

# Αντιμετώπιση της Κόπωσης στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

*Ευανθία Α. Μητσιοκάπα, Ειδικευόμενη Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης,  
Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας, Θριάσιο  
Βασίλης Α. Μητσιοκάπας, Φυσικοθεραπευτής*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Η** κόπωση αποτελεί ένα από τα συχνότερα συμπτώματα των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Ο ασθενής αναφέρει αίσθημα εξάντλησης, το οποίο θα πρέπει πάντοτε να διακρίνεται από την καταθλιπτική διάθεση και την κόπωση της σωματικής δραστηριότητας. Περίπου το 80% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας αναφέρει κόπωση η οποία περιορίζει σημαντικά τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών. Η παθογένεια της κόπωσης στην σκλήρυνση κατά πλάκας, παρά τη συχνή της εμφάνιση, παραμένει άγνωστη. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την πλήρη αιτιολογική διερεύνηση και τη διαφορική διάγνωση από την κόπωση η οποία σχετίζεται με την κατάθλιψη και τη σωματική δραστηριότητα. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη φαρμακευτική θεραπεία και τις στρατηγικές εξοικονόμησης και διατήρησης της φυσικής ενέργειας μέσω προγράμματος αποκατάστασης. Σκοπός της θεραπείας είναι η μείωση της συχνότητας εμφάνισης των επεισοδίων κόπωσης και της επίδρασής της στις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας.

Η κόπωση εκδηλώνεται αρκετά συχνά στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.<sup>1</sup> Περίπου το 80% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας αναφέρουν αίσθημα κόπωσης. Οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και μεγάλη αλλά μέτριο βαθμού αναπηρία αναφέρουν επεισόδια κόπωσης κατά την πορεία της νόσου.<sup>2,3</sup> Σε ένα ποσοστό περίπου 30% των ασθενών, η κόπωση θεωρείται από τα πιο σημαντικά συμπτώματα.<sup>1,4</sup> Μπορεί να εμφανιστεί κατά την ανάπαυση ή κατά τη σωματική δραστηριότητα.

Η κόπωση είναι η κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από υπερβολική κούραση, αίσθημα εξάντλησης, άμεση ανάγκη για ανάπαυση, και μειωμένη ενέργεια.<sup>5-6</sup> Θα πρέπει πάντα να διαχωρίζεται από την κόπωση η οποία σχετίζεται με την κατάθλιψη και τη σωματική δραστηριότητα.

Οι ασθενείς νοιώθουν ανίκανοι να ολοκληρώσουν νοητικές και φυσικές δραστηριότητες, με αποτέλεσμα, συχνά να διακόπτουν την εργασία τους και να οδηγούνται νωρίς στην ανεργία.

Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ της κόπωσης και της φυσικής εξέλιξης της νόσου,<sup>1</sup> της συχνότητας και της διάρκειας των ώσεων, και των νοητικών λειτουργιών.<sup>7</sup> Σε μια μελέτη των Colosimo και συν., αναφέρεται ότι στην δευτεροπαθή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας παρατηρούνται μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης κόπωσης.<sup>8</sup>

Στη σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν περιγραφεί τέσσερις τύποι κόπωσης:<sup>9</sup>

1. Η φυσιολογική κόπωση, η οποία είναι αποτέλεσμα των σωματικών δραστηριοτήτων.
2. Η κόπωση της κατάθλιψης, και η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη όρεξη για φαγητό, διαταραχές ύπνου και αβουλία.
3. Η νευρομυϊκή κόπωση, η οποία οφείλεται σε διαταραχές της αγωγιμότητας των νεύρων.

4. Η κόπωση η οποία συνοδεύεται από απάθεια και χαρακτηρίζεται από υπερβολική κούραση και υπνηλία, και η οποία μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας χωρίς καμιά προειδοποίηση. Οι Ford και συν.<sup>10</sup> διέκριναν τη νοητική από τη φυσική κόπωση. Τα συμπτώματα της κόπωσης μπορεί να επιδεινωθούν από ορισμένους παράγοντες όπως η αυξημένη θερμοκρασία του περιβάλλοντος, η συνοδός κατάθλιψη, ο πόνος, η αϋπνία, και οι περιπτώσεις γνωστικών ελλειμμάτων.<sup>11</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κόπωση έχει αναφερθεί ως παρενέργεια φαρμάκων και παραγόντων όπως η ιντερφερόνη-β, τα αντιεπιληπτικά, τα σπασμολυτικά, τα αντιψυχωσικά και τα αντιυπερτασικά φάρμακα.<sup>1,2,5</sup> Πολλά από τα φάρμακα αυτά συχνά χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.

