- سیر عودکننده بهبودپذیر^۳ که با حمله‌های خود محدود شونده و اختلال سامانه‌عصبی مشخص می‌شود و شایع‌ترین شکل تظاهر بالینی بیماری است. در طی روزها یا هفته‌ها حمله‌ها بطور حاد گسترش می‌یابند و طی یک دوره هفته‌ای یا ماهیانه بهبود عملکردی پیدا می‌کنند و در بین دو حمله بیمار از نظر نورولوژی و علامتی در حالت پایدار می‌ماند. ۲- سیر پیشرونده ثانویه^۴ که همانند سیر عودکننده متناوب شروع می‌شود ولی در سیر بیماری، یک تخریب مداوم عملکرد بروز می‌کند که به حمله حاد بیماری ربطی ندارد. ۳- سیر پیشرونده اولیه^۵ که بدون حمله حاد بوده و از همان ابتدا با کاهش مداوم عملکرد مشخص می‌شود. ۴- سیر پیشرونده - عودکننده^۶ که با سیری پیشرونده شروع می‌شود ولی بیمار گاهی حمله‌هایی را تجربه می‌کند (۲، ۸، ۹). در یک مطالعه در ایران ۸۸٪ بیماران سیر بالینی عودکننده متناوب، ۷٪ سیر پیشرونده اولیه و ۵٪ سیر پیشرونده ثانویه داشتند. در این مطالعه سیر پیشرونده - عودکننده مشاهده نشد (۱۰).

¹ Multiple sclerosis

² Demyelinating

³ Relapsing - remitting MS

⁴ Secondary Progressive MS

⁵ Primary progressive MS

⁶ Relapsing progressive MS

اسکلروز منتشر، شایعترین اختلال اتوایمیون است که سامانه عصبی مرکزی را درگیر می‌کند (۱۱) و هنوز درمان شناخته شده‌ای برای آن وجود ندارد (۱) و هزینه‌های اجتماعی اسکلروز منتشر خیلی زیاد است. هزینه‌های اسکلروز منتشر بین کشورهای مختلف متفاوت است، ولی با پیشرفت بیماری هزینه‌ها، به ویژه هزینه‌های غیر مستقیم، افزایش می‌یابد. در سال ۱۹۹۴ در ایالات متحده آمریکا هزینه اسکلروز منتشر، ۶/۸ میلیارد دلار در سال برآورد شد و هزینه تمام عمر آن برای هر بیمار ۲/۲ میلیون دلار می‌باشد (۱۲). درمان‌های موجود عملکرد را پس از حمله بهتر می‌کنند و از حمله‌های جدید پیشگیری می‌نمایند (۳). داروهایی که برای درمان اسکلروز منتشر استفاده می‌شوند عوارض جانبی دارند و به خوبی تحمل نمی‌شوند (۱). اسکلروز منتشر در کودکان و در افراد مسن (شروع بیماری پس از ۵۰ سالگی) نادر است. بروز آن پس از بلوغ به شدت افزایش می‌یابد، در سن ۲۵ و ۳۵ سالگی به اوج می‌رسد و سپس به آهستگی کاهش می‌یابد.

اپیدمیولوژی توصیفی

بروز و شیوع

اسکلروز منتشر شایعترین بیماری مزمن عصب شناختی است که بزرگسالان ۲۰ تا ۵۰ سال را مبتلا می‌کند و متوسط سن شروع آن اواخر بیست سالگی یا اوایل دهه سی سالگی است و بندرت در کودکی و پس از ۵۰ سال شروع می‌شود (۱۳، ۱۴). امید به زندگی مبتلایان ۷۵٪ است و میانه بقای آن‌ها، ۳۰ سال پس از آغاز بیماری است. بطور متوسط مبتلایان ۵ تا ۱۰ سال کمتر از غیر مبتلایان عمر می‌کنند (۲). به تقریب ۴۰٪ مبتلایان به دهه هفتم عمر می‌رسند (۱۵). ولی دوسوم مرگ‌ها ناشی از عواقب بیماری هستند (۲). خودکشی در مبتلایان شایع تر است، همچنین عفونت‌ها و سایر عوارض به ویژه برای افراد ناتوان تر خطرناک است (۲). هرچند بیشتر مبتلایان قبل از مرگ قدرت راه رفتن خود را از دست می‌دهند، ۹۰٪ تا ده سال و ۷۵٪ تا پانزده سال پس از شروع بیماری قادر به راه رفتن هستند (۱۶). در سال ۲۰۱۳ در سراسر جهان حدود ۲/۳ میلیون نفر مبتلا به این بیماری بودند (در حدود ۳۰ در ۱۰۰،۰۰۰) و میزان ابتلا به بیماری در نواحی مختلف و در بین جمعیت‌های گوناگون بسیار متفاوت است (۱۳، ۱۷). میزان شیوع آن در افریقا کمتر از ۰/۵ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر است، در حالیکه در جنوب شرقی آسیا ۱/۸ در ۱۰۰،۰۰۰، در آمریکا ۸/۳ در ۱۰۰،۰۰۰ و در اروپا ۸۰ در ۱۰۰،۰۰۰ است (۱۳). در برخی جمعیت‌های اروپای شمالی این میزان به ۲۰۰ در ۱۰۰،۰۰۰ می‌رسد (۱۴). تعداد موارد جدید در سال حدود ۲/۵ در ۱۰۰،۰۰۰ است (۱۳). در ایالات متحده آمریکا میزان بروز سالانه بین ۳ تا ۶ درصد هزار نفر است (۱۷). اسکلروز منتشر در زنان دو برابر شایعتر از مردان است (۱۴) و در مردان دیرتر تظاهر می‌کند و پیش‌آگهی آن بدتر است (۱۸). در کودکان نیز در دختران شایع تر از پسران است (۲)، در حالیکه در افراد بیش از ۵۰ سال به تقریب در زنان و مردان یکسان است (۱۹). در آمریکا در سفید پوستان شایعتر از سایر نژادها است و در افراد گروه‌های اقتصادی - اجتماعی بالاتر متداول تر است. در سال ۲۰۰۰، شیوع بیماری در بین سفید پوستان ایالات متحده آمریکا ۱۹۱ درصد هزار و میزان بروز آن ۷/۳ درصد هزار شخص - سال در خطر بود (۱۷).

برآورد شیوع اسکروز منتشر در سه دهه گذشته در اروپا ۸۳ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر بود که شیوع آن در کشورهای اروپای شمالی بیشتر می‌باشد. در تمام اروپا میزان‌های شیوع در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است. برآورد بروز سالانه اسکروز منتشر در اروپا ۴/۳ مورد در ۱۰۰،۰۰۰ نفر است (۱۸). در دهه‌های اخیر به نظر می‌رسد شیوع اسکروز منتشر افزایش یافته است که ممکن است ناشی از تشخیص زودتر و بقای طولانی‌تر بیماری باشد (۱۴). همچنین برخی مطالعه‌ها پیشنهاد کرده‌اند که بروز بیماری نیز ممکن است در حال افزایش باشد و این روند را نمی‌توان تنها براساس پیشرفت‌های تشخیصی توجیه کرد (۲۰). با وجود بررسی‌های اپیدمیولوژی متعدد در چند دهه گذشته در بسیاری از نقاط جهان، توزیع جغرافیایی و شیوع و بروز واقعی اسکروز منتشر هنوز مشخص نمی‌باشد. در سال‌های اخیر درک روشن‌تری از توزیع بیماری شده، هر چند هنوز چالش‌های زیادی وجود دارد و ابهام‌ها هنوز پا برجاست. اخیراً مطالعه‌ای در اصفهان شیوع بیماری را ۳۵/۵ درصد هزار نفر برآورد کرده است (۲۱).

