



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

**Η επίδραση της άσκησης στην κόπωση
ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

Α.Μ.: 20200843

ΑΘΗΝΑ, 2022



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

**Η επίδραση της άσκησης στην κόπωση
ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

A.M.: 20200843

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής

1^ο: Κουτσιλιέρης Μιχαήλ, Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Αθηνών

2^ο: Μαυραγάνη Κλειώ, Καθηγήτρια Φυσιολογίας / Κλινικής Φυσιολογίας

3^ο: Ευαγγελοπούλου Μαρία-Ελευθερία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας
Νευροχημείας (Επιβλέπουσα)

ΑΘΗΝΑ, 2022

Στη μνήμη του πατέρα μου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία χρόνια νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) με διαφορετική κλινική πορεία ανά ασθενή, που συχνά μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία. Η νόσος αυτή ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, απομυελίνωση, γλοίωση, αξονική εκφύλιση και δυσλειτουργία των ανοσοποιητικών μηχανισμών. Η πολλαπλή σκλήρυνση αφορά περισσότερα από 2,1 εκατομμύρια ανθρώπων παγκοσμίως και πάνω από 10.000 άτομα στην Ελλάδα με μία μέση συχνότητα 200 άτομα να προσβάλλονται ανά χρόνο. Η πολλαπλή σκλήρυνση συνήθως αρχίζει από την εφηβική ηλικία με μία έξαρση στο διάστημα μεταξύ 20-40 ετών και επικρατεί στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες σε αναλογία 3 προς 1. Ακόμη και σήμερα δεν είναι πλήρως γνωστοί όλοι οι παθοφυσιολογικοί και οι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση της νόσου. Η ανοσοτροποποιητική θεραπεία είναι χρόνια και περιλαμβάνει πολλές ιδιαιτερότητες τόσο στο τρόπο, τη συχνότητα χορήγησης, τη σύσταση καθώς και την αποτελεσματικότητα την ανοχή και την ασφάλεια.

Η οργανωμένη άσκηση με διάφορες φυσικές δραστηριότητες έχει βρεθεί πως μπορεί να βοηθήσει σε πολλά από τα συμπτώματα της νόσου και ιδίως στη κόπωση που αποτελεί και ένα από τα σημαντικότερα και συχνότερα προβλήματα που αναφέρουν οι ίδιοι οι ασθενείς. Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες που πιστοποιούν ότι η άσκηση μπορεί να βοηθήσει στην ομαλή εξέλιξη της νόσου και να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά το σύμπτωμα της κόπωσης όμως δεν υπάρχει ασφαλές συμπέρασμα σχετικά με ποιο είδος άσκησης μπορεί να αποφέρει το μεγαλύτερο όφελος και τα καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς.

Σε αυτή την έρευνα ο σκοπός ήταν να μελετηθεί η επίδραση που μπορεί να έχει το συνδυαστικό πρόγραμμα άσκησης στη κόπωση των ασθενών που πάσχουν από σκλήρυνση κατά πλάκας. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκαν 7 γυναίκες με διαλλείπουσα πολλαπλή Σκλήρυνση (RRMS), μέσου όρου ηλικίας 41.43 ± 7.89 έτη, με EDSS 2.35 ± 1.28 υπό νοσοτροποποιητική αγωγή οι οποίες έλαβαν μέρος σε επιτηρούμενο συνδυαστικό πρόγραμμα άσκησης διάρκειας 50 λεπτών με 2 συνεδρίες ανά εβδομάδα και συνολικής διάρκειας 12 εβδομάδων. Παράλληλα ορίστηκε μία ομάδα ελέγχου αναλόγου κλινικής εικόνας και ηλικίας, η οποία ανέλαβε να εμπλακεί σε ατομική φυσική δραστηριότητα (στατικό ποδήλατο, περπάτημα). Πραγματοποιήθηκαν νευρολογικές εξετάσεις και μετρήθηκε η κόπωση των ασθενών πριν και μετά το

θεραπευτικό πρόγραμμα άσκησης με χρήση των FFS και FSMC κλιμάκων κόπωσης. Οι μετρήσεις της ομάδας ελέγχου έδειξαν ότι η FFS ήταν 5.140 ± 1.89 πριν την ατομική άσκηση και 5.933 ± 0.67 μετά από αυτήν και η FSMC ήταν 84.25 ± 7.274 και μετρήθηκε 89.5 ± 7.32 μετά από αυτήν, ενώ για το γκρουπ που συμμετείχε στο πρόγραμμα συνδυαστικής άσκησης η FFS μετρήθηκε 4.99 ± 1.1 πριν την άσκηση και 3.84 ± 1.5 μετά από αυτήν και η FSMC ήταν 66.29 ± 13.54 πριν την άσκηση και 56.57 ± 15.52 μετά από αυτήν.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως η συνδυαστική άσκηση επέφερε βελτίωση στις κλίμακες FSMC και FSS για τους ασθενείς που πήραν μέρος σε αυτή και η βελτίωση αυτή ήταν ακόμη πιο εμφαντική όταν η σύγκριση έγινε με τα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου. Άρα συμπερασματικά μπορούμε να πούμε πως το συνδυαστικό πρόγραμμα άσκησης μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση σε ένα εκ των σημαντικότερων συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης, τη κόπωση, χωρίς να έχει κάποιο αρνητικό αντίκτυπο σε κάποιο από τα λοιπά συμπτώματα της ασθένειας.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλή Σκλήρυνση, Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, Συνδυαστικό Πρόγραμμα Άσκησης, Κλίμακες Κοπώσεως FSS , Κλίμακα Κοπώσεως FSMC

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a central nervous system (CNS) autoimmune demyelinating disease with different clinical process for each patient, that very often may lead to severe disability. This disease histopathologically is characterized by inflammation, demyelination, gliosis, axonal loss and finally it leads to complete immune system malfunction. MS affects more than 2,1 million people across the globe with more than 10.000 people here in Greece and around 200 new patients are being recorded every year. MS usually manifest itself from puberty and makes an outbreak in the space between 20-40 years of age with a prevalent ratio 3 to 1 in favor of women. Even nowadays all the pathogenic mechanisms and etiology that leads to the manifestation of the disease remains unknown. The immunomodulatory treatment is chronic and it involves different modalities regarding the method, the dosage frequency, the recommendation advised as well as the effectiveness, the tolerance and the safety of the patient.

