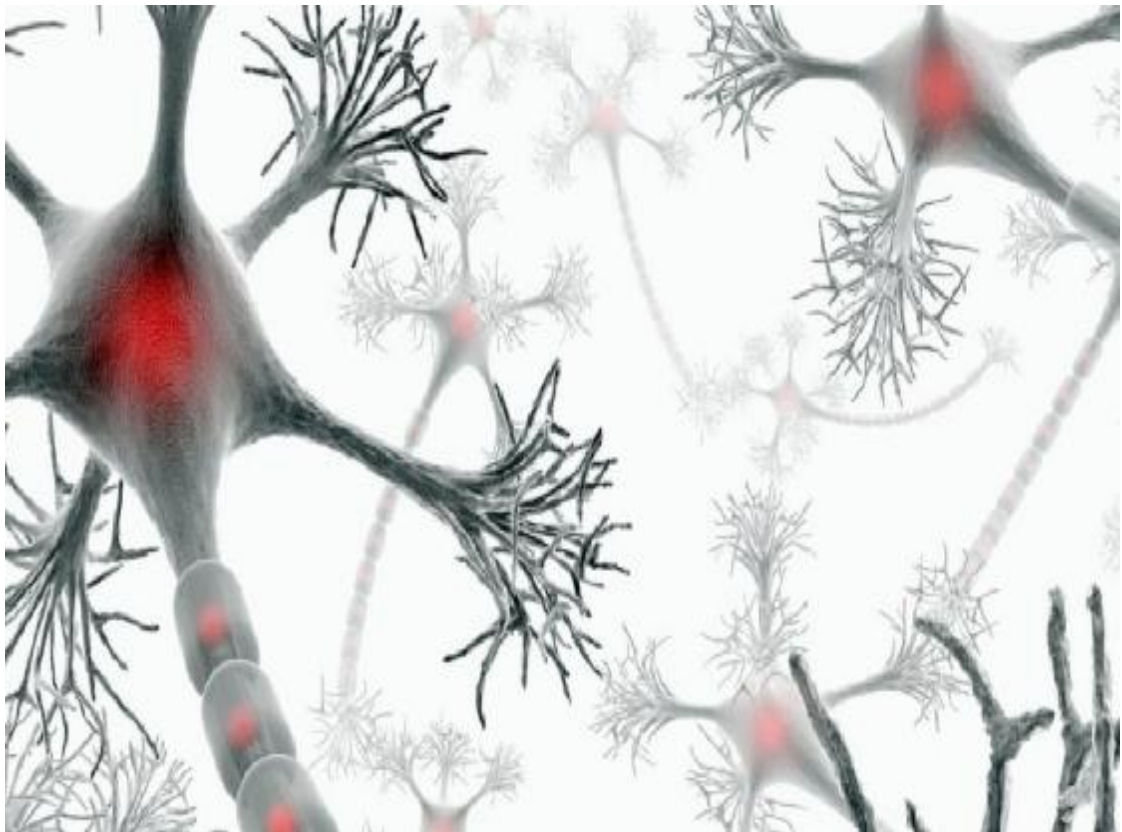




ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ



**ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ ΜΑΡΙΑ**  
**ΕΠΟΠΤΕΥΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: κ. ΦΑΡΑΝΤΟΥ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ**

ΑΙΓΙΟ-2015

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας (Multiple Sclerosis, MS) συνιστά μία από τις πιο συχνές νευρολογικές παθήσεις. Γενικά, είναι μία από τις πιο ευρέως γνωστές απομυελωτικές νόσους η οποία έχει τη τάση να εμφανίζεται στους νεαρούς ενήλικες και, μάλιστα, με πιο μεγάλη συχνότητα στις γυναίκες και με επιπτώσεις σε όλες τις σφαίρες της ανθρώπινης ύπαρξης.

Το κυρίαρχο χαρακτηριστικό της νόσου αυτής είναι η ύπαρξη απομυελωτικών πλακών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα δηλαδή στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε απώλεια της μυελίνης δηλαδή απομυελίνωση της λευκής ουσίας (των νευρικών ινών και όχι της φαιάς, δηλαδή των κυττάρων), που είναι η ουσία που βοηθά στην μεταφορά μηνυμάτων από το ένα νεύρο στο άλλο. Αυτή η απομυελίνωση οδηγεί στην σκλήρυνση.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣΚΠ) χαρακτηρίζεται ως μία φλεγμονώδης και απομυελινωτική κατάσταση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) με ιδιαίτερη εμφάνιση στη Βόρεια Αμερική, την Αυστραλία και τη Βόρεια Ευρώπη. Η εξέλιξη μπορεί να είναι υποτροπιάζουσα με διαλείπουσα ή προϊούσα πορεία με διακυμάνσεις στα χρονικά διαστήματα και τις περιοχές εκδήλωσης, ενώ το εύρος της κλινικής εικόνας είναι από καλοήγη νόσο μέχρι ταχεία εξέλιξη και ανικανότητα. Οι γυναίκες έχουν τριπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν τη νόσο σε σχέση με τους άνδρες. Γεγονός είναι πως οι στενοί συγγενείς που πάσχουν από ΣΚΠ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Τα κλινικά συμπτώματα διαχωρίζονται σε βαθμούς (1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>), σε οξεία, υποξεία ή χρόνια και σε επίμονα ή σύντομα. Ποικίλες είναι και οι κλινικές εκδηλώσεις όπως η κόπωση, η δυσκολία στη βάδιση, η αταξία και ο τρόμος, η σπαστικότητα κ.ά. Σημαντικό είναι να καθοριστεί από τον κλινικό σε ποια κατηγορία ανήκει ο ασθενής καθώς υπάρχει η υποτροπιάζουσα ΣΚΠ με μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης (85%), η δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ με χαρακτηριστικές τις υφέσεις και τις εξάρσεις και εξελισσόμενη πορεία, η πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ, μία μορφή με σταθερή επιδείνωση και η προϊούσα υποτροπιάζουσα μορφή με σταθερή επιδείνωση από την έναρξη της νόσου. Η διάγνωση βασίζεται σε συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια. Εύλογο είναι πως πλέον υπάρχουν ειδικές μέθοδοι που αφορούν στο διαγνωστικό έλεγχο στη νόσο αυτή. Το κομμάτι της πρόγνωσης είναι πολύ ιδιαίτερο και δεν είναι δυνατόν να καθορισθεί με ευκολία για τον κάθε ασθενή.

Στη θεραπευτική αγωγή, είναι βασικό πως σε άλλα στοιχεία επικεντρώνεται η συμπτωματική θεραπεία και σε άλλα η φαρμακευτική αγωγή. Η δεύτερη εμπεριέχει τα φάρμακα που συνταγογραφούνται στους ασθενείς (ιντερφερόνες, οξική γλατιραμέρη). Στο τομέα αυτό, σχετικά καινούργιες είναι οι συμπληρωματικές και εναλλακτικές ιατρικές θεραπείες (υπνοθεραπεία).

Η πτυχιακή αυτή εργασία εστιάζει στο πιο κοινό και πρωτοεμφανιζόμενο σύμπτωμα, αυτό της κόπωσης. Η κόπωση ορίζεται ως μία υποκειμενική έλλειψη της σωματικής ή ψυχικής ενέργειας που γίνεται αντιληπτή από το άτομο ή τον φροντιστή και επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες. Πιο συγκεκριμένα, στην παρακάτω ανασκόπηση θα αναλυθούν διεξοδικά, όλες οι κλίμακες αξιολόγησης της κόπωσης της ΣΚΠ όπως αυτές εμφανίστηκαν με το πέρασμα των χρόνων μέχρι και την πιο πρόσφατη. Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην περιγραφή τους, την εγκυρότητα, την εσωτερική συνοχή καθώς και αρκετά, ακόμα, καιρία στοιχεία που ήρθαν στην επιφάνεια μέσα από την ανασκόπηση ενός αξιοσημείωτου αριθμού άρθρων.

Συμπερασματικά, αντιληπτό γίνεται πως η κόπωση αποτελεί ένα ξεχωριστό και αντιμετωπίσιμο κομμάτι στη νόσο της ΣΚΠ. Μέσα από τις κλίμακες αξιολόγησης, ο ασθενής είναι σε θέση να παίρνει πληροφορίες για την πορεία της ασθένειας του και να μπορεί ν' αντιλαμβάνεται και να διακρίνει το αίσθημα της κόπωσης από τα υπόλοιπα συμπτώματα.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	ii
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	iii
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b> .....	iv
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	1
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</b> .....	2
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ .....	2
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	2
1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ.....	3
1.4 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ.....	4
1.5 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	4
1.6 ΑΝΑΤΟΜΙΑ .....	4
1.7 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ .....	6
1.8 ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ.....	7
1.9 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ .....	7
1.10 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ.....	10
1.11 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ.....	15
1.12 ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	15
1.13 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	18
1.14 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ .....	18
1.15 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ.....	24
1.16 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	25
1.17 ΠΡΟΓΝΩΣΗ .....	27
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</b> .....	28

2.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ .....	28
2.1.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	28
2.1.2 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ .....	29
2.1.3 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (ΣΕΘ)...	32
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....</b>	<b>34</b>
3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ .....	34
3.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ .....	35
3.3 ΠΑΘΟΓΕΝΝΕΣΗ .....	35
3.4 ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (MRI) .....	36
3.5 ΔΙΕΥΡΥΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE, EDSS).....	36
3.6 ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ.....	36
3.7 ΜΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΚΟΠΩΣΗ .....	49
3.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	49
3.8.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ .....	49
3.9 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ .....	52
3.9.1 ΑΣΚΗΣΗ.....	53
3.10 ΑΛΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ .....	56
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>58</b>
<b>ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>59</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....</b>	<b>73</b>



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με το πέρασμα των αιώνων, αρκετές παθήσεις νευρολογικής αιτιολογίας έχουν καταφέρει να «αποκωδικοποιηθούν» από τους νευρολόγους. Ωστόσο, γεγονός είναι, ακόμα, η ύπαρξη ορισμένων ασθενειών για τις οποίες οι ειδικοί δεν είναι σε θέση να προσδιορίσουν τις ακριβείς αιτίες τους, τη διάγνωσή τους και τη θεραπεία με αποτέλεσμα να συνιστούν πεδίο αδιάκοπης μελέτης και έρευνας. Ένα μεγάλο μέρος τους επηρεάζει, σφαιρικά, αρκετές πτυχές της καθημερινής ζωής των ασθενών.

Η Σκλήρυνση κατά πλάκας ή Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι μία απ' αυτές. Όλοι κάποια στιγμή στη ζωή μας έχουμε ακούσει για αυτή τη νόσο ή έχουμε ένα γνωστό άτομο που πάσχει από αυτή. Στο άκουσμα αυτής της πάθησης, ο άμεσα ενδιαφερόμενος αρχικά τρομοκρατείται. Όπως, όμως, πρέπει να του τονιστεί, από τον κλινικό που τον παρακολουθεί, ότι η ΣΚΠ δεν είναι μία θανατηφόρα νόσος.

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ), είναι μία νευρολογική πάθηση (απομυελινωτική νόσος), που έχει ως κοινό γνώριμο τις επαναλαμβανόμενες εστιακές προσβολές του κεντρικού νευρικού συστήματος δηλαδή του εγκεφαλικού στελέχους, της παρεγκεφαλίδας, της γέφυρας και γενικά όλων των μερών του εγκεφάλου καθώς και του νωτιαίου μυελού. Είναι μία χρόνια αυτοάνοση διαταραχή με υποτροπιάζοντα επεισόδια απομυελίνωσης. Τα τελευταία χρόνια γίνεται όλο και πιο αισθητή η εμφάνισή της στον ελληνικό πληθυσμό και, έτσι, η Ελλάδα συγκαταλέγεται στις χώρες επικράτησης της νόσου. Η ΣΚΠ είναι γνωστή για τη μοναδικότητά της αφού τόσο η αιτιολογία όσο και η πρόγνωση είναι ξεχωριστά για τον κάθε ασθενή και καθορίζονται δύσκολα.

Οι ερευνητές έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα πως η συχνότητα της ΣΚΠ αυξάνεται όσο μεγαλώνει η απόσταση από τον ισημερινό, είναι συχνότερη στα άτομα της λευκής φυλής και στις γυναίκες ενώ η συχνότερη ηλικία έναρξής της είναι γύρω στα 30 έτη. Καίριο είναι να αναφερθεί πως υπάρχουν συγκεκριμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες που διακρίνονται σε γενετικούς και οι περιβαλλοντικούς.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι μία φλεγμονώδη, απομυελινωτική κατάσταση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Συμβαίνει σε όλο τον κόσμο αλλά είναι ιδιαίτερα κοινή στη Βόρεια Αμερική, την Αυστραλία και τη Βόρεια Ευρώπη, επηρεάζοντας τουλάχιστον 500.000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες και 80.000 άτομα στο Ηνωμένο Βασίλειο όπου έχει επικράτηση σε αναλογία 1 στους 800 (Karpoor, 2012).

Η σκλήρυνση κατά πλάκας χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή, απομυελίνωση και γλοίωση (ουλές). Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να είναι υποτροπιάζουσα με διαλείπουσα ή προϊούσα πορεία. Οι βλάβες της ΣΚΠ κατά κανόνα εκδηλώνονται σε ποικίλα χρονικά διαστήματα και ποικίλες εντοπίσεις στο ΚΝΣ. Οι εκδηλώσεις της ΣΚΠ ποικίλουν και εκτείνονται από μία καλοήγη νόσο μέχρι και μια νόσο με ταχεία εξέλιξη και ανικανότητα, που απαιτεί εκ βάθρων τροποποίηση του τρόπου και των στόχων της ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους (Hauser & Josephson, 2013). Οι γυναίκες επηρεάζονται σε διπλάσιο ποσοστό από τους άνδρες και άτομα στη Βόρεια Ευρώπη εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό ρίσκου εμφάνισης ΣΚΠ (Hauser & Goodwin., 2008).

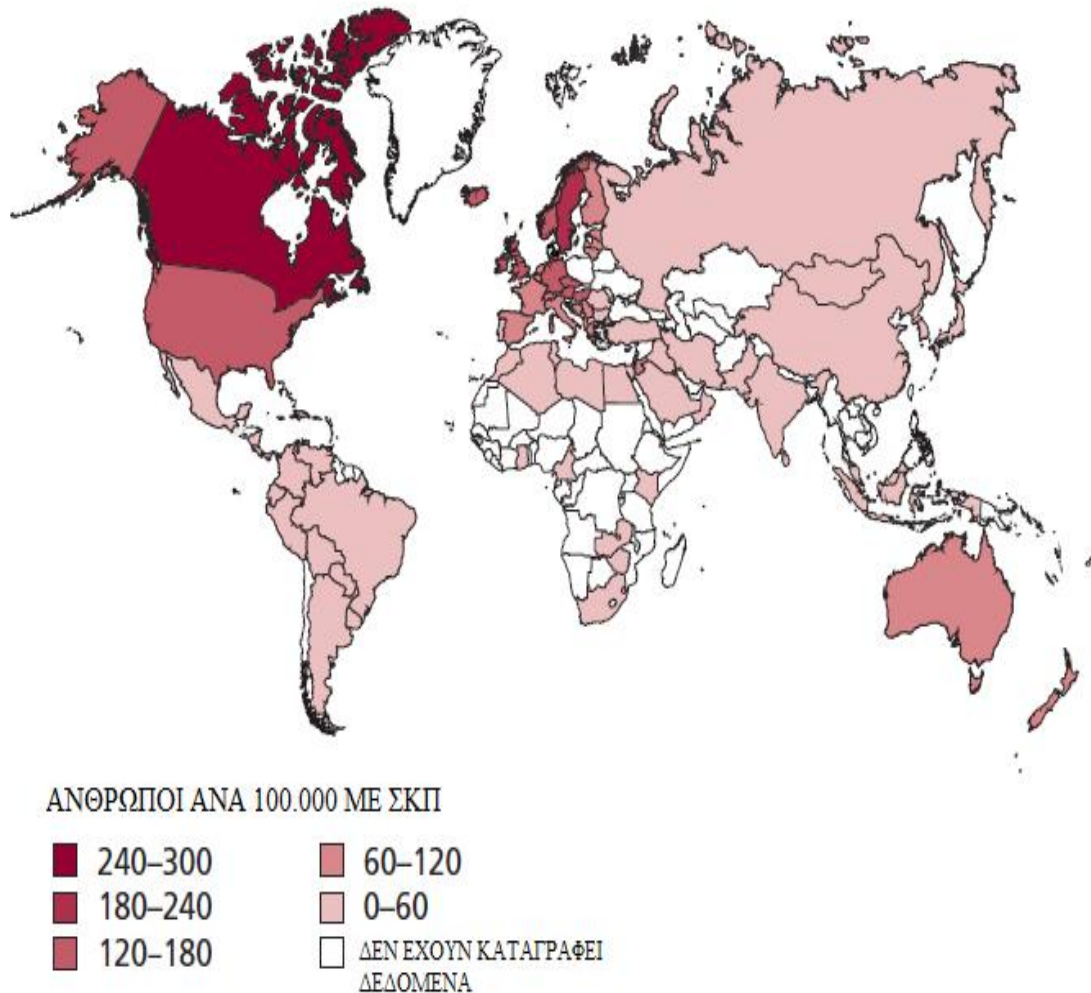
## 1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Όσον αφορά την εμφάνιση της ΣΚΠ στα δύο φύλα, η συχνότητά της είναι τρεις φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Είναι ενδιαφέρον ότι η αναλογία των θηλυκών προς τα αρσενικά φαίνεται να έχει αυξηθεί σημαντικά κατά τα τελευταία 100 χρόνια (Alonso & Hernan, 2008; Celius & Smestad, 2009; Maghzi et al., 2010; Orton et al., 2006; Osoegawa et al., 2009). Η ηλικιακή έναρξη είναι συνήθως μεταξύ 20 και 40 ετών και στους άνδρες εμφανίζεται λίγο αργότερα σε σχέση με τις γυναίκες αλλά η νόσος είναι δυνατόν να εκδηλωθεί σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Ένα ποσοστό 10% εμφανίζεται κάτω από τα 18 έτη ενώ έχουν αναφερθεί και ακραίες περιπτώσεις έναρξης ακόμη και σε ηλικία 1-2 ετών ή και κατά την 8<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Έχει υποστηριχθεί ότι μία εξήγηση που έχει προταθεί σχετικά με την επίδραση του γεωγραφικού πλάτους είναι η προστατευτική δράση της έκθεσης στον ήλιο αφού η υπεριώδης ακτινοβολία του ήλιου αποτελεί την πιο σημαντική πηγή της βιταμίνης D στα περισσότερα άτομα (Hauser & Josephson, 2013). Από την άλλη, η ΣΚΠ είναι περισσότερο συχνή σε περιοχές με εύκρατο παρά τροπικό κλίμα γεγονός που μπορεί να σημαίνει έναν ρόλο για τους περιβαλλοντικούς παράγοντες πχ. τους ιούς. Επιπλέον, υπάρχουν αποδείξεις ότι ένα άτομο που γεννιέται σε περιοχή με αυξημένο κίνδυνο για ΣΚΠ μεταφέρει αυτόν τον κίνδυνο αν μεταναστεύσει σε μία περιοχή χαμηλότερου κινδύνου και το αντίθετο και μόνο εάν η μετανάστευση συμβεί στο μέσο της εφηβείας (Ginsberg,2003).



### 1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Ο πιο υψηλός επιπολασμός της ΣΚΠ που έχει καταγραφεί (250 ανά 100.000) εμφανίζεται στα νησιά Orkney, που βρίσκονται στα βόρεια της Σκωτίας. Η νόσος είναι πιο συχνή στη βόρεια Ευρώπη, στις βόρειες περιοχές των Η.Π.Α. και στον Καναδά. Ακόμα, είναι ιδιαίτερος σπάνια στην Ιαπωνία (2 ανά 100.000), σε άλλες περιοχές της Ασίας, στις περιοχές της Αφρικής γύρω από τον Ισημερινό και στη Μέση Ανατολή. Ο κίνδυνος για εμφάνιση της νόσου σχετίζεται και με το υψηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο στοιχείο που ίσως αντανάκλα τη βελτιωμένη υγιεινή και την καθυστερημένη αρχική έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες (Hauser & Josephson, 2013). Ο επιπολασμός στην Τασμανία είναι έξι φορές μεγαλύτερος από ότι στο βόρειο Queensland (Malik et al., 2014). Παρακάτω παρουσιάζεται η Εικόνα 1.1 στην οποία εμφανίζεται η γεωγραφική κατανομή της νόσου όπου γίνεται εμφανής ότι το μεγαλύτερο επιπολασμό έχουν οι βόρειες χώρες.



Εικόνα 1.1: Η γεωγραφική κατανομή της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Τροποποιημένη από Malik et al., 2014)

## **1.4 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ**

Πρόσφατη απόδειξη ότι η ΣΚΠ κατέχει ένα γενετικό συστατικό προέρχεται από την παρατήρηση ότι η ασθένεια αναπτύσσεται μέσα στην οικογένεια και συγκεκριμένα οι συγγενείς πρώτου βαθμού που πάσχουν από ΣΚΠ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Sadovnick & Baird, 1988). Η προσαρμοσμένη ηλικία εμφάνισης των κινδύνων κατά της διάρκειας ζωής σε ασθενείς με ΣΚΠ συσχετίζεται θετικά με το βαθμό της κοινής γενετικής ταυτότητας που κυμαίνεται από 0,2% στο γενικό πληθυσμό, σε 2-4% σε αδέρφια και πάνω από το 30% των ασθενών σε μονοζυγωτικά δίδυμα που πάσχουν από τη νόσο (Willer et al., 2003).

Τα άτομα με ΣΚΠ στην οικογένεια είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν τη νόσο από ό, τι τα άτομα που στερούνται αυτό το οικογενειακό ιστορικό, καθώς η πιθανότητα αυξάνεται όσο πιο κοντά είναι η γενετική σχέση με τον πρόγονο. Ο Ebers (2008) αναφέρει ότι σ' ένα πληθυσμό στον οποίο ο επιπολασμός της ΣΚΠ είναι 1/1000, οι συγγενείς έχουν επιπολασμού ως εξής: θετά αδέρφια-1/1000, πρώτος ξάδελφος-7/1000, αδέρφια από τους ίδιους γονείς-35/1000 και μονοζυγωτικά αδέρφια -270/1000. Κανένα μεμονωμένο γονίδιο δε συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό που να δείχνει ότι η ασθένεια έχει πολυγενετική βάση. Η πλησιέστερη σύνδεση είναι αυτή με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC), ιδιαίτερα στην κατηγορία II MHC (Ramagopalan et al., 2009).

## **1.5 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται τα εξής:

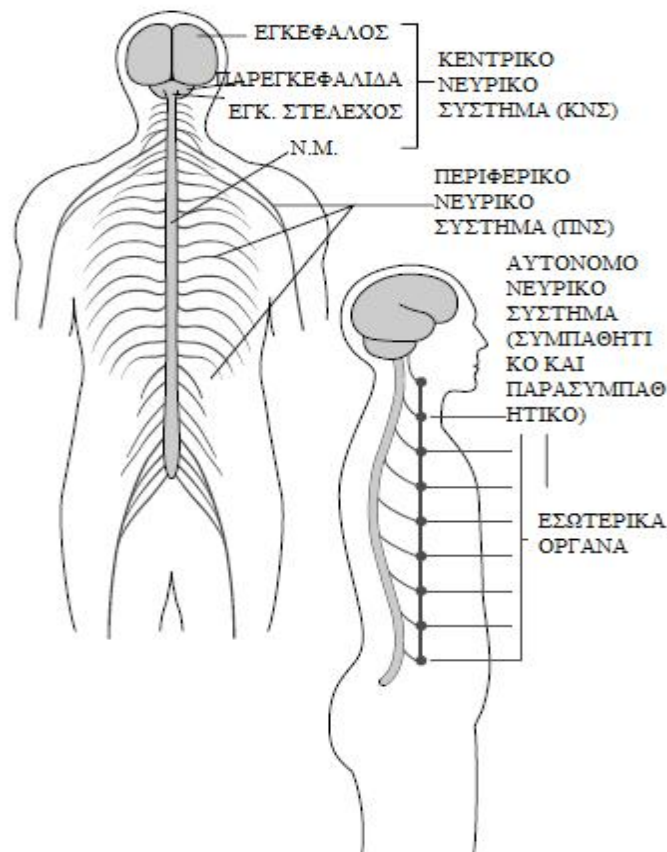
- η υπερϊώδης ακτινοβολία και η περίοδος της γέννησης
- τα διαιτητικά επίπεδα της βιταμίνης D
- ο ιός Epstein-Barr (EBV)
- το κάπνισμα
- η μετανάστευση (Malik et al., 2014)

## **1.6 ΑΝΑΤΟΜΙΑ**

Το ανθρώπινο νευρικό σύστημα αποτελείται από τρία μέρη: το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ), το οποίο συνδέει το ΚΝΣ με τους μύες και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το οποίο συνδέει το ΚΝΣ με τα εσωτερικά όργανα (Εικόνα 1.2). Το ΚΝΣ έχει δύο κύρια τμήματα, τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, τα οποία έχουν διάφορες υποδιαίρεσεις και αντιστοιχούν σε συγκεκριμένους ρόλους στη ρύθμιση των λειτουργιών του σώματος. Εύλογο είναι να αναφερθεί πως η παρεγκεφαλίδα είναι υπεύθυνη για την έναρξη κάθε σκέψης και κίνησης και βρίσκεται πίσω από τον εγκέφαλο, συντονίζοντας, ακόμα, την κίνηση και ομαλοποιεί την ποιότητα της κίνησης. Κάτω από τον

εγκέφαλο και την παρεγκεφαλίδα είναι το εγκεφαλικό στέλεχος όπου εδράζεται τα κέντρα της όρασης και των ζωτικών οργάνων που συμμετέχουν σε λειτουργίες όπως η αναπνοή και ο καρδιακός ρυθμός. Στη συνέχεια, ακολουθεί ο νωτιαίος μυελός που μεταφέρει μηνύματα μεταξύ των κέντρων του εγκεφάλου και των άλλων μερών του σώματος. Η μυελίνη του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού παράγεται από ένα συγκεκριμένο τύπο κυττάρων που ονομάζεται ολιγοδενδροκύτταρα. Τόσο τα ολιγοδενδροκύτταρα όσο και η μυελίνη παρουσιάζονται κατεστραμμένα στη ΣΚΠ και, έτσι, το νεύρο κάτω από τη μυελίνη πολλές φορές επηρεάζεται επίσης (αξονική βλάβη). Τα ολιγοδενδροκύτταρα εξαφανίζονται όσο καταστρέφεται η μυελίνη δημιουργώντας τη λεγόμενη πλάκα με αποτέλεσμα το «βραχυκύκλωμα» στην ηλεκτρική μετάδοση.

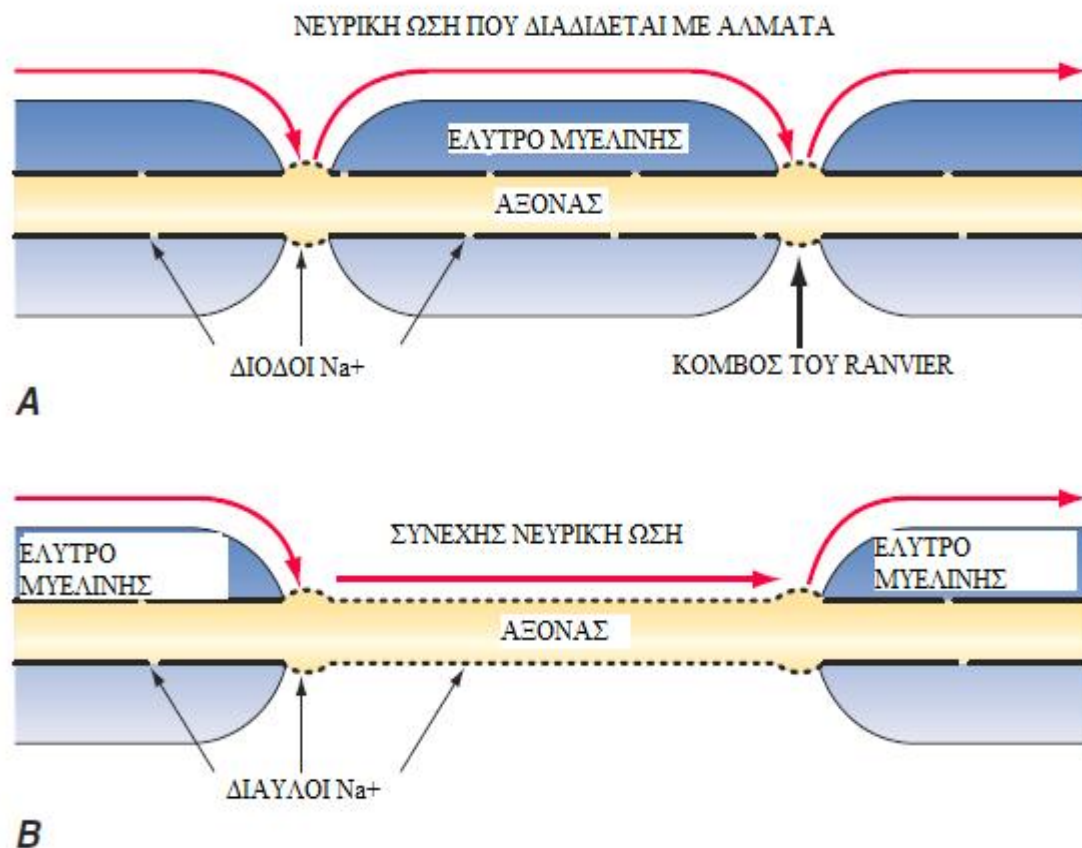
Το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) είναι υπεύθυνο για τη μετάδοση του ηλεκτρικού μηνύματος μεταξύ του νωτιαίου μυελού και των μυών, μέχρι τα άνω και κάτω άκρα. Περιέχει μυελίνη, με διαφορετικό τύπο κυττάρων από τα ολιγοδενδροκύτταρα που επηρεάζονται στη ΣΚΠ. Δεν είναι ασυνήθιστο να βρεθεί αδυναμία στα άκρα στη ΣΚΠ, γεγονός που οφείλεται σε πρόβλημα στο ΚΝΣ και όχι στο ΠΝΣ. Από την άλλη, το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) αποτελείται από δύο τμήματα, το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό που είναι υπεύθυνα για αυτόματες λειτουργίες όπως οι καρδιακοί παλμοί και η εφίδρωση. Περιέχει μυελίνη αλλά δεν επηρεάζεται από τη ΣΚΠ. Η ΣΚΠ αφορά το ανοσοποιητικό σύστημα, είναι η νόσος της μυελίνης, μια ασθένεια των νευραξόνων (Schariro, 2007).



Εικόνα 1.2: Το νευρικό σύστημα (Τροποποιημένη από Schariro, 2007)

## 1.7 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η μετάδοση του νευρικού μηνύματος στους εμύελους άξονες συμβαίνει κατά άλματα, με την νευρική ώση να «πηδά» από τον ένα κόμβο Ranvier στον επόμενο, χωρίς εκπόλωση της αξονικής μεμβράνης, που βρίσκεται κάτω από το περίβλημα της μυελίνης μεταξύ των κόμβων (Εικόνα 1.3). Έτσι, επιταχύνονται μεγαλύτερες ταχύτητες αγωγής (~70 m/s) σε σύγκριση με τις μικρότερες ταχύτητες (~1 m/s) των αμύελων ιών που υπάρχει συνεχή ροή. Το νευρικό ερέθισμα δεν μπορεί να διέλθει από το τμήμα που έχει υποστεί απομυελίνωση που μπορεί να συμβαίνει όταν η μεμβράνη του νευράξονα, σε κατάσταση ηρεμίας, υπερπολωθεί, λόγω των τασεοεξαρτώμενων διαύλων καλίου που σε φυσιολογική κατάσταση βρίσκονται κάτω από το έλυτρο της μυελίνης. Ενίοτε, η διακοπή της μετάδοσης είναι μη πλήρης επηρεάζοντας, έτσι, τα υψηλής συχνότητας ερεθίσματα και όχι τα χαμηλής. Ποικίλου βαθμού διακοπή της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί σε υψηλή θερμοκρασία του σώματος ή σε μεταβολικές διαταραχές γεγονός που πιθανώς εξηγεί τη διακύμανση της κλινικής πορείας (Hauser & Josephson, 2013).



Εικόνα 1.3: Η μετάδοση της νευρικής ώσης σε εμύελους και μη άξονες (Τροποποιημένη από Hauser & Josephson, 2011)

Σε κάθε νέα βλάβη της ΣΚΠ που εκδηλώνεται παρατηρείται αξονική βλάβη και η σωρευτική αξονική βλάβη θεωρείται βασικό αίτιο της προοδευτικής και μη αναστρέψιμης νευρολογικής αναπηρίας στη νόσο αυτή.

## **1.8 ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ**

Η παθολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι χαρακτηριστική και μοναδική. Η πιο προφανής παθολογία είναι οι σκληρυντικές πλάκες που αντιπροσωπεύουν σαφώς περιγεγραμμένη απώλεια της μυελίνης. Στα τέλη του 19ου αιώνα, οι νευρολόγοι και ειδικότερα οι Charcot et al. συμπεριέλαβαν την αυτοψία στο ρεπερτόριό τους για τη μάθηση του νευρικού συστήματος και σχολίασαν τις περιοχές στις οποίες χάθηκε η μυελίνη, τη σφριγηλότητα του ιστού σ' αντίθεση με το μαλακό ιστό που βρίσκεται κανονικά γύρω από τις εμύελες πλάκες. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αξονική βλάβη στη ΣΚΠ ουσιαστικά δεν έχουν διευκρινιστεί καλά (Teunissen et al., 2005). Οι απομυελωτικές πλάκες ποικίλουν σε μέγεθος από 1-2 mm έως αρκετά εκατοστά. Οι οξείες βλάβες χαρακτηρίζονται από περιφλεβικές διηθήσεις από φλεγμονώδη μονοπύρρηνα κύτταρα, με κυριαρχία των T-λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων, που εκτείνονται στην περιβάλλουσα λευκή ουσία. Στις περιοχές της φλεγμονής ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός διασπάται αλλά το τοίχωμα των αγγείων διατηρείται. Σε πολλές βλάβες υπάρχουν αυτοαντισώματα κατά της μυελίνης που πιστεύεται ότι προάγουν άμεσα την απομυελίνωση. Με την εξέλιξη των βλαβών εμφανίζεται έκδηλος πολλαπλασιασμός των αστροκυττάρων (γλοίωση) (Hauser & Josephson, 2013).