توزیع جغرافیایی

میزان شیوع و بروز اسکروز منتشر به طور پیوسته با افزایش فاصله از استوا افزایش می‌یابد (۲، ۲۳، ۲۲). هر چند استثناهایی نیز وجود دارد. این استثناها عبارتند از گروه‌های قومی که در خطر چندانی نیستند ولی خیلی دور از خط استوا زندگی می‌کنند (۱۴، ۲۲) و نیز گروه‌هایی که به نسبت در خطر زیاد ابتلا به بیماری هستند ولی نزدیک خط استوا زندگی می‌کنند، نظیر ساکنان ساردینیا (۱۴)، جزیره سیسیل (۲۴)، فلسطینی‌ها و پارسی‌ها (۲۵). علت این الگوی توزیع جغرافیایی معلوم نیست (۲۲)، در حالیکه شیب شمال- جنوب بروز در حال کاهش است (۱۴) هنوز تا سال ۲۰۱۰ این روند وجود داشت (۲۲). اسکروز منتشر در جمعیت‌های نواحی اروپای شمالی شایعتر است (۲) و توزیع جغرافیایی متفاوت آن می‌تواند به سادگی بازتاب توزیع جهانی جمعیت‌های در خطر زیاد بیماری باشد (۱۴). کاهش تابش آفتاب و در نتیجه کاهش تولید ویتامین D به عنوان دلیل این توزیع جغرافیایی ذکر شده است (۲۶-۲۸). بطوری که توزیع جغرافیایی آن را می‌توان به ۳ منطقه تقسیم کرد: ۱- مناطقی با فراوانی بالا که شیوع بیش از ۳۰ درصد هزار دارند مانند اروپا و آمریکای شمالی، جنوب استرالیا، نیوزیلند و شرق روسیه، ۲- مناطق با فراوانی متوسط که شیوع ۳۰-۵ درصد هزار دارند مانند آفریقای جنوبی، جنوب مدیترانه، اکراین، جنوب ایالات متحده آمریکا، اروپای جنوبی و شمال استرالیا و ۳- مناطقی با فراوانی کم که شیوع کمتر از ۵ درصد هزار نفر دارند مانند آسیا و آفریقا که در آنجا نسبت سفیدپوستان کمتر است.

توزیع جغرافیایی اسکروز منتشر ممکن است با اختلاف در استعداد برحسب نژاد یا قومیت، تفاوت در دسترسی به مراقبت‌های پزشکی، یا عوامل محیطی در رابطه با آب و هوا یا عرض جغرافیایی مرتبط باشد. مطالعه‌های مهاجران نشان داده است که سن بلوغ ممکن است برای ابتلا به اسکروز منتشر سن بحرانی باشد. بنظر می‌رسد افرادی که قبل از ۱۵ سالگی از مناطق پرخطر مهاجرت کرده‌اند، خطر کمتری در محل مهاجر پذیر داشته‌اند، در حالیکه کسانی که در بلوغ مهاجرت کرده‌اند، خطر بالای مناطقی را نشان می‌دهند که از آن مهاجرت نموده‌اند (۲، ۲۹).

عوامل خطر

عوامل ژنتیک

اتیولوژی اسکلروز منتشر معلوم نیست و یک اختلال چند عاملی پیچیده است که از تعامل عوامل محیطی و ژنتیکی ایجاد می شود. تعدادی تغییرات ژنتیکی خطر ابتلا به بیماری را افزایش می دهند (۳۰). شواهدی که از نقش عوامل ژنتیک در رویداد اسکلروز منتشر حمایت می کنند عبارتند از تجمع خانوادگی (۳)، استعداد ابتلای کمتر در نژادهای غیر سفید پوست (۳۱)، رویداد زیاد هاپلوتیپهای HLA خاص در بین موارد اسکلروز منتشر، رویداد زیادتر بیماری در اروپای شمالی نسبت به افراد بومی همان مناطق جغرافیایی، عدم وجود موارد اسکلروز منتشر زیادتر در فرزند خواندگان مبتلایان به اسکلروز منتشر (۳۲-۳۴). بین ۵ تا ۱۵ درصد مبتلایان به اسکلروز منتشر یک مورد یا بیشتر از بیماری را در بستگان خود دارند. اگر هر دو پدر و مادر مبتلا باشند، خطر ابتلای فرزند آن‌ها ده مرتبه بیشتر است (۱۴). قویترین شواهد دال بر وجود اجزای ژنتیک در اسکلروز منتشر از یک مطالعه دوقلوها در کانادا بدست آمد که در آن ۲۸٪ دوقلوهای تک تخمکی و تنها ۵٪ دوقلوهای دوتخمکی و ۲/۵٪ خواهران و برادران برای اسکلروز منتشر با هم جور بودند (۳۷، ۹۲-۳۹، ۹۳، ۱۰۷). اگر چه عوامل ژنتیکی می‌توانند در ایجاد اسکلروز منتشر موثر باشند، به نظر نمی‌رسد دلیل تفاوت در توزیع جغرافیایی این بیماری باشند زیرا عامل خطر اسکلروز منتشر با عرض جغرافیایی برای بیشتر گروه‌های قومی مشابه است. اسکلروز منتشر به احتمال زیاد ناشی از تعامل بین یک عامل محیطی و یک پاسخ ایمنی شناختی نسبت به یک عامل مشخص ژنتیک می‌باشد. مطالعه‌های دوقلوهای تک تخمکی نشان می‌دهند که ۳۰-۲۵ درصد خطر اسکلروز منتشر، ژنتیکی است و خطر در دوقلوهای دو تخمکی به سرعت به ۵-۳٪ کاهش می‌یابد (جدول ۱).