Methodologically organized training exercise in various forms of physical activities has been demonstrated to be helpful against many of the MS symptoms, especially against fatigue, which remains one of the main and most common symptoms of the disease according to patients. There have been many studies demonstrating the positive impact that physical activity can have on fatigue and other symptoms, in addition to the improvement in the course of the disease. However a safe conclusion regarding which in particular type of exercise may be the most beneficial, still remains unclear.

The main objective of this study is to investigate the influence that combined exercise may have on fatigue for patients with MS. For this purpose 7 female patients with RRMS, in the age of 41.43 ± 7.89 , with EDSS at 2.35 ± 1.28 and under medical subscription, where chosen to participate in combined training program under supervision, that lasted 50 minutes and was repeated for 2 times every week, for a period of 12 weeks in total. At the same time a control group was formed that included people of the same age and clinical appearance, that took part in an individual physical activity (stationary bike, hiking). All the patients underwent neurological assessment and fatigue scales where measured according to FSS and FSMC scales before and after the training intervention. The measurements of the control group showed that FSS was 5.140 ± 1.89 before the individual physical activity

and 5.933 ± 0.67 after it while FSMC was 84.25 ± 7.274 and it was measured at 89.5 ± 7.32 after the training intervention. The results for the group that took part in combined exercise program showed that FSS was 4.99 ± 1.1 before the training and it was calculated at 3.84 ± 1.5 after it and FSMC scale was 66.29 ± 13.54 and it was calculated at 56.57 ± 15.52 after it.

The results of this study indicate that combined training program had a beneficial approach on the patients fatigue levels according to FSS and FSMC scales and these results were more significant when we compared to the fatigue scales of the control group. Thus we can conclude that combined exercise program can lead to improvement against fatigue, one of the most prevalent symptoms of MS, without having a negative impact on any other symptom of this disease.

Key words: Multiple Sclerosis, Relapsing-remitting Multiple Sclerosis, Combined Exercise Program, Fatigue Severity Scale, Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	iii
Abstract	v
Εισαγωγή	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
Άσκηση σε αυτοάνοσα νοσήματα	8
Ο ρόλος της άσκησης στο ανοσοποιητικό σύστημα.....	8
Ο ρόλος της άσκησης στην πολλαπλή σκλήρυνση.....	15
Επίδραση της άσκησης στην βελτίωση της κόπωσης στην πολλαπλή σκλήρυνση....	18
Επίδραση της άσκησης σε άλλα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης	18
Κόπωση στη Πολλαπλή Σκλήρυνση.....	23
Συσχέτιση κόπωσης με απεικονιστικά ευρήματα στην μαγνητική εγκεφάλου	26
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	32
Σκοπός Μελέτης	33
Ασθενείς και Μέθοδοι	33
Μεθοδολογία Άσκησης.....	35
Αποτελέσματα	38
Συζήτηση.....	42
Βιβλιογραφία	47

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας ή πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια αυτοάνοση απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από την απώλεια κινητικών και αισθητικών λειτουργιών λόγω βλάβης της μυελίνης (απομυελίνωση) και επακόλουθη νευρωνική βλάβη. [1,2] Αποτέλεσμα αυτής της φλεγμονώδους ασθένειας είναι η καταστροφή της μυελίνης των νευρώνων του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ικανότητα επικοινωνίας μεταξύ τμημάτων του νευρικού συστήματος που οδηγούν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και συμπτωμάτων. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι σωματικά (κινητικά, αισθητικά, αστάθεια, μείωση όρασης, διπλωπία), νοητικά [3] και μερικές φορές μπορούν να εκδηλωθούν και ψυχιατρικά προβλήματα [4]. Τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης μπορεί να εκφράζονται είτε με υποτροπές (υποτροπιάζουσες μορφές) είτε να εγκαθίστανται με την πάροδο του χρόνου (προοδευτικές μορφές). Μεταξύ των υποτροπών μπορεί τα συμπτώματα να εξαφανίζονται τελείως, ωστόσο συχνά εμφανίζονται μόνιμα νευρολογικά προβλήματα, ειδικά όσο εξελίσσεται η ασθένεια [5].

Ιστορικά παρατηρούμε περιφερικές φλεγμονώδης βλάβες (αποτελούμενες από διηθήσεις μονοπύρηνων κυττάρων) να είναι εμφανείς στις πρώιμες φάσεις της ασθένειας και να προκαλούν τις απομυελινωτικές πλάκες που είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα στη σκλήρυνση κατά πλάκας [6]. Η φλεγμονή οδηγεί σε απομυελίνωση και καταστροφή των ολιγοδενδριτικών κυττάρων προκαλώντας διακοπή των νευρολογικών σημάτων στις πληγείσες περιοχές. Όσο εξελίσσεται η ασθένεια η αδυναμία και η καταστροφή των νευρώνων γίνεται μόνιμη και μη αναστρέψιμη [7]. Είναι ευρέως αποδεκτό πως το φλεγμονώδες αυτό περιβάλλον στην σκλήρυνση κατά πλάκας προκαλείται ή εξαπλώνεται μέσω ενός αυτοάνοσου καταρράκτη που περιλαμβάνει T-κύτταρα (κυρίως αυτών με φαινότυπο Th1>Th2 και Th17) τα οποία στοχεύουν στα αυτοαντιγόνα της μυελίνης [8] τα οποία πιθανότατα υποβοηθούνται από τη διαμεσολάβηση μηχανισμών μοριακής μίμησης [9]. Παρόλο που η υπόθεση του αυτοάνοσου νοσήματος είναι ευρέως αποδεκτή, η αρχική βλάβη που προκαλεί τον αυτοάνοσο καταρράκτη στη πολλαπλή σκλήρυνση παραμένει ασαφής. Περιβαλλοντολογικοί, γενετικοί και μολυσματικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ωστόσο η πολλαπλή σκλήρυνση δεν παρουσιάζει ομοιογένεια συμπτωμάτων και υπάρχουν

αρκετά διαφορετικά ανοσοπαθολογικά προφίλ στα οποία περιλαμβάνεται και η δράση χυμικών ανοσομηχανισμών σε ορισμένους ασθενείς [10]. Οι ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό Β-κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα και κυρίως κυττάρων μνήμης και πλασματοκυττάρων [11]. Τα πλασματοκύτταρα αυτά παραμένουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό καθόλη τη διάρκεια της ασθένειας και ο αριθμός τους συσχετίζεται με την ενδοραχιαία σύνθεση της IgG ανοσοσφαιρίνης και με τη δραστηριότητα της φλεγμονής της ασθένειας [12]. Επίσης Β κύτταρα, πλασματοκύτταρα, αυτοαντισώματα και συμπλήρωμα, έχουν ανιχνευτεί στις περιοχές με αλλοιώσεις που προκαλεί η πολλαπλή σκλήρυνση [13].