## Παθογένεια

Υπάρχουν αρκετές θεωρίες για την σχετιζόμενη με τη σκλήρυνση κατά πλάκας κόπωση:

1. Η απομυελίνωση μπορεί να προκαλέσει επιβράδυνση των κεντρικών αγωγιμοτήτων ή αναστολή της αγωγιμότητας, με αποτέλεσμα οι κινητικοί φλοιώδεις νευρώνες να μην μπορούν να διατηρήσουν την ώθηση του σήματος προς τους κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού. Με τον τρόπο αυτό, η απομυελίνωση προκαλεί ποσοτική μείωση της επιστράτευσης των κινητικών νευρώνων με αποτέλεσμα την ανικανότητα ολοκλήρωσης της πορείας του ερεθίσματος το οποίο είναι ικανό να προκαλέσει μέγιστη τετανική σύσπαση.<sup>12</sup>
2. Αρκετοί επίσης έχουν εστιάσει την προσοχή τους στη διεργασία ενεργοποίησης του κινητικού φλοιού λόγω των διαταραχών που ενδεχομένως προκαλούνται στην φλοιο-νωτιαίο οδό. Οι Roelcke και συν.<sup>13</sup> αναφέρουν μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης αμφοτερόπλευρα στον προμετωπιαίο φλοιό και τα βασικά γάγγλια.

Πρόσφατα, οι Garner και Widrich<sup>14</sup> έκαναν βιοψία στον έξω πλάτυ μριαίο μυ σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, και διαπίστωσαν διαταραχές του χιαστού μηχανισμού της μυϊκής συστολής. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε μείωση του ποσοστού των μυϊκών ινών οι οποίες περιλαμβάνουν το ισομερές τύπου II της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης.

## Κλινική προσέγγιση

Η κλινική διερεύνηση της σχετιζόμενης με σκλήρυνση κατά πλάκας κόπωσης περιλαμβάνει:

- 1) 147 αναμνηστικές εξετάσεις, οι οποίες βασίζονται:
  - α) στον τρόπο έναρξης της κόπωσης (στην ανάπαυση, μετά από φυσική δραστηριότητα, μετά από φυσική πίεση).
  - β) στη συχνότητα (περιστασιακά κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθημερινά, τις περισσότερες ημέρες).
  - γ) στον βαθμό που επηρεάζονται οι συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.
  - δ) στον βαθμό που επηρεάζεται η ποιότητα της ζωής.
  - ε) στους παράγοντες που επιδεινώνουν τα συμπτώματα (φάρμακα, υψηλή θερμοκρασία περιβάλλοντος, πόνος, κατάθλιψη).
- 2) Χρήση ειδικής κλίμακας αξιολόγησης. Στις πιο γνωστές κλίμακες περιλαμβάνονται οι εξής:
  - α) Κλίμακα βαρύτητας της κόπωσης (Fatigue Severity Scale, FSS):<sup>15</sup> περιλαμβάνει μικρότερες κλίμακες, μέσω των οποίων ελέγχεται η βαρύτητα των συμπτωμάτων και η επίδρασή τους στις φυσικές δραστηριότητες, στις οικογενειακές και τις κοινωνικές σχέσεις τους ασθενούς.<sup>7</sup> Άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, η χορήγηση ιντερφερόνης-β, και η διάρκεια της νόσου δεν φαίνεται να επηρεάζουν την εκδήλωση κόπωσης.
  - β) Κλίμακα αξιολόγησης της επίδρασης της κόπωσης (Fatigue Impact Scale, FIS):<sup>16</sup> περιλαμβάνει 38 παράγοντες οι οποίοι αξιολογούν την επίδραση της κόπωσης στην φυσική, πνευματική, κοινωνική και οικογενειακή δραστηριότητα των ασθενών.
  - γ) Πολυδιάστατη αποτίμηση των επιδράσεων της κόπωσης:<sup>17</sup> Περιλαμβάνει 5 υποκλίμακες σχετικά με τη γενική κόπωση, τη σωματική κόπωση, την πνευματική κόπωση, τη μείωση των δραστηριοτήτων και τη μείωση των κινήτρων. Κάθε επιμέρους κλίμακα περιλαμβάνει 4 θέματα από τα οποία το καθένα βαθμολογείται με 5 βαθμούς (εύρος, 4-20 βαθμοί).