جدول ۱- خطر ابتلا به اسکلروز منتشر در رابطه با سابقه خانوادگی و دوقلوها (۳۲-۳۴)

رابطه با اسکلروز منتشر	شانس ابتلا به اسکلروز منتشر (%)
دوقلوهای تک تخمکی	۲۵-۳۰
دوقلوهای دو تخمکی	۳-۵
بستگان درجه اول (فرزندان یا خواهران و برادران)	۲-۴

ژن‌های خاصی که با اسکلروز منتشر رابطه دارند عبارتند از تفاوت در سامانه آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) (گروهی از ژن‌ها روی کروموزوم ۶). سازگارترین یافته، رابطه بین اسکلروز منتشر و HLA-DR15 و HLA-DR1 و HLA-DQ6 است (۲). لوکوس‌های دیگر نظیر HLA-DRB1*11 و HLA-C22 نیز اثر محافظت‌کننده نشان داده‌اند (۲). ۲۰ تا ۶۰ درصد استعداد ژنتیکی، ناشی از تغییرات HLA برآورد شده است (۴۰). با روش‌های ژنتیک جدید، حداقل دوازده ژن دیگر که خارج از لوکوس HLA هستند و احتمال اسکلروز منتشر را تا حدودی افزایش

می‌دهند، شناسایی شده است (۴۰). سایر عوامل ژنتیک احتمالاً نقش جزئی‌تری در سبب شناسی اسکروز منتشر دارند (۴۱-۴۴). در مطالعه‌ای که در ایران روی ۷۹ بیمار مبتلا به اسکروز منتشر و ۱۰۰ نفر شاهد از نظر HLA انجام شد، حاکی از شیوع HLA-A24 ۳۰/۳٪ در مقابل ۱۸٪، HLA-DR2 ۴۳٪ در مقابل ۲۸٪ و HLA-DR15 ۳۶/۷٪ در برابر ۲۳٪ بود که همبستگی بین HLA و بیماری اسکروز منتشر را نشان می‌دهد (۴۵).

عوامل خطر محیطی

با توجه به تفاوت شیوع و بروز اسکروز منتشر در عرض جغرافیایی، تاثیر مهاجرت بر میزان شیوع آن و همچنین تجمع‌های نادری از اپیدمی‌های اسکروز منتشر (مانند اپیدمی جزایر فارو و ایسلند) و توافق ناقص در دو قلوهای دو تخمکی (۳۳، ۳۴)، مطالعه‌های اپیدمیولوژی و آزمایشگاهی به بررسی نقش احتمالی عوامل محیطی پرداخته‌اند. عوامل خطر محیطی اسکروز منتشر بخوبی درک نشده است، ولی مطالعه‌های اخیر عواملی نظیر مواجهه‌های ویروسی (ویروس اپشتین بار، ویروس هرپس انسانی ۶)، اسیدهای چرب رژیم غذایی، ویتامین D، مواجهه با پرتوی فرابنفش خورشید، مواجهه با حلال‌های آلی و سیگار کشیدن را مطرح کرده‌اند (۴۶، ۴۷). هر چند عوامل عفونی زیادی به عنوان شعله‌ور کننده اسکروز منتشر پیشنهاد شده است ولی هنوز نقش عفونت‌های اولیه در ایجاد اسکروز منتشر ثابت نشده است (۳، ۴۶، ۴۷) و نیز عدم وجود رابطه بین خطر اسکروز منتشر و رتبه تولد که اساس فرضیه مواجهه زودرس با عفونت از خواهران و برادران است یک اتیولوژی بعید به نظر می‌رسد (۴۸).

مهاجرت در اوایل زندگی از یک محل به محلی دیگر در دنیا خطر ابتلای فرد به اسکروز منتشر را تغییر می‌دهد (۴۹). توضیح این پدیده می‌تواند وجود برخی انواع عفونت‌ها باشد (۴۹). ساز و کارهای پیشنهادی عبارتند از فرضیه بهداشتی و فرضیه شیوع. فرضیه بهداشتی ادعا می‌کند که مواجهه افراد در اوایل زندگی با عوامل عفونی معینی در مقابل بیماری محافظت‌کننده است (۲). فرضیه شیوع اظهار می‌دارد که بیماری ناشی از یک عامل عفونی است که در مناطقی که اسکروز منتشر شایع است، فراوان‌ترند و در بیشتر افراد باعث یک عفونت بدون علایم می‌شود و تنها در موارد معدودی و پس از سال‌ها باعث تخریب غلاف میلین می‌گردد (۴۹، ۵۰). از فرضیه بهداشتی بیشتر از فرضیه شیوع حمایت شده است (۴۹). شواهد دال بر علت ویروسی بیماری وجود باندهای اولیگوکولونال در مغز و مایع مغزی نخاعی بیشتر مبتلایان به اسکروز منتشر و رابطه چندین ویروس با تخریب غلاف میلین در انسفالومیلیت انسانی و تخریب غلاف میلین در حیوانات بعثت برخی ویروس‌ها می‌باشد (۵۱). ویروس‌های هرپس انسانی، گروهی از این ویروس‌ها هستند. افرادی که هرگز با ویروس اپشتین بار آلوده نشده‌اند در خطر کمتر ابتلا به اسکروز منتشر هستند، در حالیکه افرادی که در نوجوانی به این ویروس آلوده شده‌اند بیش از کسانی که در کودکی آلوده شده‌اند در خطر ابتلا هستند (۴۹، ۲). هرچند برخی معتقدند این بر خلاف فرضیه بهداشتی است، زیرا افرادی که آلوده نشده‌اند احتمالاً زندگی بهداشتی‌تری را تجربه کرده‌اند. دیگران معتقدند که تناقضی وجود ندارد، زیرا این نخستین مواجهه با ویروس در زمانی به نسبت دیرتر در زندگی است که بیماری را شعله‌ور می‌کند (۲). بیماری‌های دیگری که ممکن است با بیماری اسکروز منتشر رابطه داشته باشند عبارتند از سرخک، اوریون و سرخجه. در یک مطالعه مورد-شاهدی لانه‌گزیده کوچک در پرستاران، وجود ویروس اپشتین بار در پلاسما با روند

افزایش خطر اسکلروز منتشر حتی پس از تطبیق برای سیگار کشیدن، سابقه خانوادگی و عرض جغرافیایی محل سکونت دیده شد (۵۱). در یک مطالعه مورد - شاهدهی لانه گزیده جدیدتر که در بیش از ۳ میلیون از افراد ارتش ایالات متحده آمریکا انجام شد، تیترا آنتی بادی ضد ویروس اپشتین بار در بین افراد گروه مورد در مقایسه با شاهد، ۵ سال یا بیشتر از قبل از شروع بیماری بطور معنی داری افزایش یافته بود (۳۸). مطالعه‌های بیشتری جهت اثبات نقش ویروس اپشتین بار در استعداد ابتلا به اسکلروز منتشر لازم است. گسترده‌ترین نظریه در مورد سبب‌شناسی اسکلروز منتشر این است که فردی که از نظر ژنتیکی مستعد باشد و سال‌ها قبل از بروز علائم در کودکی با ویروسی مواجهه یابد، خواه این مواجهه با عفونت مجدد باشد یا از طریق سازوکار ایمنی شناختی که نهفته می‌ماند، خطر ابتلا افزایش می‌یابد. به سرخک به عنوان عامل عفونی بالقوه بیشتر توجه شده است ولی مطالعه‌های اپیدمیولوژی هنوز نتوانسته‌اند سرنخی در مورد این عامل عفونی خاص در گیر پیدا کنند. برخی مطالعه‌ها مشخص کرده‌اند که سطوح پادتن سرخک در مبتلایان به اسکلروز منتشر بالاتر از افراد شاهد است و هنگامی که عفونت سرخکی در دوران کودکی دیرتر از معمول روی دهد، خطر اسکلروز منتشر افزایش می‌یابد. چندین مطالعه نشان داده‌اند که مبتلایان به اسکلروز منتشر بیشتر از افراد شاهد در کودکی به بیماری‌های عفونی مبتلا شده‌اند، با این وجود این مطالعه‌ها می‌توانند تحت تأثیر سوگرایی یادآوری و اشکال در تعیین سنی که عفونت روی داده، باشند. رویداد اپیدمی اسکلروز منتشر در جزایر فارو پس از جنگ جهانی دوم بنظر می‌رسد با ورود سربازان بریتانیایی به این جزایر مصادف بوده است، یافته‌ای که با ورود یک عامل عفونی به منطقه سازگار است (۴۶). همچنین کورنا ویروس‌ها ممکن است در بیماری‌های غلاف میلین نقش داشته باشند. با بررسی گونه‌های خاصی از موش‌ها که با کورناویروس‌ها، ویروس هیپاتیت موش، آلوده شده بودند، آنسفالیتهای شدید (شبيه به اسکلروز منتشر در انسان) مشاهده شد (۳۷). پژوهشگران تلاش کرده‌اند به طریقی اسکلروز منتشر و کورناویروس‌ها را بهم ربط دهند، ولی شواهد موجود قطعی نمی‌باشند. آن‌ها نشان داده‌اند که کورناویروس‌های انسانی می‌توانند بافت عصبی را بصورت حاد و مزمن آلوده کنند (۴۳). پروتئین‌های کورناویروس‌ها با پروتئین پایه غلاف میلین واکنش متقاطع می‌دهند و گمان می‌رود تشابه مولکولی پایه و اساس پاتوژن بیماری باشد. همینطور RNA کورناویروس‌های انسانی 0C43 و 229E از مایع مغزی نخاعی مبتلایان به اسکلروز منتشر و نیز بافت مغز جدا شده‌اند (۴۳).