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), υπολογίζεται πως παραπάνω από δύο εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση και πως η ίδια η ασθένεια προκαλεί κινητικές δυσκολίες ακόμη και σε νεότερους ηλικιακά ασθενείς. Πολλές μορφές της ασθένειας, αλλά και άλλων απομυελινωτικών συνδρόμων γενικότερα έχουν σήμερα καθοριστεί [14] σε μια προσπάθεια ώστε να καταστεί η διάγνωση του κάθε ασθενούς πιο στοχευμένη, να αναγνωριστεί το κάθε ξεχωριστό ανοσολογικό προφίλ και η θεραπεία να είναι περισσότερο εξατομικευμένη. Τα ξεχωριστά κλινικά και νευρολογικά χαρακτηριστικά, μαζί με τους ανοσολογικούς βιοδείκτες (όπως τα αντί-AQP4 αντισώματα) βοηθούν στο διαχωρισμό της πολλαπλής σκλήρυνσης από τα άλλα απομυελινωτικά νοσήματα. Η χρήση τέτοιων ανοσολογικών και απεικονιστικών βιοδεικτών, όχι μόνο διασφαλίζουν τη σωστή διάγνωση, αλλά συνεισφέρουν και στην ταυτοποίηση ασθενών που πάσχουν από CIS ή RIS και εκείνων οι οποίοι θα έχουν χειρότερη πρόγνωση σχετικά με τον βαθμό εξέλιξης της ασθένειας ή αντιθέτως πιο ομαλή εξέλιξη [15].

Πολλοί τύποι διαταραχών που αφορούν στη διάθεση και τη ψυχική υγεία είναι πιο συχνοί σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση παρά στο γενικό πληθυσμό [16]. Μία πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από 58 έρευνες έδειξε ότι ο επιπολασμός της κατάθλιψης είναι στο 30,5% και του υπέρμετρου άγχους στο 22,1% σε άτομα που πάσχουν από αυτή την ασθένεια σε σύγκριση με το 7% και 19% αντίστοιχα που κατέγραψε ο γενικός πληθυσμός [17]. Η κατάθλιψη συχνά συνοδεύεται από υπέρμετρο άγχος και αυτή η συννοσηρότητα είναι επικίνδυνη γιατί μπορεί να προκαλέσει αυτοκτονικές τάσεις [18-19]. Ωστόσο, παρά την ανάγκη να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν διαταραχές στη διάθεση και στη ψυχική υγεία του ασθενή, η κατάλληλη αναγνώριση και διάγνωση της κατάστασης τους ασθενούς μπορεί να είναι

περίπλοκο ζήτημα καθώς μπορεί να συνυπάρχουν και άλλα ψυχιατρικά προβλήματα. Οι μεταπτώσεις στη διάθεση των ασθενών πολλαπλής σκλήρυνσης και η ψυχολογική τους υγεία γενικότερα, αποτελεί ένα τομέα ζωτικής σημασίας για την γενικότερη πορεία της νόσου και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται έγκαιρα και αποτελεσματικά.

Οι νοητικές διαταραχές έχει αναφερθεί πως μπορεί να επηρεάσουν μέχρι και το 70% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να αφορούν σε αργή επεξεργασία πληροφοριών, σε σταδιακή απώλεια μνήμης, σε δυσκολία εκτελεστικών λειτουργιών, σε αλλαγές στην ευφράδεια λόγου και μειωμένη ικανότητα οπτικό-χωρικής ανάλυσης [20]. Τέτοιες μεταβολές συμβαίνουν στα αρχικά στάδια της ασθένειας στο 20-45% των περιπτώσεων και συχνά προϋπάρχουν της διάγνωσης [21-22]. Γενικά, στα πρώιμα στάδια της πολλαπλής σκλήρυνσης η ταχύτητα εκτελεστικών λειτουργιών και επεξεργασίας πληροφοριών μειώνεται, με τις μεταβολές στη μνήμη και τη συγκέντρωση να ξεκινούν αργότερα στη πορεία της ασθένειας [23]. Οι ασθενείς μπορούν επίσης να βιώνουν μεταβολή σε μια νοητική ικανότητα που δεν προκρίνεται στα ιατρικά κλινικά όρια ως αναπηρία αλλά μπορεί να έχει μεγάλη συμβολή σε συνθήκες που διαμορφώνουν κριτήρια μειωμένης ποιότητας ζωής [24-25]. Σε μία συστηματική ανασκόπηση 12 ερευνών οι οποίες μελετούσαν την απασχόληση σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας, βρέθηκε πως ασθενείς οι οποίοι ήταν άνεργοι ή είχαν μειώσει τις ώρες απασχόλησης τους, παρουσίασαν μειωμένη απόδοση στα γνωσιακά τεστ σε σχέση με εκείνους που εργάζονταν κανονικά [26]. Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης είναι σημαντικά να τα εξετάσουμε σε συσχέτιση με αποτελέσματα άλλων ερευνών που έλεγαν ότι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να οδηγηθούν σε πρόωρη παραίτηση από τους εργασιακούς τους χώρους λόγω νοητικής δυσκολίας ή έλλειψη παραγωγικότητας [27].

Ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται μεταξύ 3-10% παρουσιάζουν σκλήρυνση κατά πλάκας σε ηλικία κάτω των 16 ετών και λιγότερο από 1% σε ηλικία νεότερη των 10 ετών. Οι νοητικές δυσκολίες σε αυτή τη κατηγορία ασθενών είναι επίσης ένα σημαντικό ζήτημα καθώς σε μια σχετική έρευνα, ανήλικα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση (POMS) παρουσίασαν μεγαλύτερο ρυθμό νοητικής έκπτωσης σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό [28]. Οι νοητικές εκπτώσεις που επιφέρει η ασθένεια αυτή σε παιδιά και σε ανήλικους ασθενείς, θέτει εμπόδια στην ολοκλήρωση των σπουδών τους το οποίο με τη σειρά του φυσικά θα αποτελέσει πρόβλημα σε μεταγενέστερη φάση της ζωής τους [29].