## Αντιμετώπιση της κόπωσης

Δύο είναι οι κύριες μέθοδοι αντιμετώπισης της κόπωσης στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας:

1. Φαρμακευτική αγωγή
2. Θεραπεία αποκατάστασης

## Φαρμακευτική αγωγή

Έχουν προταθεί αρκετά φάρμακα για την αντιμετώπιση της κόπωσης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα συχνότερα είναι η αμανταδίνη, η πεμολίνη, η 4-αμινοπιριδίνη, η μονταφανίλη,

και η προκαρίνη.

- Αμανταδίνη: τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της αμανταδίνης.<sup>6</sup> Η αμανταδίνη αποτελεί το συχνότερα συνταγογραφούμενο φάρμακο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας λόγω της καλής αποτελεσματικότητας, του χαμηλού κόστους, και της ευκολίας χορήγησης.
- Πεμολίνη: τρεις μελέτες δεν έχουν δείξει αποτελεσματικότητα της πεμολίνης σε σύγκριση με την εικονική θεραπεία. Επιπλέον, σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>18</sup>
- 4-αμινοπιριδίνη: σε μια διπλή τυφλή μελέτη 54 ασθενών με δευτεροπαθή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων σε σχέση με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονική θεραπεία. Οι Bever και συν. παρατήρησαν βελτίωση της μυϊκής ισχύος του τετρακέφαλου μριαίου και των οπίσθιων μριαίων μυών η οποία αξιολογήθηκε με ισομετρικό δυναμόμετρο. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση της κινητικής αδυναμίας των ασθενών.<sup>19,20</sup>
- Μονταφανίλη: το φάρμακο αυτό χορηγήθηκε αρχικά για την αντιμετώπιση διαταραχών του ύπνου. Αρκετοί ερευνητές έχουν μελετήσει τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Σε μια πρόσφατη μελέτη 50 ασθενών παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων.<sup>21</sup> Οι παρενέργειες της μονταφανίλης (αϋπνία, ανσυχία, και ζάλη) είναι πολύ σπάνιες. Η δόση ορίστηκε από 100 έως 400 mg.<sup>21</sup>
- Προκαρίνη: σε μια μελέτη 29 ασθενών, διαπιστώθηκε βελτίωση της κόπωσης η οποία αξιολογήθηκε με την τροποποιημένη κλίμακα επίδρασης της κόπωσης (Modified Fatigue Impact Scale). Η προκαρίνη είναι συνδυασμός της ισταμίνης και της καφεΐνης.<sup>22</sup>
- σε μια πρόσφατη μελέτη των Loder και συν.<sup>23</sup> τονίστηκε η αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης θεραπείας με λοφρεραμίνη (lofrepamine), L-φαινυλαλανίνη (L-phenylalanine), και βιταμίνης B12. Η θετική επίδραση στην κόπωση μπορεί να εξηγηθεί από την μη-αδρενεργική ενεργοποίηση του συστήματος στον υπομέλα τόπο.<sup>23</sup>
- τέλος, έχει αναφερθεί η αποτελεσματικότητα των εκλεκτικών αναστολέων των υποδοχέων της σεροτονίνης (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs).<sup>24</sup>

## Θεραπεία αποκατάστασης

Η πιο αποτελεσματική θεραπεία αποκατάστασης είναι η στρατηγική ενεργειακής εξοικονόμησης και συντήρησης. Οι McLaughlin και συν.<sup>25</sup> αναφέρουν ότι περίπου το 91% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας υιοθετεί ορισμένες στρατηγικές για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της κόπωσης όπως:

- 1) Όρια τα οποία έχουν θέσει οι ίδιοι οι ασθενείς στην ένταση των καθημερινών δραστηριοτήτων.
- 2) Σχεδιασμός των καθημερινών δραστηριοτήτων.
- 3) Εργασία μόνο κατά τη διάρκεια της μέγιστης σωματικής ενέργειας.
- 4) Ανάπαυση κατά τη διάρκεια της ημέρας.
- 5) Χρήση βακτηρίας με σκοπό την εξοικονόμηση ενέργειας.