Σύμφωνα με τον Ginsberg (2003), σ' ένα πρώιμο στάδιο υπάρχει τοπική ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, μετά στοιχεία φλεγμονής με οίδημα, απώλεια της μυελίνης και τελικά το ανάλογο της ουλής των ιστών, η γλοίωση. Επιπρόσθετα, υποστηρίζεται ότι το κλινικό πρότυπο των υποτροπών της ΣΚΠ, με τα συμπτώματα να είναι παρόντα για ένα χρονικό διάστημα, μετά να εξαφανίζονται μερικά ή ολικά, οφείλεται στην επαναμυελίνωση για την οποία το ΚΝΣ έχει μερική δυνατότητα και σημαίνει την επαναφορά της λειτουργικότητας με τη λύση της φλεγμονής και του οιδήματος. Τα επιζώντα ολιγοδενδροκύτταρα και εκείνα που σχηματίζονται από τα πρόδρομα κύτταρα μπορεί να προκαλέσουν μερική απομυελίνωση των επιζώντων γυμνών αξόνων, δημιουργώντας τις λεγόμενες «σκιώδεις πλάκες». Η υπερμικροσκοπική εξέταση των βλαβών της ΣΚΠ υποδηλώνει ότι διαφορετικές παθολογοανατομικές εικόνες μπορεί να διαπιστωθούν σε διαφορετικούς ασθενείς. Αν και η σχετική έλλειψη προσβολής των αξόνων είναι χαρακτηριστική της νόσου, μερική ή ολική καταστροφή των αξόνων μπορεί να συμβεί ιδίως σε βλάβες με έντονη φλεγμονή. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η απώλεια αξόνων είναι η κύρια αιτία μη αναστρέψιμης νευρολογικής βλάβης στη ΣΚΠ. (Hauser & Josephson, 2013).

## **1.9 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

Το βασίλειο της διαχείρισης της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Multiple Sclerosis, MS) εστιάζει σε δύο οντότητες: την θεραπευτική τροποποίηση της νόσου (DMTS) και των θεραπευτικών

συμπτωμάτων. Ο στόχος στη ΣΚΠ είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου υποτροπής και της εξέλιξης της αναπηρίας. Ωστόσο, η διαχείριση των συμπτωμάτων είναι εξίσου σημαντικό. Η ανακούφιση και η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων βελτιώνει τη λειτουργία και την ποιότητα ζωής (QOL). Τα συμπτώματα μπορούν να χαρακτηριστούν ως πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια ή τριτοβάθμια συμπτώματα όπως φαίνονται στην Εικόνα 1.4. Τα πρωτοβάθμια συμπτώματα, όπως η αδυναμία, η απώλεια αισθήσεων και η απώλεια της όρασης συνδέονται άμεσα με την απομυελίνωση και τον εκφυλισμό των νευραξόνων. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να οδηγήσουν σε δευτερογενείς ή τριτογενή συμπτώματα. Εναλλακτικά, μερικά μπορούν να παρουσιαστούν ως κύρια ή / και δευτερεύοντα με βάση την πορεία της ασθένειας του κάθε ατόμου. Τα δευτεροβάθμια συμπτώματα, όπως οι λοιμώξεις του ουροποιητικού ως αποτέλεσμα της κατακράτησης ούρων αποτελούν επακόλουθο των πρωτογενών συμπτωμάτων. Τα τριτοβάθμια συμπτώματα, όπως η αντιδραστική κατάθλιψη και η κοινωνική απομόνωση, είναι ένα αποτέλεσμα των κοινωνικών και ψυχολογικών επιπτώσεων νόσου (Ben-Zacharia, 2011).

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	1ου ΒΑΘΜΟΥ	2ου ΒΑΘΜΟΥ	3ου ΒΑΘΜΟΥ
ΑΔΥΝΑΜΙΑ	X	X	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΙΣΘ/ΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	X		
ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΡΑΣΗΣ	X		
ΔΙΠΛΩΠΙΑ	X		
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ	X	X	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ	X		
ΣΤΡΕΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΑΡΓΙΑ	X	X	X
ΚΥΣΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	X	X	
ΘΕΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ	X	X	
ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	X	X	X
ΚΟΠΩΣΗ	X	X	X
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	X	X	X
ΑΓΧΟΣ	X	X	X
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ		X	X
ΙΝΟ/ΝΥΣΤΑΓΜΟΣ	X		
ΣΥΣΠΑΣΕΙΣ		X	
ΙΛΠΤΟΣ/ΖΑΛΗ	X		
ΘΕΜΑΤΑ ΟΜΙΛΙΑΣ	X		
ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ	X		
ΠΟΝΟΣ	X	X	X
ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	X	X	

Εικόνα 1.4: Πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια συμπτώματα της ΣΚΠ (Τροποποιημένη από Ben-Zacharia, 2011)

Επίσης, τα συμπτώματα μπορούν να χαρακτηριστούν ως οξεία, υποξεία ή χρόνια.

-Τα οξεία συμπτώματα περιλαμβάνουν μια αιφνίδια έναρξη ενός συμπτώματος, όπως οξεία απώλεια της όρασης ή παροξυσμική οξεία επίθεση της νευραλγίας τριδύμου.

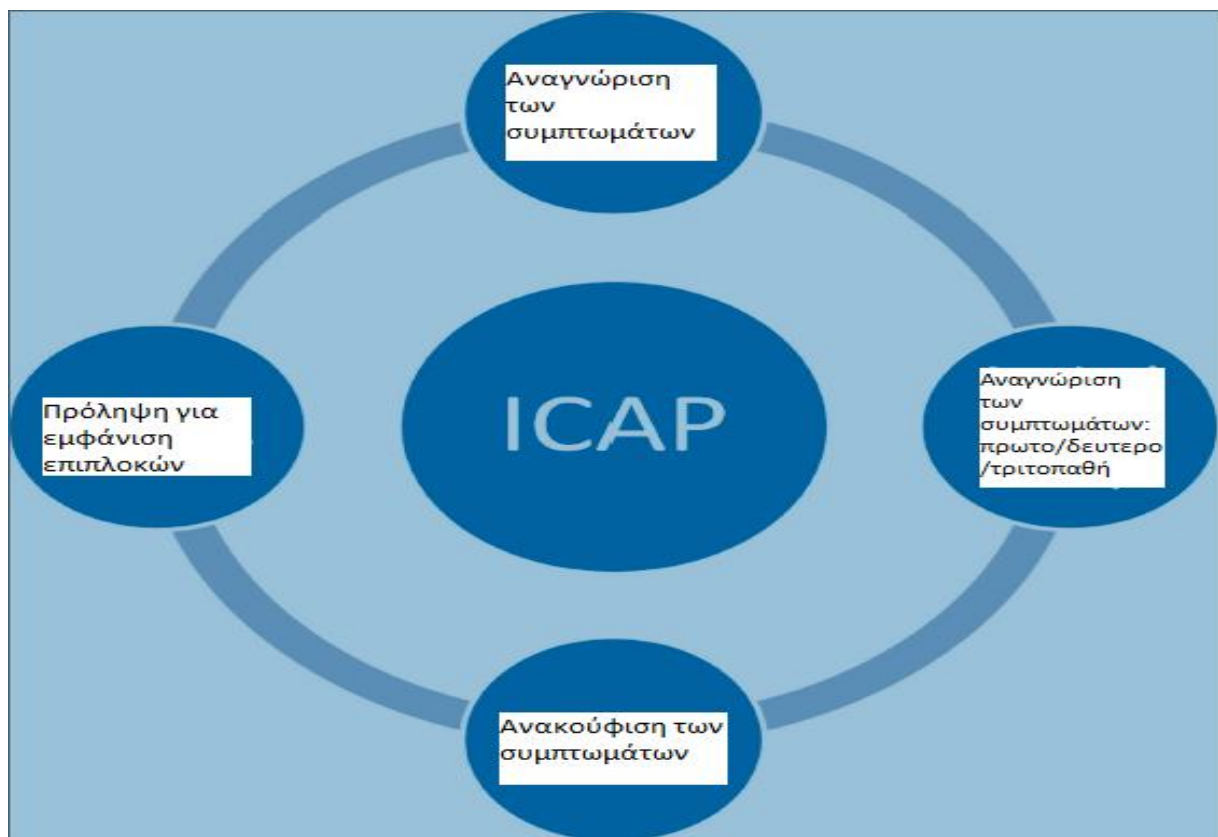
-Τα υποξεία, όπως ο υποξύς πόνος, είναι αυτά που διαρκούν λιγότερο από 6 μήνες.



-Τα χρόνια συμπτώματα, όπως ο νευροπαθητικός χρόνιος πόνος, είναι εκείνα που διαρκούν περισσότερο από 6 μήνες.

Τα συμπτώματα μπορεί να είναι επίμονα ή διαλείποντα και / ή μπορεί να είναι σύντομα ή παροξυσμικά επεισόδια. Τα συνήθη συμπτώματα της ΣΚΠ περιλαμβάνουν κόπωση και αδυναμία, μειωμένη ισορροπία, σπαστικότητα και προβλήματα στην βάδιση, κατάθλιψη και θέματα γνωστικά και ουροδόχου κύστης, του εντέρου και τα σεξουαλικά ελλείματα, απώλεια όρασης και αισθήσεων, καθώς και νευροπαθητικό πόνο. Λιγότερο κοινά είναι η δυσαρθρία και η δυσφαγία, ο ίλιγγος και οι τρεμάμενες κινήσεις. Σπάνια συμπτώματα συνιστούν οι επιληπτικές κρίσεις και η απώλεια και παράλυση της ακοής (Ben-Zacharia, 2011). Η δυσλειτουργία της κύστης συμβαίνει σε πάνω από το 90% των ασθενών και εμφανίζεται σε εβδομαδιαία ή συχνότερα επεισόδια στο 1/3 των ασθενών. Η κόπωση παρουσιάζεται στο 90% και είναι το πιο κοινό με την εργασιακή αναπηρία σχετιζόμενο με τη ΣΚΠ. (Hauser & Goodwin, 2008). Η αναγνώριση και η διαχείριση των συμπτωμάτων πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Η πρόκληση είναι ότι πολλά συμπτώματα είναι αόρατα, όπως ο πόνος, η κατάθλιψη, η κόπωση, και η γνωστική δυσλειτουργία. Μία από τις προσεγγίσεις είναι η ICAP μέθοδος 1 (Cohen, 2008).

Το ICAP είναι ένα αρκτικόλεξο με μία προσέγγιση 4 βημάτων: Προσδιορισμός των συμπτωμάτων, πρόκληση των συμπτωμάτων ως πρωταρχικό, δευτεροβάθμιο ή τριτοβάθμιο, ανακούφιση των συμπτωμάτων και πρόληψη της επιπλοκών (Εικόνα 1.5).



Εικόνα 1.5: Η προσέγγιση της ICAP στη σκλήρυνση κατά πλάκας (Τροποποιημένη από Ben-Zacharia, 2011)

## **1.10 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

### **ΚΟΠΩΣΗ (FATIGUE)**

Η κόπωση είναι το πιο κοινό σύμπτωμα της σκλήρυνσης κατά πλάκας που επηρεάζει τουλάχιστον τα δύο τρίτα των ασθενών. Επιπλέον, σχεδόν το ήμισυ των ασθενών με ΣΚΠ περιγράφουν κόπωση ως το χαρακτηριστικό απενεργοποίησης της ασθένειάς τους. Τουλάχιστον το 65% των ασθενών την βιώνουν σε καθημερινή βάση, συνήθως τις μεσημεριανές ώρες. Η κόπωση βλάπτει σαφώς την ποιότητα ζωής των ασθενών (Bergamaschi et al., 1997). Σύμφωνα με τους Hauser & Josephson (2013), τα συμπτώματα περιλαμβάνουν γενικευμένη αδυναμία, ελαττωμένη ικανότητα συγκέντρωσης, έντονη κόπωση, απώλεια ενεργητικότητας, μειωμένη αντοχή και ένα συνολικό αίσθημα εξάντλησης που ωθεί τον ασθενή να ξεκουράζεται ή να κοιμάται. Επιπρόσθετα, είναι η πιο κοινή αιτία ανικανότητας για εργασία στη ΣΚΠ. Παράλληλα, επιδεινώνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας, την κατάθλιψη, τις καθημερινές δραστηριότητες ή τις διαταραχές του ύπνου.

### **ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΤΗ ΒΑΔΙΣΗ (GAIT DISORDERS)**

Η βάδιση με δυσκολία μπορεί να είναι μια σταδιακή αλλαγή που εμφανίζεται με τον καιρό ή έχει ξαφνική εμφάνιση, επηρεάζοντας την ισορροπία και το βάδισμα του ατόμου. Περίπου το 80% των ασθενών με ΣΚΠ έχουν κινητικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της ασθένειάς τους. Υπάρχει ποικιλία νευρολογικών εκδηλώσεων όπως σπαστικότητα, αδυναμία, κόπωση, απώλεια αισθήσεων, απώλεια όρασης, συμπτώματα από το αιθουσαίο σύστημα, αταξία και έλλειψη συντονισμού. Η σπαστικότητα είναι πολύ κοινή στη ΣΚΠ, ειδικά στα κάτω άκρα, γεγονός που συμβάλλει στη δυσλειτουργική βάδιση. Η σπαστικότητα ή δυσκαμψία αυξάνουν την προσπάθεια που απαιτείται για περπάτημα, επηρεάζοντας την ικανότητα πραγματοποίησης ενός βαδίσματος με απόσταση και ποιότητα με αποτέλεσμα την αύξηση της κούρασης (Ben-Zacharia, 2011).

### **ΑΤΑΞΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΜΟΣ (ATAXIA AND TROMOR)**

Η αταξία και ο τρόμος συνιστούν συμπτώματα με ιδιαίτερη πρόκληση στη θεραπεία τους. Η αταξία χαρακτηρίζεται από μειωμένο συντονισμό ως αποτέλεσμα της παρεγκεφαλιδικής ή αισθητηριακής δυσλειτουργίας. Η διαχείριση της αταξίας περιλαμβάνει τεχνικές αποκατάστασης και ιατρική θεραπεία. Φάρμακα όπως η κλοναζεπάμη, λεβετιρασετάμη, την καρβαμαζεπίνη, προπρανολόλη και η τοπιραμάτη έχουν χρησιμοποιηθεί με μέτριο αποτέλεσμα. Χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η βαθιά διέγερση του εγκεφάλου μπορεί να είναι αποτελεσματική για μια επίλεκτη ομάδα ασθενών. Η ατομική αξιολόγηση της ομάδας είναι δικαιολογημένη πριν από την χειρουργικές επεμβάσεις (Thompson, 2010).



## **ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ (SPASTICITY)**

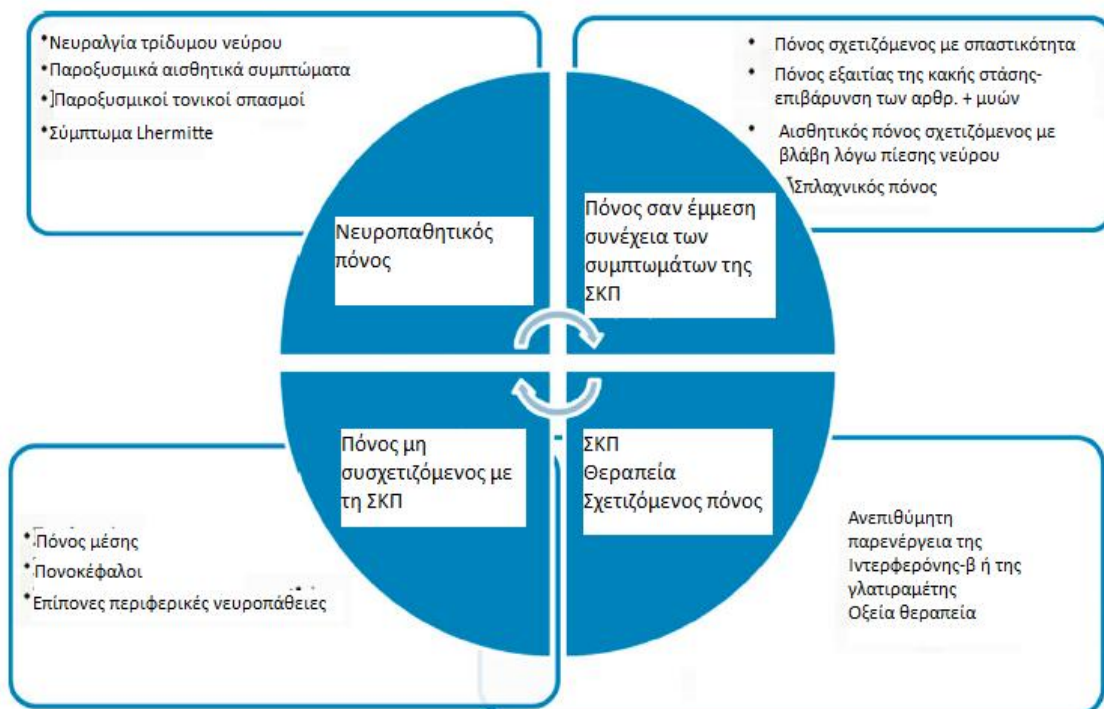
Η σπαστικότητα συχνά συνοδεύεται από αυτόματους μυϊκούς σπασμούς. Ποσοστό άνω του 30% των ασθενών με ΣΚΠ παρουσιάζει μετρίου ή σοβαρού βαθμού σπαστικότητα, ειδικά στα κάτω άκρα και, συχνά, συνοδεύεται από επώδυνους σπασμούς, επηρεάζοντας τη βάδιση, την εργασία ή την αυτοφροντίδα (Hauser & Josephson, 2013). Η σπαστικότητα εμφανίζεται σε περίπου 75% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Παρουσιάζει ταχυτο-εξαρτόμενη αύξηση με τα μυϊκά αντανακλαστικά που προκύπτουν από βλάβη σε φθίνουσα μονοπάτια οδηγώντας σε αυξημένο τόνο και δυσκαμψία (Boissy & Cohen, 2007). Συχνά οι ασθενείς έχουν αυξημένο τόνο στα κάτω άκρα τους που επηρεάζει το βάδισμα και μπορεί να προκαλέσει κόπωση και πόνο.

## **ΑΔΥΝΑΜΙΑ (WEAKNESS)**

Η αδυναμία των άκρων εκδηλώνεται ως απώλεια μυϊκής ισχύος, κόπωσης, αστάθειας βάδισης ή απώλεια της επιδεξιότητας. Πιο χαρακτηριστική είναι εκείνη που εμφανίζεται με την άσκηση. Η αδυναμία είναι του τύπου του κεντρικού κινητικού νευρώνα και συνοδεύεται από πυραμδικά σημεία, λόγου χάρη σπαστικότητα, αύξηση των αντανακλαστικών και σημείο Babinski (Hauser & Josephson, 2013).

## **ΠΟΝΟΣ (PAIN)**

Ο πόνος στη ΣΚΠ είναι ένα κοινό σύμπτωμα που συμβαίνει περίπου στο 65% των ασθενών. Ο πόνος είναι μια υποκειμενική αίσθηση δευτερεύουσα σε απώλεια των σπονδυλικών ανασταλτικών οδών. Στα πρωτοβάθμια σύνδρομα πόνου στη νόσο αυτή συμπεριλαμβάνονται ο νευροπαθητικός πόνος, τα παροξυσμικά αισθητικά ή κινητικά συμπτώματα και το οδυνηρό φαινόμενο σπαστικότητας. Στα δευτερεύοντα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται ο πόνος στην πλάτη, ο σπλαχνικός πόνος ή πόνος στις αρθρώσεις που σχετίζεται με τη στάση του σώματος ή αλλαγές στην κινητικότητα. Ο πόνος μπορεί επίσης να ταξινομηθεί σε οξύ, υποξύ ή χρόνιο (Ben-Zacharia & Lublin, 2001). Οι Pollman and Feneberg (2008) αναφέρουν στο άρθρο τους ότι ο οξύς πόνος εμφανίζεται ως άμεσο αποτέλεσμα της απομυελίνωσης ή της απώλειας νευραξόνων δηλαδή νευραλγία τριδύμου ή σύμπτωμα Lhermitte. Ο υποξύς πόνος περιλαμβάνει σπασμό της ουροδόχου κύστης, πόνο με σπονδυλική συμπίεση ή πόνο που σχετίζεται με κατακλίσεις. Ο χρόνιος πόνος είναι ένας μακράς διαρκείας πόνος όπως πόνος στην πλάτη ή επώδυνοι σπασμοί στο πόδι (Εικόνα 1.6).



Εικόνα 1.6: Τύποι πόνου στη σκλήρυνση κατά πλάκας (Τροποποιημένη από Pollman & Feneberg, 2008)

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΣΤΗΣ - ΝΕΥΡΟΓΕΝΗΣ ΚΥΣΤΗ (NEUROGENIC BLADDER)

Περίπου το 80% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας συναντάνε προβλήματα στο ουροποιητικό τους σύστημα κατά διαστήματα και το 96% που νοσούν για  $\geq 10$  ετών εμφανίζουν δυσλειτουργική κύστη (Foster, 2002). Το εύρος της δυσλειτουργίας της κύστης στη ΣΚΠ είναι από μέτρια έως σοβαρή. Τα είδη της νευρογενούς ουροδόχου κύστης είναι υπερ-αντανακλαστικά (σπαστική), υπό-αντανακλαστική (χαλαρή), δυσσυνέργεια του εξωστήρα-σφιγκτήρα (DSD), ή συνδυασμός των διαταραχών. Τα συνήθη συμπτώματα της υπερ-αντανακλαστικής αντίδρασης της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνουν τη συχνότητα και τον επείγοντα χαρακτήρα, ενώ της υπό-αντανακλαστικής και της DSD είναι που χαρακτηρίζεται από ατελή κένωση, διστακτικότητα και μπορεί να εμφανισθούν προβλήματα κατακράτησης (Foster, 2002). Προβλήματα μπορεί να προκύψουν με την ουροδόχου κύστη ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια μιας υποτροπής, ιδιαίτερα εάν στο άτομο είναι επηρεασμένη η κινητικότητα.

## ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ (CONSTIPATION)

Η γαστρεντερική δυσλειτουργία παρατηρείται στη ΣΚΠ όπως σε άλλες νευρολογικές ασθένειες (Pfeiffer, 2010). Τα συμπτώματα του εντέρου φέρεται να είναι κοινά στους ασθενείς με ΣΚΠ συμπεριλαμβανομένης της δυσκοιλιότητας (29% -43%), την ακράτεια κοπράνων (πάνω από 50%) και το 34% των ασθενών ξεοδεύουν περισσότερο από 30 λεπτά την ημέρα στη διαχείριση της κινητικότητας του εντέρου τους (Norton & Chelvanayagam, 2010). Η υπερδραστήρια κύστη αντιμετωπίστηκε με επιτυχία στο 51% των περιπτώσεων με αγωγή που περιελάμβανε αντιχολινεργικά φάρμακα (Mahajan et al., 2010).

## **ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ (NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS)**

Στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα περιλαμβάνονται οι ανωμαλίες στη γνωστική λειτουργία, τη διάθεση και τη συμπεριφορά (κυρίως κατάθλιψη, κόπωση, διπολική διαταραχή, ευφορία, παθολογικό γέλιο και κλάμα, άγχος, ψύχωση και αλλαγές στη προσωπικότητα. Κυρίως η κατάθλιψη είναι μία κοινή νευροψυχιατρική διαταραχή, με κατά προσέγγιση 50% ποσοστό επικράτησης της ζωής (Parrigopoulos et al., 2010).

## **ΣΞΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ (SEXUAL DYSFUCTION)**

Οι πιο συνηθισμένες επιπλοκές στη πρωτοπαθής SD σε άνδρες με σκλήρυνση κατά πλάκας είναι η στυτική δυσλειτουργία (50-75%), η δυσλειτουργία στην εκσπερμάτωση ή / και οργασμική δυσλειτουργία (50%), η μειωμένη λίμπιντο (39%) και η ανοργασμία (37%) (Zorzon et al, 1999). Στις γυναίκες παρατηρείται αισθητήρια δυσλειτουργία των γεννητικών οργάνων (61%), δυσκολία στην επίτευξη οργασμού (24-60%), μειωμένη κολπική λίπανση (36%) και μειωμένη λίμπιντο (40%) και είναι τα πιο συχνά (Zorzon et al., 1999). Στη μελέτη των Zinadinov et al. (2003), οι ασθενείς με τύπο υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ατροφίας του παρεγχύματος της γέφυρας με τη στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες και με τη κολπική λίπανση και / ή αλλαγές στην κολπική αίσθηση στις γυναίκες. Οι λίγες μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν ποικίλες μεθοδολογίες, προσπαθούν να οδηγήσουν σε ορισμένα συμπεράσματα σχετικά με τη αιτιολογία της SD σε ασθενείς με ΣΚΠ αδύνατη. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, αξιόπιστα στοιχεία δείχνουν ότι οι απομυελωτικές βλάβες στη γέφυρα φαίνεται να σχετίζεται με SD, ιδιαίτερα με τη οργασμική δυσλειτουργία (Fletcher et al., 2009). Κατά τη μελέτη των επιπτώσεων των παροξύνσεων της ΣΚΠ από τον McCabe (2004), διαπίστωσε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των παροξυσμών και της ικανοποίησης στη σχέση ή τη σεξουαλικότητα. Η δευτεροπαθής SD μπορεί να είναι συνέπεια από ποικίλα συμπτώματα της ΣΚΠ και περιλαμβάνει τη γνωστική δυσλειτουργία, την σπαστικότητα, τον τρόμο, την κούραση, τη δυσλειτουργία του εντέρου και της ουροδόχου κύστης καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς με ΣΚΠ (Fletcher et al., 2009). Η τριτοπαθής SD θεωρείται ότι προκαλείται από τη ψυχολογικές, συναισθηματικές, κοινωνικές και πολιτιστικές πτυχές της ύπαρξης μιας χρόνιας και απενεργοποιητικής διαταραχής όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στη SD πιστεύεται ότι περιλαμβάνει την αρνητική αυτοεικόνα, διάθεση απορρύθμισης, αλλαγές στην εικόνα του σώματος, ο φόβος της απόρριψης και οι δυσκολίες στην επικοινωνία (Rubin, 2005). Στην έρευνα των Demirkiran et al. (2006), τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν σεξουαλική δυσλειτουργία διαφέρουν από ασθενείς χωρίς αυτήν έχοντας αρκετές κλινικές μεταβλητές.

## **ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ (DEPRESSION)**

Μια ποικιλία μηχανισμών μπορεί να διέπουν την υψηλή επικράτηση της κατάθλιψη σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Πρώτον, ίσως αποτελεί αντιδραστικό άγχος και επακόλουθη κατάθλιψη μετά την διάγνωση και τις αβεβαιότητες σχετικά με την πρόγνωση

και το μέλλον γενικά. Σε περίπτωση απουσίας της κατάλληλης κοινωνικής στήριξης, και εάν υλοποιηθούν οι ακατάλληλες στρατηγικές αντιμετώπισης, τότε αυτό μπορεί να ενισχύσει και να διαιωνίσει την αγχωτική αντίδραση. Εάν ο ασθενής δεν διαθέτει τους αναγκαίους ψυχολογικούς πόρους να σπάσει αυτός ο φαύλος κύκλος, χρόνια κλινική κατάθλιψη μπορεί ν' αναπτυχθεί με την πάροδο του χρόνου (Ziemssen, 2009). Δεύτερον, η πρόοδος της ανάπτυξης των νευροφλεγμονώδων διαδικασιών στη ΣΚΠ μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη ή την επιδείνωση της κατάθλιψη. Η απελευθέρωση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ιντερφερόνης- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ή ιντερλευκίνη-6 μπορεί να παράγουν συμπτώματα που ενισχύουν μια υποκείμενη τάση για κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας της όρεξης, διαταραχές ύπνου, αδυναμία ή απώλεια βάρους. Επιπλέον, βιολογικών και ψυχολογικών παραγόντων μπορεί να αλληλοεπιδράσουν και να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της κατάθλιψη, όπως για παράδειγμα το στρες οδηγεί σε ενεργοποίηση του υποθαλάμου της υπόφυσης των επινεφριδίων και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που υπό ορισμένες συνθήκες, τονώνει το ανοσοποιητικό σύστημα να απελευθερώσει προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (Ziemssen et al., 2007; Kern et al., 2009). Ο κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψη στη διάρκεια ζωής των ασθενών με ΣΚΠ κυμαίνεται μεταξύ 40% με 60% και έχει αναφερθεί ένα ετήσιο ποσοστό επιπολασμού 20% (Wallin et al., 2006).

Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει αυξημένα ποσοστά αυτοκτονιών μεταξύ των ασθενών με ΣΚΠ σε σύγκριση με άλλες χρόνιες προοδευτικές ασθένειες, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχει είναι μια συγκεκριμένη ευπάθεια για καταθλιπτικά συμπτώματα στη ΣΚΠ (Lester et al., 2007). Η κατάθλιψη στους ασθενείς με ΣΚΠ αυξάνει τον κίνδυνο αυτοκτονίας (Pompili et al. 2012), τις γνωστικές δυσλειτουργίες (Arnett, 2005) και τη τήρηση των οδηγιών της φαρμακευτικής αγωγής (Bruce et al., 2010). Στο δείγμα (N=64) των Nunnari et al. (2015) μόνο ένα άτομο έπαιρνε αντικαταθλιπτικά γεγονός που φανερώνει ότι η συναισθηματική κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς, μπορεί να μερικές φορές να αγνοηθεί. Επιπλέον, συνιστούν ότι έχει μεγάλη σημασία η πρόωρη παρέμβαση, φαρμακολογική και αποκατάσταση, για να καταφέρει ο ασθενής να διαχειριστεί τις γνωστικές αλλαγές. Πρόσφατα στοιχεία υπογραμμίζουν την αποτελεσματικότητα της γνωστικής συμπεριφορικής θεραπείας (cognitive behavioral therapy) ενάντια στη κατάθλιψη σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκα (Dennison & Moss-Morris, 2010).

## **ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΟΡΑΣΗΣ (VISION PROBLEMS)**

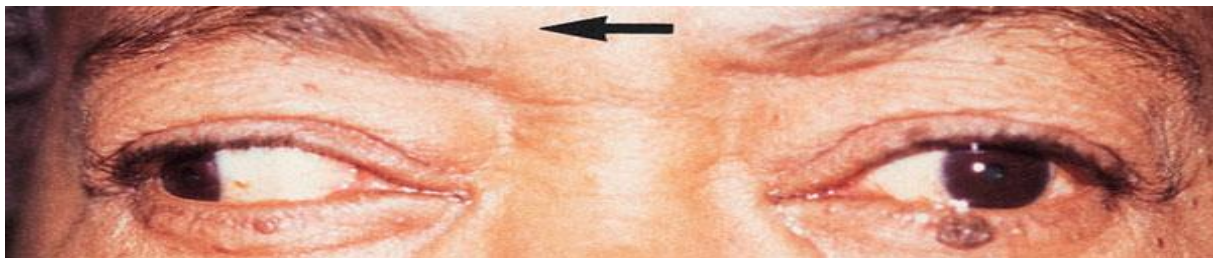
Οι δυσκολίες στην όραση επικεντρώνονται στην εμφάνιση θόλωσης, διπλωπίας και οπτικής νευρίτιδα. Η θόλωση της όρασης πιθανόν να οφείλεται στα δύο άλλα συμπτώματα και εάν βελτιώνεται με την κάλυψη του ενός οφθαλμού τότε αποδίδεται σε διπλωπία. Η διπλωπία μπορεί να οφείλεται, πρώτον σε διαπυρηνική οφθαλμοπληγία δηλαδή σε διαταραχή της προσαγωγής του ενός ματιού λόγω βλάβης της ομόπλευρης έσω επιμήκους δεσμίδας και δεύτερον, σε παράλυση του έκτου εγκεφαλικού νεύρου. Τέλος, η οπτική νευρίτιδα εκδηλώνεται συνήθως με μείωση της οπτικής οξύτητας, θόλωση όρασης ή ελαττωμένη αντίληψη των χρωμάτων στο κέντρο του οπτικού πεδίου. Τα συμπτώματα είναι ελαφρά ή εξελίσσονται έως σοβαρού βαθμού απώλεια όρασης. Πιο σπάνιες εκδηλώσεις συνιστούν οι νοητικές διαταραχές π.χ. μνήμης, προσοχής, δυσκολία στην επίλυση των προβλημάτων, η καθυστερημένη επεξεργασία των πληροφοριών. Ακόμα, φανερό είναι η αδυναμία του

προσώπου που προσομοιάζει με την πάρεση του Bell και οφείλεται σε βλάβη στην ενδοπαρεγχυματική οδό του 7<sup>ου</sup> εγκεφαλικού νεύρου, εμφάνιση ιλίγγου και ακόμα πιο σπάνια η εκδήλωση βαρηκοΐας (Hauser & Josephson, 2013).

### **1.11 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ**

Μερικά σύνδρομα είναι τόσο χαρακτηριστικά που όταν πρωτοεμφανίζονται σε ένα νεαρό ασθενή, οι νευρολόγοι εκφράζουν ιδιαίτερη ανησυχία σχετικά με τη πιθανότητα ύπαρξης ΣΚΠ. Ένα από αυτά είναι η εμπλοκή της μέσης επιμήκης δεσμίδας (medial longitudinal fasciculus, MLF), μία οδός της λευκής ουσίας στο μεσεγκέφαλο που παρέχει την κατάλληλη επικοινωνία μεταξύ των πυρήνων ελέγχου των κινήσεων των ματιών έτσι ώστε να πραγματοποιείται ομοιόμορφη κίνηση των ματιών. Οι βλάβες στη MLF προκαλεί μία συγκεκριμένη μορφή «αδυναμίας» του ματιού (οφθαλμοπληγία), που ονομάζεται «διαπυρηνική». Η διαπυρηνική οφθαλμοπληγία (internuclear ophthalmoplegia, INO) έχει ως αποτελέσματα το σύμπτωμα της διπλής όρασης, ειδικά όταν κοιτάζει το άτομο προς την μία πλευρά (Εικόνα 1.7).

Άλλη μία κοινή αρχική εκδήλωση είναι η οξεία φλεγμονή του οπτικού νεύρου και ονομάζεται οπτική νευρίτιδα (optic neuritis), δημιουργώντας πόνο στο μάτι και η απώλεια της οπτικής οξύτητας, μερικές φορές τόσο σοβαρή ώστε να προκαλέσει πλήρη τύφλωση σε αυτό το μάτι.