همچنین در برخی بررسی‌ها توانسته‌اند سطوح آنتی بادی‌های ضد سرخک، سرخجه، هرپس، HTLV-1، ویروس اپشتین بار و دیگر ویروس‌ها را در مایع مغزی نخاعی مبتلایان به اسکلروز منتشر اندازه گیری کنند که همگی احتمال دخالت عفونت‌های ویروسی را در این بیماری مطرح می‌نماید (۳۷).

یکی دیگر از عواملی که با عرض جغرافیایی تغییر می‌کند، میزان مواجهه با نورخورشید است که بطور موثری در جذب ویتامین D تأثیر دارد. مواجهه قبلی با آفتاب و مصرف مکمل ویتامین D با کاهش خطر ابتلا به اسکلروز منتشر همراه است (۴۶، ۵۳، ۴۷، ۵۴). این مطالعه‌ها نقش متابولیسم ویتامین D را بعنوان توضیح محتمل افزایش خطر اسکلروز منتشر با افزایش فاصله از خط استوا مطرح می‌سازد.

خطر اسکروز منتشر با مواجهه با حلال‌های آلی یا فلزات کمیاب (مثل روی) همراه است، هر چند شواهد کافی در این زمینه وجود ندارد (۴۶، ۴۷، ۵۷-۵۵). در مطالعه‌ای در جمعیت ساکن در نزدیکی یک پالایشگاه نفتی که محل زندگی و خاک آنها آلوده به نفت خام و سایر مواد شیمیایی بود، افزایش شیوع اسکروز منتشر مشاهده نشد (۵۸). یکی دیگر از عوامل محیطی که ممکن است در ابتلا به اسکروز منتشر دخالت داشته باشد، سیگار کشیدن است. خطر اسکروز منتشر ۱/۸ مرتبه در بین سیگاری‌ها در مقایسه با غیر سیگاری‌ها بیشتر است (۱۸، ۲۶). یک مطالعه مورد-شاهدی لانه گزیده نیز این یافته را تایید کرد. همچنین مشخص نمود که خطر پیشرفت ثانویه بیماری در بین سیگاری‌ها در مقایسه با غیر سیگاری‌ها ۳/۶ مرتبه بیشتر است (۵۹). این داده‌ها بر لزوم توصیه به مبتلایان به اسکروز منتشر برای ترک سیگار تأکید بیشتری می‌کند (۶۰). رابطه بین سیگار کشیدن و خطر اسکروز منتشر نخستین بار چهل سال قبل در یک مطالعه مورد - شاهدی پیدا شد (۶۱) و سپس بررسی‌های مورد - شاهدی (۶۲-۶۴) و مبتنی بر جمعیت (۶۵) جدیدتر نیز آنرا تایید کردند. شواهد قوی‌تر مبنی بر اینکه سیگار کشیدن خطر اسکروز منتشر را زیاد می‌کند، بوسیله ترکیبی از یافته‌های چهار مطالعه طولی حاصل شد. دو تا از این مطالعه‌ها در بین زنان بریتانیایی انجام شد تا تعیین کنند آیا مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری با خطر اسکروز منتشر رابطه دارد یا خیر (۶۶، ۶۷). در هر دوی این مطالعه‌ها در زنانی که بطور منظم سیگار می‌کشیدند خطر اسکروز منتشر بیشتر بود. در مطالعه سوم که روی بیش از ۲۰۰،۰۰۰ زن و ۳۱۵ مورد بروز اسکروز منتشر انجام شد، افزایش معنی‌دار خطر اسکروز منتشر در بین سیگاری‌ها و نیز رابطه روشن مقدار - پاسخ دیده شد (۶۸). سرانجام، یک رابطه مثبت بین سیگار کشیدن و خطر اسکروز منتشر در یک مطالعه مورد-شاهدی یافت شد (۶۹). هر چند این احتمال که این رابطه ناشی از برخی عوامل دیگر باشد که بطور قوی هم روی سیگار کشیدن و هم روی خطر اسکروز منتشر اثر می‌کند را نمی‌توان رد کرد. سیگار کشیدن ممکن است روی پیشرفت بیماری نیز موثر باشد. بدتر شدن علائم حاد اسکروز منتشر بلافاصله پس از استعمال سیگار در چند مطالعه گزارش شده است (۷۰، ۷۱).

برای توجیه افزایش خطر اسکروز منتشر در سیگاری‌ها چندین فرضیه پیشنهاد شده است که عبارتند از اثرات عروقی، اثر روی سیستم ایمنی، افزایش تولید اکسید نیتریک، افزایش فراوانی عفونت‌های تنفسی و اثر مسمومیت عصبی سیانورها و سایر ترکیب‌های دود سیگار (۶۸، ۶۹). این مشاهده که سیگار کشیدن نه تنها خطر اسکروز منتشر را افزایش می‌دهد، بلکه خطر سایر بیماری‌های خود ایمنی نظیر آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتمای سیستمیک، و بیماری گریو را نیز افزایش می‌دهد از اثر سیستمیک دود سیگار بر روی سیستم ایمنی حمایت می‌کند (۷۲). از سوی دیگر، نیکوتین یا سایر ترکیب‌های دود سیگار روی یکپارچگی و عملکردی خون مغزی، و روی جریان خون مغزی اثر دارد (۷۳، ۷۴) و می‌تواند روی افزایش خطر اسکروز منتشر موثر باشد. ساز و کار احتمالی آن شامل اثر اکسیدنیتریک است که در دود سیگار وجود دارد و در پاسخ به نیکوتین در مغز آزاد می‌شود (۷۳، ۷۴). مطالعه‌های بیشتر روی سازوکار اثر سیگار کشیدن و خطر اسکروز منتشر و پیشرفت آن می‌تواند حایز اهمیت باشد و باعث کشف سر نخ‌های جدید در پیشگیری و درمان اسکروز منتشر شود.