Οι Mathiowetz και συν.<sup>26</sup> αναφέρουν σε μία μελέτη τους τα πλεονεκτήματα της ενεργειακής συντήρησης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και κόπωση, μέσω της χρήσης τεχνικών εξοικονόμησης ενέργειας.

Πριν την πρόταση του Furst και συν.<sup>27</sup> με το εγχειρίδιο εξοικονόμησης και συντήρησης ενέργειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι Young και συν.<sup>28</sup> παρουσίασαν ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα εργοθεραπείας σε ασθενείς με πολιομυελίτιδα.

Το πρόγραμμα των Mathiowetz και συν.<sup>26</sup> χρησιμοποιήθηκε σε ένα δείγμα 54 ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας διαιρεμένο σε ομάδες των 8-0, για περίοδο 19 εβδομάδων. Στο τέλος του προγράμματος οι συμμετέχοντες ανέφεραν σημαντική μείωση της έντασης της κόπωσης, αύξηση της αποτελεσματικότητας αυτοεξυπηρέτησης, και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά του προγράμματος περιελάμβαναν τα ακόλουθα:

- 1) Σχεδιασμό και οργάνωση των καθημερινών δραστηριοτήτων, ώστε οι ασθενείς να είναι ικανοί να αποφεύγουν την ενεργειακή σπατάλη.
- 2) Εκπαίδευση του ασθενούς στις αλληλαγές της στάσης του σώματος, αποφεύγοντας τις «δύσκολες» θέσεις με υψηλή ενεργειακή κατανάλωση.
- 3) Διαλείμματα ανάπαυσης κατά τη διάρκεια εκτέλεσης έντονων και παρατεταμένων δραστηριοτήτων, διαστήματα ηρεμίας, και αποφυγή των άσκοπων δραστηριοτήτων.
- 4) Οργάνωση των καθημερινών δραστηριοτήτων ώστε να αποφεύγονται οι λιγότερο σημαντικές.
- 5) Ύπνος και ανάπαυση τουλάχιστον για μία ώρα την ημέρα.
- 6) Αλληλαγές εντός της οικίας ώστε να διευκολύνονται οι δραστηριότητες.
- 7) Οργάνωση του χώρου εργασίας και προσαρμογή του στις ανάγκες του ασθενούς.

Για αρκετά χρόνια, στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας γινόταν σύσταση για αποφυγή των σωματικών δραστηριοτήτων προς αποφυγή της επιδείνωσης της κόπωσης. Στην πραγματικότητα, σήμερα ο ασθενής ενθαρρύνεται να συμμετέχει σε φυσικές δραστηριότητες και κυρίως σε αερόβια άσκηση. Οι Petajan και White<sup>29</sup> αναφέρουν ότι η αερόβια σε συνδυασμό με εργομετρικές ασκήσεις των άνω και των κάτω άκρων βελτιώνει την φυσική κατάσταση των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και παράλληλα παρατηρείται βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Οι Svensson και συν.<sup>30</sup> παρατήρησαν βελτίωση μετά από πρόγραμμα αντοχής των κάτω άκρων. Το πρόγραμμα περιελάμβανε το μέγιστο 50 επαναλήψεις κάμψης του γόνατος με παράλληλη επιφανειακή ηλεκτρομυογραφική καταγραφή της δραστηριότητας των καμπτήρων μυών του γόνατος. Επίσης, οι Di Fabio και συν.,<sup>31</sup> σε μία μελέτη 46 ασθενών με προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας αναφέρουν βελτίωση της κόπωσης σε 20 από εκείνους που παρακολούθησαν πρόγραμμα αποκατάστασης διάρκειας ενός έτους, μία φορά την εβδομάδα, για 5 ώρες την ημέρα.