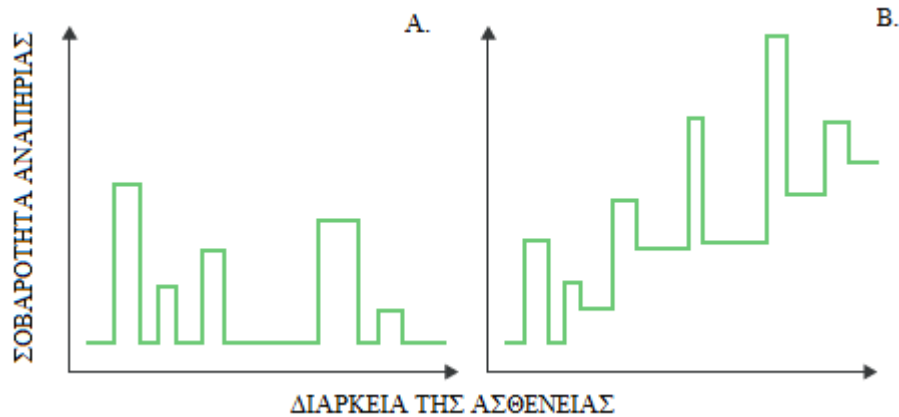
Εικόνα 1.7: Αυτός ο ασθενής καλείται να κοιτάξει προς τα δεξιά. Το δεξί του μάτι είναι σε θέση να εκτελέσει την κίνηση, αλλά όχι και το αριστερό του. Ένα παρόμοιο πρόβλημα παρουσιάζεται όταν του ζητήθηκε να κοιτάξει προς τα αριστερά του (Pachner, 2012)

### **1.12 ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Οι διάφορες κλινικές πορείες της ΣΚΠ μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις γενικές κατηγορίες:

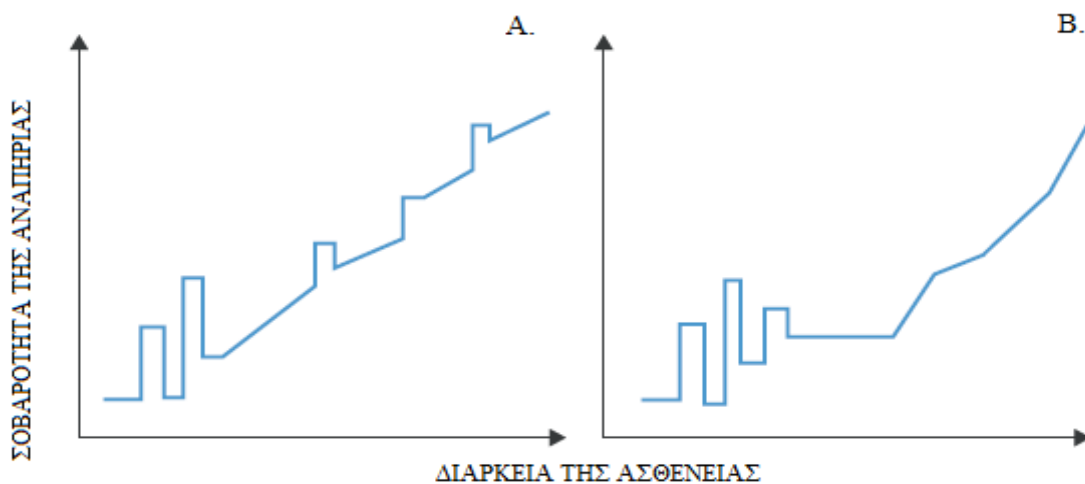
A. Η υποτροπιάζουσα ΣΚΠ εμφανίζεται στο 85% των περιστατικών και χαρακτηρίζεται από διακριτά επεισόδια νευρολογικών διαταραχών που συχνά εξελίσσονται μέσα σε ημέρες ή εβδομάδες (σπάνια εντός ωρών) και πιθανόν να έπεται πλήρη ανάνηψη η οποία σ' ένα επεισόδιο φανερώνεται μέσα σε εβδομάδες έως αρκετούς μήνες μετά την κορύφωση των συμπτωμάτων. Σε περίπτωση που η βλάβη επηρεαστεί σε μεγάλο βαθμό κατά την διάρκεια του επεισοδίου, περίπου το ήμισυ των ασθενών δεν θα παρουσιάσει βελτίωση (Εικόνα 1.8).

Σημαντικό είναι πως τα άτομα αυτής της κατηγορίας δεν παρουσιάζουν επιδείνωση των νευρολογικών διαταραχών με το τέλος των επεισοδίων.



Εικόνα 1.8: Οι δύο μορφές της υποτροπιάζουσας ΣΚΠ όπου Α. υποτροπή με φυσιολογική επιστροφή και Β. υποτροπή με προοδευτική αναπηρία (Τροποποιημένη από Malik et al., 2014)

Β. Η δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ, αρχικά, εκδηλώνεται με υποτροπές και υφέσεις αλλά στη συνέχεια οδηγείται σε μία εξελισσόμενη πορεία. Η προοδευτική φάση μπορεί ν' αρχίσει αμέσως μετά την έναρξη της νόσου ή όψιμως μετά από αρκετά χρόνια ή δεκαετίες. Διακρίνεται από τη φάση με υποτροπές και υφέσεις λόγω της βαθμιαίας επιδείνωσης της ανικανότητας μεταξύ των κρίσεων. Στη μορφή αυτή υπάρχει σοβαρός βαθμός νευρολογικού ελλείματος σε σύγκριση με την πρώτη μορφή της ΣΚΠ και μάλιστα της μεγάλος αριθμός ασθενών με υποτροπιάζουσα οδηγούνται σε δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ και επομένως συνιστά ένα όψιμο στάδιο της νόσου με υποτροπές και υφέσεις (Εικόνα 1.9).



Εικόνα 1.9: Στη δευτεροπαθή προϊούσα ΣΚΠ, οι ασθενείς Α. έχουν ή Β. δεν έχουν υποτροπές (Τροποποιημένη από Malik et al., 2014)

Γ. Η πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ ευθύνεται για το ~ 15% των περιπτώσεων. Οι ασθενείς, σ' αυτή την κατηγορία δεν παρουσιάζουν επεισοδιακές προσβολές, αλλά μια σταθερή λειτουργική επιδείνωση από την έναρξη της νόσου. Συγκριτικά με την πρώτη μορφή, η κατανομή των φύλων είναι ίση, η νόσος αρχίζει αργότερα (~ 40 έτη) και η ανικανότητα αναπτύσσεται ταχύτερα (Εικόνα 1.10).



Εικόνα 1.10: Το πρότυπο στη πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ (Τροποποιημένη από Malik et al., 2014)

Δ. Η προϊούσα/υποτροπιάζουσα ΣΚΠ έχει κοινά χαρακτηριστικά με την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, δηλαδή εμφανίζει σταθερή επιδείνωση από την έναρξη της νόσου, και με τη δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή της ΣΚΠ όπου εκδηλώνουν επεισόδια που προστίθενται στην προϊούσα πορεία της (Εικόνα 1.11). Τα πρώιμα στάδια αυτής της μορφή δεν μπορούν να διακριθούν από την πρωτοπαθώς προϊούσα της νόσου (δηλαδή μέχρις ότου εκδηλωθεί το πρώτο κλινικό επεισόδιο) (Hauser & Josephson, 2013).



Εικόνα 1.11: Η προϊούσα/υποτροπιάζουσα ΣΚΠ (Τροποποιημένη από Malik et al., 2014)

### **1.13 ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η διάγνωση της ΣΚΠ είναι κλινική και βασίζεται στην ύπαρξη δύο τουλάχιστον βλαβών στο ΚΝΣ με ανάλογα κλινικά χαρακτηριστικά που διακρίνονται μεταξύ τους στο χρόνο και στο τόπο.

Τα μέσα για τη διερεύνηση ενός ασθενούς με πιθανή ΣΚΠ έχουν στόχο:

- να παράσχουν ανατομική απόδειξη των διακριτών βλαβών στο ΚΝΣ,
- να εξασφαλίσουν αποδείξεις για τη διαταραγμένη ανοσολογία του ΚΝΣ και
- ν' αποκλείσουν άλλες διαγνώσεις (Ginsberg, 2003)

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη διαγνωστική εξέταση εκλογής για τη νόσο. Τα διαγνωστικά κριτήρια για την κλινική διάγνωση απαιτούν την ύπαρξη τουλάχιστον δύο επεισοδίων καθώς και τουλάχιστον δύο ή σημείων που υποδηλώνουν βλάβη σε ανατομικά απομακρυσμένες οδούς της λευκής ουσίας στο ΚΝΣ. Η διάρκεια των συμπτωμάτων πρέπει να είναι μεγαλύτερη των 24 ωρών και να εμφανιστούν ως διακριτά επεισόδια, που διαχωρίζονται από ένα μήνα τουλάχιστον. Είναι απαραίτητο το ένα από τα δύο σημεία να διαπιστώνεται κατά τη νευρολογική εξέταση. Το άλλο σημείο πρέπει να επιβεβαιώνεται από μαγνητική τομογραφία (MRI) ή προκλητά δυναμικά. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς που παρουσιάζουν σταδιακή επιδείνωση της ανικανότητας για  $\geq 6$  μήνες χωρίς υποτροπές ο προσδιορισμός της ενδοθηκικής IgG μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση της διάγνωσης (Hauser & Josephson, 2013).

### **1.14 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Προκειμένου να βελτιωθεί η εξειδίκευση και να μειωθεί ο αριθμός των λαθεμένων θετικών διαγνώσεων, ένα νέο σύνολο κλινικών και παρακλινικών κριτηρίων δημιουργήθηκαν για τη διάγνωση της ΣΚΠ. Αυτά περιλαμβάνουν τη μαγνητική τομογραφία (MRI), τα προκλητά δυναμικά και την ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.12. Το τελευταίο, μάλιστα, αναφέρεται στην εμφάνιση ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY ή ανύψωση του δείκτη IgG (McDonald et al., 2001).





Εικόνα 1.12: Τα test που επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της ΣΚΠ  
([medicinenet.com/multiple\\_sclerosis\\_pictures\\_slideshow/article](http://medicinenet.com/multiple_sclerosis_pictures_slideshow/article))

### **A. Μαγνητική Τομογραφία (ΜΤ)**

Η ΜΤ έχει προκαλέσει επανάσταση στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της ΣΚΠ. Χαρακτηριστικές ανωμαλίες διαπιστώνονται σε >95% των ασθενών. Υπάρχει αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, λόγω καταστροφής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, που ανιχνεύεται από τη διαφυγή του ενδοφλεβίως χορηγηθέντος γαδολινίου (ενδοφλέβιο παραμαγνητικό υλικό). Η πρόσληψη γαδολινίου παραμένει για περίπου ένα μήνα και η υπολειπόμενη πλάκα ΣΚΠ παραμένει ορατή ως εστιακή περιοχή υψηλού σήματος (βλάβη) στις εικόνες ηχούς με εφαρμογή παλμού επανεστίασης 180 μοίρες (T2) και στις εικόνες πυκνότητας πρωτονίων.

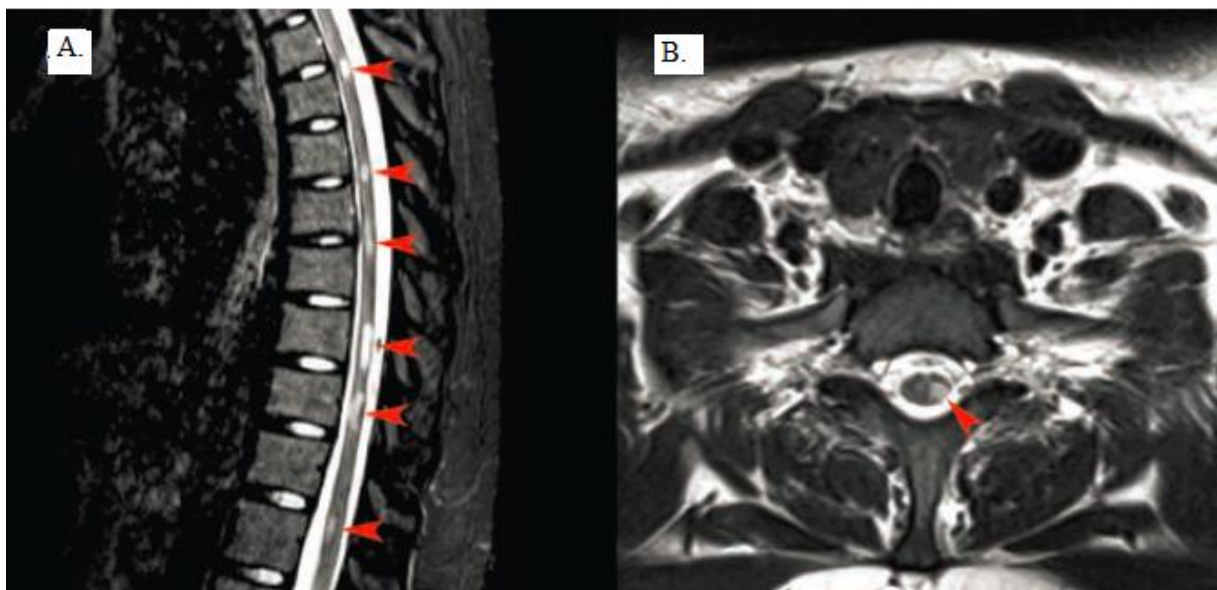
Ο συνολικός όγκος της ανωμαλίας του σήματος στις εικόνες T2 δηλαδή η «επιβάρυνση από τη νόσο» φανερώνει μία αξιοσημάντη σχέση με την κλινική ανικανότητα καθώς το 1/3 περίπου των βλαβών στις T2 ακολουθίες φανερώνονται ως βλάβες με χαμηλό σήμα (μαύρες τρύπες) στις εικόνες T1. Οι μαύρες τρύπες συνιστούν καλύτερο δείκτη μη αναστρέψιμης απομυελίνωσης και απώλειας αξόνων, αν και εξαρτάται από το χρονικό διάστημα της λήψης των εικόνων (π.χ. οι περισσότερες οξείες βλάβες που προσλαμβάνουν στις εικόνες T2 είναι σκοτεινές στις εικόνες T1) (Hauser & Josephson, 2013).

Υπάρχουν ποικίλες ακολουθίες που πρέπει να πάρουμε ώστε ν' απεικονίζονται ορθά οι απομυελωτικές πλάκες και οι οποίες συμπεριλαμβάνονται στις τεχνικές της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας. Οι ακολουθίες με T2 προσανατολισμό παρουσιάζουν τις βλάβες σαν εστίες υψηλού σήματος είτε λόγω της διάσπασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και της εισροής κυτταροκινών και άλλων ουσιών, στην οξεία φάση της νόσου, είτε λόγω απώλειας μυελίνης και οιδήματος στη χρόνια φάση ή της γλοίωσης που υφίσταται στις πιο σοβαρές μορφές της νόσου. Οι ακολουθίες FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) είναι T2ακολουθίες πολύ ευαίσθητες για την απεικόνιση των απομυελωτικών εστιών, τις οποίες εμφανίζει με μαύρο χρώμα (Hashemi et al., 1995).

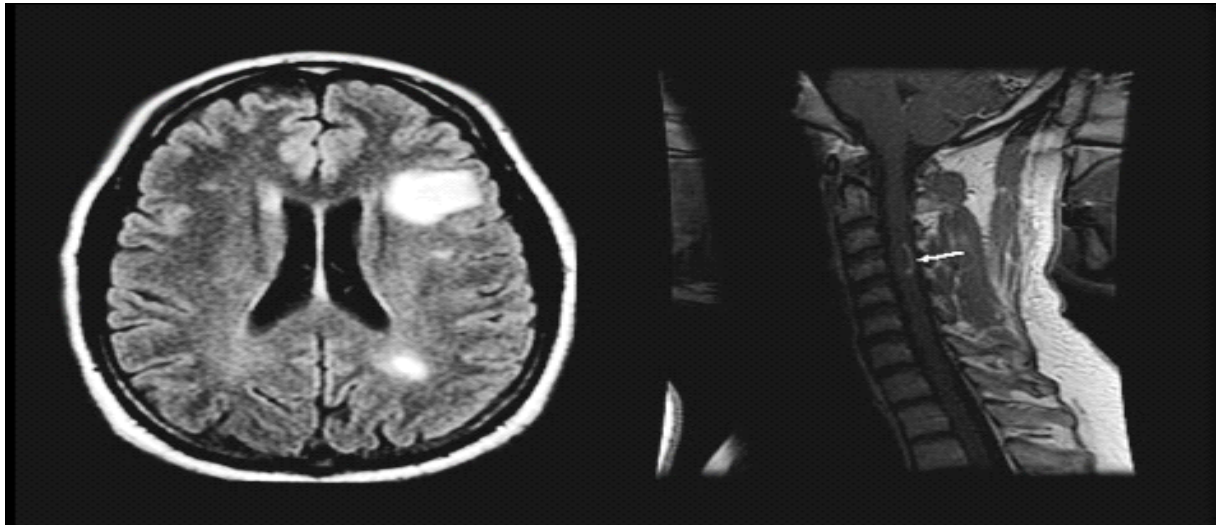
Συγκεντρωτικά:

Η ακολουθία T2 αναφέρεται σε βλάβες που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή, οίδημα, απομυελίνωση, απώλεια αξόνων ή γλοΐωση εμφανίζουν αυξημένη ένταση σήματος στην ακολουθία T2. Αυτό καθιστά την ακολουθία αυτή αφενός εξαιρετικά ευαίσθητη στην ανάδειξη εστιακών βλαβών στη ΣΚΠ και αφετέρου, κυρίως στην περίπτωση της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου, μη ειδική. Η ακολουθία FLAIR επιτυγχάνει, πέραν της καλύτερης ανάλυσης περικοιλιακών εστιών, αυξημένη αντίθεση στην απεικόνιση των βλαβών, ειδικά στις περιπτώσεις φλοιώδους ή υποφλοιώδους εντόπισης. Η ακολουθία T1 αναφέρεται σε οξείες φλεγμονώδεις βλάβες που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένο οίδημα ή χρόνιες βλάβες που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη απομυελίνωση, απώλεια αξόνων και καταστροφή παρεγχύματος εμφανίζουν μειωμένη ένταση σήματος στην T1 ακολουθία (Van Walderveen et al., 1998). Στη δεύτερη περίπτωση χρησιμοποιείται ο όρος "μαύρη τρύπα" στην περιγραφή των βλαβών αυτών. Μόνο 30% των νέων T2 βλαβών εξελίσσονται σε "μαύρες τρύπες" (Van Walderveen et al., 1999). Γενικά, η ακολουθία T1 είναι λιγότερο ευαίσθητη από την ακολουθία T2 στην ανάδειξη εστιακών βλαβών. Οι "μαύρες τρύπες" θεωρούνται όμως συγκριτικά πιο ειδικές.

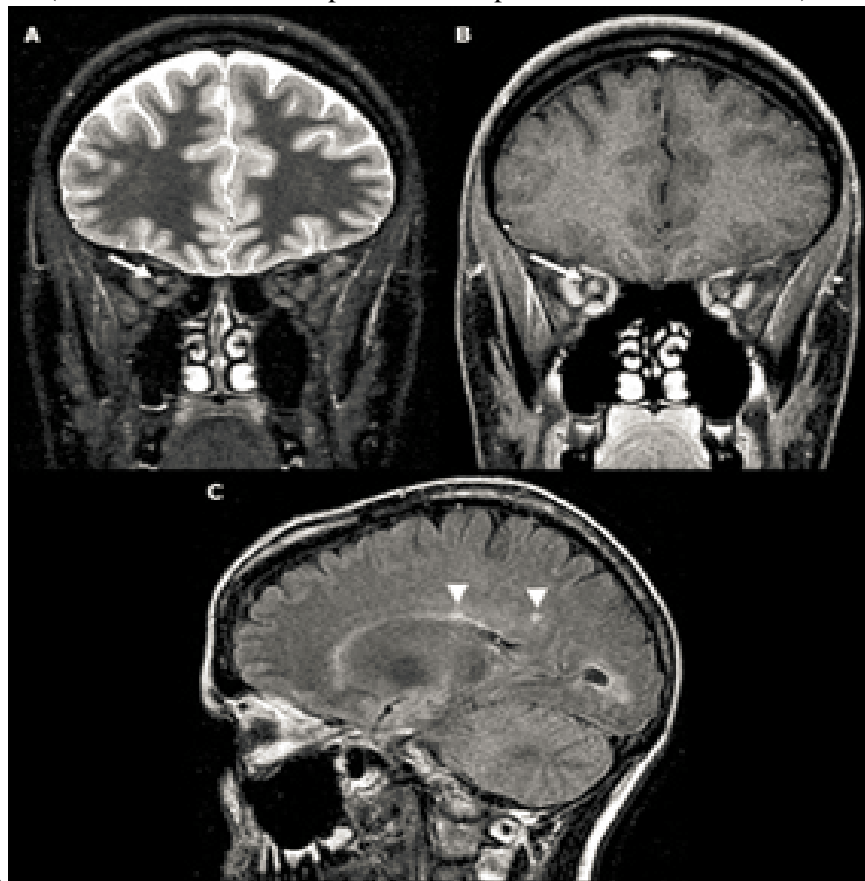
Ο νωτιαίος μυελός είναι επίσης μια κλινικά σημαντική περιοχή που επηρεάζεται από παθολογικές αλλαγές στους περισσότερους ασθενείς. Η MRI του νωτιαίου μυελού είναι μια προτεινόμενη και πολύτιμο κομμάτι των διαγνωστικών ερευνών σε ασθενείς με υποψία σκλήρυνση κατά πλάκας (Simon et al., 2006; Bot et al., 2009; Polman et al., 2010). Ωστόσο, η MRI του νωτιαίου μυελού είναι πιο δύσκολο από ό, τι του εγκεφάλου επειδή είναι πιο μακρύς και έχει πιο λεπτή δομή που έχει κάποια κινητικότητα και, επιπλέον, περιπλέκεται από αντικείμενα π.χ. την αναπνοή και τον χτύπο της καρδιάς (McGowan, 2000). Παρακάτω, στην Εικόνα 1.13, παρουσιάζεται μία απεικόνιση του νωτιαίου μυελού στη ΣΚΠ.



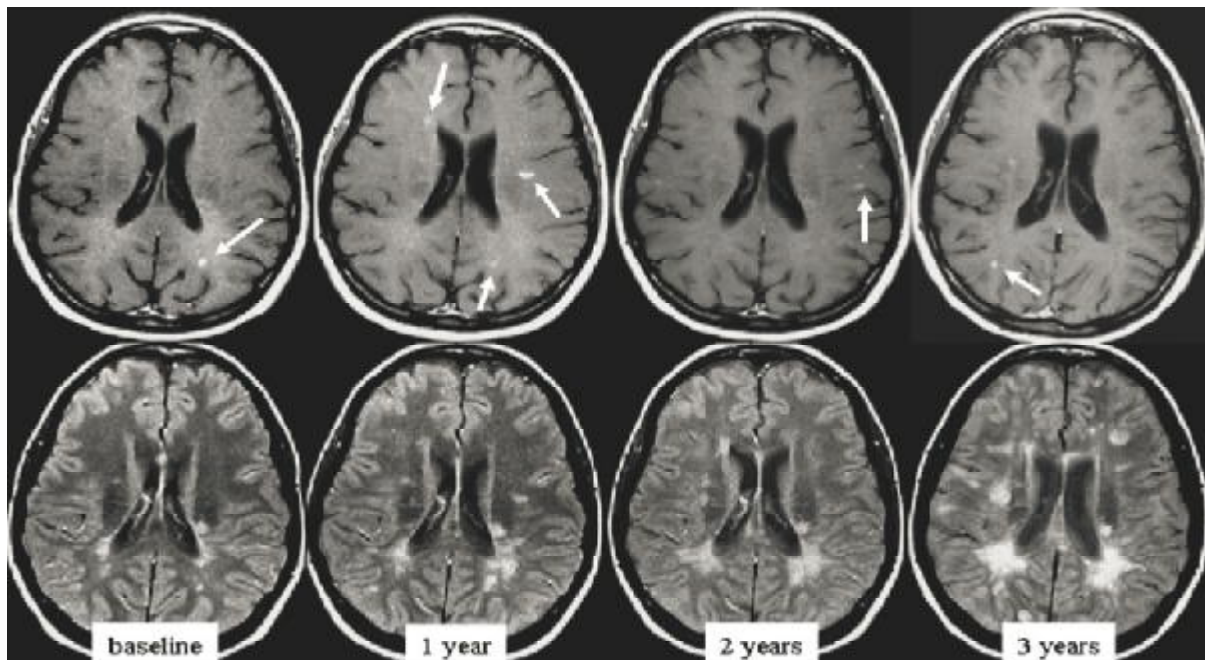
Εικόνα 1.13: Α. οβελιαία απεικόνιση της Θ.Μ.Σ.Σ με 6 τμήματα με βλάβη (βέλη) μίας 27χρονης με υποτροπιάζουσα μορφή, Β. αξονική τυπική έκκεντρη βλάβη στον Θ2 σπόνδυλο (κεφαλή βέλους) (Malik et al., 2014)



Εικόνα 1.14: ΑΡ: μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ενός 35χρονου άνδρα με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ που αποκαλύπτει πολλαπλές βλάβες με υψηλή ένταση σήματος T2 και μία μεγάλη βλάβη στη λευκή ουσία. ΔΕ: Α.Μ.Σ.Σ. μίας 27χρονης γυναίκας που αντιπροσωπεύει την απομυελίνωση της ΣΚΠ και την εστία.  
 (medicinenet.com/multiple\_sclerosis\_pictures\_slideshow/article)



Εικόνα 1.15: Η μαγνητική τομογραφία δείχνει πολλαπλές εστίες στη λευκή ουσία του εγκεφάλου  
 (attiko.eu/optiki\_nevritida)



Εικόνα 1.16: ΜΤ εγκεφάλου σε ασθενή με τυπική υποτροπιάζουσα μορφή ΣΚΠ και προοδευτική αναπηρία όπου εμφανίζονται σε χρονική σειρά (3 χρόνια) οι νέες βλάβες (βέλη) εξαφανίζονται. Συνεχής ενίσχυση με γαδολίνιο T1 (πάνω σειρά) και FLAIR (κάτω σειρά) (Pachner, 2012)

Οι φλεγμονώδεις απομυελίνωσεις και νευροεκφυλίσεις είναι παρόντες από τα πρώτα κιάλας στάδια της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η MRI εγκεφάλου βοήθησε σημαντικά να κατανοήσουμε τη συνεισφορά από αυτές τις διεργασίες την παθολογία της νόσου και ταυτόχρονα οι συμβατικές MRI και οι ποσοτικές προσεγγίσεις χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του νευροεκφυλισμού έχουν γίνει δεκτές για μετρήσεις σε κλινικές δοκιμές. Επιπλέον, στις τεχνικές συμβατικής MRI συμπεριλαμβάνονται οι εξής: η ακολουθία πυκνότητας πρωτονίων (PD). Η ακολουθία PD, απεικονίζοντας το εγκεφαλονωτιαίο υγρό με χαμηλή ένταση σήματος επιτρέπει καλύτερη ανάλυση των περικοιλιακών βλαβών (Caramanos et al. 2003). Η ακολουθία T1 μετά από έγχυση σκιαγραφικού. Οξείες βλάβες, που χαρακτηρίζονται από διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, εμφανίζουν αυξημένη ένταση σήματος στην T1 ακολουθία μετά από έγχυση σκιαγραφικού. Η πρόσληψη σκιαγραφικού αποτελεί προσωρινό φαινόμενο, παρατηρείται για διάστημα 2 με 6 εβδομάδων μετά την εμφάνιση της βλάβης στη συμβατική μαγνητική τομογραφία, και θεωρείται ένδειξη ενεργότητας της νόσου (Silver et al. 1997).

## **B. Οπτικά προκλητά δυναμικά (ΟΠΑ)**

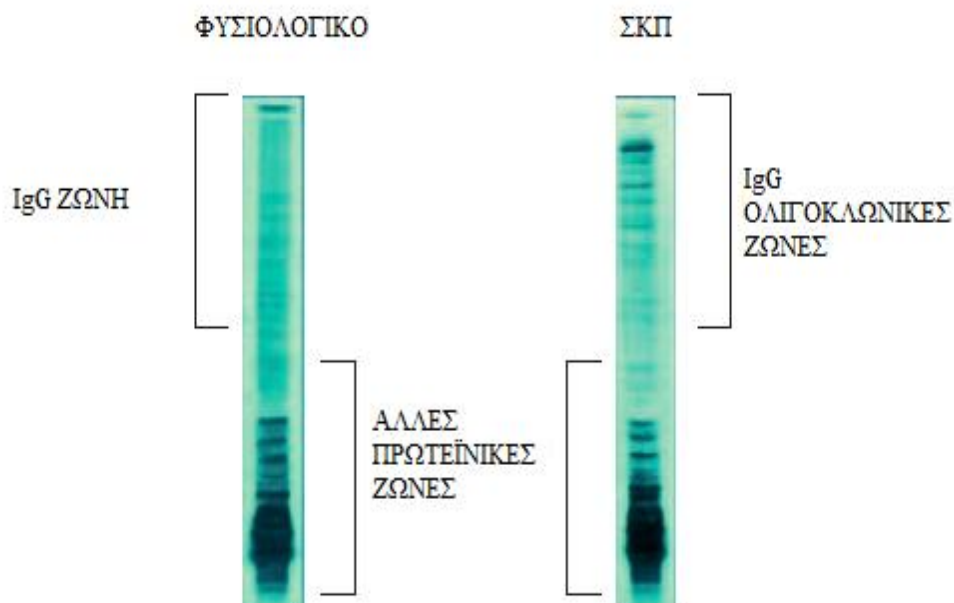
Τα προκλητά δυναμικά εκτιμούν τη λειτουργία των προσαγωγών (οπτικών, ακουστικών και σωματοαισθητικών) ή των απαγωγών (κινητικών) ερεθισμάτων του ΚΝΣ. Με τη χρήση υπολογιστή μετριοούνται τα ηλεκτρικά ενέργειες του ΚΝΣ, που προκαλούνται από επαναλαμβανόμενους ερεθισμούς περιφερικών ή εγκεφαλικών νευρών. Η εξέταση παρέχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το αν η υπό μελέτη οδός έχει προσβληθεί υποκλινικά στο ΣΚΠ. Αντιθέτως, τα παθολογικά οπτικά προκλητά δυναμικά στην περίπτωση αυτή θα μπορούσαν να θέσουν τη διάγνωση της κλινικά βεβαίας ΣΚΠ. Παθολογικά ευρήματα κατά



την εξέταση ενός ή περισσότερων τύπων προκλητών δυναμικών παρατηρούνται σε ποσοστό 80-90% των ασθενών. Οι διαταραχές των ΟΠΔ δεν είναι ειδικές για τη ΣΚΠ, αν και σημαντικού βαθμού καθυστέρηση στον λανθάνοντα χρόνο εμφάνισης ενός συγκεκριμένου προκλητού δυναμικού, σε αντίθεση με το μειωμένο ύψος του, υποδηλώνει απομυελίνωση (Hauser & Josephson, 2013).

### Γ. Εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY)

Οι «κολλοειδής χρυσές καμπύλες» χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας πριν από την έλευση των σύγχρονων τεχνικών πρωτεϊνικής διάσπασης και της αξιολόγησης. Η πιο συχνή ανωμαλία που εμφανίζεται στο ENY των ασθενών είναι η παρουσία των ολιγοκλωνικών ζωνών ανοσοσφαιρίνης (OCBs) που δεν παρουσιάζονται στον ορό. Αυτό το εύρημα εμφανίζεται σε περισσότερο από το 95% των περιπτώσεων όπου χρησιμοποιούνται οι καλύτερες μεθοδολογίες για χρήση των OCBs. Οι OCBs αποτελούνται από ανοσοσφαιρίνη G, παρόμοια σε μέγεθος και φορτίο, που μεταφέρεται μαζί στην ισοηλεκτρική εστιακή ηλεκτροφόρηση (Link & Huang, 2006). Χαρακτηριστικά αναφέρεται πως όταν το ENY ή ο ορός περνά κατά μήκος ενός ηλεκτρικού ρεύματος (ηλεκτροφόρηση), οι πρωτεΐνες διαχωρίζονται σύμφωνα με το βάρος και το φορτίο τους. Εάν υπάρχουν ανοσοσφαιρίνες (Ig) σε αυτό το υγρό, θα χωρίζονται σε ολιγοκλωνικές ζώνες που έχουν αναγνωρίσιμο μοτίβο. Η παρουσία του ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY αλλά όχι στον ορό, εμφανίζεται με την ενδορραχιαία σύνθεση IgG και φανερώνεται σε παραπάνω από το 95% των ασθενών με ΣΚΠ (Εικόνα 1.17). Οι ολιγοκλωνικές ζώνες εμφανίζονται και σε άλλες νευρολογικές παθήσεις όπως σε συγκεκριμένες μορφές εγκεφαλίτιδας και σε ορισμένες λοιμώξεις του ΚΝΣ.



Εικόνα 1.17: Η ηλεκτροφόρηση του ENY αποκαλύπτει τις διακριτικές ολιγοκλωνικές ζώνες ανοσοσφαιρίνης (Ig) G (Τροποποιημένη από Malik et al., 2014)

Η ανάλυση του ENY είναι πιο ειδική στην εξέταση της παθολογίας καθώς παρέχει πληροφορίες από τα υγρά του σώματος που είναι πιο στενά συνδεδεμένα με την εξέλιξη της νόσου (Spitzer et al., 2010) αλλά μερικές φορές οι μετρήσεις των ουσιών που προέρχονται από την οσφυϊκή μοίρα δεν εκπροσωπούν, απαραίτητα, πλήρως την παθολογία του εγκεφάλου (Giovannoni et al. 1998).

Συγκεντρωτικά, για να γίνει ένας διαγνωστικός έλεγχος για τη σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός πρέπει:

1. να βρει αποδείξεις βλάβης σε τουλάχιστον δύο ξεχωριστές περιοχές του ΚΝΣ, που περιλαμβάνει τον εγκέφαλο, το ωτιαίο μυελό και τα οπτικά νεύρα,
  2. να καθορίσει ότι οι κατεστραμμένες περιοχές αναπτύσσονται με κενό τουλάχιστον ενός μηνός,
  3. αποκλείσει όλες τις υπόλοιπες πιθανές διαγνώσεις,
  4. να παρατηρήσει ότι τα συμπτώματα διαρκούν περισσότερο από 24 ώρες και εμφανίζονται ως διακριτά επεισόδια που χωρίζονται από έναν μήνα ή περισσότερο,
  5. να εκτελέσει μια μαγνητική τομογραφία (το πιο ευαίσθητο τεστ απεικόνισης για MRI),
6. να εκτελέσει μια οσφυονωτιαία παρακέντηση και εξέταση για ολιγοκλωνικών ζωνών (Hauser & Goodwin, 2008).

### **1.15 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ**

Τα διαγνωστικά κριτήρια για την πολλαπλή σκλήρυνση (MS) περιλαμβάνουν κλινικές και παρακλινικές εργαστηριακές αξιολογήσεις, τονίζοντας την ανάγκη να επιδείξει τη διάδοση των αλλοιώσεων στο χώρο (DIS) και στο χρόνο (DIT) και να αποκλείσει άλλες εναλλακτικές διαγνώσεις. Αν και η διάγνωση μπορεί να γίνει μόνη της κλινικά, η μαγνητική τομογραφία (MRI) του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) μπορεί να υποστηρίξει, με επιπλέον χρέωση ή ακόμη και να αντικαταστήσει κάποια κλινικά κριτήρια (Polman et al., 2005) με πιο πρόσφατα τα λεγόμενα κριτήρια McDonald της Διεθνούς Επιτροπής (McDonald Criteria of the International Panel) για τη διάγνωση της ΣΚΠ (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2005). Τα διαγνωστικά κριτήρια (κριτήρια McDonald) της ΣΚΠ που θεσπίστηκαν το 2001 (McDonald et al., 2001) συμπεριέλαβαν απεικονιστικά κριτήρια από προηγούμενες μελέτες για την επιβεβαίωση της διασποράς της νόσου στο χώρο και το χρόνο (Barkhof et al., 1997; Tintore et al., 2000).