غلاف میلین مقدار زیادی چربی دارد که باعث شده برخی از پژوهشگران روی نقش احتمالی مصرف رژیم غذایی چرب تمرکز کنند، ولی مطالعه‌ها نتوانستند همبستگی بین رژیم غذایی چرب و اسکلروز منتشر را نشان دهند. این پیشنهاد که ضربه و استرس از عوامل خطر اسکلروز منتشر می‌باشند بشدت مورد بحث و جدل است. به احتمال زیادتر ضربه یا استرس می‌تواند بیماری را در مبتلایان شعله‌ور سازد (۴۶). برخی پژوهشگران پیشنهاد کرده‌اند اختلال‌های خود ایمنی مانند دیابت، آرتربت روماتوئید و بیماری خود ایمنی تیروئید در مبتلایان به اسکلروز منتشر بیشتر روی می‌دهد، ولی این یافته‌ها هنوز تأیید نشده‌اند. نقرس در مبتلایان به اسکلروز منتشر کمتر از انتظار روی می‌دهد و سطح اسید اوریک آن‌ها پایین‌تر است. این موضوع باعث مطرح شدن این نظریه شده که اسید اوریک در مقابل بیماری محافظ است، هرچند اهمیت واقعی آن هنوز مشخص نیست (۴۰).

فرضیه بهداشتی و نقش ویروس اپشتین بار

در سال ۱۹۶۳، Poskanzer و همکاران، تشابهی بین اپیدمیولوژی اسکلروز منتشر و پولیومیلیت یافتند و پیشنهاد نمودند که اسکلروز منتشر مثل پولیومیلیت می‌تواند تظاهر نورولوژی نادر یک عفونت روده‌ای شایع باشد (۷۵). همانطور که در مورد پولیومیلیت صحت دارد، خطر اسکلروز منتشر با افزایش سن در هنگام عفونت با عامل بیماری‌زای مسئول افزایش می‌یابد و در نتیجه در جمعیت‌های با سطوح بهداشتی بالاتر که انتقال عفونت در آن‌ها بتأخیر می‌افتد، شایع‌تر است. یافته‌های افزایش اسکلروز منتشر با بالا رفتن سطح بهداشت در اسرائیل (۷۶) و افزایش وضع اقتصادی اجتماعی در ایالات متحده آمریکا (۷۷) و بریتانیا (۷۸) از این فرضیه حمایت کردند. ولی عامل بیماری‌زای خاصی که باعث اسکلروز منتشر شود، پیدا نشد. فرضیه بهداشتی بر این اساس است که مواجهه با عفونت‌های متعدد در دوران کودکی خطر اسکلروز منتشر را با تنظیم پاسخ ایمنی سلول‌های T کمک‌کننده Th2 و سلول‌های T تنظیم‌کننده و تضعیف ایمنی سلولی Th1 کاهش می‌دهد (۷۹، ۸۰). برای مثال، عفونت با کرم‌های روده‌ای اثر مفیدی در مبتلایان به اسکلروز منتشر داشته است (۸۱-۸۳). این فرضیه بهداشتی می‌تواند تا حدودی توزیع جغرافیایی خاص اسکلروز منتشر را نیز توجیه کند. در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری که فراوانی اسکلروز منتشر کمتر است، بیشتر مردم در شرایطی زندگی می‌کنند که به نفع انتقال عوامل عفونی متعدد است و عفونت‌های ویروسی شایع در اوایل کودکی زیاد روی می‌دهند و عفونت‌های باکتریایی و انگلی دستگاه گوارش شایع است. در مقابل، در مناطق معتدل که خطر اسکلروز منتشر زیادتر است، عفونت‌های ویروسی شایع اغلب تا اواخر کودکی یا بلوغ بتاخیر می‌افتند و انگل‌های روده‌ای شایع نیستند. ویروس اپشتین بار مثالی از نوسان در سن عفونت در جمعیت‌های گوناگون فراهم می‌کند. در کشورهای در حال توسعه به تقریب تمام کودکان در چند سال نخست زندگی به این ویروس آلوده می‌شوند و شیوع سرولوژی مثبت در سن ۴ سالگی بیش از ۹۰٪ است. در حالی که، در بیشتر کشورهای توسعه یافته، بسیاری از کودکان نه تنها تا سن بلوغ به عفونت با ویروس اپشتین بار مبتلا نمی‌شوند، بلکه شیوع سرمی مثبت ویروس اپشتین بار با عرض جغرافیایی شیبی را نشان می‌دهد که موازی با شیب عرض جغرافیایی اسکلروز منتشر است. برای مثال، در ایالات متحده آمریکا شیوع سرمی مثبت ویروس اپشتین بار در جوانان در جنوب غربی بیش از ۸۰٪ تا فقط بیش از ۵۰٪ در شمال شرقی است (۸۴).

برخلاف انگل‌های روده‌ای، ویروس اِپشتین بار از طریق مدفوع منتقل نمی‌شود، بلکه بوسیله بزاق منتقل می‌شود. در نتیجه، سنی که عفونت روی می‌دهد، تا حدودی تفاوت‌های فرهنگی (نظیر غذا و ظروف غذای مشترک) را نشان می‌دهد و عفونت با ویروس اِپشتین بار در سن پائین تر بخودی خود نشانگر سطح بهداشت پائین نیست. سن زودتر عفونت با ویروس اِپشتین بار نه تنها در مناطق گرمسیر، بلکه در تمام عرض جغرافیایی آسیا، شامل ملل کاملاً صنعتی نظیر ژاپن (۸۵) و در بین اسکیموها در گرینلند نیز دیده می‌شود. جالب این است که خطر اسکروز منتشر نیز در این جمعیت‌ها کم است (۸۶). شایان ذکر است، که سن در هنگام عفونت با ویروس اِپشتین بار، مانند اسکروز منتشر، با وضع اقتصادی - اجتماعی بالاتر نیز بطور مثبت همبستگی دارد (۸۶). بدلیل همبستگی بین سن دیرتر در هنگام عفونت با ویروس اِپشتین بار و اسکروز منتشر، اپیدمیولوژی اسکروز منتشر بسیار شبیه اپیدمیولوژی منونوکلئوز عفونی است (۸۷). تشابه بین اپیدمیولوژی اسکروز منتشر و منونوکلئوز بقدری است که این پرسش مطرح شده که آیا منونوکلئوز به سادگی یک نشانگر سطح بهداشت بالا در دوران کودکی است یا ویروس اِپشتین بار نقش مستقیم تری در اتیولوژی اسکروز منتشر ایفا می‌کند. براساس مشاهده‌ها پاسخ به این پرسش متضاد است. بزرگ‌سالان جوانی که ویروس اِپشتین بار در آنها منفی است، زیر مجموعه‌ای از مجموعه افرادی هستند که «بهداشت بالایی» دارند و بر طبق فرضیه بهداشتی در خطر زیادت‌تر اسکروز منتشر هستند. در مقابل این پیشگویی، این موضوع مطرح است که این افراد نه تنها در خطر زیادت‌تر اسکروز منتشر نیستند، بلکه تا زمانی که از نظر ویروس اِپشتین بار منفی بمانند، خطر ابتلای آن‌ها به اسکروز منتشر حدود ۱۰ مرتبه کمتر از آنهایی است که در همان سن عفونت با ویروس اِپشتین بار دارند (۸۸، ۸۹). این تضاد را می‌توان اینطور توجیه کرد که این افراد، که درصد کوچکی از جمعیت را تشکیل می‌دهند، ممکن است حامل موتاسیون ژن نادری باشند که هم نسبت به عفونت با ویروس اِپشتین بار و هم نسبت به اسکروز منتشر مقاوم می‌باشند. در حقیقت این توجیه به این دلیل شکیب گرفت که خطر کم اسکروز منتشر مشابهی در کودکانی یافت شد که با ویروس اِپشتین بار آلوده نبودند (۹۰، ۹۱). این کودکان نمی‌توانند از نظر ژنتیک نسبت به عفونت با ویروس اِپشتین بار مقاوم باشند، زیرا دیرتر به عفونت مبتلا می‌شوند و شیوع ویروس اِپشتین بار از حدود ۵۰٪ در کودکی تا حدود ۹۵٪ در بلوغ متغیر است. اگر عفونت باعث منونوکلئوز شود خطر اسکروز منتشر دو تا سه برابر بیش از خطر مشاهده شده در افراد از نظر ویروس مثبت ولی بدون سابقه منونوکلئوز است (۹۱-۹۳). این داده‌ها در صورتی عفونت با ویروس اِپشتین بار را بعنوان یک عامل خطر قوی اسکروز منتشر مطرح می‌کنند که افرادی که در محیط‌های بهداشتی تر رشد می‌کنند بیشتر به عفونت با ویروس اِپشتین بار مبتلا شوند (۹۴).