Οι Solari και συν.<sup>32</sup> αναφέρουν βελτίωση της αναπηρίας σε ασθενείς που ακολούθησαν πρόγραμμα αποκατάστασης.

Οι Mostert και Kesslering<sup>33</sup> περιέγραψαν πρόσφατα τα θετικά απο-

τελέσματα στη φυσική κατάσταση, του μικρού προγράμματος αποκατάστασης με αερόβια άσκηση σε σχέση με τις δραστηριότητες του ασθενούς. Η διάρκεια του προγράμματος ήταν 4 εβδομάδες, με 5 συνεδρίες την εβδομάδα διάρκειας 30 λεπτών, οι οποίες περιελάμβαναν άσκηση σε ποδήλατο και εξατομικευμένη ένταση. Επίσης, οι Patti και συν.<sup>34</sup> μελέτησαν την αποτελεσματικότητα ενός βραχυπρόθεσμου μοντέλου προγράμματος αποκατάστασης σε εξωτερικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, σε σχέση με την βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η κόπωση μπορεί περιστασιακά να επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι Petajan και συν.<sup>29</sup> συστήνουν αποφυγή της έντονης σωματικής άσκησης σε περιπτώσεις με μηλοκ αγωγής παρότι έχουν τονιστεί τα θετικά αποτελέσματα των προγραμμάτων αποκατάστασης κατά την ενεργοποίηση των μυών. Στην πραγματικότητα, οι Petajan και συν. ταξινόμησαν τη φυσική δραστηριότητα σε σύστημα πυραμίδας, με τις βασικότερες λειτουργίες να βρίσκονται στη βάση της πυραμίδας και τις πιο εξειδικευμένες στην κορυφή. Η καλή μυϊκή κατάσταση επιτυγχάνεται σε αυτό το σύστημα με παθητικές ασκήσεις εύρους κίνησης, ενεργητικές ασκήσεις υπό αντίσταση, και ειδικές ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στην σκλήρυνση κατά πλάκας η κόπωση επιδεινώνεται στις υψηλές θερμοκρασίες περιβάλλοντος. Για το λόγο αυτό, οι Beenakker και συν.<sup>35</sup> δημιούργησαν μια ειδική ένδυση η οποία διατηρήθηκε στους 7 βαθμούς Κελσίου για 60 λεπτά. Τα αποτελέσματα ήταν η βελτίωση της κόπωσης, η σταθερότητα της θέσης και της μυϊκής ισχύος, που σημαίνει μείωση της παραγωγής νιτρικού οξειδίου από τα λευκοκύτταρα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν τον ρόλο της παραγωγής νιτρικού οξειδίου από τα λευκοκύτταρα στην παθογένεια της κόπωσης στη σκλήρυνση κατά πλάκας τα οποία αναστέλλουν την αγωγή στους αμύελους νευράξονες.

## Συμπέρασμα

Η αντιμετώπιση της κόπωσης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχει ιδιαίτερη σημασία για τους παρακάτω λόγους:

- 1) Ποσοστό περίπου 80% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας αναφέρει κόπωση, ενώ σε ποσοστό περίπου 1/3 με 1/2 των ασθενών, η κόπωση αποτελεί το πιο ενοχλητικό σύμπτωμα.
- 2) Η κόπωση αποτελεί σε ορισμένες περιπτώσεις και το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου, και μπορεί να είναι το μοναδικό κλινικό σημείο κατά την εισβολή της νόσου ή των υποτροπών.
- 3) Οι επιπτώσεις της κόπωσης στις καθημερινές δραστηριότητες της ζωής είναι σημαντικές, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της επίδοσης στην εργασία και τις κοινωνικές δραστηριότητες, ενώ παράλληλα σχετίζεται και με μικρότερη ικανοποίηση σε σχέση με την ποιότητα ζωής.

Η φαρμακευτική αγωγή, οι στρατηγικές συντήρησης ενέργειας και η αερόβια άσκηση ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της κόπωσης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, με σκοπό τη βελτίωση ή τη διατήρηση των δυνάμεων, με αποτέλεσμα την καλύτερη ανταπόκριση των ασθενών στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής οι οποίες συνδέονται με την ποιότητα της φυσικής και της νοητικής ζωής των ασθενών.