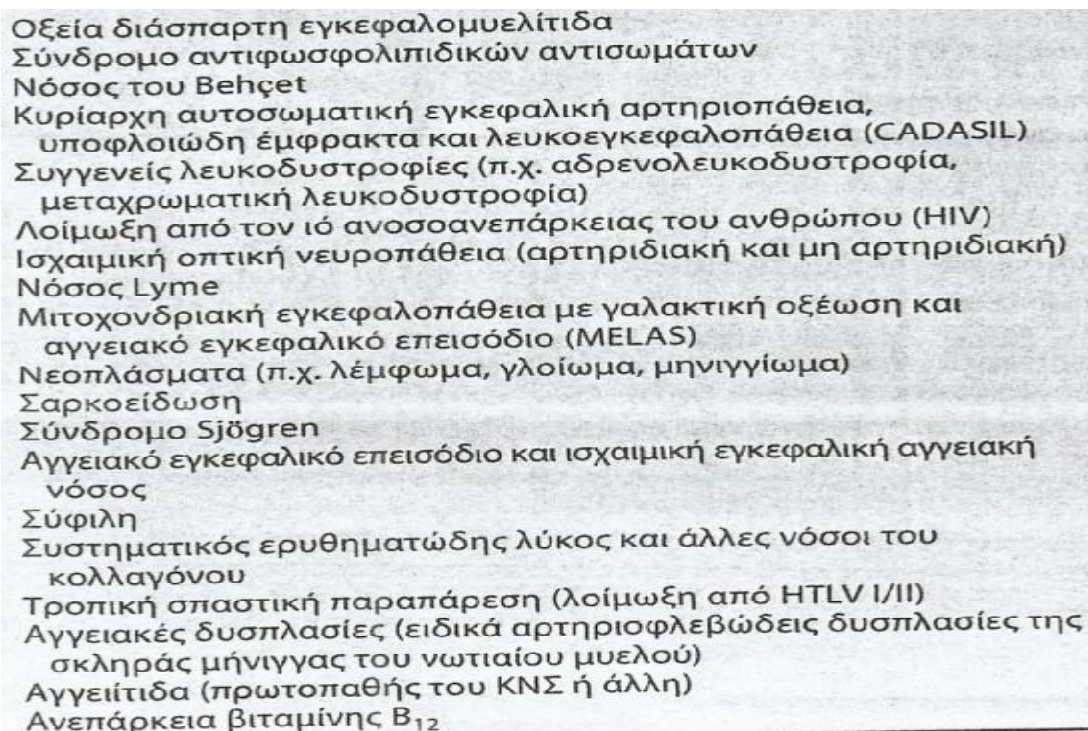
Αρχικά γίνεται αναφορά στα μαγνητικά απεικονιστικά κριτήρια για την ύπαρξη βλαβών στο χρόνο (DIT). Συγκεκριμένα, τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από την αρχική διάδοση των κριτηρίων McDonald το 2001 υποστηρίζουν το ρόλο των T2 βλαβών για τη διάδοση στο χρόνο μ' ένα λιγότερο περιοριστικό τρόπο από ό,τι επέτρεπαν τα αρχικά κριτήρια. Η ομάδα πίστευε ότι οι βλάβες T2 μπορεί να είναι χρήσιμες για την κατάδειξη των διαδόσεων στο χρόνο πιο γρήγορα από 3 μήνες που υποστήριζαν, στην αρχή, τα κριτήρια McDonald. Όμως, συμφώνησε ότι οι T2 βλάβες που συμβαίνουν κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη του πρώτου κλινικού επεισοδίου δεν θεωρείται νέο συμβάν. Έτσι, οποιαδήποτε νέα T2 βλάβη που εμφανίζονται σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά το λεγόμενο σάρωση αναφοράς

εκτελείται τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την έναρξη της αρχικής κλινικής εκδήλωσης. Από την άλλη, υπάρχουν και τα κριτήρια μαγνητικής απεικόνισης που αφορούν την δυσμορφία του εγκεφάλου και την επίδειξη διάδοσης στο χώρο (DIS). Συγκεκριμένα, τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν τρία αποδεικτικά στοιχεία από τις τέσσερις ακόλουθες δραστηριότητες: μία γαδολίνιο-αυξημένη βλάβη ή εννέα T2 βλάβες αν δεν υπάρχει ενίσχυση με γαδολίνιο, τουλάχιστον μία υποσκηνιδιακή αλλοίωση, μία τουλάχιστον παραμεμβρανική αλλοίωση του φλοιού, ή τουλάχιστον τρεις περικοιλιακές βλάβες (Polman et al., 2005).

### **1.16 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο κλινικό σημείο ή δοκιμασία που να είναι διαγνωστική ικανότητα για τη ΣΚΠ. Η πιθανότητα άλλης διάγνωσης θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν, αφού αρκετές παθήσεις μπορούν να την μιμηθούν (Εικόνα 1.18). Έτσι, πρέπει να δίνεται βάση όταν:

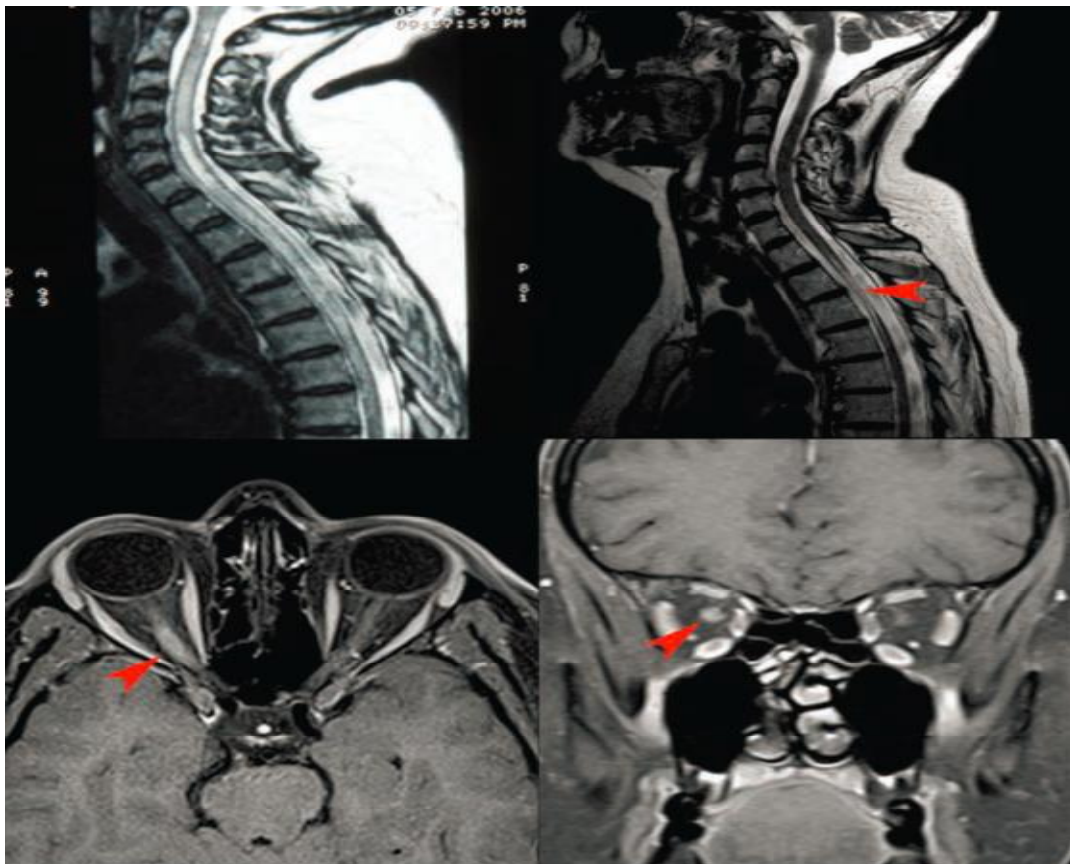
- τα συμπτώματα εντοπίζονται μόνο στον οπίσθιο βόθρο, στην ινιοαυχενική συμβολή ή στο ΝΜ,
- η ηλικία του ασθενή είναι <15 ή >60 ετών,
- έχει προϊούσα κλινική πορεία εξ αρχής,
- υπάρχουν πρωτοφανή οπτικά, αισθητικά ή κυστικά συμπτώματα ή τα εργαστηριακά ευρήματα (MRI κλπ.) είναι άτυπα.



Οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα  
Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων  
Νόσος του Behçet  
Κυρίαρχη αυτοσωματική εγκεφαλική αρτηριοπάθεια, υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (CADASIL)  
Συγγενείς λευκοδυστροφίες (π.χ. αδρενολευκοδυστροφία, μεταχρωματική λευκοδυστροφία)  
Λοίμωξη από τον ιό ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV)  
Ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (αρτηριδιακή και μη αρτηριδιακή)  
Νόσος Lyme  
Μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια με γαλακτική οξέωση και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (MELAS)  
Νεοπλάσματα (π.χ. λέμφωμα, γλοίωμα, μηνιγγίωμα)  
Σαρκοείδωση  
Σύνδρομο Sjögren  
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ισχαιμική εγκεφαλική αγγειακή νόσος  
Σύφιλη  
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και άλλες νόσοι του κολλαγόνου  
Τροπική σπαστική παραπάρεση (λοίμωξη από HTLV I/II)  
Αγγειακές δυσπλασίες (ειδικά αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες της σκληράς μήνιγγας του νωτιαίου μυελού)  
Αγγειίτιδα (πρωτοπαθής του ΚΝΣ ή άλλη)  
Ανεπάρκεια βιταμίνης B<sub>12</sub>

Εικόνα 1.18: Διαταραχές οι οποίες μπορεί να μιμηθεί τη ΣΚΠ (Hauser & Josephson, 2013)

Είναι πάρα πολύ σημαντικό, ο ασθενής να εξεταστεί για ν' αποκλειστεί η πολύ πιο σπάνιες εναλλακτικές αιτίες της φλεγμονώδους απομυελίνωσης εντός του ΚΝΣ όπως η οπτική νευρομυελίτιδα (NMO) και η οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM). Η οπτική νευρομυελίτιδα συνιστά μία υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης απομυελινωτική διαταραχή του ΚΝΣ που εκδηλώνεται με οπτική νευρίτιδα η οποία επεκτείνεται σε τρία ή περισσότερα σπονδυλικά επίπεδα, εγκάρσια μυελίτιδα (LETM). Μία ξεκάθαρη κλινική απεικόνιση (Εικόνα 1.19), καθώς και τα εργαστηριακά και παθολογικά χαρακτηριστικά βοηθούν στη διάκριση της NMO από τη ΣΚΠ. Καίρια ήταν η εύρεση αντισωμάτων στον ορό («NMO ανοσοσφαιρίνη G '») προς το κανάλι νερού ακουαπορίνη 4 (AQP-4) σε περισσότερο από το 70% των περιπτώσεων με NMO. Η AQP-4 φανερώνει πως η πρόοδος των αστροκυττάρων και τα πρόσφατα παθολογικά ευρήματα επιβεβαίωσαν ότι η εκτεταμένη καταστροφή των αστροκυττάρων προηγείται της φλεγμονώδους απομυελίνωσης στην NMO. Στην οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα είναι μία ασθένεια της παιδικής ηλικίας που παρουσιάζεται με εγκεφαλοπάθεια και είναι σπάνια στη ΣΚΠ. Ακόμα, θα πρέπει μέσα από τη λήψη ιστορικού, την εξέταση και τον κατάλληλο ορολογικό έλεγχο, να αποκλείονται η συστηματική αυτοανοσία, συμπεριλαμβανομένων του συστηματικού ερυθματώδη λύκο (SLE), του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου και της νόσου του Sjogren, και λιγότερο συχνά της οπτικής νευρίτιδας. Ο πονοκέφαλος, οι επιληπτικές κρίσεις και τα νευροψυχιατρικά φαινόμενα είναι άτυπα στη ΣΚΠ και είναι περισσότερο κοινά ως νευρολογικά χαρακτηριστικά της συστηματικής αυτοανοσίας (Malik et al., 2014).



Εικόνα 1.19: Απεικονίσεις από MRI που δείχνουν την σπονδυλική στήλη και περιοχές του οπτικού νεύρου με οπτική νευρομυελίτιδα (Malik et al., 2014)



Ομοίως, ασυνήθη ή σπάνια συμπτώματα στη ΣΚΠ λόγω χάρη η αφασία, ο παρκινσονισμός, η χορεία, η μεμονωμένη άνοια, η σοβαρή μυϊκή ατροφία, η περιφερική νευροπάθεια, ο πυρετός, οι κεφαλαλγίες, οι επιληπτικές κρίσεις ή το κώμα, προδιαθέτουν τους ειδικούς για την ύπαρξη άλλης διάγνωσης. Οι ειδικές εξετάσεις που απαιτούνται για να αποκλειστούν πιθανές άλλες διαγνώσεις ποικίλουν ανάλογα την κλινική κατάσταση (Hauser & Josephson, 2013).

### **1.17 ΠΡΟΓΝΩΣΗ**

Ένα μεγάλο μέρος των ασθενών με ΣΚΠ παρουσιάζουν προϊούσα νευρολογική ανικανότητα. Με τη συμπλήρωση 15 ετών από την έναρξη μόνο το 20% δεν εμφανίζει περιορισμό στη λειτουργικότητά του ενώ, μεταξύ του 1/3 και του μισού αριθμού των ασθενών θα έχουν εμφανίσει εξέλιξη σε δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ και θα χρειάζονται βοήθεια κατά τη βάδιση. Μετά τα 25 χρόνια από την έναρξη, ένα ποσοστό 80% των περιπτώσεων θα έχει διαταραχές της βάδισης.

Η πρόγνωση για κάθε ασθενή είναι δύσκολο να καθορισθεί. Σημαντικό είναι πως συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά όπως η οπτική νευρίτιδα ή τα αισθητικά συμπτώματα κατά την έναρξη, λιγότερο από 2 υποτροπές κατά το 1<sup>ο</sup> έτος της νόσου καθώς και η ύπαρξη ελάχιστου βαθμού ανικανότητας μετά από 5 έτη υποδηλώνουν μία πιο καλοήγη πορεία. Αντιθέτως, αυτοί που θα εμφανίσουν κορμική αταξία, τρόμο ενεργείας, πυραμιδικά συμπτώματα ή προϊούσα πορεία της νόσου είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση μεγαλύτερου βαθμού ανικανότητας.

Εύλογο είναι να υπογραμμιστεί πως μερικοί ασθενείς με ΣΚΠ εμφανίζουν μια καλοήγη μορφή ΣΚΠ και δεν αναπτύσσουν ποτέ νευρολογική ανικανότητα (η πιθανότητα είναι <20%) και αν συνεχίσουν να πάσχουν από αυτήν και μετά από τα 15 χρόνια έναρξης της τότε αυξάνονται οι πιθανότητες να διατηρήσουν αυτήν την καλοήγη πορεία (Hauser & Josephson, 2013).

Ο στόχος μιας πρόσφατης έρευνας των Kingwell et al.(2012) ήταν να ερευνηθεί η συχνότητα εμφάνισης όλων των καρκίνων και συγκεκριμένων τύπων καρκίνου ακολουθημένοι από την εμφάνιση ΣΚΠ σε ένα μεγάλο εύρος της Καναδικής κοινότητας (κάτοικοι της British Columbia, του Καναδά οποίος επισκέφθηκε τη κλινική της British Columbia για ασθενείς με ΣΚΠ από το 1980-2004) αξιολογώντας, επίσης, τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε σχέση με το φύλο και την πορεία της νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ήταν μικρότερος σε σχέση με την ηλικία, το φύλο και ανά ημερολογιακό έτος σύμφωνα με τον γενικό πληθυσμό και, ακόμα, τα μεγαλύτερα μεγέθη του όγκου κατά τη διάγνωση του καρκίνου προτάθηκαν ως διαγνωστικά προσπελάσιμα. Ο θάνατος ως άμεση συνέπεια της ΣΚΠ δεν είναι συχνός. Ωστόσο, εκτιμάται πως η επιβίωση σε διάστημα 25 ετών ανέρχεται σε ποσοστό μόνο 85% του αναμενόμενου. Η τελική κατάληξη μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ΣΚΠ, αν και είναι ιδιαίτερα σπάνιο και στη πλειονότητα, ο θάνατος, επέρχεται σε επιπλοκή της ΣΚΠ (π.χ. πνευμονία σε εξασθενημένο άτομο), ενώ μπορεί να είναι και αποτέλεσμα αυτοκτονίας (Hauser & Josephson, 2013).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### **2.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ**

#### **2.1.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Κατά τη νευρολογική φροντίδα των ασθενών με ΣΚΠ, θεραπεύεται όχι μόνο η ασθένεια αλλά και μία ποικιλία συμπτωμάτων που προκλήθηκαν από την καταστροφή των νευραξόνων του ΚΝΣ. Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι η κόπωση, η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης και του εντέρου, η σπαστικότητα, τα γνωστικά προβλήματα, η κατάθλιψη και τα σεξουαλικά προβλήματα. Υπάρχουν δύο κατηγορίες θεραπευτικής προσέγγισης: οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και της αποκατάστασης καθώς και τα φάρμακα.

Α) Αποκατάσταση: Η ιατρική αποκατάσταση έχει αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμη σε ασθενείς με ΣΚΠ και πρέπει να χρησιμοποιείται εκτενώς.

Β) Αλλαγές στον τρόπο ζωής: Στις αρχές της ΣΚΠ, όταν η αναπηρία είναι ήπια, οι ασθενείς συνήθως δείχνουν λιγότερη προσοχή στην ασθένεια. Ωστόσο όταν η αναπηρία αρχίζει να αναπτύσσεται, ορισμένες αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορεί να είναι αρκετά αποτελεσματικές. Για παράδειγμα, η ξεκούραση κατά τη διάρκεια της ημέρας και η βελτίωση του ύπνου μπορεί να βοηθήσει το αίσθημα της κόπωσης. Τα συμπτώματα της ουροδόχου κύστης μπορούν να βελτιωθούν ελαττώνοντας διουρητικά όπως η καφεΐνη.

Γ) Φάρμακα: Ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων μπορεί να είναι αποτελεσματικά για τα συμπτώματα της σκλήρυνσης. Ωστόσο, πολλά από αυτά τα φάρμακα έχουν σημαντικές παρενέργειες και μία προσεκτική ανάλυση του κινδύνου πρέπει να εκτελείται για κάθε ασθενή. Λόγου χάρη, φάρμακα για την αντι-σπαστικότητα, όπως η μπακλοφένη και η τιζανιδίνη μπορεί να προκαλέσει γενικευμένη μείωση του μυϊκού τόνου και να παρεμποδίσουν τη βάδιση. Συχνά, αυξάνουν την κόπωση (Kesselring & Beer, 2005).

Στη σπαστικότητα, τέσσερις διαφορετικές κατηγορίες παραγόντων χρησιμοποιούνται για να τη μειώσουν στην πολλαπλή σκλήρυνση: (α) οι αγωνιστές GABA (π.χ. μπακλοφένη), (β) α-2 αδρενεργικοί αγωνιστές (π.χ. τιζανιδίνη), (γ) περιφερικοί αντι-σπαστικοί μύες (π.χ. δαντρολένιο) και (δ) η τοξίνη μποτουλίνιουμ (μεγάλη δικλωνική πρωτεΐνη) που εγχύθηκε τοπικά για να μειώσει τη σπαστικότητα (Pachner, 2012).

## 2.1.2 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Δύο τύποι τροποποιητικών φαρμάκων έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ΣΚΠ, τα ανοσοτροποποιητικά και τα ανοσοκατασταλτικά. Στα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα περιλαμβάνονται η ιντερφερόνη-βήτα (IFN) και η οξική γλατιραμέρη. Στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα εμπεριέχονται ημιτοξανδρόνη (MITOX) και η ναταλιζουμάμπη. Οι σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές βασίζονται στα εξής: (1) την κλιμάκωση της θεραπείας, το πόσο συχνά συνιστάται, στην οποία η θεραπεία ξεκινά με μία ανοσοτροποποιητική αγωγή ακολουθούμενη από ένα πιο ισχυρό, αλλά και πιο τοξικό, ναρκωτικό σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία και (2) τη θεραπεία εφόδου με στόχο την αποτελεσματική ανάσχεση της εστιακής φλεγμονής, ακολουθούμενη από μία ανοσοτροποποιητική αγωγή για την πρόληψη των περαιτέρω φλεγμονώδων γεγονότων (Edan et al., 1997).

### ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ:

#### ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΕΜΕΜΟΝΟΜΕΝΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗΣ

Η κορτικοτροπίνη και τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται σχεδόν τα τελευταία 60 χρόνια ως αγωγή για τις υποτροπές στη ΣΚΠ. Στις αρχές της δεκαετίας του 1950, δημοσιεύτηκαν αρκετές αναφορές περιστατικών θεραπείας της ΣΚΠ με κορτικοτροπίνη (Jonsson et al., 1954). Οι Sellebjerg et al. (2000) υποστήριξαν ότι τα κορτικοστεροειδή μειώνουν την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων και της ανοσοσφαιρίνης σύνθεσης και αυξάνουν τα επίπεδα του μετασχηματισμού του αυξητικού παράγοντα-βήτα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Τα κορτικοστεροειδή (corticosteroids) είναι οι στυλοβάτες της θεραπείας για υποτροπές που προκαλούν αναπηρία. Ωστόσο, η συμπτωματική θεραπεία και τα προφυλακτικά μέτρα κατά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με υποτροπές, προκαλεί σοβαρή αδυναμία των κάτω άκρων, γεγονός που δεν θα πρέπει να ξεχαστεί. Είναι γνωστό ότι έχουν έναν μεγάλο αριθμό επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα αφού αναστέλλουν την έκκριση προφλεγμονωδών κυττοκινών από τα λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα-αντιγόνα και μετά την έκφραση του MHC τάξης 2 μόριο. Η ενδοφλεβίως μεθυλοπρεδνιζολόνη αντιστρέφει προσωρινά την κατανομή του φραγμού αίματος-εγκεφάλου σε οξείες βλάβες της MRI (Karoor, 2012). Έχουν ισχυρές αντιφλεγμονώδης και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Ο τρόπος χρήσης των περισσότερων σκευασμάτων, σε κλινική χρήση, είναι αρκετά παρόμοιος με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε το 90-95% του χορηγούμενου φαρμάκου να είναι δεσμευμένο στο πλάσμα, κυρίως για να δεσμεύει τα κορτικοστεροειδή σφαιρίνη και αλβουμίνη. Αυτά μεταβολίζονται από το ήπαρ και το πλάσμα συνήθως στα 60-90 λεπτά, αλλά η βιολογική παραμονή συχνά υπερβαίνει τις 24 ώρες (Frohman et al., 2007).

Η κύρια ανησυχία των ασθενών με ΣΚΠ είναι ότι η ασθένεια θα εξελιχθεί στο σημείο της σοβαρής αναπηρίας. Θεραπείες που προσφέρουν την προοπτική ν' αλλάξουν την πορεία της νόσου συνιστούν, ως εκ τούτου, τεράστια σημασία. Μέχρι σήμερα, υπήρξε αυξημένη επιτυχία στην ανακάλυψη θεραπειών που μειώνουν το ποσοστό των εξάρσεων. Ωστόσο, τα

συνταγογραφημένα φάρμακα (οι ιντερφερόνες-β, γλατιραμέρη, μιτοξανδρόνη και ναταλιζουμάμπη) είναι, γενικά, ακριβά, απαιτούν παρεντερική χορήγηση και έχουν παρενέργειες που μειώνουν την ποιότητα της ζωής των ασθενών (Karoor, 2012). Γενικότερα, σύμφωνα με την Εθνική Ένωση Ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκας (National Multiple Sclerosis Society), παρακάτω βρίσκονται τα δώδεκα τροποποιητικά φάρμακα της νόσου, εγκριμένα από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), για τη μείωση της δραστηριότητας της νόσου και την εξέλιξη της σε πολλά άτομα με υποτροπιάζουσες μορφές της ΣΚΠ, συμπεριλαμβανομένων υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ, καθώς και ως δευτερογενή προϊούσα και προϊούσα-υποτροπιάζουσα ΣΚΠ σε εκείνους τους ανθρώπους που εξακολουθούν να έχουν υποτροπές:

Aubagio (τεριφλουναμίδη)

Avonex (ιντερφερόνη β-1α)

Betaseron (ιντερφερόνη β-1b)

Copaxone (οξική γλατιραμέρη)

Extavia (ιντερφερόνη β-1b)

Gilenya (φιγκολιμόδη)

Lemtrada (αλεμτουζουμάμπη)

Novantrone (μιτοξανδρόνη)

Plegridy (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη β-1α)

Rebif (ιντερφερόνη β-1α)

Tecfidera (φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

Tysabri(ναταλιζουμάμπη)

([nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications](http://nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications))

### **A) ΤΕΡΙΦΛΟΥΝΑΜΙΔΗ (Teriflunomide)**

Η τεριφλουναμίδη είναι ένας ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης και ερευνάται ως μια νέα θεραπεία λήψης από το στόμα για υποτροπιάζουσες μορφές ΣΚΠ (Gold & Wolinsky, 2011). Αν και τα δύο φάρμακα βρίσκονται υπό παρασκευή, η τεριφλουναμίδη έχει ένα ξεχωριστό προφίλ (Jones & White, 2010). Έχει αποδειχθεί ότι καθυστερεί την έναρξη της νόσου, μειώνει τις υποτροπές και βελτιώνει τα νευρολογικά ευρήματα σε μελέτες σε πειραματικά αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (Merrill et al., 2009).

### **B) ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΕΣ (Interferons, IFNs)**

Η σύγχρονη εποχή στην αντιμετώπιση της ΣΚΠ ξεκίνησε το 1993 με την έγκριση του FDA των IFN-β1b για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας ΣΚΠ. Αυτή η κρίσιμη καμπή, εισήγαγε την εποχή κατά την οποία η ασθένεια έγινε μια θεραπεύσιμη διαταραχή. Περαιτέρω, η

έγκριση της IFN-β1b στηρίχθηκε εν μέρει στη μαγνητική τομογραφία και εγκαινίασε την εποχή της ακτινολογικής παρακολούθησης της νόσου. Τα φάρμακα που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου περιλάμβαναν τρία σκευάσματα IPN-β και οξική γλατιραμέρη (Paty & Li, 1993).

Η ανασυνδυασμένη IPN-β αντιπροσωπεύει την πιο συχνή θεραπευτική παρέμβαση που προβλέπονται για ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα άλλα δύο φάρμακα που ενέκρινε η FDA για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφής που βρίσκεται στην αγορά μαζί με IFN-β είναι η οξική γλατιραμέρη (Copaxone, TEVA Neurosciences) και τα νέα εγκεκριμένα εκλεκτικά μονοκλωνικά αντισώματα ναταλιζουμάμπης (Tysabri, Biogen Idec &) (Weinstock-Guttman et al., 2008). Μία πρόσφατη μελέτη παρακολούθησης 21 χρόνων (follow-up study) σχεδόν κάθε συμμετέχοντα στην πρώτη κλινική δοκιμή της IPN-β έδειξαν ένα πλεονέκτημα για επιβίωση για εκείνους που λάμβαναν δραστικά το φάρμακο κατά τη διάρκεια της δοκιμής σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (Goodin et al., 2012; Scalfari et al., 2013).

### **Γ) ΟΞΙΚΗ ΓΛΑΤΙΡΑΜΕΡΗ (Glatiramer acetate)**

Η οξική γλατιραμέρη είναι το οξικό άλας από ένα μίγμα με συνθετικά πολυπεπτίδια που αποτελείται από: L-αλανίνης, L-γλουταμινικό οξύ, L-λυσίνης και L-τυροσίνης.. Η θεραπεία αποτελείται από καθημερινές υποδόριες ενέσεις των 20 mg (Weinstock-Guttman et al., 2008). Τα αποτελέσματα είναι εξαιρετικά και υποδηλώνουν ένα σύνθετο, διαφορετικό μηχανισμό δράσης της ΟΓ έναντι της ιντερφερόνης-β. Λόγω του διαφορετικού μηχανισμού της δράσης τους, ο συνδυασμός των δύο φαίνεται να είναι μια λογική θεραπευτική παρέμβαση. Ο Karoor (2012) αναφέρει πως η οξική γλατιραμέρη έχει λάβει άδεια για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας ΣΚΠ και μετά από μια αρχική επίθεση με υψηλή πιθανότητα εμφάνισης της ΣΚΠ. Η τερατογένεση ως παρενέργεια έχει παρατηρηθεί μόνο σε μελέτες πάνω στα ζώα.

### **Δ) ΝΑΤΑΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗ (Natalizumab)**

Το μόριο προσκόλλησης α4β1 ιντεγκρίνης είναι ο κύριος λόγος έναρξης της φλεγμονώδους αντίδρασης που εμπλέκεται στην παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Στην κατηγορία της ναταλιζουμάμπης ανήκουν τα εξής: Tysabri, Biogen Idec και Elan Pharmaceuticals και αποτελεί το πρώτο α4 ιντεγκρίνη ανταγωνιστή σε μια νέα κατηγορία επίλεκτων ανασταλτικών μορίων προσκόλλησης για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η ναταλιζουμάμπη δεσμεύει την α4 ιντεγκρίνη στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων, αναστέλλοντας τη μετανάστευση τους στον εγκέφαλο και μειώνοντας έτσι τη φλεγμονή (Carman & Springer, 2004). Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αυτού για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας MS έχει δοκιμαστεί σε δύο μεγάλες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη φάση III των κλινικών δοκιμών. Και οι δύο μελέτες ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ναταλιζουμάμπη με φανερή τη μείωση του ποσοστού υποτροπής (68%), την εξέλιξη της νόσου (42 - 54%), τη μείωση του κινδύνου απώλειας κλινικά σημαντικής όρασης (35%) και την εμφάνιση της νέας ή διευρυμένης βλάβης στη MRI στη ΣΚΠ μετά από 2 χρόνια θεραπείας. Το φάρμακο αυτό είναι ανεκτό και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που ήταν σημαντικά συχνότερες στην ομάδα που έπαιρνε το φάρμακο σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν η κόπωση και οι

αλλεργικές αντιδράσεις (Polman et al. 2006; Rudick et al. 2006). Μάλιστα, η δεύτερη ομάδα τόνισε ότι η ναταλιζουμάμπη εάν προστεθεί στην ιντερφερόνη βήτα-1a είναι σημαντικότερα αποτελεσματική, από την ιντερφερόνη βήτα-1a μόνη της, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ

## **Z) ΜΙΤΟΞΑΝΔΡΟΝΗ ( Mitoxantrone, ΜΙΤΟΧ)**

Η μιτοξανδρόνη είναι ένα συνθετικός αντινεοπλασματικός ανθρακενοδιονίδας (ένας αναστολέας τοποϊσομεράσης II) και αρχικά χρησιμοποιήθηκε για να θεραπεύσει την ορμόνη στον ανθεκτικό καρκίνο του προστάτη ή της οξείας λευχαιμίας και στη συνέχεια μελετήθηκε στη ΣΚΠ λόγω των κυτταροτοξικών ιδιοτήτων (Vollmer et al., 2010).

Η μιτοξανδρόνη έχει έναν αριθμό δράσεων, περιλαμβάνοντας την ικανότητα να παρεμβαίνει στο DNA. Συγκεκριμένα, η ουσία αυτή μειώνει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων μέσα από αρκετούς μηχανισμούς δράσης, συμπεριλαμβανομένης της παρεμβολής σε έλικες του DNA, επάγοντας τη διάσπαση του κλώνου και την αναστολή του ενζύμου τοποϊσομεράσης II για την επιδιόρθωση του DNA. Βάση της μελέτης τύπου φάσης III της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μιτοξανδρόνης στη ΣΚΠ (European Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Group), η τελική έκθεση της οποίας δημοσιεύθηκε το 2002, η FDA παράτεινε την έγκριση για τη θεραπεία της επιθετικής υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας ΣΚΠ, της δευτερογενούς προϊούσας μορφής της ΣΚΠ και της προοδευτικής μορφής το 2000. Η μιτοξανδρόνη δίνεται συνήθως IV σε μια δόση των 12mg / m<sup>2</sup> κάθε 3 μήνες μέχρι να επιτευχθεί το ανώτατο όριο των 140 mg / m<sup>2</sup> (Hartung et al., 2002). Τον Ιούλιο του 2008, η FDA έκανε την περαιτέρω σύσταση ότι οι ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιούν ετήσιες εξετάσεις καρδιάς μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με μιτοξανδρόνη λόγω της πιθανότητας ύπαρξης καθυστερημένης καρδιοτοξικότητας (Marriott et al. 2010).

### **2.1.3 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (ΣΕΘ)**

Υπάρχουν θεραπείες που τα άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να χρησιμοποιήσουν σε συνδυασμό με ή αντί των συμβατικών θεραπειών τους και ονομάζονται συμπληρωματικές και εναλλακτικές ιατρικές θεραπείες (ΣΕΘ) . Η επικράτηση της θεραπείας με ΣΕΘ στη ΣΚΠ εμφανίζεται στη βιβλιογραφία να ποικίλει από 33% έως 80% (Apel et al. 2006; Schwarz et al. 2008).Οι θεραπείες έχουν ταξινομηθεί σε διάφορες κατηγορίες όπως η μυαλό-σώμα θεραπεία, τις βιολογικά βασισμένες πρακτικές, χειραγώγηση και πρακτικές με βάση το σώμα και θεραπεία με ενέργεια (Yadav & Narayanaswami, 2014). Παραδείγματα με ΣΕΘ εμφανίζονται στην Εικόνα 2.1.