Τα επίπεδα αίσθησης πόνου στη πολλαπλή σκλήρυνση παρουσιάζουν μεγάλο εύρος διακύμανσης στη βιβλιογραφία, μεταξύ 29-86% [30-31]. Ιστορικά ο πόνος δεν είχε θεωρηθεί ως σύμπτωμα της σκλήρυνσης κατά πλάκας, όμως τώρα πια οι επαγγελματίες υγείας αναγνωρίζουν πως ο πόνος είναι κοινό σύμπτωμα ανάμεσα σε πολλούς ασθενείς και πως επηρεάζει άμεσα τη ποιότητα της ζωής τους [32]. Μεγάλη ποικιλία τύπων πόνου συσχετίζονται με τη Πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλαμβανομένου του νευροπαθητικού πόνου, τη νευραλγία του τριδύμου, το καυστικό πόνο των άκρων και τον μυοσκελετικό πόνο. Σε μία έρευνα που διεξήχθη σε 1865 ασθενείς, ο πόνος καταγράφηκε ως το πιο σημαντικό σύμπτωμα για την ποιότητα ζωής των ασθενών με σκλήρυνση, συγκριτικά με τη δυσχέρεια βάδισης και την κόπωση [33]. Ο πόνος ως σύμπτωμα, όπως είναι γνωστό πως επηρεάζει και τη ψυχολογική διάθεση των ασθενών [34]. Σε περίπτωση χρόνιου πόνου είναι πολύ πιθανό να επηρεαστεί με προβληματικό τρόπο η κοινωνική ζωή αλλά και η ψυχική υγεία των ασθενών με το βαθμό του πόνου να είναι ευθέως ανάλογος με το βαθμό του προβλήματος που θα προκαλέσει [35]. Σε μία έρευνα με συμμετέχοντες από το Ίδρυμα Ερευνών Πολλαπλής Σκλήρυνσης της Βόρεια Αμερικής το 65% των ερωτηθέντων δήλωσαν πως σίγουρα θα επιθυμούσαν να τους πραγματοποιηθεί ευθανασία ή τουλάχιστον θα σκεφτόντουσαν σοβαρά το ενδεχόμενο αυτό, σε περίπτωση που ο πόνος τους θα ήταν δυσβάσταχτος, επισημαίνοντας με αυτόν τον εμφατικό τρόπο το αντίκτυπο που έχει ο χρόνιος πόνος στη ποιότητα ζωής, το αίσθημα απόγνωσης που μπορεί να προκαλέσει και την επιτακτική ανάγκη να καταπολεμηθεί [36]. Για ορισμένους ασθενείς, με το ποσοστό έως και 40%, ο πόνος μπορεί να προκαλέσει σπαστικότητα ή να την επιδεινώσει [37]. Η σπαστικότητα, η οποία ορίζεται ως δυσκαμψία ή ως ακούσια μυϊκή ενεργοποίηση, έχει πολλές διαβαθμίσεις σοβαρότητας και ασθενείς με σκλήρυνση δηλώνουν πως επηρεάζει αρνητικά τις καθημερινές τους δραστηριότητες και την ποιότητα της ζωής τους γενικότερα [38].

Αρκετά συχνά ασθενείς με σκλήρυνση αναφέρουν προβλήματα που αφορούν στη λειτουργία του εντέρου και της κύστης, ενώ τουλάχιστον το 80% εξ αυτών, έχει αισθανθεί έστω κάποιου βαθμού ενόχληση όσον αφορά στην ουροδόχο κύστη το οποίο είναι τουλάχιστον 3 φορές πιο συχνό σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Οι πιο συχνοί τύποι δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνουν αυξημένη συχνότητα και/ή επιτακτική κένωση, μεγαλύτερη συχνότητα ούρησης τη νύχτα, δυσκολία ούρησης και ακράτεια [39]. Τα προβλήματα της κύστης αν δεν

αντιμετωπιστούν, μπορεί να οδηγήσουν σε επιδείνωση των άλλων συμπτωμάτων στην πολλαπλή σκλήρυνση, αυξάνουν το κίνδυνο λοιμώξεων και οδηγούν σε χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής των ασθενών. Περίπου το 50% των ασθενών με σκλήρυνση πάσχουν από νευρογενή εντερική δυσλειτουργία που προκαλεί ακράτεια και/ή δυσκοιλιότητα, γαστρεντερικές δυσλειτουργίες (αν και αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης) και προκαλούν αισθήματα άγχους, θλίψης και ταπείνωσης [40]. Σε μία έρευνα που συμμετείχαν 6312 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας βρέθηκε πως το 42% περίπου εξ αυτών πάσχει από γαστρεντερικές δυσλειτουργίες, κυρίως από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και όπως είναι φυσιολογικό, όλα αυτά με τη σειρά τους οδηγούν σε χαμηλότερη ψυχική και σωματική ποιότητα ζωής [41].

Σύμφωνα με στοιχεία, το 91% των ανδρών και το 72% των γυναικών που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση, ενδέχεται να βιώσουν προβλήματα και στη σεξουαλική τους ζωή [42]. Ο επιπολασμός των σεξουαλικών προβλημάτων ποικίλει στη βιβλιογραφία αλλά είναι γενικά υψηλός και παρόλα αυτά παρατηρείται μειωμένο επίπεδο αντιμετώπισης από τους ειδικούς επαγγελματίες υγείας καθώς οι ίδιοι συχνά δεν ζητούν πληροφορίες από τους ασθενείς για αυτό το θέμα και οι ασθενείς από μόνοι τους διστάζουν να το αναφέρουν [43]. Τα προβλήματα στη σεξουαλική λειτουργία ασθενών με σκλήρυνση μπορούν να κάνουν την εμφάνισή τους ποικιλοτρόπως. Οι άντρες είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν στυτικές δυσλειτουργίες (50-75%), προβλήματα εκσπερμάτωσης και/ή οργασμού (50%), μειωμένη λίμπιντο (39%) και ανοργασμία (37%) [44]. Τα πιο συχνά αναφερόμενα σεξουαλικά προβλήματα των γυναικών είναι η μειωμένη λίμπιντο (58-64%), η ανοργασμία (37-76%) και η κολπική ξηρότητα συχνά συνοδευόμενη από δυσπαρευνεία (23-52%) [45-46].