## βιβλιογραφία

- Schreurs KMG, de Ridder DTD, Bensing JM. Fatigue in multiple sclerosis: reciprocal relationship with physical disabilities and depression. *J Psychosom Res* 2002;53:775-81.
- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-7.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1984;21:9-14.
- Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis the important of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002;205:51-8.
- Freal JG, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;5:135-7.
- Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Bures A, Hyde C. Treatment for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Techn Assess (Rochv)* 2000;4:1-61.
- Flachenecker p, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P et al. Fatigue in multiple sclerosis : a comparative of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002;8:523-6.
- Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T et al. Fatigue in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995;92 :353-5.
- Shapiro RT. Symptom management in multiple sclerosis. New York: Demos;1987.
- Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1993;45:33-9.
- Hubsky EP, Sears JH. Fatigue in multiple sclerosis. *Rehabil Nurs* 1992;17:176-80
- Krupp L. Fatigue in Multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment *CNS Drugs* 2003;17:225-34.
- Roelcke U, Kappos L, Er-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Amman W et al. Reduced metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron tomography study. *Neurology* 1997;48:1566-71.
- Garner DJ, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 2003;27:456-64.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity Scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121-3.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21:9-14.
- Smets EMA, Garssen B, Bonke B, de Haes JCM. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI): psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39:315-25.
- Weinschenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GP. A double-blind, randomized, cross-over trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992;42:1468-71.
- Bever CT, Anderson PA, Leslie J. Treatment with oral 3, 4 diaminopyridine improves leg strength in multiple sclerosis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 1996;47:1457-62.
- Bever CT, Young D, Anderson PA, Krumboltz A, Conway K, Leslie J et al. The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis patients results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, contrated-controlled, crossocer trial. *Neurology* 1994;44:1054-9.
- Zifko UA, Rupp M, Schearz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002;249:983-7.
- Gillson G, Richard TL, Smith RB. A double blind pilot study of the effect of Prokarin on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:30-5.
- Loder C, Allawi J, Horrobin DF. Treatment of multiple sclerosis with lofepramine, L-phenylalamine and vitamin B(12): mechanism of action and clinical importance: roles of the locus coeruleus and central noradrenergic system. *Med Hypotheses* 2002;59:594-602.
- Waubant E. Therapeutic indications for managing symptoms: fatigue. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:1066-71.
- McLaughlin J, Zeeberg I. Self-care and multiple sclerosis: a view from two cultures. *Soc Sci Med* 1993;37:315-29.
- Mathiowetz V, Matuska KM, Murphy ME. Efficacy of an energy conservation course for person with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:449-56.
- Furst GP, Gerbert LH, Smith CC, Fisher S, Shuliman B. A program for improving energy conservation behaviours in adults with rheumatoid arthritis. *Am J Occup Ther* 1987;41:102-11.
- Young GR. Energy conservation, occupational therapy and the treatment of post-polio sequelae. *Orthopedics* 1991;14:1123-9.
- Petajan JH, White AT. Recommendation for physical activity in patients with multiple sclerosis *Sport Med* 1999;27:179-91.
- Svensson B, Gerdle B, Elert J. Endurance training in patients with multiple sclerosis: five cases studies. *Phys Therapy* 1994;74:1017-26.
- Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, Hansen CR, Schapiro RT. Extended outpatient rehabilitation : its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for person with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:141-6.
- Solari A, Filippini G, Gasco P, Colla L, Salmaggi A, La Mantia L et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1999;52:57-62.
- Mostert S, Kesslerling J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:2:161-8.
- Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M. et al. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002;2498:1027-33.
- Beenakker EA, Oparina TI, Hartgring A, Teelken A, Arutjunyan AV, DeKeyser J. Cooling garment treatment in MS: clinical improvement and decrease in leukocyte NO production. *Neurology* 2001;57:892-4.

Το πρωτότυπο άρθρο με τίτλο "Management of fatigue in multiple sclerosis" έχει δημοσιευθεί στο *Eur Med Phys* 2003;39:147-51.