Κατηγορίες της ΣΕΘ	Παραδείγματα της ΣΕΘ
θεραπεία "μυαλό-σώμα" βιολογικές πρακτικές	Βιοανάδραση (biofeedback), ύπνωση, μουσικοθεραπεία, συναισθηματική προπόνηση Βότανα: Radma 28, ginkgo biloba, κάνναβη Συμπληρώματα Διατροφής: διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, λινελαϊκό οξύ, κρεατίνη, ακετυλο-L-καρνιτίνη, ινοσίνη, διαίτα Cari Loder, θρεονίνη, γλυκοζαμίνη, χαμηλή δόση ναλτρεξόνη
εναλλακτικές θεραπείες και βασισμένες στο σώμα	Άλλα: δηλητήριο μέλισσας, διαδερμική ισταμίνη με καφεΐνη, υπερβαρικό οξυγόνο Ιπποθεραπεία, ρεφλεξολογία, γιόγκα, μασάζ, βελονισμός, προοδευτική χαλάρωση των μυών
θεραπεία με ενέργεια	Μαγνητική θεραπεία, νευρική θεραπεία
άλλη θεραπεία	Φυσικο-παθητική θεραπεία

Εικόνα 2.1: Παραδείγματα με ΣΕΘ (Τροποποιημένη από Yadav & Narayanaswami, 2014)

Συγκεκριμένα, όσον αφορά το βότανο ginkgo biloba, η κατευθυντήρια γραμμή (guideline) αξιολόγησε 4 μελέτες που αξιολογούν το ginkgo biloba στη ΣΚΠ. Στις μελέτες των Lovera et al. 2007 και το 2012 αξιολογήθηκαν τα συμπτώματα κατηγορίας I και σ' αυτές των Johnson et al. (2006) και των Diamond et al. (2013) αυτά της κατηγορίας II. Τα συμπτώματα που αξιολογήθηκαν σ' αυτές τις μελέτες περιλάμβαναν τη γνωστική λειτουργία και την κόπωση. Οι 2 μελέτες της τάξης II, διάρκειας 12 εβδομάδων, έλεγξαν την γνωστική λειτουργία στη ΣΚΠ (N = 39 και N = 121, αντίστοιχα), φανέρωσαν ότι δεν υπήρξε σημαντική βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας. Η ginkgo biloba παράχθηκε ώστε να 'ναι αποτελεσματική σ' αυτό το σύμπτωμα. Μία μελέτη κατηγορίας II, διάρκειας 4 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 22 άτομα με ΣΚΠ, υποδηλώνει πιθανή αποτελεσματικότητα του ginkgo biloba στην κόπωση (Johnson et al., 2006).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### **3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ**

Η κόπωση μπορεί να είναι υποκειμενική ή ψυχολογική και ορίζεται ως «μία υποκειμενική έλλειψη της σωματικής ή ψυχικής ενέργειας που γίνεται αντιληπτή από το άτομο ή τον φροντιστή και επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες». Αυτό μπορεί να προκύψει από τους γνωστικούς και κινητήριους παράγοντες που συχνά επιδεινώνονται από την κατάθλιψη, τις διαταραχές του ύπνου, την ασυνέργεια, τον πόνο και τη φαρμακευτική αγωγή (Vucic et al. 2010). Η κόπωση μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ΣΚΠ και είναι πιο συχνή και σοβαρή σε ασθενείς με πρωτογενή και δευτερογενή προϊούσα μορφή της νόσου σε σχέση με εκείνους που έχουν την υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή (Bergamaschi et al., 1997).

Η κόπωση θεωρείται ότι είναι μία από τις κύριες αιτίες της διαταραγμένης ποιότητας ζωής των ασθενών με ΣΚΠ, ανεξάρτητα από την κατάθλιψη ή την αναπηρία (Krupp et al., 1988). Η κόπωση είναι επίσης ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τουλάχιστον το 75% των ασθενών με ΣΚΠ σε κάποια στιγμή στην πορεία της νόσου (Lerdal et al. 2007). Για πολλούς, η κόπωση χαρακτηρίζεται ως το πιο εξουθενωτικό σύμπτωμα, ξεπερνώντας τον πόνο, ακόμη και φυσική αναπηρία (Janardhan & Bakshi, 2002). Επιβάλλει επίσης σημαντικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας εργασιακών ωρών και σε μερικές περιπτώσεις, την απώλεια της εργασίας (Smith & Arnett, 2005). Η κόπωση στη σκλήρυνση κατά πλάκας επίσης μπορεί να προκύψει από συγκεκριμένες αιτίες που περιλαμβάνουν τις διαταραχές του ύπνου, την κατάθλιψη, την αναπηρία ή ιατρογενείς μηχανισμούς και ανήκουν στους δευτερογενείς μηχανισμούς (Braley et al., 2010). Έχουν υπάρξει πολλές μελέτες που συσχετίζουν την κόπωση με άλλα παράλληλα κλινικά χαρακτηριστικά. Ειδικότερα, η κόπωση μπορεί να συσχετιστεί με τα εξής: την ηλικία και τη διάρκεια της ασθένειας, το σεξ, την αναπηρία, το είδος της νόσου, τον ύπνο, το νυκτερινό ή τον ημερήσιο ύπνο και το συνολικό χρόνο ύπνου, την υπνηλία, το άγχος έναντι του ύπνου, το άγχος, την κατάθλιψη, τη φαρμακοθεραπεία και την εργασία (Mills et al., 2010).

Η αιτία της κόπωσης είναι άγνωστη, αλλά πιθανώς είναι πολυπαραγοντική. Η κόπωση μπορεί να σχετίζεται με ένα υψηλό φορτίο βλάβης στο εγκέφαλο, βλάβες στο ΚΝΣ που οδηγούν στην αύξηση της ενεργειακής άσκησης, την απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, την κατάθλιψη, την αϋπνία, ή παρενέργεια σε φάρμακα (π.χ., ιντερφερόνη ή άλλα) και άλλα συνοδά νοσήματα (π.χ. υποθυρεοειδισμός) ή στον τρόπο ζωής (Krupp., 2004; Kos et al., 2008).



### **3.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ**

Αρκετοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την κόπωση στη νόσο της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Συγκεκριμένα, η ζέστη χειροτερεύει την κόπωση, ενώ το κρύο ανακουφίζει αυτό το σύμπτωμα. Η επίδραση της αυξημένης θερμοκρασίας του σώματος εξηγείται από την αστάθεια της νευρικής αγωγιμότητας σε μερικώς απομυελωμένες ίνες: η αυξημένη θερμοκρασία του σώματος δημιουργεί ένα «μπλοκ» αγωγιμότητας στους κόμβους Ranvier με μειωμένη πυκνότητα στους διαύλους νατρίου, με επακόλουθη υποβάθμιση των νευρολογικών λειτουργιών. Η κατάθλιψη επηρεάζει περίπου το 20% των ασθενών και αν υπάρχει, μπορεί να επιδεινώσει την κόπωση (Schwartz et al., 1996). Οι πιο κοινοί πρωταρχικοί μηχανισμοί της κόπωσης στη ΣΚΠ περιλαμβάνουν το ανοσοποιητικό σύστημα ή τα επακόλουθα από τη βλάβη του ΚΝΣ. Στις συγκεκριμένες αιτίες συμπεριλαμβάνονται οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι ενδοκρινικές επιδράσεις, η αξονική απώλεια και η παρεμπόδιση της εγκεφαλικής ενεργοποίησης.

### **3.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ**

Η παθογένεση της κόπωσης στη ΣΚΠ δεν έχει ακόμη οριστεί. Προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν κινητικά όσο και μη κινητικά συστήματα. Αλλαγές στο ενδοκρινικό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα, μεταβολικές και νευροχημικές ρυθμιστικές διεργασίες έχουν επίσης εμπλακεί στην παθογένεση της κόπωσης (Krupp et al., 2010). Συγκεκριμένα, στους νευροάνοσους μηχανισμούς ισχύει ότι η κόπωση είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό σε μια ποικιλία ανοσολογικών καταστάσεων, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η ΣΚΠ. Είναι εύλογο να θεωρηθεί ότι η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού είναι κοινό στοιχείο και συμβάλλει στην κόπωση. Η παρατήρηση ότι η χορήγηση των φαρμάκων έχει επιπτώσεις στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και οδηγεί στην κόπωση (π.χ., IFN-β), στηριζόμενα και στη σχέση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος, τις κυτοκίνες και την κόπωση. Παράλληλα, όσον αφορά τους νευροενδοκρινείς μηχανισμούς, οι Gottschalk et al. (2005) αναφέρουν ότι ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA συμβάλει στη παθοφυσιολογία της κόπωσης. Υπάρχουν κάποια κλινικά στοιχεία για την υπερκινητικότητα του άξονα HPA σε ασθενείς με ΣΚΠ. Στη παραπάνω μελέτη καταδείχθηκαν τα σημαντικά αυξημένα επίπεδα ορμονών αδρενοκορτικοτροπικής που υποδεικνύει την απορρύθμιση του άξονα HPA. Οι συγγραφείς προτείνουν τη διόρθωση της λειτουργίας του υποδοχέα κορτικοειδών από κατάλληλα φάρμακα, όπως αντικαταθλιπτικά που θα βελτιώσουν την κόπωση. Ακόμα, στην περίπτωση της απορρύθμισης του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τα συμπτώματα της αυτόνομης καρδιαγγειακής απορρύθμισης, όπως η ζάλη, η γενικευμένη αδυναμία και οι νευρογνωστικά προβλήματα, οδηγούν σε ομοιότητες με τα συμπτώματα που περιγράφονται σε άτομα με κόπωση. Μια μελέτη με ασθενείς με χαρακτηριστικό την κόπωση και με ΣΚΠ, διαπιστώθηκε ότι το 20% των ασθενών είχαν συνυπάρχουσες ενδείξεις ανεπάρκεια αυτόνομου νευρικού συστήματος (Merkelbach et al., 2001). Τέλος, η ανεπάρκεια φυσικής κατάστασης, προκαλεί σωματική αποδιοργάνωση και αύξηση του αισθήματος της κόπωσης. Αυτό οδηγεί σε περαιτέρω αποφυγή της άσκησης, με αποτέλεσμα την αυξημένη αδυναμία. Σε ασθενείς με σοβαρή αναπηρία, η αναπνευστική λειτουργία κινδυνεύει (Foglio et al., 1994).

### **3.4 ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (MRI)**

Πιο πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι η κόπωση συσχετίζεται με την απώλεια όγκου στη λευκή και τη φαιά ουσία. Ειδικότερα, σε μια πρόσφατη μελέτη, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ των ασθενών με ΣΚΠ με χαμηλή αναπηρία τα άτομα με υψηλή κόπωση εμφανίζουν υψηλότερη ατροφία της λευκής και της φαιάς ουσίας και περισσότερες βλάβες. Ακόμα, συμπεράθηκε πως το γυναικείο φύλο και το μορφωτικό επίπεδο διαδραματίζουν ένα προστατευτικό ρόλο έναντι της κόπωσης και υποστηρίζεται ότι, ανεξάρτητα από την αναπηρία, η ατροφία των δύο αυτών ουσιών συνιστά παράγοντα εμφάνισης της κόπωσης (Tedeschi et al., 2007). Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει τη σχέση μεταξύ της υποκειμενικής ευαισθησίας στην κόπωση και την προοδευτική ατροφία του εγκεφάλου, όπως αναφέρεται στην οκταετή μελέτη παρακολούθησης ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ (Marrie et al., 2005).

### **3.5 ΔΙΕΥΡΥΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE, EDSS)**

Η Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας συνιστά μία βαθμολογική κλίμακα στην οποία εμπεριέχεται η περιπατητική ικανότητα και η νευρολογική δοκιμή μέσα από 7 λειτουργικές περιοχές: την όραση, το εγκεφαλικό στέλεχος (κρνιακή λειτουργία, ομιλία, κατάποση), την πυραμιδική, την παρεγκεφαλίδα (συντονισμός), αισθητηριακές δραστηριότητες (αφή και πόνος), του εντέρου και της ουροδόχου κύστης, και του εγκεφάλου (νόηση και διάθεση). Ακόμα, για κάθε περιοχή έχει δοθεί ένα λειτουργικό σύστημα βαθμολογία από 0 (καμία αναπηρία) μέχρι το 5 ή το 6 (σοβαρή αναπηρία). Ειδικότερα, η συνολική βαθμολογία της κλίμακας EDSS κυμαίνεται από το 0 που δηλώνει τη φυσιολογική εξέταση έως το 10 που αναφέρεται στο θάνατο, προχωρώντας ανά 0,5 μονάδα και είναι γνωστό πως η χρήση της εστιάζεται στην αξιολόγηση της αναπηρίας στην κλινική πρακτική και τις κλινικές δοκιμές ώστε να εκτιμηθεί γρήγορα η εξέλιξη της νόσου. Συν τοις άλλοις, έχει τη δυνατότητα να προσδιορίσει όταν ένας ασθενής με ΣΚΠ οδεύει στη δευτερογενή προϊούσα φάση της νόσου. Σε κλινικές δοκιμές, η EDSS είναι ένα χρήσιμο διεθνώς αναγνωρισμένο εργαλείο για την σύγκριση ασθενών σε όμοιες πληθυσμιακές ομάδες. Ωστόσο, η κλίμακα EDSS δεν είναι σε θέση να εκτιμήσει τις επιπτώσεις της αναπηρίας στη ΣΚΠ (Malik et al., 2014).

### **3.6 ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ**

Τα τελευταία 20 έτη γίνεται όλο και πιο σημαντικό το γεγονός της ακριβής αναγνώρισης και της μέτρησης της κόπωσης. Για το σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί διαφορετικές κλίμακες και τεχνικές που διαφοροποιούν την παθολογική κόπωση στη ΣΚΠ από την κούραση των υγιών ατόμων και τα αποτελέσματα άλλων διαταραχών αλλά και να κάνει φανερή την κόπωση από

τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη ΣΚΠ, όπως την υπνηλία ή την κατάθλιψη. Έτσι, οι κλίμακες αξιολόγησης της κόπωσης χωρίζονται σε 2 κατηγορίες:

- τις κλίμακες υποκειμενικής μέτρησης της κόπωσης (subjective fatigue measurement scales) όπου γίνεται προσπάθεια να μετρηθεί το επίπεδο που αντιλαμβάνονται οι ασθενείς την κόπωση ζητώντας τους να φτιάξουν μία αυτο-έκθεση (self-report) της ύπαρξης της κόπωσης ή / και της σοβαρότητάς της. Σε αυτή την κατηγορία, η κλιμάκωση των μεθόδων γίνεται με τη μορφή Likert (Likert format) όπου ζητείται από τους εξεταζόμενους να αναφέρουν το βαθμό στον που εγκρίνουν ένα συγκεκριμένο αντικείμενο σε μία κλίμακα που κυμαίνονται από 0 (καθόλου) έως το 5 (εντελώς). Αυτός είναι ένας τρόπος μέτρησης της σοβαρότητας ή της έντασης του συμπτώματος. Τα πλεονεκτήματα της κλίμακας Likert περιλαμβάνουν την ευκολία της βαθμολόγησης και τη βελτίωση της προσβασιμότητας για τους ερωτηθέντες. Στις κλίμακες υποκειμενικής μέτρησης ανήκουν οι εξής: Οπτικής Κλίμακας Αναλογικής για κόπωση (VAS-F), η Κλίμακα Δριμύτητας Κόπωσης (FSS), η Κλίμακα Αντίκτυπου Κόπωσης (FIS), η Τροποποιημένη Κλίμακα Αντίκτυπου Κόπωσης (MFIS), η οποία μαζί με το FSS χρησιμοποιούνται ευρέως σε μελέτες για τη ΣΚΠ, η Περιγραφική Κλίμακα Κόπωσης (FDS) και η Κλίμακα Κόπωσης (FS). Επιπρόσθετα, μπορούν ν' αναφερθούν η Ειδική Κλίμακα Κόπωσης για τη ΣΚΠ (MS-FS), ο Πίνακας Ελέγχου της Ατομικής Δύναμης (CIS), το Μέσο Αξιολόγησης Κόπωσης (FAI), η Απογραφή Συμπτώματος Κόπωσης(FSI), η Λίστα Ελέγχου Συμπτώματος Κόπωσης (FSC), 18,19 η Πολυδιάστατη Εκτίμηση της Κόπωσης (MAF), η Πολυδιάστατη Απογραφή Κόπωσης (MFI), η Πολυσύνθετη Κλίμακα Κόπωσης (MFS), η Πολυδιάστατη Απογραφή του Συμπτώματος Κόπωσης (MFSI), η Piper Κλίμακα Κόπωσης (PFS) και το Rochester Ημερολόγιο Κόπωσης (RFD).
- τις αντικειμενικές κλίμακες αξιολόγησης της κόπωσης (objective fatigue measurement scales) που σκοπό έχουν να ποσοτικοποιήσουν το επίπεδο της κόπωσης του ασθενούς μέσω διαφόρων παραμέτρων τις η μείωση τις παραγωγής μυϊκής δύναμης σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή τις άσκησης ή σε αύξηση του ρυθμού σφαλμάτων ή το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να ολοκληρωθεί μια γνωστική / νευροψυχολογική δοκιμασία που στοχεύει στην επαγρύπνηση (Krupp, 2004).

Πίνακας 3.1: Συγκεντρωτικά στοιχεία κλιμάκων αξιολόγησης της κόπωσης (Τροποποιημένος από Παναγιώτου Μαρία, 2015)

ΚΛΙΜΑΚΑ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΧΡΟΝΙΑ	ΑΡΧΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΕΙΔΙΚΕΣ ΥΠΟΚΛΙΜΑΚΕΣ ΚΟΠΩΣΗΣ	ΕΥΡΟΣ ΣΤΟΙΧΕΙΟΥ	ΒΑΘΜΟΛ ΟΓΙΑ ΣΤΟΙΧΕΙΟ Υ	ΧΡΟΝΟΔ/ΜΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΟΠΩΣΗΣ (FS)	Chalder., 1993	Αρχική θεραπεία	Ψυχική, Σωματική	14	Ναι/Όχι	Δεν αναφέρεται
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΤΟΜΙΚΗΣ ΔΥΝΑΜΗΣ (CIS)	Vercoulen, 1994	Χρόνιο Σύνδρομο Κόπωσης (CSF)	Υποκειμενική εκτίμηση κόπωσης, συγκέντ ρωσης, κίνησης, φυσικής κατάστασης	24	Κλίμακα 7 στοιχείων	Δεν αναφέρεται

ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΥ ΚΟΠΩΣΗΣ (FIS)	Fisk, 1994 (MFIS, από τη Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, 1998)	ΣΚΠ	Σωματική, συνεργασία, ψυχοκοινωνική	FIS: 40, MFIS: 21	0-4	Τελευταίες 4 εβδομάδες
ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗΚ ΤΙΜΗΣΗΚΟΠΩΣΗΣ (MAF)	Belza., 1995	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	Βαθμός, σοβαρότητα, αγωνία των επιπτώσεων σε καθημερινές δραστηριότητες	15	1-10	1 στοιχείο έχει διάρκεια
ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗ ΑΠΟΓΡΑΦΗ ΚΟΠΩΣΗΣ(MFI)	Smets, 1995	Μαθητές, γιατρούς, καρκίνο, χρόνια σύνδρομο κόπωσης (CSF)	Γενική/Σωματική/ Ψυχική κόπωση, κίνηση, άσκηση	20	17	Δεν αναφέρεται
ΠΟΛΥΣΥΝΘΕΤΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΟΠΩΣΗΣ (MFS)	Pauletal., 1998	ΣΚΠ, μυασθένεια Gravis	Ψυχική, Σωματική	15	0-5	Τωρινά και συγκρίνεται με παλαιότερα
ΛΙΣΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ ΚΟΠΩΣΗ (FSC)	Kogi, 1970 (Ιαπωνικά), Haylock, 1979 (Αγγλικά)	Υγείες (Kogi), Καρκίνο (Haylock)	Υπνηλία και νοθρότητα προβολή τις φυσικής αποσύνθεσης, δυσκολία συγκέντρωσης	30	Ναι/Όχι	Τώρα
PIPER ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΟΠΩΣΗΣ (PFS)	Piper, 1989 (επανάληψη το 1998)	Καρκίνος	Συμπεριφορά/Δριμύτητα, συναισθηματική έννοια, αίσθηση, γνωστική κατάσταση	22 (συν 5 ανοιχτού/κλειστού τύπου ερωτήσεις)	0-10	1 στοιχείο έχει διάρκεια
ΚΛΙΜΑΚΑ ΔΡΙΜΥΤΗΤΑΣ ΚΟΠΩΣΗ (FSS)	Krupp, 1989	ΣΚΠ, ερυθματώδης λύκος, υγιή άτομα	Καμία	9	1-7	Δεν αναφέρεται
ΟΠΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΝΑΛΟΓΙΚΗΣ ΓΙΑ ΚΟΠΩΣΗ (VAS-F)	Lee, 1991	Διαταραχές ύπνου, υγιή άτομα	Ενέργεια, Κόπωση	18	VAS	Δεν αναφέρεται
ΜΕΣΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ (FAI)	Schwartz, 1993	Νόσος του Lyme, χρόνια σύνδρομο κόπωσης (CSF), ερυθματώδης λύκος, ΣΚΠ, δυσθυμία, υγιή άτομα	Δριμύτητα κόπωσης, ειδικές περιπτώσεις, επιπτώσεις κόπωσης, απάντηση στην ηρεμία/ύπνο	29	1-7	Τελευταίες 2 εβδομάδες
ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗ ΑΠΟΓΡΑΦΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ ΚΟΠΩΣΗΣ (MFSI)	Stein, 1998	Καρκίνος	παγκόσμια, σωματική, συναισθηματική, συμπεριφορά, γνωστική	83 (μικρή έκδοση:30)	0-4	Τελευταία εβδομάδα
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΟΠΩΣΗΣ (FDS)	Iriarte, 1999	ΣΚΠ	Αυθόρμητη αναφορά κόπωσης, προηγούμενες συνθήκες, αντίκτυπο στη ζωή	5	0-3	Δεν αναφέρεται
ΑΠΟΓΡΑΦΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ ΚΟΠΩΣΗΣ (FSI)	Hann, 2000	Καρκίνος	Ένταση, διάρκεια, οι επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής	13	0-10	Τελευταία εβδομάδα

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΚΟΠΩΣΗΣ ROCHESTER (RFD)	Schwid, 2002	ΣΚΠ	Ατονία (μειωμένη ενέργεια)	12 (1 στοιχείο 12 φορές σε 24 ώρες)	VAS	Τελευταίες 2 ώρες
ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΥ ΚΟΠΩΣΗΣ (D-FIS)	Fisk & Doble, 2002	ΣΚΠ	Κόπωση και πως επηρεάζει τις καθημερινές αλλαγές	8 στοιχεία	0-4	Δεν αναφέρεται
ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΟΠΩΣΗΣ ΓΙΑ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ+ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ (FMSC)	Penner et al., 2009	ΣΚΠ	Κινητική, Νοητική κόπωση	20 στοιχεία: 10 κινητικής, 10 νοητικής κόπωσης	Κλίμακα 5 σημείων Likert	Δεν αναφέρεται

Αρκετές κλίμακες αξιολόγησης της κόπωσης είναι διαθέσιμες αλλά δεν σχετίζονται όλες καλά μεταξύ τους και κυρίως δεν είναι ειδικές για τη ΣΚΠ. Διάφορες από τις αρχικές κλίμακες της κόπωσης, συμπεριλαμβανομένων μερικών από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες, δημιουργήθηκαν για να ποσοτικοποιήσουν την κόπωση, συσχετίζοντάς την με άλλες χρόνιες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης και τον συστημικό ερυθματώδη λύκο. Μερικές κλίμακες κυρίως ποσοτικοποιούν την κόπωση, ενώ άλλες αξιολογούν την επίπτωση της κόπωσης σε διάφορες λειτουργίες (Braley et al. 2010). Από τις παραπάνω κλίμακες οι FIS, MFIS, FDS και η MFSS χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της κόπωσης μόνο σε πληθυσμό με ΣΚΠ. Οι FSS, D-FIS και FAI χρησιμοποιούνται τόσο σε άτομα με ΣΚΠ όσο και σε άλλους κλινικούς πληθυσμούς. Επίσης, στα διάφορα άρθρα χρησιμοποιήθηκε ως κριτήρια για την ποιότητα των ιδιοτήτων της μέτρησης η Cronbachs' απου θεωρήθηκε αποδεκτό μέτρο της εσωτερικής συνέπειας και είναι κατάλληλο όταν η βαθμολογία κυμαίνεται μεταξύ 0,70 και 0,95 (Terwee et al., 2007). Στην εργασία αυτή θα αναλυθούν αποκλειστικά οι κλίμακες αξιολόγησης που αφορούν συγκεκριμένα την κόπωση στη νόσο της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

### 3.6.1 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΟΠΩΣΗΣ (FATIGUE QUESTIONNAIRE, FQ ή FATIGUE SCALE ή FATIGUE RATING SCALE, 1993)

Το FQ αποτελείται από 11 στοιχεία μέτρησης των συμπτωμάτων σχετικά με την κόπωση συμπτώματα και, υπάρχει διαχωρισμός μεταξύ των δύο σκελών σε σωματική και ψυχική κόπωση. Η κλίμακα ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα δείγμα συμμετεχόντων ηλικίας 18-45 ετών και απαιτείται 3-5 λεπτά για την ολοκλήρωσή της. Οι Chalder et al. (1993) ανέλυσαν τις ψυχομετρικές ιδιότητες της κλίμακας, επιδεικνύοντας μια εσωτερική συνοχή που κυμαινόταν από 0,88 - 0,90 και εγκυρότητα 0,85. Τέσσερις επιλογές χρησιμοποιούνται: «καλύτερα από ό, τι συνήθως», «όχι περισσότερο από το συνηθισμένο», «χειρότερα από ό, τι συνήθως», «πολύ χειρότερα από ό, τι συνήθως». Από την άποψη της βαθμολόγησης, η κλίμακα χρησιμοποιεί δύο διαφορετικές μεθόδους. Στα πρώτα σταθμά, τα άτομα δίνουν απαντήσεις τύπου Likert και χρησιμοποιεί τα σκορ για να ερμηνεύσει τα αποτελέσματα, ενώ στη δεύτερη μέθοδο αγνοεί τη σοβαρότητα των απαντήσεων και χρησιμοποιεί ένα σύστημα δικόρουφης για την κατηγοριοποίηση κάθε απάντησης είτε ως προβληματική είτε όχι. Έτσι, οι απαντήσεις των «χειρότερο από το συνηθισμένο» και "πολύ χειρότερα απ' ότι συνήθως" να είναι ισοδύναμες (Πίνακας 4- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Το όφελος μιας τέτοιας προσέγγισης είναι ότι καταργεί σφάλμα που προκαλείται από τα άτομα που έχουν την τάση να επιλέγουν τις περισσότερο ή λιγότερο

ακραίες επιλογές. Η κλίμακα βασίζεται σε ένα παρόμοιο ερωτηματολόγιο που έχει εφαρμοστεί σε μια μελέτη ελέγχου περιστατικών του νοσοκομείου και σχεδιάστηκε για τη μέτρηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η κλίμακα είχε καλή εγκυρότητα και ευαισθησία στις αλλαγές. Η ισχύς της FQ, κατά την εκτίμηση της κόπωσης στο γενικό πληθυσμό δείχνει ότι είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της κόπωσης σε μία ποικιλία ιατρικών διαταραχών όπως ο καρκίνος και ο ιός του HIV. Οφείλει τη δημοτικότητά της στην αποτελεσματικότητα και την ευκολία και τη ταχύτητα με την οποία μπορεί να ολοκληρωθεί (Chalder et al., 1993). Τα υψηλότερα αποτελέσματα δείχνουν περισσότερη κόπωση. Τα πλεονεκτήματα αυτού του μέσου εστιάζουν στην ευκολία χρήσης και συντομία: συνήθως μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα σε 2-3 λεπτά. Αν και έχει αποδειχθεί καλή εσωτερική συνοχή σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, οι ειδικές εκτιμήσεις, συγκεκριμένα στη ΣΚΠ, για το κύρος και τη συνέπεια υπολείπονται. Παρ' όλα αυτά, κάποιες ερευνητές εξακολουθούν να στηρίζουν τη συγκεκριμένη κλίμακα ως ένα αξιόπιστο εργαλείο για τις κλινικές μελέτες (Wade et al., 2002; Van Kessel et al., 2008). Δύο πιο πρόσφατες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η Chalder Fatigue Scale είναι των Roberts et al. (2004) στην έρευνά τους που αφορούσε την απάντηση της κορτιζόλης σιέλου στην αφύπνιση για το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης καθώς και σε αυτή των Jerjes et al. (2007) που αφορούσε την ενισχυμένη ευαισθησία ανατροφοδότησης της πρεδνιζολόνης σε σύνδρομο χρόνιας κόπωσης.

### **3.6.2 ΜΕΣΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ (FATIGUE ASSESSMENT INSTRUMENT, FAI, 1993)**

Η FAI, μερικές φορές αναφέρεται ως Απογραφή Δριμύτητας Κόπωσης (FSI), που χρησιμοποιείται στη νόσο του Πάρκινσον και είναι μια διευρυμένη έκδοση της μονοδιάστατης FSS, με προστιθέμενα στοιχεία που αξιολογούν τις πτυχές της κόπωσης. Η κλίμακα αναπτύχθηκε για να επιτρέψει την εκτίμηση της συμπτωματολογίας της κόπωσης σ' ένα ευρύ φάσμα ιατρικών συνθηκών. Πιο ειδικά, η FAI έχει τέσσερις υποκλίμακες: *σοβαρότητα κόπωσης, εξειδίκευση κατάστασης, επιπτώσεις κόπωσης και την ανταπόκριση στην ξεκούραση / ύπνο*, με επιπλέον διαστάσεις παροχή πληροφοριών σχετικά με τις περιστασιακές επιπτώσεις της κόπωσης. Η υποκλίμακα της *σοβαρότητας της κόπωσης*, αντιστοιχεί σχεδόν ακριβώς στη FSS αφού μοιράζονται οκτώ από τα δέκα, αρχικά, εννέα στοιχεία, καθώς συμπεριλαμβάνονται τρία νέα. Δεν αποτελεί έκπληξη ότι η συσχέτιση της με την FSS βρέθηκε να είναι εξαιρετικά υψηλή ( $r = 0.98$ ) στα 235 άτομα σε επτά διάφορες ομάδες ασθενών. Σε γενικές γραμμές, η απογραφή έχει ικανοποιητικά ψυχομετρικά στοιχεία, αν και η αξιοπιστία επαναληπτικών μετρήσεων είναι μόνο μέτρια. Η FAI είναι σε θέση να διακρίνει υγιή άτομα από τους ασθενείς και είναι αξιοσημείωτο για την ικανότητά της να διακρίνει τις διαφορές μεταξύ των ασθενών με διαφορετικές διαγνώσεις σε ορισμένες περιπτώσεις (Schwartz et al., 1993). Η κόπωση ορίζεται μια αίσθηση της κούρασης, της έλλειψης ενέργειας ή η συνολική σωματική «παράδοση». Ο ασθενής επιλέγει από το 1-7, όπου το 1 δηλώνει πως «διαφωνεί πλήρως» με τη δήλωση και με το 7 «συμφωνεί απόλυτα» (Πίνακας 5-ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ).

### 3.6.3 ΚΑΙΜΑΚΑ ΔΡΙΜΥΤΗΤΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ (FATIGUE SEVERITY SCALE, FSS, 1994)

Πολλές μελέτες στη ΣΚΠ έχουν χρησιμοποιήσει την FSS για τον εντοπισμό ασθενών με κόπωση. Αρχικά εντόπιζε τα κοινά χαρακτηριστικά της κόπωσης τόσο στην σκλήρυνση όσο και σε ασθενείς με λύκο και αξιολογούσε τις επιπτώσεις της κόπωσης σε διάφορες δραστηριότητες. Κάθε μια από τις 9 απαντήσεις σημειωνόταν στην κλίμακα 7 σημείων του Likert όπου οι ασθενείς επέλεγαν έναν αριθμό 1-7 που φανέρωνε το βαθμό συμφωνίας με κάθε δήλωση όπου το 1 δηλώνει «διαφωνώ απόλυτα» και το 7 «συμφωνώ απόλυτα» όπως φαίνεται στην Εικόνα (Krupp et al., 1989) (Πίνακας 3- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει με τον καιρό την εσωτερική συνοχή, σταθερότητα και ευαισθησία στην αλλαγή που παρέχεται από κλινική βελτίωση. Η FSS διαφοροποιείται μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με ΣΚΠ, χρόνιο σύνδρομο κόπωσης και ερχόμενη κατάθλιψη. Επιπλέον, οι βαθμολογίες συσχετίζονται με άλλες κλίμακες που χρησιμοποιούνται συνήθως στη ΣΚΠ, συμπεριλαμβανομένης και της Modified Fatigue Impact Scale και της Fatigue Descriptive Scale (Flachenecker et al., 2002).

Η FSS έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες και έχει ψυχομετρικές ιδιότητες που έχουν εκτιμηθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς όπως σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C (Kleinman et al., 2000), τραυματισμό του νωτιαίου μυελού (Anton et al. 2008), κατάθλιψη (Ferentinos et al., 2011), το συστηματικό ερυθματώδη λύκο (Mattsson et al. 2008) και το γενικό πληθυσμό (Lerdal et al., 2005). Η εγκυρότητα και η αξιοπιστία της FSS για ασθενείς με ΣΚΠ έχει εξετασθεί σε πολλές χώρες, όπως την Ολλανδία (Rietberg et al., 2010), τη Τουρκία (Armutlu et al. 2008), την Ελβετία (Valko et al., 2008), το Ηνωμένο Βασίλειο (Mills et al., 2009) και το Ιράν (Azimian et al., 2009).

Να αναφερθεί ότι το μοντέλο Ρας (Rasch model, Rasch measurement) είναι ένα ψυχομετρικό μοντέλο για την ανάλυση των κατηγορικών δεδομένων, όπως απαντήσεις σε ερωτήσεις σε μία αξιολόγηση της ανάγνωσης ή απαντήσεις σε ερωτηματολόγια, σε συνάρτηση με την ισορροπία μεταξύ ( $\alpha$ ) των ικανοτήτων, της στάσης ή τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του ερωτώμενου και ( $\beta$ ) η δυσκολία στοιχείο ([en.wikipedia.org/wiki/Rasch\\_model](http://en.wikipedia.org/wiki/Rasch_model)). Έτσι, σε μία έρευνα για τη Κλίμακα Δριμύτητας Κόπωσης 9 στοιχείων (FSS-9) εφαρμόστηκε το μοντέλο Rasch για την εκτίμησή της. Στη μέθοδο αναφέρεται πως η FSS-9 δημοσιεύτηκε σε ασθενείς με κλινικά βέβαιη ΣΚΠ σε δύο κέντρα στο Ηνωμένο Βασίλειο και η ανάλυση βασίστηκε σε 416 εγγραφές (55% απαντήσεις). Τα αποτελέσματα κατέδειξαν πως η κλίμακα FSS9 στοιχείων δεν ανταποκρίθηκε στο μοντέλο Rasch αφού δύο στοιχεία είχαν κακή διάκριση σ' όλη την κλίμακα και δύο ακόμη στοιχεία έδειξαν προκατάληψη για παράγοντες όπως η ηλικία. Απομάκρυνση από αυτά τα τέσσερα στοιχεία είναι έγκυρος για την κλίμακα 5 στοιχείων. Άρα, η κλίμακα αυτή είναι άκυρη. Μόνο η κλίμακα FIS-5 φαίνεται να αξιολογή για τη μέτρηση των κοινωνικών επιπτώσεων της κόπωσης, παρέχοντας μία αυστηρά μονοδιάστατη κλίμακα Rasch, ενώ οι μελέτες που χρησιμοποιούν τη FSS-9 πρέπει ν' αξιολογηθούν εκ νέου χρησιμοποιώντας τη FSS-5, κατά προτίμηση με τη χρήση του μοντέλου Rasch (Mills et al., 2008). Οι Bakalidou et al. (2013) πραγματοποίησαν μία μελέτη όπου εξέτασαν το κύρος και την αξιοπιστία της Κλίμακας Δριμύτητας της Κόπωσης (FSS) σε Έλληνες ασθενείς (N=72) με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) και κατέληξαν στο αποτέλεσμα πως η ελληνική έκδοση του FSS είναι έγκυρη και αξιόπιστη και μπορεί να



χρησιμοποιηθεί από τους κλινικούς γιατρούς και τους ερευνητές για την αξιολόγηση της κόπωσης σε Έλληνες ασθενείς. Οι Kaminska et al. (2012) αναφέρουν ότι οι διαταραχές του ύπνου συνδέονται σε σημαντικό βαθμό με την κόπωση στη ΣΚΠ. Έτσι, η έρευνά τους είχε στόχο να αξιολογήσει τις επιπτώσεις της θεραπείας των διαταραχών του ύπνου στην κόπωση και τα συναφή κλινικά αποτελέσματα στη νόσο, χρησιμοποιώντας μεταξύ άλλων και τη FSS. Ένα από τα αποτελέσματα ήταν ότι η προσαρμοσμένη πολυμεταβλητή ανάλυση επιβεβαίωσε τις σημαντικές επιδράσεις της θεραπείας των διαταραχών του ύπνου στη FSS (-0,87,  $p = 0,005$ ). Γενικά, το συμπέρασμα ήταν πως η θεραπεία των διαταραχών του ύπνου μπορεί να βελτιώσει το αίσθημα της κόπωσης και άλλα κλινικά αποτελέσματα στη ΣΚΠ.