Προβλήματα στην όραση είναι κάτι που συχνά αναφέρουν ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας με πιο συνηθισμένα τη μείωση της οπτικής οξύτητας, τη μειωμένη ευαισθησία στις αντιθέσεις φωτεινότητας, μεταβολές στην απόχρωση των χρωμάτων και διαταραχές στην οφθαλμική κινητικότητα [47]. Σε μια έρευνα που πήραν μέρος 9107 ασθενείς από το Ίδρυμα Ερευνών Πολλαπλής Σκλήρυνσης της Βόρεια Αμερικής, ένα ποσοστό της τάξης του 60% δήλωσε πως αντιμετώπιζε κάποιο είδος προβλήματος όρασης [48]. Η φλεγμονή του οπτικού νεύρου, γνωστή ως οπτική νευρίτιδα, αναφέρεται ως το πρώτο σύμπτωμα της πολλαπλής σκλήρυνσης για περίπου 20% των ασθενών, ενώ για το 50% εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της ασθένειας [49]. Τα προβλήματα στην όραση είναι πολύ σοβαρά, καθώς επηρεάζουν

άμεσα την ποιότητα ζωής των ασθενών περιορίζοντας τις δραστηριότητες τους, κοντινές ή μακρινές και με μειωμένη όραση δυσχεραίνουν τη δυνατότητα αυτών των ανθρώπων να μετέχουν κανονικά στους ρόλους τους στην εργασία τους και στην κοινωνική τους ζωή, χωρίς να μπορούν να οδηγήσουν ή να πραγματοποιήσουν άλλες καθημερινές δεξιότητες [50].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Άσκηση στα αυτοάνοσα νοσήματα

Ο ρόλος της άσκησης στο ανοσοποιητικό σύστημα

Η φυσική δραστηριότητα καθορίζεται ως η οποιαδήποτε σωματική κίνηση που παράγεται σαν αποτέλεσμα της δράσης των σκελετικών μυών που οδηγούν σε κατανάλωση ενέργειας. Η ‘φυσική δραστηριότητα’ είναι συχνά ένας όρος που χρησιμοποιείται στη θέση του όρου ‘άσκηση’ αλλά υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ αυτών των δύο. Ως άσκηση μπορεί να οριστεί μία προγραμματισμένη, δομημένη και επαναλαμβανόμενη φυσική δραστηριότητα [51].

Η σωματική αδράνεια είναι ένας από τους επικρατέστερους και πιο επηρεάσιμους παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε πληθώρα ασθενειών παγκοσμίως. Είναι σε παγκόσμια κλίμακα, ο τέταρτος παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας και ευθύνεται περίπου για 13,4 εκατομμύρια αναπηρίες και άλλα προβλήματα υγείας που μεταβάλλουν τις συνθήκες ζωής των ανθρώπων [52]. Το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας φαίνεται να συσχετίζεται με πολλές χρόνιες ασθένειες όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, τα καρδιοαναπνευστικά νοσήματα και το μεταβολικό σύνδρομο [53].

Ένα αυτοάνοσο νόσημα εκδηλώνεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα αποτυγχάνει στο να ξεχωρίσει το δικό του από το ξένο και ενεργοποιείται μέσω παραγωγής αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων, καταστρέφοντας τους δικούς του ιστούς [54-55]. Η αιτιοπαθολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων δεν είναι ακόμη ξεκάθαρα κατανοητή, αλλά πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων και του ατομικού τρόπου ζωής έχει διατυπωθεί πως παίζουν το ρόλο τους στην αιτιολογία της ασθένειας [56-57]. Οι φαρμακολογικές θεραπείες έχουν αποδειχθεί πολύτιμες στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των θεραπειών και στη πρόγνωση [58]. Οι έρευνες συνιστούν τη τροποποίηση των καθημερινών συνηθειών ώστε να περιλαμβάνουν φυσικές δραστηριότητες οι οποίες μπορούν να μειώσουν τις πιθανότητες κάποιας ασθένειας ή να επηρεάσουν με θετικό τρόπο τα συμπτώματά τους [59].

Παρά τις ευρέως γνωστές θετικές επιδράσεις που μπορεί να επιφέρει η φυσική δραστηριότητα στην υγεία μας, μας διαφεύγει προς το παρόν η ενδελεχής κατανόηση των ανοσολογικών επιδράσεων και αποτελεσμάτων που μπορεί να έχει στα αυτοάνοσα νοσήματα.

Στο παρελθόν οι έρευνες που έγιναν σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα εστίασαν πρωταρχικά σε καθοριστικούς παράγοντες υγείας, όπως είναι το ρίσκο θνησιμότητας από οποιαδήποτε αφορμή. Τελικά, εξαιτίας των συνεχώς αναπτυσσόμενων στοιχείων που συνηγορούσαν υπέρ της ευεργετικής επίδρασης που μπορεί να επιφέρει η φυσική δραστηριότητα σε πλήθος ασθενειών, οι αναλυτές άρχισαν να εξερευνούν τις επιδράσεις της στην ανοσοθεραπεία.

Η επίδραση που έχει η φυσική δραστηριότητα στο ανοσολογικό σύστημα είναι πολυεπίπεδη. Κατά την διάρκεια της άσκησης η συγκέντρωση των λεμφοκυττάρων τείνει να αυξάνεται, με φυσικό επακόλουθο, μετά από απαιτητική άσκηση, την μείωση τους σε ακόμη χαμηλότερο αριθμό από τα επίπεδα που βρίσκονταν πριν την έναρξη της [60]. Η μείωση που παρατηρείται στη συγκέντρωση των λεμφοκυττάρων μετά από πραγματοποίηση άσκησης έχει αποδοθεί μερικώς στην αύξηση της αποπτωτικής διαδικασίας [61]. Ο βιολογικός μηχανισμός που οδήγησε σε αυτήν την αυξημένη απόπτωση φάνηκε να ενεργοποιείται εξαιτίας της μείωσης των επιπέδων συγκέντρωσης της γλουταθειόνης στα λεμφοκύτταρα, τον αυξημένο κατακερματισμό του DNA και το αυξημένο περιεχόμενων των κασπασών. Άμα συνυπολογίσουμε όλους τους παραπάνω παράγοντες, οδηγούμαστε σε κατάσταση υψηλού οξειδωτικού στρες.

Τα T λεμφοκύτταρα είναι ένα κομμάτι ζωτικής σημασίας για το ανοσοποιητικό μας σύστημα. Οι δύο μεγάλες ομάδες των T λεμφοκυττάρων είναι τα CD4 και τα CD8 λεμφοκύτταρα. Τα CD4 λεμφοκύτταρα μπορούν να υποδιαιρεθούν περαιτέρω σε Th1 και Th2 κύτταρα. Τα Th1 κύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ιντερφερόνη (IFN- γ) και ιντερλευκίνη (IL)-2, ενώ τα Th2 κύτταρα εκκρίνουν αντιφλεγμονώδεις IL-4, IL-5, IL-6, και IL-10 [62].