هنوز سازوکاری که باعث می‌شود ویروس اِپشتین بار خطر اسکروز منتشر را افزایش دهد، معلوم نشده است (۹۴). بنظر می‌رسد که این ویروس شخص را مستعد خود ایمنی می‌کند، زیرا این رابطه مثبت با لوپوس اِرتیماتوی سیستمیک نیز یافت شده است (۹۵). در یک مطالعه پاتولوژی، شواهدی قوی یافت شده دال بر اینکه عفونت با ویروس اِپشتین بار می‌تواند در مغز مبتلایان به اسکروز منتشر اختلال ایجاد کند (۹۶). برای درک بهتر رابطه زمانی بین عفونت با ویروس اِپشتین بار و اسکروز منتشر و نقش احتمالی این ویروس در ایجاد اسکروز منتشر،

باید بطور طولی پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های مختلف ویروس اپشتین بار در بزرگ‌سالان سالمی بررسی شود که متعاقباً به اسکلروز منتشر مبتلا می‌شوند و با افرادی که مبتلا نمی‌شوند مقایسه شود (۳۸، ۹۷-۹۹).

اسکلروز منتشر در ایران

سازمان جهانی بهداشت شیوع اسکلروز منتشر را در ایران ۴ در صد هزار نفر برآورد کرده است (۹۷) ولی در مطالعه‌ای که در اصفهان انجام شده شیوع ۳۵/۵ درصد هزار نفر را نشان می‌دهد (۲۱). مطالعه دیگر در استان فارس شیوع آن را ۵/۳ درصد هزار نفر برآورد کرده است (۵۲). همچنین برخی داده‌ها افزایش شیوع را طی سالهای ۱۹۹۶-۱۹۹۲ پیشنهاد می‌کنند (۱۰). اخیراً در یک مطالعه مروری شامل ۱۱ مطالعه، شیوع اسکلروز منتشر در ایران بین ۵/۳ تا ۷۴/۳ در صد هزار نفر و بروز آن در ۵ مطالعه بین ۰/۶۸ تا ۹/۱ در صد هزار نفر در سال گزارش شده است (۱۰۰).

در بیشتر مطالعه‌های انجام شده در ایران، میانگین سن همانند دیگر نقاط دنیا گزارش شده است. متوسط سن شروع بیماری در دهه چهارم عمر بوده است و تفاوت جنسی معنی‌داری نیز دیده شده است که شیوع آن در زنان بطور چشمگیری بیشتر از مردان است (۲۱، ۱۰۰). در رابطه با تأثیر وضع اقتصادی - اجتماعی بر بیماری در معدود مطالعه‌هایی که در ایران انجام شده نتایج ضد نقیضی گزارش شده است که می‌تواند ناشی از خطاهای روش شناختی این مطالعه‌ها باشد. مثلاً در مطالعه‌ای که از طریق نشر آگهی در روزنامه، مبتلایان شناسایی شدند، اغلب بیماران از وضع اقتصادی - اجتماعی بهتری برخوردار بودند (۹۷)، که می‌تواند ناشی از سوگرایی انتخاب باشد. در حالیکه در مطالعه دیگری که روی بیماران مراجعه‌کننده به یک مرکز ارجاع صورت گرفته بود نسبت بیماران با وضع اقتصادی - اجتماعی و سطح فرهنگی پائین تر بطور معنی‌دار بیشتر بود (۵۲). در یک مطالعه مورد - شاهدی در شیراز عواملی چون ضربه‌های فیزیکی، استرس جراحی، استرس روانی - رفتاری و تولد نوزاد بعنوان عوامل خطر بیماری و نیز احتمال اثرات هم‌افزایی برای این عوامل مطرح شده است (۵۲).

پیش‌آگهی در اسکلروز منتشر

از چندین مقیاس برای سنجش ناتوانی در اسکلروز منتشر استفاده می‌شود، که هدف آن ارزیابی اثربخشی برنامه‌های مداخله‌ای در مطالعه‌های طولی است. ولی، بخاطر ماهیت ارزیابی مقطعی یا گذشته‌نگر، در مطالعه‌های اپیدمیولوژی توصیفی بطور معمول از امتیاز وضع ناتوانی گسترده^۱ (EDSS)، Kurtzke برای برآورد میزان ناتوانی استفاده می‌شود. ناتوانی بخاطر اسکلروز منتشر را می‌توان در عملکرد سیستم‌های نورولوژیکی (هرمی، مخچه‌ای، ساقه مغز، حسی، روده‌ای و مثانه‌ای، بینایی، مغزی و غیره) با دادن امتیاز به هر یک اندازه گرفت. توزیع امتیازهای سیستم‌های عملکردی با هم ترکیب می‌شوند، سپس میزان آن به یکی از ۲۰ گروه (۰، ۰/۵، ۱، ۱، ۱۰، ...) تخصیص می‌یابد، که سطح ناتوانی را نشان می‌دهد. وقتی در مطالعه‌های مقطعی و گذشته‌نگر امتیازهای دقیقی را نتوان ارزیابی کرد، اغلب لازم است این معیارها را با هم جمع کرد، بطوری که اگر EDSS بین ۰-۳/۵ باشد بیمار

¹ Expanded disability status Score (EDSS)