### **3.6.4 ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΥ ΚΟΠΩΣΗΣ (FATIGUE IMPACT SCALE, FIS, 1994)**

Η FIS αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση του συμπτώματος της κόπωσης, ως μέρος μιας υποκείμενης χρόνιας ασθένειας ή κατάστασης. Αποτελείται από 40 στοιχεία και αξιολογεί την επίδραση της κόπωσης σε τρεις τομείς της καθημερινής ζωής: τη γνωστική, τη σωματική και τη ψυχοκοινωνική λειτουργία.

Περιγραφικά, η FIS είναι μια λεπτομερής και μη χρονοβόρα κλίμακα που διαρκεί 3 λεπτά για να ολοκληρωθεί από ένα άτομο που δεν χαρακτηρίζεται ιδιαίτερα από κόπωση, αλλά μπορεί να διαρκέσει πολύ περισσότερο σε ένα άτομο που έχει έντονο το στοιχείο της κόπωσης. Ο ασθενής συμπληρώνει ατομικά την κλίμακα χωρίς να υπάρξει κάποια εκπαίδευση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο στην κλινική όσο και την ερευνητική μελέτη σε άτομα με κύριο σύμπτωμα την κόπωση. Πιο συγκεκριμένα, η βαθμολογία περιέχει 40 στοιχεία, το καθένα από τα οποία βαθμολογείται από το 0 (δεν υπάρχει πρόβλημα) μέχρι το 4 (ακραίο πρόβλημα), παρέχοντας μια συνεχή κλίμακα από 0-160 δημιουργώντας, έτσι, τρεις υποκλίμακες που περιγράφουν πως η κόπωση επηρεάζει την γνωστική (10), τη φυσική (10) και τη ψυχοκοινωνική λειτουργία (10). Η γνωστική λειτουργία αναφέρεται στις ανησυχίες για συγκέντρωση, μνήμη, σκέψη και οργάνωση των σκέψεων. Η φυσική λειτουργία αντανακλά τα κίνητρα, την προσπάθεια, την αντοχή και το συντονισμό. Η ψυχοκοινωνική λειτουργία περιγράφει το αντίκτυπο κόπωσης στην απομόνωση, στα συναισθήματα, στο φόρτο εργασίας και στην αντιμετώπιση (Πίνακας 6- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Η αρχική FIS επικυρώθηκε, αρχικά, από προγραμματιστές οι οποίοι βρήκαν ότι είχε εσωτερική συνοχή περισσότερο από 0,87 και για τις τρεις υποκλίμακες (Fisk et al. 1994). Η αξιοπιστία της την καθιστά χρήσιμο εργαλείο για μακροχρόνιες μελέτες (Jones et al. 2006). Η FIS και οι παραλλαγές της έχουν χρησιμοποιηθεί για να αξιολογήσουν τα συμπτώματα της κόπωσης που συνδέονται με μια ποικιλία συνθηκών, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της ηπατίτιδας C (Hassoun et al., 2002). Εξακολουθεί να παρέχει στοιχεία που βοηθούν τους κλινικούς γιατρούς, τους ερευνητές και τους ασθενείς να υποστηρίξουν ότι η κόπωση είναι το πιο κοινό, σημαντικό και δυνητικά τροποποιήσιμο σύμπτωμα (Newton et al., 2008; Jones et al., 2007).

Στην έρευνα του Mathiowetz (2003) αξιολογήθηκαν η αξιοπιστία των επαναληπτικών μετρήσεων και η συγκλίνουσα εγκυρότητα της FIS με τη χρήση δευτερογενών στοιχείων από

54 άτομα με ΣΚΠ. Στη μέθοδο χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία FIS πριν και μετά από δύο περιόδους ελέγχου για την αξιολόγηση των δύο παραπάνω παραμέτρων με την Κλίμακα Δριμύτητας Κόπωσης (FSS) και με τις υποκλίμακες της SF-36 έρευνα υγείας αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα στοιχεία που συλλέχθηκαν πριν από την πρώτη περίοδο ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ πριν και μετά τις μετρήσεις με τη FIS και οι συντελεστές συσχέτισης κυμαίνονταν από 0,68 - 0,85 δείχνοντας ότι η FIS έχει καλή αξιοπιστία επαναληπτικών μετρήσεων εκτός από τη φυσική υποκλίμακα, ενώ αναμενόμενα μέτριες ήταν οι συσχετίσεις μεταξύ της FIS και των διάφορων υποκλιμάκων της SF-36 που ήταν μέτρια έγκυρες. Έτσι, το συμπέρασμα ήταν πως η FIS έχει επαρκή αξιοπιστία και εγκυρότητα και συνιστάται να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων διαχείρισης της κόπωσης όπως και η εκπαίδευση εξοικονόμησης ενέργειας για τα άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας. Ακόμα, οι στόχοι μίας άλλης έρευνας ήταν να ελεγχθούν η εγκυρότητα, η αξιοπιστία των επαναληπτικών μετρήσεων και η εσωτερική συνοχή της Τουρκικής έκδοσης της κλίμακας FIS. Ειδικότερα, στην έρευνα αυτή έλαβαν μέρος 71 ασθενείς με ΣΚΠ και 68 υγιή άτομα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα αποτελέσματα από τη συνολική βαθμολογία της FIS και των υποκλιμάκων ήταν στατιστικά διαφορετικές μεταξύ ασθενών με ΣΚΠ και σε υγιείς εθελοντές και στις δύο πρώτες και δεύτερες εφαρμογές FIS και, ακόμα, η FIS έχει επικυρωθεί σε αποκλίνουσες κατευθύνσεις. Η βαθμολογία της BDI (Beck Depression Inventory, κλίμακα για τα καταθλιπτικά συναισθήματα και δραστηριότητες) ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΣΚΠ απ' ότι στους υγιείς εθελοντές ( $p < 0.001$ ). Για την εκτίμηση της αξιοπιστίας ελέγχου-επανελέγχου, οι βαθμολογίες των δύο FIS εφαρμογών δεν διέφεραν στατιστικά. Μάλιστα, οι συντελεστές συσχέτισης ήταν 0.89 για τη γνωστική, 0.95 για τη φυσική, 0.91 για την κοινωνική και 0.93 για το σύνολο των βαθμολογιών FIS. Επομένως, οι ερευνητές συμπέραναν πως η Τουρκική έκδοχή του FIS, που είναι έγκυρη και αξιόπιστη, φαίνεται ένα κατάλληλο εργαλείο για την εκτίμηση των επιπτώσεων της κόπωσης στον τουρκικού πληθυσμού με ΣΚΠ (Armutlu et al., 2008).

### **3.6.5 ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΥ ΚΟΠΩΣΗΣ (DAILY- FATIGUE IMPACT SCALE, D-FIS, 2002)**

Η D- FIS έχει αναπτυχθεί από την FIS για την αξιολόγηση των καθημερινών αλλαγών στην κόπωσης. Η κλίμακα είναι επικυρωμένη σε ασθενείς που πάσχουν από γρίπη, έχει καλή εσωτερική συνοχή, εγκυρότητα και ευαισθησία στις αλλαγές (Fisk & Doble, 2002). Στη μελέτη των Fisk & Doble (2002), η D-FIS παρουσιάζεται ως μια απλή, έγκυρη και ανταποκρινόμενη κλίμακα 8 στοιχείων για τη μέτρηση της αυτό-αναφερόμενης κόπωσης που περιλαμβάνει στοιχεία από την αρχική κλίμακα FIS. Με βάση αυτή την αρχική ψυχομετρική μελέτη, η D-FIS εμφανίζεται πρακτική στην καθημερινή διαχείριση και φαίνεται να ανταποκρίνεται σε κλινικά σημαντικές ημερήσιες μεταβολές της κόπωσης. Μάλιστα, βγήκε το συμπέρασμα πως η D-FIS χαρακτηρίζεται ως μία έγκυρη μέθοδος μέτρησης της κόπωσης που θ' ανταποκρίνεται στις καθημερινές αλλαγές, πράγμα πολύ σημαντικό για την υγεία στην ποιότητα της ζωής των ασθενών. Στο άρθρο τους, αναφέρεται το ερωτηματολόγιο που έχει σχεδιαστεί για την κατανόηση πώς μπορούν οι ασθενείς να αντιμετωπίσουν την κόπωση και πώς έχει επηρεάσει τη ζωή τους. Παρουσιάζεται μια λίστα των καταστάσεων που περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο εμφανίζεται η κόπωση και πως προκαλεί προβλήματα στη ζωή των ανθρώπων (Πίνακας 12- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Μια πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι είναι ένα συνεπές και έγκυρο μέσο για την καθημερινή μέτρηση της κόπωσης σε ασθενείς με

νόσο του Πάρκινσον (Martinez-Martin et al., 2005). Οι Benito-Leon et al. (2007) προσπάθησαν στη μελέτη τους να προσδιορίσουν τις μετρικές ιδιότητες της D-FIS σε ασθενείς με ΣΚΠ. Στο δείγμα τους συλλέξαν 68 ασθενείς με λειτουργικά διαπιστωμένη ΣΚΠ και κόπωση (54,8%) που υπεβλήθησαν στην D-FIS. Συνήθως κλινικές μετρήσεις γίνονται με την Κλίμακα Αξιολόγησης της Κατάθλιψης Montgomery-Asberg (MADRS) και τη Λειτουργική Αξιολόγηση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (FAMS), συμπληρώνοντας, επίσης, και την Περιγραφική Κλίμακα Κόπωσης, την Πολυδιάστατη Απογραφή της Κόπωσης (MFI), την Οπτική Αναλογική Κλίμακα της Κόπωσης (VAS-F) και την Κλίμακα Παγκόσμιας Αντίληψης Κόπωσης (GPF). Στη συγκεκριμένη έρευνα συμπεράθηκε πως η D-FIS είναι μια εφικτή και ένα έγκυρο μέσο για τη μέτρηση των ασθενών με χαρακτηριστική την κόπωση στη ΣΚΠ, ένα σύμπτωμα που συνδέεται με την υποβάθμιση της ποιότητας της ζωής τους.

### **3.6.6 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΥ ΚΟΠΩΣΗΣ (THE MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE, MFIS, 1994)**

Η MFIS, που προτάθηκε από το συμβούλιο της σκλήρυνσης κατά πλάκας για οδηγίες κλινικής πρακτικής, έχει αποκτήσει αναγνώριση μεταξύ των ειδικών για τη ΣΚΠ ως ένα αξιόπιστο εργαλείο. Αρχικά προέρχεται από τα 40 στοιχεία της κλίμακας αντίκτυπου κόπωσης (Fatigue Impact Scale, FIS). Η MFIS περιέχει μόνο 21 στοιχεία και προσφέρει μια πιο πολυδιάστατη αξιολόγηση: φυσική (pMFIS, 9 στοιχεία), γνωστική (cMFIS, 10 στοιχεία), καθώς και την ψυχοκοινωνική λειτουργία (psMFIS, 2 αντικείμενα). Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα 21 στοιχείων (Πίνακας 8- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Επίσης, υπάρχει μια συντομευμένη έκδοση που περιέχει 5 στοιχεία. Άλλα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης κλίμακας είναι η ευκολία χρήσης και η ισχυρή συσχέτιση με τα αποτελέσματα της FSS (Tellez et al., 2005).

Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε, έγινε προσπάθεια ν' αξιολογηθεί η αξιοπιστία, η εγκυρότητα και η ανταπόκριση της Ολλανδικής έκδοσης της Τροποποιημένης Κλίμακα Αντίκτυπου Κόπωσης. Το δείγμα περιελάμβανε 51 τυχαία άτομα με κλινικά επιβεβαιωμένη ΣΚΠ με μέσο όρο ηλικίας  $51,9 \pm 10,5$  χρόνια, 25 γυναίκες) και 20 υγιή άτομα με  $50,6 \pm 14,0$  χρόνια, 13 γυναίκες) οι οποίες συμπλήρωσαν τη MFIS, τη FSS και την υποκλίμακα κόπωσης της νευρολογικής κλίμακας του Guy (Guy's Neurological Disability Scale, GNDS). Όλες οι δοκιμές επαναλήφθηκαν με ένα διάστημα μέγιστης τρεις ημέρες. Οι ασθενείς που είχαν τη νόσο και νοσηλεύτηκαν εκτιμήθηκαν τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της πρώτης και δεύτερης χορήγησης της MFIS ( $p = 0,603$ ) με μια καλή συσχέτιση (0.729). Η MFIS ήταν σε θέση να διακρίνει τα άτομα με ΣΚΠ στις ομάδες ελέγχου, καθώς και τα άτομα με κόπωση από τη μη καταπονημένη ομάδα, συσχετίστηκε μέτρια με την κλίμακα FSS (0.447) και την υποκλίμακα GNDS (0.487). Οι 20 ασθενείς επί νοσηλείας είχαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες MFIS ( $p = 0,001$ ) μετά από τέσσερις εβδομάδες πρόγραμμα αποκατάστασης, ενώ η FSS δεν άλλαξε. Επομένως, αυτή η μελέτη φανέρωσε πως η Ολλανδική έκδοση της MFIS είναι μια αξιόπιστη, έγκυρη και ένα ικανό αντικείμενο για την αξιολόγηση της επίπτωσης της κόπωσης από ΣΚΠ στην καθημερινή ζωή (Kos et al., 2003).

Η μελέτη των Kos et al. (2005) εστίασε στην αξιολόγηση των ψυχομετρικών ιδιοτήτων της MFIS σε τέσσερις διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες και, συγκεκριμένα, στην Ιταλία (N= 50), στην Ισπανία (N= 30), στη Σλοβενία (N= 50) και το Βέλγιο (N= 51) όπου τα άτομα συμπλήρωσαν την MFIS και τη FSS δύο φορές. Και στα 4 δείγματα, η MFIS έδειξε καλή επαναληψιμότητα, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των χωρών. Μέτριες συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ των MFIS και τη FSS. Ακόμα, στη συνολική βαθμολογία, η φυσική και η γνωστική υποκλίμακα ήταν ομοιογενής, αλλά η ψυχοκοινωνική υποκλίμακα όχι, γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα πως συνιστάται η κλίμακα αυτή για ερευνητικούς σκοπούς και κλινική πρακτική, αλλά λόγω της περιορισμένης ψυχοκοινωνικής αξίας, χρειάζεται προσοχή στη ερμηνεία της.

Σε μία μελέτη αξιολογήθηκε η Περσική έκδοση της MFIS σε Ιρανούς πολίτες με ΣΚΠ. Η μέθοδος που ακολουθήθηκε, συμπεριελάμβανε 15 ασθενείς με κλινικά διαπιστωμένη ΣΚΠ, 15 ασθενείς που νοσηλεύονταν με τη νόσο και 15 ασθενείς με άλλες χρόνιες ασθένειες οι οποίοι συμπλήρωναν την κλίμακα MFIS δύο φορές με διάστημα τριών ημερών. Υπήρξε μια καλή συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών των δύο μετρήσεων (συντελεστής συσχέτισης: 0.984,  $P < 0,001$ ), ιδιαίτερα στις φυσικές και γνωστικές υποομάδες. Η επαναληψιμότητα της ψυχοκοινωνικής υποκλίμακας ήταν χαμηλότερη από ό, τι σωματικής και γνωστικής υποκλίμακας. Επομένως, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η Περσική έκδοση της MFIS έχει μια καλή αξιοπιστία και δυνατότητα αναπαραγωγής για την αξιολόγηση της κόπωσης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (Harirchian et al., 2013).

### **3.6.7 ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗ ΑΠΟΓΡΑΦΗ ΚΟΠΩΣΗΣ (MULTIDIMENSIONAL FATIGUE INVENTORY ,MFI, 1995)**

Η Πολυδιάστατη Απογραφή Κόπωσης (MFI) είναι μία κλίμακα 5 στοιχείων που χαρακτηρίζεται ως αυτοέκθεση και σχεδιάστηκε για τη μέτρηση της κόπωσης, καλύπτοντας τις ακόλουθες διαστάσεις: γενική κούραση, σωματική κόπωση, ψυχική κόπωση, μειωμένα κίνητρα και μειωμένη δραστηριότητα (Πίνακας 7- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Αυτό το νέο μέσο δοκιμάστηκε για τις ψυχομετρικές του ιδιότητες σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν ακτινοθεραπεία, ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, φοιτητές ψυχολογίας, φοιτητές ιατρικής, στρατευμένους και γιατρούς. Η κλίμακα βρέθηκε να έχει καλή εσωτερική συνοχή, με συντελεστή Cronbach's  $\alpha$  στο 0,84. Η εγκυρότητα της δομής έγινε μετά από συγκρίσεις μεταξύ και εντός των ομάδων, υποθέτοντας διαφορές στην κόπωση με βάση τις διαφορές στις συνθήκες ή / και το επίπεδο δραστηριότητας και, ακόμα, ερευνήθηκε η συγκλίνουσα εγκυρότητα με το συσχετισμό των κλιμάκων MFI με την Οπτική Αναλογική Κλίμακα μέτρησης της Κόπωσης ( $0.22 < r < 0,78$ ). Τα αποτελέσματα, υποστήριξαν την εγκυρότητα της MFI (Smets et al., 1995).

### **3.6.8 ΠΟΛΥΣΥΝΘΕΤΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΟΠΩΣΗΣ (MULTICOMPONENT FATIGUE SCALE, MFS, 1998)**

Μία ακόμα κλίμακα συνιστά η Πολυσύνθετη Κλίμακα Κόπωσης (MFS) η οποία συντάχθηκε από τους Paul et al. (1998). Οι ερευνητές, στη μελέτη τους, προσπάθησαν να κατανοήσουν τη σχέση μεταξύ της αντίληψης της κόπωσης και των μεταβολών των επιδόσεων των ασθενών σε γνωστικά έργα. Για το λόγο αυτό, το δείγμα που συγκεντρώθηκε ήταν 39 ασθενείς με κλινικά διαγνωσμένη ΣΚΠ και 19 υγιή άτομα που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου οι οποίοι, στην αρχή, συμπλήρωσαν αυτό-εκθέσεις που αφορούσαν τη σωματική και γνωστική κόπωση και έγιναν μετρήσεις της δύναμης της λαβής, μάθηση συγκεκριμένης λίστας λέξεων και ελέγχθηκε και η εγρήγορση (Πίνακας 9- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες χορηγήθηκαν μία μπαταρία που αποτελείται από ευφράδεια γραμμάτων και κατηγοριών καθώς και άλλες μπαταρίες για τις δοκιμές. Μετά από 30 λεπτά εργασίας επί των μπαταριών γνωστικών, τους δόθηκαν χορηγήθηκαν οι υποκειμενικές κλίμακες κόπωσης και η λαβή δύναμης, η λίστα των λέξεων προς μάθηση και ελέγχθηκαν για 2<sup>η</sup> φορά τα τεστ για εγρήγορση. Αρχικά, οι κλινικά διαγνωσμένοι ασθενείς ανέφεραν περισσότερη σωματική και νοητική κόπωση από την άλλη ομάδα της μελέτης. Όπως αναφέρουν οι ερευνητές οφείλεται ότι οι ασθενείς με ΣΚΠ είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στην αίσθηση της κόπωσης και δεν είναι σε θέση να διακρίνουν τη σωματική από την ψυχική κούραση, γεγονός που οδηγεί στην αύξησή τους κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ακόμα, εμφανίστηκαν πιο αδύναμοι στη λαβή δύναμης, στη μάθηση της λίστας λέξεων και στην εγρήγορση σε νοητικά καθήκοντα. Ακολουθώντας τη γνωστική εργασία, οι ασθενείς ανέφεραν αυξημένη σωματική και νοητική κόπωση, αλλά οι υπόλοιπες δραστηριότητες ήταν αμετάβλητες από την αρχή.

### **3.6.9 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΟΠΩΣΗΣ (FATIGUE DESCRIPTIVE SCALE, FDS, 1999)**

Η Περιγραφική Κλίμακα Κόπωσης (FDS) έχει σχεδιαστεί ειδικά τη μέτρηση της σοβαρότητας και του καθορισμού ορισμένων χαρακτηριστικών της κόπωσης στη ΣΚΠ (Πίνακας 10- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Περιγραφικά, στην έρευνα των Iriarte et al. (1999) αναφέρεται για πρώτη φορά η FDS. Ειδικότερα, το δείγμα συνιστάται από σε μία ομάδα 155 ασθενών (105 γυναίκες και 50 άνδρες) με κλινικά επιβεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση και με ηλικία κατά μέσο όρο  $36,2 \pm 11,1$  χρόνια. Χρησιμοποιήθηκε, επίσης, η Κλίμακα Δριμύτητας Κόπωσης (FSS). Το αίσθημα της κόπωσης ανέφεραν οι 180 ασθενείς (73 αυθόρμητα και 45 όταν ερωτήθηκαν). Όλες οι περιγραφές της κόπωσης κατατάχθηκαν σύμφωνα με τις κατηγορίες της FDS. Οι 85 ασθενείς όρισαν το σύμπτωμα ως κόπωση από άσκηση, 26 ως αδυναμία και 7 ως το χειρότερο σύμπτωμα σε σχέση με άλλα. Η FDS και η FSS είχαν ισχυρή συσχέτιση τόσο στη συνολική βαθμολογία όσο και στις επιμέρους βαθμολογίες του FDS για τη σοβαρότητα και τη συχνότητα. Συμπερασματικά, η υψηλή συσχέτιση με τη FSS υπονοεί ότι είναι μια έγκυρη μέθοδος για τη μέτρηση της σοβαρότητας της κόπωσης και η σημασία αυτής της νέας κλίμακας είναι να πληροφορεί τους κλινικούς, σε πολύ γρήγορο, εύκολο και ταυτόχρονα ολοκληρωμένο τρόπο, πόσο σοβαρή είναι η κόπωση και πως επιδρά.

### **3.6.10 ΑΠΟΓΡΑΦΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ ΚΟΠΩΣΗΣ (FATIGUE SYMPTOM INVENTORY, FSI, 2000)**

Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν να επικυρώσει την κλίμακα που αναπτύχθηκε για την κόπωση σε ασθενείς με καρκίνο. Η Κλίμακα Απογραφής Συμπτώματος Κόπωσης περιέχει 13 στοιχεία και αποτελεί μια αυτό-έκθεση που αξιολογεί την ένταση, τη διάρκεια της κόπωσης και την παρεμβολή της στην ποιότητα της ζωής. ΗFSI, στην αρχή, επικυρώθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και υγιείς ανθρώπους, που ήταν τόσο άνδρες όσο και γυναίκες, και, επιπλέον, μπορεί να υπήρχαν και ποικιλίες διαγνώσεων καρκίνου. Η κλίμακα 7 στοιχείων βρέθηκε να έχει καλή εσωτερική συνοχή με συντελεστή  $\alpha$  πάνω από 0.90. Η συγκλίνουσα εγκυρότητα αποδείχθηκε μέσω συγκρίσεων με περισσότερες κλίμακες της κόπωσης. Η «κατασκευαστική» αξιοπιστία αποδείχθηκε μέσω της μέτρησης της ικανοποίησης για ζωή και την κατάθλιψη, καθώς και τις συγκρίσεις μεταξύ των υποομάδων των ασθενών για να εκτιμηθούν οι διαφορές στην εμπειρία τους στον τομέα της κόπωσης. Συμπερασματικά, η FSI συνιστά μια έγκυρη και αξιόπιστη μέτρηση της κόπωσης σε ασθενείς με καρκίνο (Hann et al., 2000).

### **3.6.11 ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΚΟΠΩΣΗΣ ROCHESTER (ROCHESTER FATIGUE DIARY, RFD, 2002)**

Στο άρθρο των Schwid et al. (2002) παρουσιάζεται το ημερολόγιο κόπωσης Rochester. Περιγραφικά, η κλίμακα αυτή αποτελείται από μία ενιαία σελίδα με 24 κάθετες μπάρες και αξιολογείται η σοβαρότητα της κόπωσης στη Οπτική Αναλογική Κλίμακα (VAS) κάθε ώρα για 1 ημέρα. Το εύρος της κλίμακας είναι από το 0 (μέγιστη κόπωση) έως το 100 (χωρίς κόπωση) και παρέχει μία εικόνα για την κατά μέσο όρο ημερήσια σοβαρότητας της κόπωσης (Πίνακας 11- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Ο ύπνος καλύπτει μία βαθμολογία από το 0, έτσι ώστε ένα άτομο που δεν αισθάνεται κόπωση και κοιμάται 8 ώρες, θα έχει σκορ 66,67. Σε σύγκριση με άλλες υποκειμενικές κλίμακες μέτρησης της σοβαρότητας της κόπωσης, η RFD έχει το πλεονέκτημα ότι είναι ειδική στην αξιολόγηση της ατονίας δηλαδή του χαμηλού επιπέδου ενέργειας και δεν ασχολείται με άλλες πτυχές της κόπωσης ή νευρολογικής δυσλειτουργίας. Έτσι, για την αρχική επικύρωση του RFD συγκεντρώθηκαν 23 περιπατητικοί ασθενείς με ΣΚΠ (EDSS 2,5-6,5) οι οποίοι ολοκλήρωσαν την κλίμακα σε 7 συνεχόμενες ημέρες αμέσως μετά από μια ολοκληρωμένη νευρολογική εκτίμηση. Υπήρξαν 161 ημερολόγια, τα 139 αναλύθηκαν και ορίστηκαν έμειναν κενά ή απροσδιόριστα πάνω από 3 ώρες κάθε μέρα, γεγονός που έδειξε ότι οι ασθενείς ήταν πρόθυμοι και ικανοί να το ολοκληρώσουν. Τα αποτελέσματα φανέρωσαν πως ο εσωτερικός συντελεστής συσχέτισης ήταν 0,74 για κάθε μέρα, 0,85 για 2 ημέρες και 0,89 για 3 ημέρες. Οι βαθμολογίες της RFD είχαν μέτρια συσχέτιση με τις βαθμολογίες της FSS ( $R = 0.40$ ,  $p = 0.05$ ), καταδεικνύοντας ότι αυτά τα μέτρα της υποκειμενικής κόπωσης αντανακλούν διαφορετικά κατασκευάσματα. Στη συνέχεια, η RFD χρησιμοποιήθηκε σε μια πολυκεντρική μελέτη με γιλέκα ψύξης σε ασθενείς με ΣΚΠ. Οι 74 ασθενείς χρησιμοποιούσαν γιλέκα ψύξης (Lifetime Enhancement Technology, Sunnyvale, CA) 1 ώρα κάθε πρωί ή στις κανονικές δραστηριότητες τους για 1 μήνα. Από τα 1.184 ημερολόγια, αναλύθηκαν τα 1100 και βρέθηκε πως ο εσωτερικός συντελεστής συσχέτισης ήταν 0.69 - 0.90 ( $p < 0.0001$ ) για 2 διαδοχικές ημέρες και 0,67 ( $p = 0,0008$ ) για

έναν ολόκληρο μήνα. Τα αποτελέσματα της RFD ήταν μέτρια συνδέονται με την αυτοαναφερόμενη κόπωση και δεν συνδέθηκαν με νευρολογικές διαταραχές / αναπηρίας. Οι μέσες τιμές της RFD στα αποτελέσματα ήταν σημαντικά υψηλότερες (λιγότερη ατονία) κατά την ψύξη μήνα από το μήνα που δεν υπήρχε ψύξη (Rammohan et al., 2002).

### **3.6.12 ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΟΓΙΑΣ (VISUAL ANALOGUE SCALES, VAS, 2006)**

Στην έρευνα των Kos et al. (2006) χρησιμοποιήθηκαν τρεις κλίμακες οπτικής αναλογίας για να αξιολογηθεί το αντίκτυπο της κόπωσης στην καθημερινή ζωή (VAS\_1), σχετικά με τις δραστηριότητες αυτοφροντίδας (VAS\_2) και των εργασιών στο σπίτι και την δουλειά (VAS\_3) Η γραμμή απάντησης κυμαίνεται στα 100 χιλιοστά από το «καμία επιρροή καθόλου» στο «αρκετή επιρροή» (Πίνακας 13 – ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Οι τρεις κλίμακες VAS χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με την Τροποποιημένη Κλίμακα Αντίκτυπου Κόπωσης (MFIS), την Κλίμακα Δριμύτητας Κόπωσης (FSS) και την υποκλίμακα κόπωσης του Guy's Νευρολογική Κλίμακα Αναπηρίας (GNDS), σε μια τυχαία σειρά. Οι ερευνητές συμπέραναν πως η VAS είναι μετρίως αξιόπιστη για τις επιπτώσεις της κόπωσης στην καθημερινή ζωή (VAS\_1) και ένα χρήσιμο εργαλείο για την ταχεία διαλογή όσον αφορά τις επιπτώσεις της κόπωσης στην ΣΚΠ. Σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 52 ασθενείς με χαρακτηριστικό σύμπτωμα την κόπωση, αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ της κόπωσης με το φύλο, την ηλικία και τη διάρκεια της ασθένειας σε ασθενείς με ΣΚΠ. Οι πληροφορίες για τα συμπεράσματα που προέκυψαν συλλέχθηκαν από τη χρήση της Visual Analogue Scale της κόπωσης με το χαρακτήρα «μέρα της αξιολόγησης» και το ερωτηματολόγιο της Fatigue Impact Scale για καθημερινή χρήση (D-FIS). Έτσι, τα συμπεράσματα ήταν πως η ηλικία έναρξης της νόσου και η διάρκεια της νόσου δεν είχαν καμία στους άνδρες και τις γυναίκες, αλλά οι άνδρες ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία D-FIS, γεγονός που δείχνει πως οι άνδρες υποφέρουν από κόπωση περισσότερο από ό, τι οι γυναίκες. Επιπλέον, παρατηρείται σημαντική συσχέτιση μεταξύ του φύλου και της D-FIS βαθμολογίας. Εν κατακλείδι, η ηλικία εμφάνισης της νόσου, η διάρκεια της νόσου και το ανδρικό φύλο έχουν θετική συσχέτιση και, μάλιστα, υψηλότερη επίπτωση της κόπωσης στη ΣΚΠ (Fazli & Shayesteh-Azar, 2013).

### **3.6.13 ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΟΠΩΣΗΣ ΓΙΑ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ (FATIGUE SCALE FOR MOTOR AND COGNITIVE FUNCTIONS, FSMC, 2009)**

Οι Penner et al. (2009) παρουσίασαν στο άρθρο τους τη μελέτη τους που αφορούσε την ανάπτυξη και την επικύρωση ενός νέου εργαλείου, την FSMC για την αξιολόγηση των ασθενών με ΣΚΠ που σχετίζονται με την κινητική και γνωστική κόπωση. Ένα σύνολο 309 ασθενών με ΣΚΠ και 147 υγιή άτομα συμπεριελήφθησαν στη μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκαν αρκετά εξωτερικά κριτήρια (π.χ. γνωστική λειτουργία, κίνητρα, προσωπικότητα και άλλες κλίμακες κόπωσης). Περιγραφικά, η τελική μορφή της κλίμακας απαρτίζεται από 20 στοιχεία, σύμφωνα με την οποία 10 στοιχεία εστιάζουν στη νοητική και 10 στοιχεία στην κινητική κόπωση. Για κάθε είδος, το πρότυπο απάντησης ήταν στη κλίμακα πέντε σημείων του Likert (από το «συμφωνώ απόλυτα» έως «απολύτως διαφωνώ απόλυτα»).



Ο ασθενής καλείται ν' αξιολογήσει τα συμπτώματα της κόπωσης σε γενικές γραμμές, αντί της αναφοράς σε ένα σταθερό χρονικό διάστημα (Πίνακας 14- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Η διαδικασία στοιχείο-ανάλυση και επικύρωση έδειξε ότι η FSMC είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη και ειδική στην ανίχνευση καταπονημένων ασθενών με ΣΚΠ, και μάλιστα οι δύο υποκλίμακες διαφοροποιούνται σημαντικά μεταξύ ασθενών-υγιών ατόμων. Ακόμα, έγινε φανερό πως η εσωτερική συνοχή (Cronbach's alpha  $\alpha > 0.91$ ) και η αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου ( $r > 0.80$ ) ήταν αρκετά υψηλές. Συγκεντρωτικά, η FSMC αντιπροσωπεύει μία νέα κλίμακα μέτρησης για την αξιολόγηση της σωματικής και ψυχικής κόπωσης. Οι βαθμολογίες στην ευαισθησία και την ειδικότητα δίνουν τη δυνατότητα μίας αξιόπιστης εκτίμησης και η στατιστική παρέχει λεπτομερή ποσοτικοποίηση της κόπωσης στην κλινική ρουτίνα.

### **3.7 ΜΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΚΟΠΩΣΗ**

Μια ανοιχτή ερώτηση, που ακολουθείται από μια σειρά από περισσότερες επικεντρωμένες έρευνες, αποδεικνύεται μια παραγωγική προσέγγιση. Αυτό θα πρέπει να ακολουθείται από έλεγχο για άλλες συγγενικές καταστάσεις όπως οι διαταραχές ύπνου ή η κατάθλιψη. Η προσέγγιση αυτή εστιάζει στα εξής: τις αρχικές ερωτήσεις, την αξιολόγηση της υπνηλίας, τη διάγνωση της κατάθλιψης, την ποσοτικοποίηση της κόπωσης και άλλες ιατρικές καταστάσεις (Braley & Chervin, 2010).

### **3.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Διαχείριση της κόπωσης είναι ένα περίπλοκο και δύσκολο έργο επειδή περιέχει πολλαπλούς παράγοντες που συμβάλλουν στην αναπαραγωγή του συμπτώματος. Το αρχικό βήμα είναι να ενημερώσει ο ασθενής τους συγγενείς του πως πράγματι υπάρχει αυτό το σύμπτωμα και στη συνέχεια ν' αναγνωριστεί ξεχωριστά από τα υπόλοιπα συμπτώματα. Η αυτοεκτίμηση του ασθενούς ενισχύεται όταν υποστηρίξει ότι το φαινόμενο αυτό δεν είναι μία ψυχολογική αντίδραση στην ασθένεια, αλλά μάλλον οφείλεται στην περαιτέρω βλάβη του νευρικού ιστού που προκαλείται από την ασθένεια. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης περιλαμβάνουν τα φάρμακα, την άσκηση και τη θεραπεία συμπεριφοράς. Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται μια συνδυασμένη προσέγγιση (Comi et al., 2001).