Σε μία ενδιαφέρουσα έρευνα [63] παρουσιάστηκαν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία η παρατεταμένη άσκηση φέρει σαν αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση στον αριθμό των Th1 αλλά όχι και στον αριθμό των Th2 κυττάρων. Αύτη η 'επιλεκτικότητα' φαίνεται να οφείλεται στη αύξηση των επιπέδων των ορμονών, με πιο αξιοσημείωτη αυτών της κορτιζόλης, ως απόκριση στο ερέθισμα της άσκησης. Η κορτιζόλη έχει στοχοποιηθεί ως υπεύθυνη για τη πρόκληση αναστολών στη παραγωγή της IL-12 μέσω της ενεργοποίησης των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APC) που είναι γνωστοί διεγέρτες των Th1 κυττάρων [64]. Συγχρόνως η επινεφρίνη, η οποία και αυτή είναι αυξημένη κατά την άσκηση, λειτουργεί ως κατασταλτικό στα Th1 κύτταρα μέσω δύο ανεξάρτητων μηχανισμών οι οποίοι

περιλαμβάνουν την μειωμένη ενεργοποίηση των APC κυττάρων και του υποδοχέα των T λεμφοκυττάρων [65].

Η πολύ έντονη άσκηση έχει βρεθεί όμως ότι μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού. Μελέτες που έχουν γίνει σε ανθρώπινα και σε ζωικά μοντέλα αποφάνθηκαν πως η έντονη άσκηση προξενεί μεταβολή στην ισορροπία των Th1/Th2 κυττάρων, οδηγώντας σε υπεροχή των Th2 κυττάρων [66]. Έχει προταθεί ότι αυτό συμβαίνει εξαιτίας της επαγωγής των σχετικών γονιδίων των Th2 κυττάρων. Επιπλέον στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί, συμφωνούν με την αυξημένη διεγερσιμότητα των CD28 and CD86 κυττάρων. Τα CD28 είναι κομβικά για την αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο συμπλόκων των APC και κυρίως των CD80 και των CD86. Ιδιαίτερος η δέσμευση των CD28 με τα CD80 αυξάνει την ενεργοποίηση των Th1, ενώ η δέσμευση των CD28 με τα CD86 οδηγεί στην ενεργοποίηση του πληθυσμού των Th2 κυττάρων [67]. Η αναλογία των Th1/Th2 κυττάρων επηρεάζει την ατομική ευαισθησία σε μολύνσεις, αλλεργίες και σε αυτοάνοσα νοσήματα. Τα Th1 κύτταρα έχουν από παλιά στοχοποιηθεί για την εμπλοκή τους στην πρόκληση πολλαπλών αυτοάνοσων νοσημάτων συμπεριλαμβανομένης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της θυρεοειδίτιδας Hashimoto, ενώ και τα Th2 κύτταρα έχουν ανιχνευτεί σε συγκεκριμένες αυτοάνοσες ασθένειες συμπεριλαμβανομένου του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (SLE systemic lupus erythematosus) [68]. Φυσικά χρειάζονται περαιτέρω έρευνες για να εξηγηθεί πώς αυτή η διαφοροποίηση του αριθμού των Th1 και των Th2 κυττάρων επηρεάζει την πορεία και την εξέλιξη των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα (regulatory T cells) είναι μια υποκατηγορία των T βοηθητικών κυττάρων τα οποία εκφράζουν CD4 και CD25 κύτταρα. Ο FoxP3 είναι ένας σημαντικός μεταγραφικός παράγοντας που οδηγεί στην ωρίμανση των ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων [69]. Σε μία έρευνα για το πώς επηρεάζονται τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα από ένα υψηλής έντασης κολυμβητικό πρόγραμμα εξάσκησης, φάνηκε πως η έντονη άσκηση προκάλεσε σημαντική αύξηση στον αριθμό τους. Ο μηχανισμός και το μονοπάτι που ενεπλάκησαν στην διαδικασία αυτή παραμένουν υπό διερεύνηση [70]. Σε μία άλλη έρευνα αποδείχθηκε ότι μαζί με τον αυξημένο αριθμό των ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων, ανιχνεύτηκαν και αυξημένα επίπεδα TGF- β , η οποία είναι μια αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη που συνεισφέρει στην ανοσοκατασταλτική δράση των ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων [71].

Σχετικά με το ερέθισμα που επάγει η άσκηση, τα Β κύτταρα δεν φάνηκε να επηρεάζονται, αλλά η καταστολή της παραγωγής ανοσοσφαιρίνης από τα Β λεμφοκύτταρα έχει αναφερθεί σε πολλές διαφορετικές μελέτες [72-73]. Ο μηχανισμός που αφορά στον περιορισμό της παραγωγής ανοσοσφαιρίνης δεν έχει ακόμη κατανοηθεί πλήρως, έχει όμως προταθεί πως η IL-2 η οποία εκλύθηκε από τον αυξημένο πληθυσμό των μονοκυττάρων εξαιτίας της άσκησης ευαισθητοποιεί τα Β κύτταρα και τα καθιστά ευάλωτα σε περιορισμό από τις προσταγλανδίνες. Αυτή η θεώρηση υποστηρίζεται από το γεγονός ότι αυτός ο περιορισμός και τα αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης μετά από την έκκριση της IL-2 ωθούνται από τη καλλιέργεια Β κυττάρων σε ινδομεθακίνη [74].

Τα κύτταρα φονείς (Natural Killers cells NK) είναι εκτελεστικά κύτταρα της φυσικής ανοσίας με φυσική κυττοτοξική δράση έναντι σε ιούς και σε καρκινικά κύτταρα και δρουν ανεξάρτητα από το μεγάλο σύμπλεγμα της ιστοσυμβατότητας. Υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες φυσικών φονικών κυττάρων, τα CD56dimCD16+ and CD56- brightCD16-. Η πρώτη κατηγορία είναι ενεργή στη περιφερική κυκλοφορία και γενικότερα δρα μαζί με την κυτταροτοξική δραστηριότητα μέσω των περφορίνων ενώ η δεύτερη ομάδα απελευθερώνει κυτοκίνες όπως TNF-α, IFN-γ, και IL-10 για να βοηθήσουν στην οργάνωση μίας ανοσοποιητικής απόκρισης [75].