کاملاً قادر به راه رفتن است با ناتوانی جزئی حداقل در یک سیستم عملکردی، اگر بین ۶/۵-۴ باشد قادر به راه رفتن است، هر چند به نسبت با ناتوانی شدید، بطوری که در نهایت به کمک دو طرفه جهت ۲۰ متر راه رفتن نیاز دارد و اگر بین ۹/۵-۷/۰ باشد بیمار به صندلی چرخدار یا بستر محدود است و کاملاً وابسته می‌باشد و امتیاز ۱۰ مرگ ناشی از اسکروز منتشر است. حدود ۵۰٪ مبتلایان به اسکروز منتشر پس از ۱۵ سال حداقل در راه رفتن به کمک نیاز پیدا می‌کنند (۱۰۱، ۱۰۲)، در حالی که تنها ۱۰ درصد پس از ۲۵ سال حتی بدون درمان بدون ناتوانی عمده باقی می‌مانند (۱۰۱). بر اساس یک مطالعه مبتنی بر جمعیت در صورتی که مبتلایان به اسکروز منتشر امتیاز EDSS آنها برای ۱۰ سال یا بیشتر، ۲ یا کمتر باشد، به احتمال ۹۰٪ وضع به نسبت ثابتی خواهند داشت (۱۰۳). این گروه بیماران ۱۷٪ موارد اسکروز منتشر را تشکیل می‌دهند (۱۰۴). وجود اسکروز منتشر خوش خیم قبلاً کاملاً شناخته شده بود، ولی این مطالعه شیوع مطلق را در این زیر گروه نشان داد. اساس زیست‌شناختی این تغییر پذیری در پیش‌آگهی دراز مدت بیماری بخوبی درک نشده است و پیشگویی‌کننده‌های بالینی در سطح فردی کافی نیستند (۱۸).

سیر مورد انتظار بیماری به سیر بالینی آن بستگی دارد. به‌رحال، چندین عامل با پیش‌آگهی دراز مدت بیماری همراهند که عبارتند از جنس مرد، شروع بیماری در سنین بالاتر (بیش از ۴۰ سال)، علایم حرکتی، مخچه ای یا اسفنگتری در آغاز بیماری، شروع علایم در چند محل، حمله‌های به نسبت فراوان، بویژه در طی ۵ سال اول، فاصله کوتاه بین دو حمله، به سرعت در زمان کوتاهی به سطح امتیاز EDSS ۴ برسد، و سیر پیشرونده داشته باشد (۱۸). ولی پس از اینکه ناتوانی متوسط فرا رسید (EDSS تقریباً برابر ۴) ناتوانی در راه رفتن در اسکروز منتشر خیلی زود ایجاد می‌شود. یک پیش‌آگهی نامطلوب در اسکروز منتشر پیشرونده اولیه با پیشرفت سریع ناتوانی و درگیری سه سامانه یا بیشتر مشخص می‌شود (۱۰۵). مردان بطور معمول سن شروع بالاتری دارند و تمایل به سیر پیشرونده بیشتری نشان می‌دهند و رویداد بیماری با علایم حرکتی، مخچه ای و یا اسفنگتری در آنها شایعتر است (۱۰۲).

پیشگیری و کنترل

در فقدان یک واکسن موثر، مداخله واضحی که بتواند از اسکروز منتشر پیشگیری کند، وجود ندارد. ترک سیگار احتمالاً می‌تواند در پیشگیری از تعداد زیادی از موارد اسکروز منتشر موثر باشد، بویژه در افرادی که سابقه خانوادگی دارند و در خطر بیشتر بیماری می‌باشند. اگر ویتامین D بطور موثر خطر اسکروز منتشر را کاهش دهد، می‌توان از مکمل‌های ویتامین D در بلوغ و جوانی برای پیشگیری از اسکروز منتشر استفاده کرد.

هرچند درمان شناخته شده‌ای برای اسکروز منتشر وجود ندارد، چندین درمان مفید پیشنهاد شده است. هدف اصلی از درمان بازگرداندن عملکرد پس از حمله، پیشگیری از حمله جدید و پیشگیری از ناتوانی است. مثل هر درمان طبی، داروهای که در درمان اسکروز منتشر استفاده می‌شوند چندین اثر جانبی دارند. درمان بالینی اسکروز منتشر شامل درمان جهت تخفیف علایم و روش‌های توانبخشی برای بهبود عملکردی بیماران است. درمان با استروئیدها می‌تواند مدت تشدید علایم حاد اسکروز منتشر را کوتاه کند ولی روی سیر بعدی بیماری

تأثیری ندارد. در سال های اخیر درمان های سیستمیک تنظیم ایمنی (مانند تابش پرتو به تمام لنفوئیدها، سیسکلوفسفامید و سیکلوسپیرین) در کند نمودن سیر پیشرفت بیماری در مبتلایان به سیر مزمن یا بیشرونده بیماری تا حدودی موثر بوده است.

در یک کار آزمایشی بالینی با هدف ارزیابی اثر بخشی و بی خطری بتافرون، آونکس و ربیف در درمان اسکلروز منتشر عود کننده متناوب که در اصفهان انجام شده، معلوم شد که درمان با بتا فرون، آونکس و ربیف بطور معنی دار میزان عود و امتیاز EDSS را در مبتلایان کاهش می دهد (۱۰۶). برای تقویت اقدام های پیشگیری مطالعه هایی که نقش احتمالی عوامل هورمونی را در سبب شناسی این بیماری و نیز تعامل بین استعداد ژنتیکی و مواجهه با عوامل عفونی یا محیطی را مشخص می کنند، ضروری است.

منابع

1. NINDS Multiple Sclerosis Information Page. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. November 19, 2015. Retrieved 6 March 2016.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–17.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–31.
4. Murray ED, Buttner EA, Price BH. Depression and Psychosis in Neurological Practice. In Daroff R, Fenichel G, Jankovic J, Mazziotta J. Bradley's neurology in clinical practice. (6th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2012s.
5. Clanet M. Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893. *Int MS J* 2008; 15: 59–61.
6. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23:77–105.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis, the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86.
8. Kalani H, Gharagozli K, Hemmati A, et al. Interferon beta-1° and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis in Iran. *Eur J Neurol* 2004; 52:202-6.
9. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121–7.
10. Kalani H, Gharagozli K, Kalani AR. Multiple sclerosis: reports on 200 cases from Iran. *Mult Scler* 2003; 9:36-8.
11. Berer K, Krishnamoorthy G. Microbial view of central nervous system autoimmunity. *FEBS Lett* 2014; 588:4207-13.
12. Whetten-Goldstein K, Sloan FA, Goldstein LB, Kulas ED. A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States. *Mult Scler* 1998; 4:419–25.
13. World Health Organization. Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. Geneva: World Health Organization. pp. 15–16.
14. Milo R, Kahana Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A387–94.
15. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 523–31.
16. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler* 2001; 7:59-67.

17. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985–2000. *Neurology* 2003; 61:1373–7.
18. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13:700-22.
19. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 903–12.
20. Wynn DR, Rodriguez M, O’Faallon WM, Kurland LT. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted Country, Minnesota. *Neurology* 1990; 40: 780-6.
21. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V, Ashtari F. Prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Neuroepidemiology* 2006; 27:39-44.
22. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129–35.
23. Kurtzke JF. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 1980; 30:61-70.
24. Grimaldi LM, Salemi G, Grimaldi G, et al. (27 November 2001). High incidence and increasing prevalence of MS in Enna (Sicily), southern Italy. *Neurology* 2001; 57: 1891–3.
25. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 182–91.
26. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology* 2007; 61: 504–13.
27. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neuro* 2010; 9: 599–612.
28. Koch MW, Metz LM, Agrawal SM, Yong VW. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 324: 10–16.
29. Alter M, Kahana F, Lowewenson R. Migration and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 1978; 28: 1089-93.
30. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neuro* 2004; 3: 104–10.
31. Rosati G (April 2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001; 22: 117–39.
32. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000; 6:S10–S14.
33. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995; 377:150–1.
34. Weinschenker BG. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1996; 14:291–308.
35. Ebers GC, Bulman D, Sadovnick AD, et al. A population – based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986; 64: 808-17.
36. Ebers GC. A twin consensus in MS. *Mult Scler* 2005; 11:497–499. GAMES, Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative. A meta-analysis of whole genome linkage screens in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 143:39–46.
37. Hay CM. Coronaviruses. Up-to-date 13.1; 2005. Available: WWW.uptodate.com.
38. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Temporal relationship between elevation of Epstein - Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293:2496–2500.
39. Geeraedts F, Wilczak N, van Binnendijk R, De Keyser J. Search for morbillivirus proteins in multiple sclerosis brain tissue. *Neuroreport* 2004; 15:27–32.
40. Baranzini SE. Revealing the genetic basis of multiple sclerosis: are we there yet? *Current Opinion in Genetics & Development* 2011; 21: 317–24.

41. Sawcer S, Compston A. The genetic analysis of multiple sclerosis in Europeans: concepts and design. *J Neuroimmunol* 2003; 143:13–6.
42. Consortium IMSG. A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2005; 77:454–67.
43. Oksenberg JR, Barcellos LF, Cree BA, et al. Mapping multiple sclerosis susceptibility to the HLA-DR locus in African Americans. *Am J Human Gen* 2004; 74:160–7.
44. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region in multiple sclerosis. *Nature Genet* 2005; 37:1108–1112.
45. Kalani H, Kamgooyan M, Sadeghian H, Kaqlani AR. Histocompatibility antigen (HLA) association with multiple sclerosis in Iran. *Mult Scler* 2000; 6:317-9.
46. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; 3:709–18.
47. Coo H, Aronson KJ. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2004; 23:1–12.
48. Sadovnick AD, Yee IM, Ebers GC. Canadian Collaborative Study G. Multiple sclerosis and birth order: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2005; 4:611–7.
49. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of Neurology* 2007; 61: 288–99.
50. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 382–427.
51. Gildeen DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2005; 4: 195–202.
52. Yousefipour GA, Rasekhi AR. Multiple sclerosis: a risk factor analysis in Iran. *Arch Iranian Med* 2002; 5:191-3.
53. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:60–5.
54. Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11:266–71.
55. Reis J, Dietemann JL, Warter JM, Poser CM. A case of multiple sclerosis triggered by organic solvents. *Neurol Sci* 2001; 22:155–158.
56. Riise T, Moen BE, Kyvik KR. Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2002; 13:718–720.
57. Schiffer RB, McDermott MP, Copley C. A multiple sclerosis cluster associated with a small, north-central Illinois community. *Arch Environ Health* 2001; 56:389–95.
58. Neuberger JS, Lynch SG, Sutton ML, et al. Prevalence of multiple sclerosis in a residential area bordering an oil refinery. *Neurology* 2004; 63:1796–802.
59. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61:1122–4.
60. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:1461–5.
61. Brey RL. Patient page. Cigarette smoking and multiple sclerosis (MS): yet another reason to quit. *Neurology* 2003; 61:E11–E12.
62. Antonovsky A, Leibowitz U, Smith HA. Epidemiologic study of multiple sclerosis in Israel. *Arch Neurol* 1965; 13: 183-93.
63. Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health* 2001; 92: 281-285.
64. Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, et al. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 77-82.

65. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1122-4.
66. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. *Contraception* 1993; 47: 161-168.
67. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1296-9.
68. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 69-74.
69. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 1461-5.
70. Courville CB, Maschmeyer JE, DeLay CP. Effects of smoking on the acute exacerbations of multiple sclerosis. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1964; 29: 1-6.
71. Emre M, de Decker C. Effects of cigarette smoking on motor functions in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1243-7.
72. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology?. *Lupus* 2006; 15: 737-45.
73. Hawkins BT, Brown RC, Davis TP. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine?. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 78-82.
74. Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res* 2002; 4: 341-8.
75. Poskanzer DC, Schapira K, Miller H. Multiple sclerosis and poliomyelitis. *Lancet* 1963; 2: 917-921.
76. Leibowitz U, Antonovsky A, Medalie JM. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 60-8.
77. Beebe GW, Kurtzke JF, Kurland LT, et al. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 3. Epidemiologic analysis of the Army experience in World War II. *Neurology* 1967; 17: 1-17.
78. Russell WR. Multiple sclerosis: occupation and social group at onset. *Lancet* 1971; 2: 832-834.
79. Sewell DL, Reinke EK, Hogan LH, Sandor M, Fabry Z. Immunoregulation of CNS autoimmunity by helminth and mycobacterial infections. *Immunol Lett* 2002; 82: 101-10.
80. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.
81. Maizels RM, Bundy DA, Selkirk ME, Smith DF, Anderson RM. Immunological modulation and evasion by helminth parasites in human populations. *Nature* 1993; 365: 797-805.
82. Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 97-108.
83. Fleming J, Fabry Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 85-9.
84. Niederman JC, Evans AS. Epstein-Barr virus In: Evans AS, Kaslow RA, Eds.; *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. 4th ed. Plenum Medical Book Company New York: 1997, p. 253-283.
85. Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int* 2006; 56: 112-6.
86. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space: geographic clues to cause. *J Neurovirol* 2000; 6: S134-S140.
87. Warner HB, Carp RI. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *Lancet* 1981; 2: 1290.
88. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000; 11: 220-4.
89. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288-99.
90. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1875-9.

91. Pohl D, Krone B, Rostasy K. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 2063-5.
92. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2006; 59: 499-503.
93. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 72-5.
94. Cook SD. Does Epstein Barr virus cause multiple sclerosis?. *Rev Neurol Dis* 2004; 1: 115-123.
95. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 462-7.
96. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 2007; 204: 2899-912.
97. Ale-yasin H, Sarai A, Alaeddini F, et al. Multiple sclerosis: a study of 318 cases. *Arch Iranian Med* 2002; 5:24-27.
98. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET. Epstein Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 2001; 286: 3083-8.
99. DeLorenze GN, Munger KL, Lennette E. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up. *Arch Neurol* 2006; 63: 839-844.
100. Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. *Eur Neurol* 2013; 70:356-63.
101. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112:133-46.
102. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112:1419-28.
103. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology* 1998; 51:765-72.
104. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 2004; 56:303-6.
105. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122:625-39.
106. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:283-7.