#### **3.8.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

Ένας αριθμός διαφορετικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση της κόπωσης. Πλέον, οι κλινικές δοκιμές είναι ανεξέλεγκτες και έχουν τη συμμετοχή μόνο μικρού αριθμού ασθενών και μόνο για λίγο. Σε κλινικό περιβάλλον η απόκριση στα φάρμακα ποικίλλει ευρέως από ασθενή σε ασθενή (Comi et al., 2001). Συγκεντρωτικά, η παρουσίαση των φαρμάκων μαζί με τις λεπτομέρειές τους εμφανίζονται στον Πίνακα 3.2.

## **A) ΑΜΑΝΤΑΔΙΝΗ (AMANTADINE)**

Η αμανταδίνη (εμπορική ονομασία Symmetrel) έχει εγκριθεί από το FDA για τη θεραπεία της γρίπης. Το φάρμακο είναι γενικά ανεκτό από τον οργανισμό και έχει ένα ήπιο προφίλ παρενεργειών (Braley & Chervin, 2010). Συνιστά το πιο ευρέως χρησιμοποιημένο φάρμακο και, ειδικότερα, είναι ένα συνθετικό χημικό που είχε εισαχθεί αρχικά για τη θεραπεία των λοιμώξεων και αργότερα βρέθηκε να είναι επωφελής σε νόσο του Πάρκινσον, πιθανώς με την προώθηση της αποδέσμευσης της ντοπαμίνης. Μία πολυκεντρική ελεγχόμενη καναδική μελέτη με εικονικό φάρμακο μελέτη συμπέρανε ότι 100 mg αμανταδίνης, δύο φορές ημερησίως, βελτιώνει σημαντικά την κόπωση. Η αμανταδίνη είναι σχετικά ασφαλής σε μακροχρόνια χρήση εκτός ότι μπορεί να προκαλέσει, σπάνια, σε ηλικιωμένους σύγχυση και κατακράτηση ούρων (Comi et al., 2001). Τέσσερις βραχυπρόθεσμες μελέτες δείχνουν ότι η κόπωση μειώνεται με τη θεραπεία με αμανταδίνη σε ασθενείς με ΣΚΠ που έχουν ήπια έως μέτρια αναπηρία (Murray, 1985; The Canadian MS Research Group, 1987; Cohen, 1989; Krupp et al., 1995). Έξι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν επισημάνει μέτρια αλλά σημαντικά οφέλη από την αμανταδίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη θεραπεία της κόπωσης (Cohen & Fisher, 1989; Krupp et al., 1995; Murray, 1985, Rosenberg & Appenzeller, 1988; The Canadian MS Research Group, 1987; Tomassini et al., 2004).

## **B) ΠΕΜΟΛΙΝΗ (PEMOLINE)**

Η πεμολίνη είναι ένα διεγερτικό του ΚΝΣ με ντοπαμινεργικές επιδράσεις. Δεν έχει μελετηθεί όσο η αμανταδίνη. Δύο μελέτες παράλληλα με τη χρήση αμανταδίνης απέδωσαν εντυπωσιακά αποτελέσματα. Επιπλέον, η πεμολίνη έχει συσχετιστεί με ηπατική τοξικότητα γεγονός που περιόρισε τη χρήση της και την έκανε μία μη ικανοποιητική εναλλακτική λύση για τη θεραπεία των ασθενών με ΣΚΠ (Weinshenker et al., 1992, Krupp et al., 1995). Η πεμολίνη είναι ένα διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος, που χρησιμοποιείται σε παιδιά με διαταραχές ελλειμματικής προσοχής. Γι' αυτές τις κεντρικές επιδράσεις έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της κόπωσης στη ΣΚΠ, χωρίς ενδείξεις σωματικής ή ψυχολογικής εξάρτησης. Συγκεκριμένα, στην ελεγχόμενη μελέτη των Weinshenker et al. (1992) με εικονικό φάρμακο μελέτη δεν κατάφεραν ν' αποδείξουν τις σημαντικές επιδράσεις της πεμολίνης όπου παρατηρήθηκε μία μικρή αλλαγή μόνο και καλά ανεκτό στις παρενέργειες εμφανίστηκε μόνο το 25% των ασθενών. Από την άλλη, στην ελεγχόμενη-τυχαιοποιημένη έρευνα με εικονικό φάρμακο των Krupp et al. (1995), συνέκριναν την πεμολίνη με την αμανταδίνη και πάλι, μόνο μια θετική αλλαγή βρέθηκε για την πεμολίνη. Η αγωγή με πεμολίνη πρέπει να θεωρηθεί ως θεραπεία δεύτερης γραμμής. Οι δόσεις κυμαίνονται μεταξύ 18,75 και 187.5 mg επειδή σε υψηλότερες δόσεις εμφανίζεται νευρικότητα, αϋπνία και άγχος.

## Γ) ΜΟΔΑΦΙΝΙΛΗ (MODAFINIL)

Η μοδαφινίλη (εμπορική ονομασία Provigil) και του (R) -εναντιομερούς αρμοδαφινίλης (Nuvigil), είναι παράγοντες που προάγουν την αφύπνιση, εγκριμένα από τη FDA για τη ναρκοληψία και την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο με εναπομένονσα υπερβολική υπνηλία παρά τη βέλτιστη χρήση συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγού. Στις προτεινόμενες δόσεις, η μοδαφινίλη είναι γενικά ασφαλής και καλά ανεκτή, αν και έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ψυχιατρικών και καρδιαγγειακών επιπτώσεων. Η μοδαφινίλη έχει μελετηθεί σε δύο ελεγχόμενες μελέτες που περιέλαβαν ασθενείς με ΣΚΠ με χαρακτηριστική την κόπωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν κατηγορηματικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (Rammohan et al., 2002; Stankoff et al., 2005). Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Rammohan et al. (2002) αξιολογήθηκαν 72 ασθενείς με ΣΚΠ σε μια single-blind, φάσης II μελέτη σε δύο κέντρα συλλογής πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μοδαφινίλης. Βρήκαν ότι μετά τη θεραπεία με 200 mg (αντί 400 mg) μοδαφινίλη για 2 εβδομάδες υπήρξε σημαντική βελτίωση, στην κόπωση, από τους μέσους όρους των βαθμολογιών της FSS για μοδαφινίλη να είναι 4,7 και στο εικονικό φάρμακο στο 5,5 και η VAS βαθμολογία 5,4 έναντι 4,5 για μοδαφινίλης και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Κανόνας είναι η έναρξη να γίνεται με χαμηλότερη δόση και αύξησής της με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανοχή. Αυτά τα φάρμακα λαμβάνονται νωρίς το πρωί για την ενίσχυση του ενεργειακού επιπέδου και τη διακοπή του ύπνου (Ben-Zacharia, 2011).

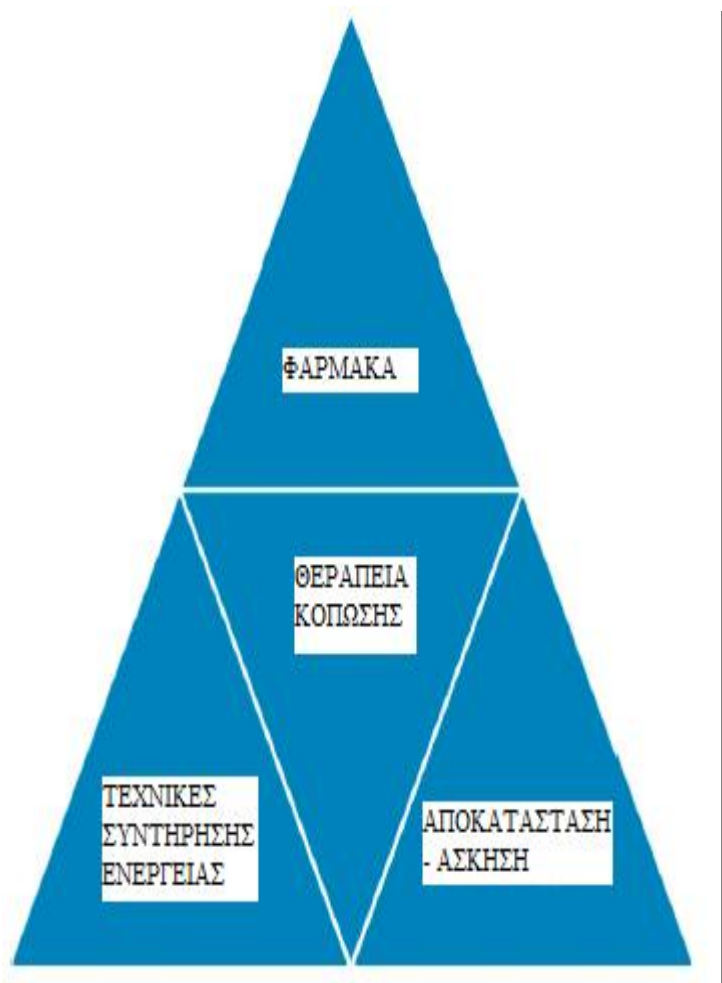
Πίνακας 3.2: Φαρμακευτική αγωγή στην κόπωση (Τροποποιημένος από Braley & Chervin, 2010)

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ FDA	ΔΟΣΗ	ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ
AMANTADINΗ (AMANTADINE)	Symmetrel®	Γρίπη Πάρκινσον	100mg BID	<ul style="list-style-type: none"><li>• Δικτυωτή πελλίωση</li><li>• Ορθοστατική υπόταση</li><li>• Περιφερικό οίδημα</li><li>• Πονοκέφαλος</li><li>• Ζάλη</li><li>• Ναυτία</li><li>• Αϋπνία</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Υπερευαίσθησία στην αμανταδίνη</li><li>• Η απότομη διακοπή στη νόσο του Πάρκινσον</li><li>• Προσοχή σε ασθενείς με επιληψία</li><li>• Προσοχή στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή αρρυθμία</li></ul>

ΜΟΔΑΦΙΝΙΛΗ (MODAFINIL)	Provigil®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η ναρκοληψία</li> <li>• Διαταραχές ύπνου λόγω βάρδιας</li> </ul>	Ξεκινήστε 200 mg κάθε πρωί ή κατά την έναρξη της βάρδιας, μπορεί να κλιμακωθεί σε 400 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Άγχος</li> <li>• Πονοκέφαλος</li> <li>• Ζάλη</li> <li>• Ναυτία</li> <li>• Υπέρταση</li> <li>• Αίσθημα παλμών</li> <li>• Αϋπνία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπερευαισθησία σε μοδαφινίλη ή τη αμοδαφινίλη</li> <li>• Προσοχή στην προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή ή ψυχιατρική ασθένεια</li> <li>• Προσοχή στην ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία</li> <li>• Μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της δια του στόματος αντισύλληψη</li> </ul>
ΑΡΜΟΔΑΦΙΝΙΛΗ (ARMODAFINIL)	Nuvigil®	-/-	Αρχικά με 150 mg κάθε πρωί ή σε έναρξη της βάρδιας, μπορεί να κλιμακωθεί σε 250 mg	-/-	-/-

### **3.9 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Εκτός από τις φαρμακολογικές θεραπείες, αρκετοί θεωρούν τις μη φαρμακολογικές θεραπείες σημαντικά εργαλεία για την διαχείριση της κόπωσης σε ασθενείς με ΣΚΠ. Οι μη φαρμακολογικές στρατηγικές περιλαμβάνουν την άσκηση και τις τεχνικές συντήρησης της ενέργειας. Αυτό περιλαμβάνει δραστηριότητες που καλύπτουν κάποια απόσταση και υπάρχει βηματομέτρηση, εκτέλεση επίπλων ασκήσεων νωρίς το πρωί, ιεράρχηση καθηκόντων (συμπεριλαμβανομένων των περιόδων ανάπαυσης) και τη διατήρηση ρεαλιστικών προσδοκιών (Ben-Zacharia, 2011). Παρακάτω εμφανίζεται ένα συνοπτικό πλάνο θεραπείας της κόπωσης (Εικόνα 3.1).



Εικόνα 3.2: Πλάνο θεραπείας της κόπωσης (Τροποποιημένη από Ben-Zacharia, 2011)

### 3.9.1 ΑΣΚΗΣΗ

#### **ΓΙΟΓΚΑ (YOGA)**

Όλο και πιο έντονη είναι η κλίση των ατόμων με ΣΚΠ προς την γιόγκα ως μια μέθοδο εναλλακτικής και συμπληρωματικής ιατρικής παρέμβασης νους-σώματος (Esmonde et al., 2008). Η άσκηση είναι ιδιαίτερη ευεργετική για το συγκεκριμένο ειδικό πληθυσμό και, μάλιστα, τα ευρήματα παρουσιάζουν ετερογένεια, με αρκετές μελέτες να υποστηρίζουν τα διάφορα είδη άσκησης όπως την αντοχή, τα συνδυαστικά προγράμματα, τις ασκήσεις στο νερό για τη δύναμη, την αντοχή, την κόπωση, την ισορροπία, το περπάτημα, τη διάθεση και την υγεία που αφορούν, συνολικά, την ποιότητα της ζωής των ασθενών με ΣΚΠ (Andreasen et al., 2011; Dalgas et al., 2009; Garrett et al., 2009, 2013; Oken et al., 2004). Ειδικότερα, είναι γεγονός πως η νόσος εμφανίζει διάφορα νευρολογικά ελλείμματα. Τα πλεονεκτήματα των στάσεων της γιόγκα (asanas), σε συνεργασία με την αναπνοή (pranayama) και το διαλογισμό μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένη επίγνωση του σώματος, συμβάλλουν στην αντίληψη του σώματος, την απελευθέρωση της μυϊκής έντασης, την ενίσχυση του συντονισμού και της ισορροπίας, την αυξημένη ευελιξία και τη δύναμη, τον έλεγχο της

κόπωσης, τη βελτιωμένη κυκλοφορία και την αναπνοή. Η τεχνική της γιόγκα επικεντρώνεται στη βελτίωση της σωματικής, ψυχικής και πνευματικής ευεξίας ενός ατόμου. Ο κύριος στόχος της γιόγκα είναι η εναρμόνιση σώματος-νου-πνεύματος μέσα από ένα συνδυασμό στάσεων, διαλογισμού και ασκήσεων αναπνοής. Τα οφέλη της τεχνικής είναι η μείωση του συμπτώματος της κόπωσης, ελάττωση σπαστικότητας, βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και αύξηση του εύρους τροχιάς (Velikonja et al., 2010).

Στόχος μίας αρκετά πρόσφατης έρευνας των Guner & Inanici (2014) ήταν ν' αξιολογήσει τις επιδράσεις ενός βραχυπρόθεσμου προγράμματος γιόγκα στην κόπωση, την ισορροπία και τη βάρδιση σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Έτσι, στη μέθοδο αναφέρεται ότι συμμετείχαν 8 περιπατητικοί εθελοντές οι οποίοι ήταν κλινικά διαγνωσμένοι με υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα μορφή ΣΚΠ και η βαθμολογία τους στην κλίμακα EDSS ήταν μικρότερη ή ίση με 6.0 και 8 υγιή άτομα που αξιολογήθηκαν στη βάρδιση και δεν είχαν λάβει ποτέ μαθήματα γιόγκα. Οι ασθενείς με ΣΚΠ συμμετέχουν σ' ένα πρόγραμμα 12 εβδομάδων για δύο φορές/εβδομάδα μάθημα γιόγκα όπου κάθε μάθημα διαρκούσε 60' και οι ασθενείς υποστηρίζονταν σε μία καρέκλα ή στο δάπεδο ή στο τοίχο (Εικόνα 3.3). Ειδικές προσαρμογές των στάσεων γίνονταν για τους ανθρώπους με περιορισμένη κινητικότητα λόγω νευρολογικών καταστάσεων. Κάθε άτομο διατηρόταν σε αυτή τη στάση για 10''- 30'' και συνέχεια, υπήρχε μία περίοδος ανάπαυσης (30''- 1'). Κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία με γιόγκα, χρησιμοποιήθηκαν η FSS και η κλίμακα Berg Balance Scale (BBS) ώστε να εκτιμηθεί η κόπωση και η ισορροπία καθώς, ακόμα, έγινε τρισδιάστατη ανάλυση βάρδισης με το σύστημα Vicon 612 με έξι κάμερες και δύο Bertec πλάκες ισχύς, πριν και μετά τη θεραπεία. Στα αποτελέσματα φάνηκε πως στατιστικά σημαντικά επιτεύγματα ελήφθησαν στην κόπωση, την ισορροπία, το μήκος βήματος και τη ταχύτητα βαδίσματος, ενώ δεν ήταν στατιστικά σημαντικές οι βελτιώσεις στις γωνίες του οβελιαίου επιπέδου λεκάνης και ισχίου, του αστραγάλου στην πελματιαία κάμψη και οι δυνάμεις που ασκούνται στο ισχίο και τον αστράγαλο πριν την αιώρηση. Οι ερευνητές συμπέραναν πως η άσκηση μέσω της τεχνικής γιόγκα είναι ασφαλής και ευεργετική παρέμβαση για τη βελτίωση της κόπωσης, της ισορροπίας και των χωροχρονικών παραμέτρων της βάρδισης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.



Εικόνα 3.3: Οι στάσεις της γιόγκα που εκτέλεσαν οι ασθενείς με ΣΚΠ (Guner & Inanici, 2014)



## **ΕΛΛΕΙΠΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ**

Στο άρθρο των Huisinga et al. (2011) έγινε μία προσπάθεια από τους ερευνητές να εξεταστούν οι επιπτώσεις της ελλειπτικής άσκησης στην κόπωση και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ΣΚΠ. Πιο ειδικά, οι 26 ασθενείς που συμμετείχαν συμπλήρωσαν την κλίμακα FSS, την MFIS μία ακόμα, την SF-36 πριν και μετά την εκτέλεση 15 ελλειπτικών ασκήσεων. Όλα τα άτομα ξεκίνησαν από 0 μοίρες κλίση στο ελλειπτικό μηχάνημα και στη χαμηλότερη δυνατή αντίσταση 1, ενώ στη συνέχεια αυξανόταν η ένταση της άσκησης μέσω της αντίστασης του μηχανήματος ή μέσω της αύξησης των βημάτων. Κάθε αύξηση γινόταν με βάση την ηλικία του ατόμου ώστε να υπολογιστεί η προβλεπόμενη καρδιακή συχνότητα του. Έτσι, αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στην κόπωση και την ποιότητα ζωής με βάση τις κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν και των συσχετίσεων μεταξύ των αλλαγών σε κάθε μία από τις κλίμακες. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση της FSS λόγω συσχέτισης με δύο υποκλίμακες της SF-36, της MFIS και πέντε SF-36 υποκλίμακες ως αποτέλεσμα της ελλειπτικής άσκησης. Επομένως, συμπερασματικά, η ελλειπτική άσκηση προκαλεί καίριες βελτιώσεις τόσο στην κόπωση όσο και στην ποιότητα της ζωής των ασθενών και μπορεί, κάλλιστα, να προστεθεί στα διάφορα προγράμματα αποκατάστασης.

## **ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΟ ΝΕΡΟ**

Σε μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη έρευνα (Kargarfard et al., 2012) έγινε προσπάθεια να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα της εκτέλεσης υδρόβιων ασκήσεων για την κόπωση και την υγεία που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής σε γυναίκες με ΣΚΠ. Η διάρκειά της 4 εβδομάδες και ακολούθησαν 8 εβδομάδες επανεξέτασης (follow-up). Όσον αφορά το δείγμα, συμμετείχαν 32 γυναίκες με διαγνωσμένη υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή της νόσου (μ.ο.=32.6) και οι οποίες χωρίστηκαν σε ομάδες παρέμβασης και ελέγχου. Οι ασκήσεις εκτελούνταν 3 φορές/εβδ. Για περίπου 60' όπου η κόπωση αξιολογήθηκε με την MFIS και η ποιότητα της ζωής με το ερωτηματολόγιο 54 στοιχείων γνωστό ως Σκλήρυνση κατά Πλάκα Ποιότητα Ζωής. Πιο συγκεκριμένα, το πρόγραμμα των υδάτινων ασκήσεων περιελάμβανε 10' ζέσταμα, 40' άσκησης και 10' αποθεραπεία. Η προθέρμανση και η αποθεραπεία πραγματοποιήθηκαν στην πισίνα και περιελάμβανε χαμηλής έντασης αερόβιες ασκήσεις όπως ασκήσεις αναπνοής, την ευελιξία, το περπάτημα για την κινητικότητα των άνω και κάτω άκρων και εστίασαν στην κινητικότητα των αρθρώσεων, στη μυϊκή δύναμη των καμπτήρων και εκτεινόντων, την ισορροπία, τη στάση του σώματος, λειτουργικές δραστηριότητες και διαλείπουσα με τα πόδια. Στο τέλος οι ασθενείς ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε διασκεδαστικές δραστηριότητες διάρκειας 5' για την αφομοίωση των ασκήσεων. Συμπερασματικά, στο κομμάτι της κόπωσης, οι ερευνητές κατέληξαν πως μέσα από τα αποτελέσματα έγινε φανερό πως η υδρόβια προπόνηση μπορεί να βελτιώσει αποτελεσματικά την κόπωση και την ποιότητα της ζωής των ασθενών με ΣΚΠ.

### **3.10 ΑΛΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ**

Μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη μονομερής και τυχαία ελεγχόμενη μελέτη (Tarakci et al., 2013) με 110 συμμετέχοντες και διάρκειας 12 εβδομάδων, στόχευε στον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας στον έλεγχο μίας ομάδας που εκτελούσε ασκήσεις που αφορούσαν την

ισορροπία, τη λειτουργική κατάσταση, την σπαστικότητα, την κόπωση και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Συγκεκριμένα, λάβανε μέρος 44 περιπατητικοί ασθενείς που εκτέλεσαν ένα πρόγραμμα ασκήσεων 3 συνεδριών υπό την επίβλεψη φυσικοθεραπευτών, ενώ όσοι βρίσκονταν στην ομάδα ελέγχου, στη λίστα αναμονής, δεν δέχτηκαν καμία παρέμβαση. Το πρόγραμμα περιελάμβανε ασκήσεις ευελιξίας, εύρους κίνησης, ενισχύοντας με / χωρίς ειδικά λάστιχα Theraband για τα κάτω άκρα, τη σταθεροποίηση του κορμού, την ισορροπία και το συντονισμό των ασκήσεων και των λειτουργικών δραστηριοτήτων. Οι πρωταρχικές δραστηριότητες μέτρησης έγιναν με τη Berg Balance Scale, τη δοκιμασία βάρδισης 10 μέτρων, τη δοκιμή με τα 10 βήματα αναρρίχησης (10-steps climbing test) και οι δευτερεύουσες δραστηριότητες μέτρησης ήταν η Τροποποιημένη Κλίμακα Ashworth (Modified Ashworth Scale), η FSS και η Multiple Sclerosis International Quality of Life. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 99 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Υπήρχαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις για όλες τις δραστηριότητες μέτρησης στην ομάδα άσκησης ομάδα ( $n = 51$ ) ( $p < 0,01$ ), ενώ στην ομάδα ελέγχου ( $n = 48$ ), υπήρχαν στατιστικώς σημαντική αρνητική μεταβολή στο Berg Balance Scale και στη δοκιμασία βάρδισης 10 μέτρων και στατιστικά σημαντική αύξηση της FSS). Η βαθμολογία Berg Balance Scale αυξήθηκε 4,33 στην ομάδα άσκησης, ενώ μειώθηκε από 2,33 στην ομάδα ελέγχου. Σε σύγκριση των μεταβολών μεταξύ των ομάδων στις πρωταρχικές και δευτερεύουσες δραστηριότητες, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις υπέρ της ομάδας άσκησης μετά την άσκηση. Έτσι, συμπεράθηκε πως η εποπτευόμενη προπόνηση μιας ομάδας είναι αποτελεσματική στη βελτίωση της ισορροπίας, της λειτουργική κατάσταση, της σπαστικότητας, της κόπωσης και της ποιότητας της ζωής στη συγκεκριμένη ειδική ομάδα ατόμων χωρίς επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ:

1. Ginsberg, L., 2003. Νευρολογία, Έβδομη Έκδοση, Μετάφραση-Επιμέλεια από τα Αγγλικά από Αναγνωστούλη, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε
2. Hauser, S.L., Josephson, S. A., 2013, Harrison: Νευρολογία στην Κλινική Ιατρική, Δεύτερη Έκδοση, Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Παπαθανασόπουλος, Καλφάκης, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.
3. Krupp, L. B., 2004, Fatigue in Multiple Sclerosis: A Guide to Diagnosis and Management, New York, NY: Demos.
4. Malik, O., Donnelly, A., Barnett, M., 2014. Fast Facts: Multiple Sclerosis, Third Edition, Health Press.
5. Pachner, A. R., 2012. A Primer of Neuroimmunological Disease, Springer
6. Schapiro, R. T., 2007. Managing the Symptoms of Multiple Sclerosis, Fifth Edition, Demos Medical Publishing.

### ΚΕΦΑΛΑΙΑ:

7. Caramanos, Z., Santos, C., Arnold, D. L. 2003, Magnetic resonance imaging and spectroscopy: insights into the pathology and pathophysiology of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2 - Blue Books of Practical Neurology, vol. 27, J.H Noseworthy, W.I. McDonald (eds.), chapter 10, pp. 139-167.
8. Hauser, S. L., Goodwin, D. S., 2008, Multiple sclerosis and other demyelinating diseases, In: Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., Hauser SL, editors, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> edn, II, New York: McGraw-Hill Medical, pp. 2611–2621.
9. Kapoor, R., 2012, Multiple sclerosis and related conditions, In: Scadding J. W., Losseff N. A., editors, Clinical Neurology, 4<sup>th</sup> edn, Hodder Arnold, An Hachette UK Company, pp. 471-487.

## ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ

10. Alonso, A., Hernan, M. A. 2008, Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 71(2):129-35.
11. Andreasen, A, K., Stenager, E., Dalgas, U. 2011, The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(9): 1041–1054.
12. Anton, H. A., Miller, W. C., Townson, A. F. 2008, Measuring fatigue in persons with spinal cord injury. *Arch Phys. Rehabil.* 89: 538–542.
13. Apel, A., Greim, B., Konig, N., Zetl. UK. 2006, Frequency of current utilization of complementary and alternative medicine by patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 253:1331–1336.
14. Armutlu, K., Korkmaz, N.C., Keser, I., Sumbuloglu, V., Akbiyik, D.I., Guney, Z., Karabudak, R. 2008, The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int. J Rehabil. Res.* 30(1): 81-85.
15. Arnett, P. A. 2005, Longitudinal consistency of the relationship between depression symptoms and cognitive functioning in multiple sclerosis. *CNS Spectrums*, 10(5): 372–382.
16. Azimian, M., Farahani, S., Dadkhah, A., Fallahpour, M., Karimlu, M. 2009, Fatigue Severity Scale: The Psychometric Properties of the Persian-Version in Patients with Multiple Sclerosis. *Research Journal of Biological Sciences*, 4(9): 974-977.
17. Bakalidou, D., Skordilis, E. K., Giannopoulos, S., Stamboulis, E., Voumvourakis, K. 2013, Validity and reliability of the FSS in Greek MS patients. *SpringerPlus*, 2: 304.
18. Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D. H., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C. H., Comi, G., Ade`r, H. J, Losseff, N., Valket, J. 1997, Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 120:2059-2069.
19. Benito-Leon, J., Martinez-Martin, P., Frades, B., Martinez-Gines, M. L., de Andres, C., Meca-Lallana, J. E., Antiguada, A. R., Huete-Anton, B., Rodriguez-Garcia, E., Ruiz-Martinez, J. 2007, Impact of fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Multiple Sclerosis*, 13(5): 645-51.
20. Ben-Zacharia, A. B. 2011, Therapeutics for Multiple Sclerosis Symptoms. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 78:176–191.
21. Ben-Zacharia, A. B., Lublin, F. D. 2001, Palliative care in patients with multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 19(4): 801-27.

22. Bergamaschi, R., Romani, A., Versino, M., Poli, R., Cosi, V. 1997, Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Functional Neurology*, 12(5):247-251.
23. Boissy, A. R, Cohen, J. A. 2007, Multiple sclerosis symptom management. *Exp Rev Neurother.* 7:1213–1222.
24. Bot, J. C., Barkhof, F. 2009, Spinal-cord MRI in multiple sclerosis: conventional and nonconventional MR techniques. *Neuroimaging Clin N Am.*, 19:81–99.
25. Braley, T. J., Chervin, R. D. 2010, Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep*, 33(8): 1061–1067.
26. Bruce, J. M., Hancock L. M., Arnett, P., & Lynch, S. 2010, Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *Journal of Behavioral Medicine*, 33(3): 219–227.
27. Carman, C. V., Springer, T. A. 2004, A transmigratory cup in leukocyte diapedesis both through individual vascular endothelial cells and between them. *J Cell Biol.* 167:377-88.
28. Celius, E. G., Smestad, C. 2009, Change in sex ratio, disease course and age at diagnosis in Oslo MS patients through seven decades. *Acta Neurol Scand.* 120 (Suppl. 189): 27–29.
29. Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D., Wallace, E.P. 1993, Development of a fatigue scale. *J Psychosom. Res.*, 37(2):147-53.
30. Cohen, B. 2008, Identification, causation, alleviation, and prevention of complications (ICAP): an approach to symptom and disability management in multiple sclerosis. *Neurology*, 71: S14–S20.
31. Cohen, R. A., Fisher, M. 1989, Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 46(6): 676–80.
32. Comi, G., Leocani, L., Rossi, P., Colombo, B. 2001, Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Neurol.* 248: 174–179.
33. Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Hansen, H. J., Knudsen, C., Overgaard, K., Ingemann-Hansen, T. 2009, Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple Sclerosis*, 0(00): 1–11.
34. Demirkiran, M., Sarica, Y., Uguz, S., Yerdelen, D., Aslan, K. 2006, Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Multiple Sclerosis*, 12: 209-214.

35. Dennison, L., Moss-Morris, R. 2010, Cognitive-behavioral therapy: what benefits can it offer people with multiple sclerosis?, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(9): 1383- 1390.
36. Diamond, B. J., Johnson, S. K., Kaufman, M., Shiflett, S. C., Graves, L. 2013, A randomized controlled pilot trial: the effects of EGb 761 on information processing and executive function in multiple sclerosis. *Explore (NY)*. 9(2): 106-7.
37. Ebers, G. C. 2008, Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 7(3): 268-77.
38. Edan, G., Miller, D., Clanet, M., Confavreux, C., Lyon-Caen, O., Lubetzki, C., Brochet, B., Berry, I., Rolland, Y., Froment, J. C., Cabanis, E., Iba-Zizen, M. T., Gandon, J. M., Lai, H. M., Moseley, I., Sabouraud, O. 1997, Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,62:112-118.
39. Esmonde, L., Long, A. F. 2008, Complementary therapy use by persons with multiple sclerosis: Benefits and research priorities. *Complement Ther. Clin. Pract.* 14(3): 176-84.
40. Fazli, M., Shayesteh-Azar, M. 2013, Correlation between the fatigue with gender, age and disease duration in multiple sclerosis patients. *Int J Med Invest*. 2(4): 206-209.
41. Ferentinos, P.,Kontaxakis, V., Havaki-Kontaxaki, B., Dikeos, D., Lykouras, L. 2011, Psychometric evaluation of the Fatigue Severity Scale in patients with major depression. *Qual Life Res*.20(3): 457-465.
42. Fisk, J. D., Doble, S. E.2002, Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res*. 11: 263-72.
43. Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., Murray, T. J. 1994, The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*.21(1): 9-14.
44. Flachenecker, P., Kumpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P., Trenkwalder, C., Toyka, K. V. 2002, Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis*, 8: 523-526.
45. Fletcher, F. G., Castro-Borrero, W., Remington, G., Treadaway, K., Lemack, G. E., Frohman, E. M. 2009, Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a multidisciplinary approach to evaluation and management. *Nature Reviews Urology*, 6: 96-107.
46. Frohman, E. M, Shah, A., Eggenberger, E., Metz, L., Zivadinov, R., Stu've, O. 2007, Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics*, 4:618–26.

47. Foglio, K., Clini, E., Facchetti, D., Vitacca, M., Marangoni, S., Bonomelli, M., Ambrosino, N. 1994, Respiratory muscle function and exercise capacity in multiple sclerosis. *Eur. Respir. J.* 7(1): 23–28.
48. Foster, H. E. Jr. 2002, Bladder symptoms and multiple sclerosis. *MSQR Multiple Sclerosis Quarterly Reprint.* 21:5-8.
49. Garrett, M. Coote, S. 2009, Multiple sclerosis and exercise in people with minimal gait impairment – a review. *Physical Therapy Reviews,* 14(3): 169-180.
50. Garrett, M., Hogan, N., Larkin, A., Saunders, J., Jakeman, P., Coote, S. 2013, Exercise in the community for people with multiple sclerosis — a follow-up of people with minimal gait impairment. *Mult. Scler.* 19(6): 790-798.
51. Giovannoni, G., Green, A. J. E., Thompson, E. J. 1998, Are there any body fluid markers of brain atrophy in multiple sclerosis?, *Multiple Sclerosis,* 4(3): 138-142.
52. Gold, R., Wolinsky, J. S. 2011, Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurologica Scandinavica,* 124(2): 75-84.
53. Goodin, D. S., Reder, A. T., Ebers, G. C., Cutter, G., Kremenchutzky, M., Oger, J., Langdon, D., Rametta, M., Beckmann, K., De Simone, T. M., Knappertz, V. 2012, Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b trial. *Neurology,* 78(17): 1315-1322.
54. Gottschalk, M., Kümpfel, T., Flachenecker, P., Uhr, M., Trenkwalder, C., Holsboer, F., Weber, F. 2005, Fatigue and regulation of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 62(2): 277-280.
55. Guner, S., Inanici, F. 2014, Yoga therapy and ambulatory multiple sclerosis Assessment of gait analysis parameters, fatigue and balance. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 19(1):7 2-81.
56. Hann, D. M., Denniston, M. M., Baker, F. 2000, Measurement of fatigue in cancer patients: Further validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Quality of Life Research,* 9: 847-854.
57. Harirchian, M. H., Nasergivechi, S., Maddah, M., Meysamie, A., Amini, H., Shandiz, E. E., Tafakhori, A., 2013, Evaluation of the Persian version of modified fatigue impact scale in Iranian patients with multiple sclerosis. *Ir J Neurol.* 12(1): 32-34.
58. Hartung, H. P., Gonsette, R., König, N., Kwiecinski, H., Guseo, A., Morrissey, S. P., Krapf, H., Zwingers, T., Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). 2002, Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet,* 360 (9350): 2018-25.