Κατά την άσκηση, τα κύτταρα φονείς φαίνεται να έχουν αυξημένη ευαισθησία στο στρες το οποίο προκαλείται από ασκησιογενή ερεθίσματα, προκαλώντας αποτελέσματα που ποικίλλουν ανάλογα με το χρόνο και την ένταση της άσκησης. Για παράδειγμα, έρευνες έχουν δείξει πως κατά την διάρκεια και αμέσως μετά από μία έντονη και σύντομη άσκηση, η κυτταροτοξική δράση αλλά και τα επίπεδα των κυττάρων είναι αυξημένα. Σε επαναλαμβανόμενη άσκηση μακράς διάρκειας μόνο η δράση των ρυθμιστικών CD56brightCD16- κυττάρων είναι αυξημένη, ενώ σε ενδιάμεσου επιπέδου άσκηση αυξάνεται γενικά η δράση των φυσικών κυττάρων φονέων. Τελικώς να αναφέρουμε πως πολύ έντονη άσκηση έχει βρεθεί πως καταστέλλει την δράση των κυττάρων αυτών ακόμα και μετά την ολοκλήρωση της άσκησης. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως αυτή η μειωμένη δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων προκαλείται από την προσταγλανδίνη E2 που απελευθερώνεται από τα μονοκύτταρα και έχει καθολική κατασταλτική δράση στο ανοσοποιητικό σύστημα [76]. Εξάλλου, μετά από περιόδους διαφοροποιημένης κινητοποίησης των λεμφοκυττάρων εξαιτίας της άσκησης, παρατηρείται υψηλότερη αναλογία μεταξύ CD56brightCD16-: CD56- dimCD16+. Τα CD56brightCD16-

είναι γνωστά για το ανοσολογικού χαρακτήρα προφίλ τους ειδικά σε αυτοάνοσα νοσήματα [77]. Σε μία έρευνα όπου ακολουθήθηκε πρόγραμμα άσκησης έντονης μορφής είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση της δράσης των φυσικών κυττάρων φονέων [78]. Άλλες έρευνες αντιθέτως δεν έδειξαν κάποιο συσχετισμό μεταξύ άσκησης και δράσης των φυσικών φονικών κυττάρων. Αυτά τα αντιφατικά αποτελέσματα έχουν αποδοθεί στη πολυποικιλότητα των προγραμμάτων προπόνησης που χρησιμοποιήθηκαν και για αυτό το λόγο απαιτείται μία πιο τυποποιημένη μεθοδολογία έρευνας για να μπορεί να αξιολογηθεί ο συσχετισμός πιο αξιόπιστα.

Τα ουδετερόφιλα είναι τα πιο πλούσια σε αριθμό, λευκά κύτταρα του αίματος που έχουμε στο σώμα μας και αποτελούν ένα πολύ σημαντικό κομμάτι του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι τα πρώτα από τα κύτταρα που στρατολογούνται στην οξεία φλεγμονή. Τα ουδετερόφιλα έχουν μεγάλη γκάμα όπλων για να υπερασπιστούν τον οργανισμό συμπεριλαμβανομένης της φαγοκυττάρωσης, της αποκοκκίωσης και της αντιδραστικής οξειδωτικής δράσης (reactive oxidative burst) [79]. Η άσκηση αυξάνει τον αριθμό των ουδετερόφιλων που υπάρχουν στη κυκλοφορία εξαιτίας της απότομης αύξησης της κατεχολαμίνης και της κορτιζόλης που παράγονται κατά την άσκηση, οι οποίες σε δεύτερη φάση ανοίγουν διέξοδο στα ουδετερόφιλα από τα αγγεία και τον μυελό των οστών [80]. Σε ένα ενδιαφέρον πείραμα έγινε επίδειξη της μείωσης της χημειοτακτικής δραστηριότητας των ουδετερόφιλων 24 ώρες μετά από αερόβιου τύπου προπόνηση, χωρίς αυτό να έχει καμία επίδραση στη βακτηριδιακή δραστηριότητα ή στην απελευθέρωση ιόντων υπεροξειδίου [81]. Σε άλλες έρευνες επίσης έχει διαπιστωθεί πως ο βαθμός έντασης της άσκησης επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία των ουδετερόφιλων. Η ήπια άσκηση φαίνεται να αυξάνει τη διαδικασία του χημειοτακτισμού, της φαγοκυττάρωσης και το οξειδωτικό στρες, ενώ η ιδιαίτερα απαιτητική άσκηση φάνηκε αντιθέτως πως μειώνει τη φαγοκυττάρωση και το οξειδωτικό στρες αν και ο χημειοτακτισμός και η αποκοκκίωση παρέμειναν ανεπηρέαστες [82-83].

Τα μακροφάγα παίζουν σπουδαίο ρόλο στην αντιγονοπαρουσίαση και έχουν και εξέχοντα ρόλο στην έναρξη, την διατήρηση και την λύση της φλεγμονής [84]. Η αερόβια άσκηση οδηγεί σε εξασθένιση των υποδοχέων TLR των μακροφάγων και με αυτό το τρόπο μειώνουν την αντιγονο-παρουσίαση των αντιγόνων στα T λεμφοκύτταρα και ιδίως στα Th1 λεμφοκύτταρα [85]. Σύμφωνα με άλλες έρευνες η αερόβια άσκηση αυξάνει τη μικροβιοκτόνο ιδιότητα των μακροφάγων και έτσι οδηγεί

σε αύξηση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως για παράδειγμα των IFN- γ και TNF- α [86].

Οι έρευνες δείχνουν πως εξαιτίας της φυσικής δραστηριότητας η IL-6, μία προφλεγμονώδης κυτοκίνη και αντι-φλεγμονώδης μυοκίνη, αυξάνεται σε συγκέντρωση στο αίμα [87-89]. Όταν η IL-6 δρα ως προφλεγμονώδης κυτοκίνη, ευνοεί το πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων και την διαφοροποίηση των B κυττάρων σε αντισώματα με την παραγωγή πλασματοκυττάρων. Επίσης, μετά από τη πραγματοποίηση κάποιας φυσική δραστηριότητας, έχει παρατηρηθεί αύξηση της μεταγραφικής δραστηριότητας που καταγράφει το mRNA της IL-6 στους σκελετικούς μύες [90]. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε πως αυτή η αύξηση πραγματοποιείται χωρίς συνοδό βλάβη στους μύες και δεν προηγείται της παραγωγής TNF- α όπως συμβαίνει συνήθως σε φλεγμονώδεις καταστάσεις [91]. Η IL-6 δρώντας ως μυοκίνη, επάγει την συνεπακόλουθη απελευθέρωση των ανταγωνιστών υποδοχέων της IL-1 (IL1RA), και IL-10. Ο IL-1RA είναι ο φυσικός αναστολέας της IL-1 β , που είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη με εξαιρετικά σημαντικό ρόλο σε πλήθος αυτοάνοσων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας [92]. Η IL-10 είναι ένας γνωστός, δραστικός ανοσορυθμιστής που μπορεί να οδηγήσει στο περιορισμό των T λεμφοκυττάρων και σε υποχώρηση της φλεγμονής [93].