59. Hashemi, R. H., Bradley, W. G., Chen, Jr, D. Y., Jordan, J. E., Queralt, J. A., Cheng, A. E., Henrie, J. N. 1995, Suspected multiple sclerosis: MR imaging with a thin-section fast FLAIR pulse sequence. *Radiology*, 196(2):505-10.
60. Hassoun, Z., Willems, B., Deslauriers, J., Nguyen, B. N., Huet, P. M. 2002, Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the fatigue impact scale. *Digestive Diseases and Sciences*, 47(12): 2674-2681.
61. Huisinga, J. M., Filipi, M. L., Stergiou, N. 2011, Elliptical exercise improves fatigue ratings and quality of life in patients with multiple sclerosis, *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 48(7): 881-890.
62. Iriarte, J., Katsamakidis, G., De Castro, P. 1999, The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 5(1): 10-6.
63. Janardhan, V., Bakshi, R. 2002, Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol. Sci.*205(1): 51-8.
64. Jerjes, W. K., Taylor, N. F., Wood, P. J., Cleare, A. J. 2007, Enhanced feedback sensitivity to prednisolone in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 32(2): 192-198.
65. Jones, D. E., Bhala, N., Burt, J., Goldblatt, J., Prince, M., Newton, J. L. 2006, Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. *Gut.*55(4): 536-41.
66. Jones, D. E., Newton, J. L. 2007, An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol. Ther.*25:471-476.
67. Jones, P. B. B., White, D. H. N. 2010, Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol. Res. Rev.* 2: 53-71.
68. Jonsson, B., Von Reis, G., Sahlgren, E. 1954, ACTH and cortisone in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand.* 28(3-4): 429-38.
69. Johnson, S. K., Diamond, B. J., Rausch, S., Kaufman, M., Shiflett, S. C., Graves, L. 2006, The effect of Ginkgo biloba on functional measures in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Explore (NY).*2(1):19-24.
70. Johnson, S. L. 2008, The concept of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurosci. Nurs.* 40(2): 72-77.
71. Kaminska, M., Kimoff, R. J., Benedetti, A., Robinson, A., Bar-Or, A., Lapierre, Y., Schwartzman, K., Trojan, D. A. 2012, Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.*18(8): 1159-1169.



72. Kargarfard, M., Etemadifar, M., Baker, P., Mehrabi, M., Hayatbakhsh, R. 2012, Effect of Aquatic Exercise Training on Fatigue and Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 93(10):1701-1708.
73. Kern, S., Schrempf, W., Schneider, H., Schultheiß, T., Reichmann, H., Ziemssen, T. 2009, Neurological disability, psychological distress and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Mult Scler.* 15(6): 752-758.
74. Kesselring, J., Beer, S. 2005, Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 4(10):643-52.
75. Kingwell, E., Bajdik, C., Phillips, N., Zhu, F., Oger, J., Hashimoto, S., Tremlett, H. 2012, Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain*, 135: 2973-2979 | 2973.
76. Kleinman, L., Zodet, M. W., Hakim, Z., Aledort, J., Barker, C., Chan, K., Krupp, L., Revicki, D. 2000, Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Qual Life Res.* 9: 499-508.
77. Kos, D., Kerckhofs, E., Carrea, I., Verza, R., Ramos, M., Jansa, J. 2005, Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries, *Multiple Sclerosis*, 11: 76-80.
78. Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'hooghe, B. D, Duquet, W., Duportail, M., Ketelaer, P. 2003, Assessing fatigue in multiple sclerosis: Dutch Modified Fatigue Impact Scale. *Acta Neurol. Belg.* 103: 185-191.
79. Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'hooghe, M. B., Ilsbrouckx, S. 2008, Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 22: 91-100.
80. Kos, D., Nagels, G., D'Hooghe, M. B., Duportail, M., Kerckhofs, E. 2006, A rapid screening tool for fatigue impact in multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 6: 27.
81. Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G., Scheinberg, L. C. 1988, Fatigue in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 45(4): 435-437.
82. Krupp, L. B., Coyle, P. K., Doscher, C., Miller, A., Cross, A. H., Jandorf, L., Halper, J., Johnson, B., Morgante, L., Grimson, R. 1995, Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology.* 45(11): 1956-1961.
83. Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., Steinberg, A. D. 1989, The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 46:1121-3.
84. Krupp, L. B., Serafin, D. J., Christodoulou, C. 2010, Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev. Neurother.* 10(9): 1437-1447.

85. Lerdal, A., Celius, G., Krupp, L., Dahl, A. A. 2007, A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 14(12): 1338-1343.
86. Lerdal, A., Wahl, A. K., Rustoen, T., Berit, R., Hanestad, Moum T. 2005, Fatigue in the general population: A translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. *Scand J Public Health*, 33: 123-130.
87. Lester, K., Stepleman, L., Hughes, M. 2007, The association of illness severity, self-reported cognitive impairment, and perceived illness-management with depression and anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *J Behav Med*. 30:177-186.
88. Link, H., Huang, Y. M. 2006, Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 180(1–2): 17-28.
89. Lovera, J., Bagert, B., Smoot, K., Morris, C. D., Frank, R., Bogardus, K., Wild, K., Oken, B., Whitham, R., Bourdette, D. 2007, Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult. Scler*. 13(3): 376-385.
90. Lovera, J. F., Kim, E., Heriza, E., Fitzpatrick, M., Hunziker, J., Turner, A. P., Adams, J., Stover, T., Sangeorzan, A., Sloan, A., Howieson, D., Wild, K., Haselkorn, J., Bourdette, D. 2012, Ginkgo biloba does not improve cognitive function in MS, A randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 79(12): 1278-1284.
91. Maghzi, A. H, Ghazavi1, H., Ahsan, M, Etemadifar, M., Mousavi, S. A, Khorvash, F., Minagar, A. 2010, Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran:a population-based study. *Multiple Sclerosis*, 16(3):359-361.
92. Mahajan, S. T., Patel., P. B., Marrie, R. A. 2010, Under Treatment of Overactive Bladder Symptoms in Patients With Multiple Sclerosis: An Ancillary Analysis of the NARCOMS Patient Registry. *The Journal of Urology*, 183(4): 1282-1283.
93. Marrie, R. A., Fisher, E., Miller, D. M., Lee, J. C, Rudick, R. A. 2005, Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol. Sci*. 228:161-6.
94. Marriott, J. J., Miyasaki, J. M., Gronseth, G., O'Connor, P. W. 2010, Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis, Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 74(18): 1463-1470.
95. Martínez-Martín, P., Benito-León, J., Alonso, F., Catalán, M. J., Pondal, M., Zamarbide, I., Tobías, A., De Pedro, J. 2005, Quality of life of caregivers in Parkinson's disease. *Quality of Life Research*, 14(2): 463-472.

96. Mathiowetz, V. 2003, Test-retest reliability and convergent validity of the Fatigue Impact Scale for persons with multiple sclerosis. *American Journal of Occupational Therapy*, 57: 389-395.
97. Mattsson, M., Moller, B., Lundberg, I., Gard, G., Bostrom, C. 2008, Reliability and validity of the Fatigue Severity Scale in Swedish for patients with systematic Lupus Erythematosus. *Scand. J Rheumatol.* 37: 269-277.
98. McCabe, M. P. 2004, Exacerbation of symptoms among people with multiple sclerosis: impact on sexuality and relationships over time. *Arch Sex Behav.* 33: 593-601.
99. McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wolheim, M., Sibley, W., et al. 2001, Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50: 121-127.
100. McGowan, J. C. 2000, Technical issues for MRI examination of the spinal cord. *J Neurol Sci.* 172 (suppl. 1): S27-31.
101. Merkelbach, S., Dillmann, U., Kolmel, C., Holz, I., Muller, M. 2001, Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 7(5): 320-326.
102. Merrill, J. E., Hanak, S., Pu S. F., Liang, J., Dang, C., Iglesias-Bregna, D., Harvey, B., Zhu, B., McMonagle-Strucko, K. 2009, Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol.* 256: 89-103.
103. Mills, R. J., Young, C. A., Nicholas, R. S., Pallant, J. F., Tennant, A. 2008, Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 00: 1-7.
104. Mills, R. J., Young, C. A., Nicolas, R. S., Pallant, J. F., Tennant, A. 2009, Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 15: 81-87.
105. Mills, R. J., Young, C. A., Pallant, J. F., Tennant, A. 2010, Rasch analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81:1049-1051.
106. Murray, T. J. 1985, Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol. Sci.* 12(3): 251-254.
107. Newton, J. L., Jones, D. E. J., Henderson, E., Kane, L., Burt, A. D., Day, C. P. 2008, Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and

associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*. 57: 807-813.

108. Norton, C., Chelvanayagam, S. 2010, Bowel problems and coping strategies in people with multiple sclerosis. *Br J Nurs*. 19:220,221-226.
109. Oken, B. S., Kishiyama, S., Zajdel, D., Bourdette, D., Carlsen, J., Haas, M., Hugos, C., Kraemer, D. F., Lawrence, J., Mass, M. 2004, Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology*. 62(11): 2058-64.
110. Orton, S. M., Herrera, B. M., Yee, I. M., Valdar, W., Ramagopalan, S. V., Sadovnick, A. D., Ebers, G. C., Canadian Collaborative Study Group. 2006, Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 5(11):932-936.
111. Osoegawa, M., Kira, J., Fukazawa, T., Fujihara, K., Kikuchi, S., Matsui, M., Kohriyama, T., Sobue, G., Yamamura, T., Itoyama, Y., Saida, T., Sakata, K., Ochi, H., Matsuoka, T. and The Research Committee of Neuroimmunological Diseases 2009, Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Multiple Sclerosis*, 15: 159-173.
112. Paparrigopoulos, T., Ferentinos, P., Kouzoupis, A., Koutsis, G., Papadimitriou, G. N. 2010, The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*, 22:14-21.
113. Paty, D. W., Li, D. K. B. 1993, Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 43(4):662-667.
114. Paul, R. H., Beatty, W. W., Schneider, R., Blanco, R. C., Hames, K. A. 1998, Cognitive and Physical Fatigue in Multiple Sclerosis: Relations Between Self-Report and Objective Performance. *Apphed Neuropsychology*, 5(3): 143-145.
115. Penner, I. K., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L., Calabrese, P. 2009, The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*. 15(12): 1509-1517.
116. Pfeiffer, R. F. 2010, Neurologic presentations of gastrointestinal disease. *Neurol. Clin.*, 28:75 87.
117. Pöllmann, W., Feneberg, W. 2008, Current Management of Pain Associated with Multiple Sclerosis, 22(4): 291-324.
118. Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, M., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M.,

- Lynn, F., Panzara, M. A., Sandroock, A. W. 2006, A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 354:899-910.
119. Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., Wolinsky, J. S. 2011, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 69:292-302.
  120. Polman, C. H., Reingold, s. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. J., MD, Wolinsky J. S. 2005, Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 58:840-846.
  121. Pompili, M., Forte, A., Palermo M., et al. 2012, Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *Journal of Psychosomatic Research*, 73(6): 411-417.
  122. Ramagopalan, S. V., Knight, J. C, Ebers, G. C. 2009, Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Curr. Opin. Neurol.* 22(3):219-25.
  123. Rammohan, K. W., Rosenberg, J. H., Lynn, D. J., Blumenfeld, A. M., Pollak, C. P., Nagaraja, H.N. 2002, Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72:179-83.
  124. Rietberg, M. B., Van Wegen, E. E., Kwakkel. G. 2010, Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. *Disabil. Rehab.* 32: 1870-1876.
  125. Roberts, A. D. L., Wessely, S., Chalder, T., Papadopoulos, A., Cleare, A. 2004, Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 184: 136-141.
  126. Rosenberg, G. A., Appenzeller, O. 1988, Amantadine, fatigue, and multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 45(10): 1104-1106.
  127. Rubin, R. 2005, Communication about sexual problems in male patients with multiple sclerosis. *Nurs. Stand.* 19:33-37.
  128. Rudick, R. A., Stuart, W. H., Calabresi, P.A., Confavreux, C., Galetta, S. L., Radue, E. W., Lublin, F. D., Weinstock-Guttman, B., Wynn, D. R., Lynn, F., Panzara, M. A., Sandroock, A. W. 2006, Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 354:911-23.
  129. Sadovnick, A. D, Baird, P. A., Ward, R. H. 1988, Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Me. Genet.* 29(3):533-41.

130. Scalfari, A., Knappertz, V., Cutter, G., Goodin, D., S., Ashton, R., Ebers, G., C. 2013, Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 81(2): 184-192.
131. Schwarz, S., Knorr C., Geiger, H., Flachenecker, P. 2008, Complementary and alternative medicine for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 14:1113-1119.
132. Schwartz, C. E., Coulthard Morris, L., Zeng, Q. 1996, Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 77:165-170.
133. Schwartz, J. E., Jandorf, L., Krupp, L. B. 1993, The measurement of fatigue: A new instrument. *Journal of Psychosomatic Research*, 37(7): 753-762.
134. Schwid, S. R., Covington, M., Segal, B. M. Goodman, A. D. 2002, Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 39(2): 211-224.
135. Sellebjerg, F., Christiansen, M., Jensen, J., Frederiksen, J. L. 2000, Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Eur J. Neurol.* 7: 281-289.
136. Silver, N. C., Good, C. D., Barker, G. J., MacManus, D. G., Thompson, A. J., Moseley, I. F., McDonald, W. I., Miller, D. H. 1997, Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis: effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Brain*, 120:1149-1161.
137. Simon, J. H, Li, D., Traboulsee, A., Coyle P. K., Arnold, D. L., Barkhof, F., Frank, J. A., Grossman, R., Paty, D. W., Radue, E. W., Wolinsky, J. S. 2006, Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: consortium of MS Centers consensus guidelines. *Am J Neuroradiol.*27:455-61.
138. Smets, E. M. A., Garssen, B., Bonke, B., De Haes, J. C. J. M. 1995, The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) Psychometric Qualities of an Instrument to Assess Fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39(5): 315-325.
139. Smith, M. M., Arnett, P. A. 2005, Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 11(5): 602-609.
140. Stankoff, B., Waubant, E., Confavreux, C., Edan, G., Debouverie, M., Rumbach, L., Moreau, T., Pelletier, J., Lubetzki, C., Clanet, M., French Modafinil Study Group. 2005, Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 64(7): 1139-1143.
141. Tarakci, E., Yeldan, I., Huseyinsinoglu, B. E., Zenginler, Y., Eraksoy, M. 2013, Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 27(9): 813-822.
142. Tedeschi, G, Dinacci, D., Lavorgna, L., Prinster, A., Savettieri, G., Quattrone, A., Livrea, P., Messina, C., Reggio, A., Servillo, G., Bresciamorra, V., Orefice,

- G., Paciello, M., Brunetti, A., Paolillo, A., Coniglio, G., Bonavita, S., Di Costanzo, A., Bellacosa, A., Valentino, P., Quarantelli, M., Patti, F., Salemi, G., Cammarata, E., Simone, I., Salvatore, M., Bonavita, V., Alfano, B. 2007, Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci.* 263(1-2): 15-9.
143. Tellez, N., Rio, J., Tintore, M., Nos, C., Galan, I., Montalban, X. 2005, Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler.* 11: 198-202.
144. Terwee, C. B., Bot, S. D. M., de Boer, M. R., van der Windt, D. A. W. M., Knol, D. L., Dekker, J., Bouter, L. M., de Vet, H. C.W. 2007, Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of Clinical Epidemiology*, 60: 34-42.
145. Teunissen, C. E., Dijkstra, P. C., Polman, C. 2005, Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis, *Lancet Neurology*, 4(1): 32–41.
146. The Canadian MS Research Group. 1987, A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. The Canadian MS Research Group. *Can J Neurol Sci.* 14(3): 273-278.
147. Thompson, A. J. 2010, Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol.* 9:1182-119.
148. Tintore, M., Rovira, A., Martinez, M., Rio, J., Diaz-Villoslada, P., Brieva, L., Borrás, C., Grive, E., Capellades, J., Montalban, X. 2000, Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MRI criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 21:702-706.
149. Tomassini, V., Pozzilli, C., Onesti, E., Pasqualetti, P., Marinelli, F., Pisani, A., Fieschi, C. 2004, Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci.* 218(1-2): 103-108.
150. Valko, P., Bassetti, C., Bloch, K., Held, U., Baumann, C. 2008, Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep*, 31: 1601-1607.
151. Van Kessel, K., Moss-Morris, R., Willoughby, E., Chalder, T., Johnson, M. H., Robinson, E. 2008, A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom. Med.* 70: 205-13.
152. Van Walderveen, M. A., Kamphorst, W., Scheltens, P., van Waesberghe, M. D., Ravid, R., Valk, J., Polman, C. H., Barkhof, F. 1998, Histopathological correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*, 50:1282-1288.

153. Velikonja, O., Curić, K., Ozura, A., Jazbec, S. S. 2010, Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 112(7): 597-601.
154. Vollmer, T., Stewart, T., Baxter, N. 2010, Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. *Neurology*, 74:41-46.
155. Vucic, S., Burke, D., Kiernan, M. C. 2010, Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms and management. *Clin. Neurophysiol.* 121(6): 809-17.
156. Wade, D. T., Young, C. A., Chaudhuri, K. R., Davidson, D. L. 2002, A randomized placebo controlled exploratory study of vitamin B-12, lofepramine, and L-phenylalanine (the "Cari Loder regime") in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry*, 73: 246-9.
157. Wallin, M. T., Wilken, J. A., Turner, A. P., Williams, R. M., Kane, R. 2006, Depression and multiple sclerosis: review of a lethal combination. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 43(1): 45-62.
158. Weinshenker, B. G., Sibley, W. A. 1992, Natural history and treatment of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg.*5(2): 203-211.
159. Weinstock-Guttman, B., Ramanathan, M., Zivadinov, R. 2008, Interferon- $\beta$  treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin. Biol. Ther.* 8(9): 1435-1447.
160. Willer, C. J., Dymont, D. A., Risch, N. J., Sadovnick, A. D., Ebers, G. C., & The Canadian Collaborative Study Group 2003, Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *PNAS*, 100:12877-12882.
161. Yadav, V., Narayanaswami, P. 2014, Complementary and Alternative Medical Therapies in Multiple Sclerosis- The American Academy of Neurology Guidelines: A Commentary. *Clin. Ther.* 36(12):1972-1978.
162. Ziemssen, T. 2009, Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *Journal of the Neurological Sciences*, 277: S1, S37, S41.
163. Ziemssen, T, Kern, S. 2007, Psychoneuroimmunology cross-talk between the immune and nervous systems. *J Neurol.* 254 (Suppl. 2):II8-11.
164. Zivadinov, R., Zorzon, M., Locatelli, L., Stival, B., Monti, F., Nasuelli, D., Tommasi, M. A., Bratina, Cazzato, G. 2003, Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a MRI, neurophysiological and urodynamic study. *Journal of the Neurological Sciences*, 210(1-2):73-76.
165. Zorzon, M, Zivadinov, R., Bosco, A., Bragadin, L. M., Moretti, R., Bonfigli, L., Morassi, P., Iona, L. G, Cazzato, G. 1999, Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler.* 5(6):418-27.



## ΑΡΘΡΑ ΣΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

166. Nunnari, D., De Cola, M. C., D'Aleo, G., Rifici, C., Russo, M., Sessa, E., Bramanti, P., Marino S. 2015, Impact of Depression, Fatigue, and Global Measure of Cortical Volume on Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Biomed Res Int.* [online] Διαθέσιμο από: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/519785> [Πρόσβαση: 11 June 2015].
167. Spitzer, P., Klafki, H. W., Blennow, K., Buée, L., Esselmann, H., Herruka, S. K., Jimenez, C., Klivenyi, P., Lewczuk, P., Maler, J. M., Markus, K., Meyer, H. E., Morris, C., Müller, T., Otto, M., Parnetti, L., Soininen, H., Schraen, S., Teunissen, C., Vecsei, L., Zetterberg, H., Wiltfang, J. 2010, CNEUPRO: novel biomarkers for neurodegenerative diseases. *International Journal of Alzheimer's disease*, [online] Διαθέσιμο από: <http://dx.doi.org/10.4061/2010/548145> [Πρόσβαση: 9 June 2015]

## ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

168. [www.medicinenet.com](http://www.medicinenet.com)
169. [www.attiko.eu](http://www.attiko.eu)
170. [www.nationalmssociety.org](http://www.nationalmssociety.org)
171. [www.en.wikipedia.org/wiki/Rasch\\_model](http://www.en.wikipedia.org/wiki/Rasch_model)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παρακάτω ακολουθούν όλες οι κλίμακες αξιολόγησης της κόπωσης στην ΣΚΠ, με χρονολογική σειρά:

Πίνακας 3: Κλίμακα Δριμύτητας Κόπωσης (Fatigue Severity Scale, FSS) (Krupp, 1989)

<b>Statement</b>
1. My motivation is lower when I am fatigued.
2. Exercise brings on my fatigue.
3. I am easily fatigued.
4. Fatigue interferes with my physical functioning.
5. Fatigue causes frequent problems for me.
6. My fatigue prevents sustained physical functioning.
7. Fatigue interferes with carrying out certain duties and responsibilities.
8. Fatigue is among my three most disabling symptoms.
9. Fatigue interferes with my work, family, or social life.

Πίνακας 4: Ερωτηματολόγιο Κόπωσης (Fatigue Questionnaire ή FQ ή Fatigue Scale ή Fatigue Rating Scale) (Chalder et al., 1993)

## 14-Item fatigue scale

### *Physical symptoms*

1. Do you have problems with tiredness?
2. Do you need to rest more?
3. Do you feel sleepy or drowsy?
4. Do you have problems starting things?
5. Do you start things without difficulty but get weak as you go on?
6. Are you lacking in energy?
7. Do you have less strength in your muscles?
8. Do you feel weak?

### *Mental symptoms*

9. Do you have difficulty concentrating?
10. Do you have problems thinking clearly?
11. Do you make slips of the tongue when speaking?
12. Do you find it more difficult to find the correct word?
13. How is your memory?
14. Have you lost interest in the things you used to do?

Πίνακας 5: Μέσο Αξιολόγησης Κόπωσης (Fatigue Assessment Instrument, FAI) (Schwartz et al., 1993)

### *Questions:*

	Completely disagree					Completely agree		
1. I feel drowsy when I am fatigued.	1	2	3	4	5	6	7	
2. When I am fatigued, I lose my patience.	1	2	3	4	5	6	7	
3. My motivation is lower when I am fatigued.	1	2	3	4	5	6	7	
4. When I am fatigued, I have difficulty concentrating.	1	2	3	4	5	6	7	
5. Exercise brings on my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7	
6. Heat brings on my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7	
7. Long periods of inactivity bring on my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7	
8. Stress brings on my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7	
9. Depression brings on my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7	
10. Work brings on fatigue.	1	2	3	4	5	6	7	

11. My fatigue is worse in the afternoon.	1	2	3	4	5	6	7
12. My fatigue is worse in the morning.	1	2	3	4	5	6	7
13. Performance of routine daily activities increases my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7
14. Resting lessens my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7
15. Sleeping lessens my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7
16. Cool temperatures lessen my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7
17. Positive experiences lessen my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7
18. I am easily fatigued.	1	2	3	4	5	6	7
19. Fatigue interferes with my physical functioning.	1	2	3	4	5	6	7
20. Fatigue causes frequent problems for me.	1	2	3	4	5	6	7
21. My fatigue prevents sustained physical functioning.	1	2	3	4	5	6	7
22. Fatigue interferes with carrying out certain duties and responsibilities.	1	2	3	4	5	6	7
23. Fatigue predated other symptoms of my condition.	1	2	3	4	5	6	7
24. Fatigue is my most disabling symptom.	1	2	3	4	5	6	7
25. Fatigue is among my 3 most disabling symptoms.	1	2	3	4	5	6	7
26. Fatigue interferes with my work, family, or social life.	1	2	3	4	5	6	7
27. Fatigue makes other symptoms worse.	1	2	3	4	5	6	7
28. Fatigue that I now experience is different in quality or severity than the fatigue I experienced before I developed this condition.	1	2	3	4	5	6	7
29. I experienced prolonged fatigue after exercise.	1	2	3	4	5	6	7

Πίνακας 6: Κλίμακα Αντίκτυπου Κόπωσης (Fatigue Impact Scale, FIS) (Fisk et al., 1994)

### **Cognitive Dimension**

Because of my fatigue:

- I feel less alert (1)
- I have difficulty paying attention for a long period (5)
- I feel like I cannot think clearly (6)
- I find that I am more forgetful (11)
- I find it difficult to make decisions (18)
- I am less motivated to do anything that requires thinking (21)
- I am less able to finish tasks that require thinking (26)
- I find it difficult to organize my thoughts when I am doing things at home or at work (30)
- I feel slowed down in my thinking (34)
- I find it hard to concentrate (35)

### **Physical Dimension**

Because of my fatigue:

- I am more clumsy and uncoordinated (10)
- I have to be careful about pacing my physical activities (13)
- I am less motivated to do anything that requires physical effort (14)
- I have trouble maintaining physical effort for long periods (17)
- my muscles feel much weaker than they should (23)
- my physical discomfort is increased (24)
- I am less able to complete tasks that require physical effort (31)
- I worry about how I look to other people (32)
- I have to limit my physical activities (37)
- I require more frequent or longer periods of rest (38)

### **Social Dimension**

Because of my fatigue:

- I feel that I am more isolated from social contact (2)
- I have to reduce my workload or responsibilities (3)
- I am more moody (4)
- I work less effectively (this applies to work inside or outside the home) (7)
- I have to rely more on others to help me or do things for me (8)
- I am more irritable and more easily angered (12)
- I am less motivated to engage in social activities (15)
- I have few social contacts outside of my own home (19)
- normal day-to-day events are stressful for me (20)
- I avoid situations that are stressful for me (22)
- I have difficulty dealing with anything new (25)
- I feel unable to meet the demands that people place on me (27)
- I am less able to provide financial support for myself and my family (28)
- I engage in less sexual activity (29)
- I am less able to deal with emotional issues (33)
- I have difficulty participating fully in family activities (36)

I am not able to provide as much emotional support to my family as I should (39)  
 minor difficulties seem like major difficulties (40)  
 I have difficulty planning activities ahead of time (9)  
 my ability to travel outside my home is limited (16)

Πίνακας 7: Πολυδιάστατη Απογραφή Κόπωσης (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI) (Smets et al., 1995)

<b>1. I feel fit</b>	yes, that is true	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	no, that is not true
<b>2. Physically I feel only able to do a little</b>	yes, that is true	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	no, that is not true
<b>3. I feel very active</b>	yes, that is true	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	no, that is not true
<b>4. I am not up to much</b>	yes, that is true	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	no, that is not true
<b>5. Thinking requires effort</b>	yes, that is true	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	no, that is not true

Πίνακας 8: Τροποποιημένη Κλίμακα Αντίκτυπου Κόπωσης (The Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, 1998)

Because of my fatigue during the last four weeks:

- 1) I feel less alert.
- 2) I have difficulty paying attention for a long period of time.
- 3) I feel like I cannot think clearly.
- 4) I am more clumsy and unco-ordinated.
- 5) I find that I am more forgetful.
- 6) I have to limit my physical activities.
- 7) I am less motivated to do anything that requires physical effort.
- 8) I am less motivated to engage in social activities.
- 9) I am limited to do anything outside my home.
- 10) I have trouble maintaining physical effort for long periods.
- 11) I find it difficult to make decisions.
- 12) I am less motivated to do anything that requires thinking.
- 13) I feel weak.
- 14) My physical discomfort is increased.
- 15) I am less able to finish tasks that require thinking.
- 16) I find it difficult to organize my thoughts when I am doing things at home or at work.
- 17) I am less able to complete tasks that require physical effort.
- 18) I feel slowed down in my thinking.
- 19) I find it hard to concentrate.
- 20) I have to limit my physical activities.
- 21) I require more frequent or longer periods of rest.

Πίνακας 9: Πολυσύνθετη Κλίμακα Κόπωσης (Multicomponent Fatigue Scale, MFS) (Pauletal., 1998)

**Appendix  
Fatigue Scales**

Please respond to each question by choosing a number from 1 to 5, where 1 indicates *not at all* and 5 indicates *a great deal*. Please answer these questions as they apply to how you feel at the present moment.

**Cognitive Fatigue Scale**

1. Do you currently have problems concentrating?
2. Are you feeling less motivated than usual?
3. Are you having problems thinking clearly?
4. Are you having difficulty thinking of the right words to use?
5. Is your attention span less than usual right now?
6. Are you currently feeling prone to slips of the tongue?
7. Is your memory capacity currently less than usual?

**Physical Fatigue Scale**

1. Are you having problems with tiredness?
2. Do you feel like you need to take a rest right now?
3. Do you currently feel sleepy or drowsy?
4. Do you currently have problems starting activities?
5. Would you experience more weakness than usual if you started an activity right now?
6. Are you currently lacking energy?
7. Do your muscles feel tired right now?
8. Do you currently feel weak?

Πίνακας 10: Περιγραφική Κλίμακα Κόπωσης (Fatigue Descriptive Scale, FDS) (Iriarte et al., 1999)

FATIGUE DESCRIPTIVE SCALE

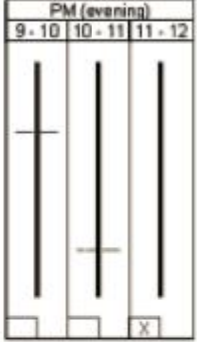
(FDS)

Score	Initiative I	Modality M	Frequency F	Severity S	Uththoff U
0		w:Worsening			NO
1	q:Questioned	f:Fatigability	>15/month	Work	YES
2	s:Spontaneous	a:Asthenia	Daily	Relation	
3			Permanent	Self-care	

Total Score  $N = I \times (M + F + S) + U$

Range: 0–17

Πίνακας 11: Ημερολόγιο Κόπωσης Rochester (Rochester Fatigue Diary, RFD) (Schwid et al., 2002)

<b>ROCHESTER FATIGUE DIARY</b>												NAME: _____	DATE: _____																																																												
Instructions: Please mark a line each hour to rate your average energy level from energetic (high energy no fatigue) to exhausted (low energy, severe fatigue) during a 24 hour period (7 am to 7 am).												<b>EXAMPLE:</b>  																																																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="6" style="text-align: left;">AM (morning)</th> <th colspan="6" style="text-align: left;">PM (afternoon)</th> </tr> <tr> <th>7-8</th><th>8-9</th><th>9-10</th><th>10-11</th><th>11-12</th><th>12-1</th> <th>1-2</th><th>2-3</th><th>3-4</th><th>4-5</th><th>5-6</th><th>6-7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">Energetic, no fatigue</td> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Exhausted, severe fatigue</td> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Asleep</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>												AM (morning)						PM (afternoon)						7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	Energetic, no fatigue												Exhausted, severe fatigue												Asleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>The patient has recorded mid fatigue from 9 - 10 pm, substantial fatigue from 10 - 11 pm, and asleep from 11 - 12 pm.</p>	
AM (morning)						PM (afternoon)																																																																			
7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7																																																														
Energetic, no fatigue																																																																									
Exhausted, severe fatigue																																																																									
Asleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="6" style="text-align: left;">PM (evening)</th> <th colspan="6" style="text-align: left;">AM (night)</th> </tr> <tr> <th>7-8</th><th>8-9</th><th>9-10</th><th>10-11</th><th>11-12</th><th>12-1</th> <th>1-2</th><th>2-3</th><th>3-4</th><th>4-5</th><th>5-6</th><th>6-7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">Energetic, no fatigue</td> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Exhausted, severe fatigue</td> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Asleep</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>												PM (evening)						AM (night)						7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	Energetic, no fatigue												Exhausted, severe fatigue												Asleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Copyright © 1999 University of Rochester</p>	
PM (evening)						AM (night)																																																																			
7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7																																																														
Energetic, no fatigue																																																																									
Exhausted, severe fatigue																																																																									
Asleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																														

Πίνακας 12: Καθημερινή Κλίμακα Αντίκτυπου Κόπωσης (Daily- Fatigue Impact Scale, D-FIS) (Fisk & Doble, 2002)

	No problem 0	Small problem 1	Moderate problem 2	Big problem 3	Extreme problem 4
1. Because of fatigue, I feel less alert.					
2. Because of fatigue, I have to reduce my workload or responsibilities.					
3. Because of fatigue, I am less motivated to do anything that requires physical effort.					
4. Because of fatigue, I have trouble maintaining physical effort for long periods.					
5. Because of fatigue, I find it difficult to make decisions.					
6. Because of fatigue, I am less able to finish tasks that require thinking.					
7. Because of fatigue, I feel slowed down in my thinking.					
8. Because of fatigue, I have to limit my physical activities.					



Πίνακας 13: Κλίμακες Οπτικής Αναλογίας (Visual Analogue Scales, VAS) (Kos et al., 2006)

VAS_1	How much influence does fatigue have on your daily life (the everyday life at home and at work) and on your relationships? no influence at all _____ a lot of influence*
VAS_2	How much influence does fatigue have on daily activities, like grooming and dressing etc.? no influence at all _____ a lot of influence*
VAS_3	How much influence does fatigue have on household or occupational activities? no influence at all _____ a lot of influence*

Πίνακας 14: Κλίμακα Κόπωσης για Κινητικές και Νοητικές Λειτουργίες (Fatigue scale for Motor and Cognitive Functions, FSMC) (Penner et al., 2009)

Item key cognitive subscale	Item key motor subscale
Concentration	Skilfulness
Decision making/executive functions	Stamina/resting periods
Learning	Stress and physical power
Occupational demands	Social environment
Stress and concentration	Muscles/strength
Heat and thinking	Physical stamina
Thinking/motivation/drive	Drive/motivation
Verbal fluency	Speed reduction
Attention/stamina	Reactivity
Memory	Heat and physical energy

Πίνακας 15: Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (Expanded Disability Status Scale, EDSS) (Kurtzke, 1983)

KURTZKE EXPANDED DISABILITY STATUS SCORE (EDSS)	
0.0 = Normal neurologic exam [all grade 0 in functional status (FS)]	6.0 = Unilateral assistance required to walk about 100 m with or without resting
1.0 = No disability, minimal signs in one FS (i.e., grade 1)	6.5 = Constant bilateral assistance required to walk about 20 m without resting
1.5 = No disability, minimal signs in more than one FS (more than one grade 1)	7.0 = Unable to walk beyond about 5 m even with aid; essentially restricted to wheelchair; wheels self and transfers alone
2.0 = Minimal disability in one FS (one FS grade 2, others 0 or 1)	7.5 = Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid to transfer
2.5 = Minimal disability in two FS (two FS grade 2, others 0 or 1)	8.0 = Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but out of bed most of day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms
3.0 = Moderate disability in one FS (one FS grade 3, others 0 or 1) or mild disability in three or four FS (three/four FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory	8.5 = Essentially restricted to bed much of the day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions
3.5 = Fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one grade 3) and one or two FS grade 2; or two FS grade 3; or five FS grade 2 (others 0 or 1)	9.0 = Helpless bed patient; can communicate and eat
4.0 = Ambulatory without aid or rest for $\geq$ 500 m	9.5 = Totally helpless bed patient; unable to communicate or eat
4.5 = Ambulatory without aid or rest for $\geq$ 300 m	10.0 = Death due to MS
5.0 = Ambulatory without aid or rest for $\geq$ 200 m	
5.5 = Ambulatory without aid or rest for $\geq$ 100 m	