Με την άσκηση απελευθερώνονται οι ορμόνες επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη από το μυελό των επινεφριδίων και από τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες του συμπαθητικού συστήματος αντιστοίχως. Η συγκέντρωση πλάσματος αυτών των κατεχολαμίνων διαγράφει γραμμική άνοδο κατά την διάρκεια της άσκησης και γεωμετρική πρόοδο ανάλογη με την σοβαρότητα της ασθένειας [94]. Οι β αδρενεργικοί υποδοχείς εκφράζονται σε πληθώρα κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων των T και των B κυττάρων [95]. Όταν ενεργοποιούνται οι β υποδοχείς θέτουν σε εκκίνηση και ενισχύουν ένα ενδοκυττάριο καταρράκτη που καταλήγει σε παραγωγή κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (c-AMP) και ακολούθως σε ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης [96]. Αυτή η μεταγωγή σήματος από το μονοπάτι της c-AMP πυροδοτεί τη παραγωγή της IL-10 από τα T κύτταρα [97]. Παρόλο που τα αποτελέσματα αυτά έχουν αποδειχθεί *in vitro*, υπάρχει έλλειμμα ερευνών που να αναπαράγει τα αποτελέσματα αυτά *in vivo* και με ανθρώπινα μοντέλα.

Τα επίπεδα συγκέντρωσης πλάσματος κορτιζόλης έχουν βρεθεί να κυμαίνονται σε συνάρτηση με την διάρκεια της άσκησης. Η εκτέλεση άσκησης όταν ακολουθείται για μεγάλο χρονικό διάστημα, έχει συνδεθεί με υψηλά επίπεδα κορτιζόλης, ενώ για μικρή χρονική περίοδο η άσκηση δεν έχει φανεί να επηρεάζει τη κορτιζόλη [98]. Τα επίπεδα των κορτικοστεροειδών μπορούν να προκαλέσουν λεμφοπενία μέσω επαγωγής της κυτταρικής απόπτωσης η οποία συνδέεται με την άσκηση και φτάνουν στην υψηλότερή τους τιμή 4 ώρες μετά την παραγωγή τους [99].

Η άσκηση και η σωματική κόπωση έχει βρεθεί επίσης ότι ευθύνεται για τα ανεβασμένα επίπεδα ενδορφίνων [100]. Η β ενδορφίνη έχει βρεθεί ότι περιορίζει τη δραστηριότητα των Β και των Τ κυττάρων με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκκριση αντισωμάτων. Αντιθέτως όταν οι β ενδορφίνες επωάζονταν με φυσικά φονικά κύτταρα, οι β ενδορφίνες φάνηκαν να έχουν αυξημένη δραστηριότητα [101-102].

Τέλος τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών του φύλου έχει βεβαιωθεί ότι έχουν άμεση συσχέτιση με την άσκηση. Η τεστοστερόνη για παράδειγμα έχει βρεθεί πως επηρεάζει την κυτταρική και την χυμική ανοσία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η τεστοστερόνη προκαλεί μείωση των IL-4, IL-5, IFN- γ , Ig-M and Ig-G αντισωμάτων [103-104].

Όταν το σώμα δοκιμάζεται σε συνθήκες άσκησης, αυτό το ενδοκρινικό μονοπάτι βρέθηκε πως είναι σημαντικό για να οδηγήσει σε αποτελέσματα όπως αυτά που αναφέραμε παραπάνω. Επιπλέον οι περισσότερες μελέτες που έγιναν έχουν αξιολογήσει την επίδραση της μεμονωμένης άσκησης στο ανοσοποιητικό σύστημα. Χρειάζονται περισσότερες έρευνες για να διαλευκάνουν την αλληλεπίδραση μεταξύ διαφόρων μορφών άσκησης στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

Ο ρόλος της άσκησης στην πολλαπλή σκλήρυνση

Όσον αφορά στη πολλαπλή σκλήρυνση, η πορεία της ασθένειας και η σοβαρότητα της μπορεί να διαφέρει αρκετά ανά ασθενή. Σύμφωνα λοιπόν με τη εξέλιξη και την πορεία της ασθένειας η σκλήρυνση κατά πλάκας διαχωρίζεται σε κατηγορίες όπως υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα, δευτεροπαθώς προϊούσα, πρωτοπαθώς προϊούσα. Η σκλήρυνση μπορεί να εκδηλώνεται με κινητικά προβλήματα, σπαστικότητα, αταξία, προβλήματα στην όραση, κόπωση όπως και με άλλους τρόπους [105]. Αυτά τα συμπτώματα επηρεάζουν τη ποιότητα ζωής και για αυτό το λόγο απαιτείται πολύπαραγοντική προσέγγιση διαχείρισης συμπεριλαμβανομένου και αλλαγής τρόπου ζωής για να διασφαλιστεί η λειτουργικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος [106].

Οι περισσότερες έρευνες που έχουν γίνει στο τομέα αυτόν έχουν μελετήσει την επίδραση της φυσικής δραστηριότητας κατά την πορεία της ασθένειας. Είναι περιορισμένες οι έρευνες οι οποίες εξετάζουν το συσχετισμό μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και της πολλαπλής σκλήρυνσης πριν εκδηλωθεί η ασθένεια. Σε μία τέτοια μελέτη, εκείνοι που ανέπτυξαν σκλήρυνση κατά πλάκας μετά από γενική εκτίμηση της φυσικής τους κατάστασης, ήταν στη πλειονότητά τους γυναίκες οι οποίες είχαν χαμηλή βαθμολογία στην κλίμακα αναπηρίας [107].

Έχει προταθεί ότι η φυσική δραστηριότητα μειώνει τις πιθανότητες εμφάνιση πολλαπλής σκλήρυνσης διότι ευνοεί την αυξημένη απελευθέρωση των νευροπροστατευτικών μορίων, όπως για παράδειγμα των IGF-1, όπως και άλλων που είναι σημαντικά προς τη διατήρηση της νευροπλαστικότητας [108]. Τα παραπάνω ευρήματα δεν επαληθεύονται από όλες τις έρευνες. Υπάρχουν 2 μελέτες οι οποίες δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και του κινδύνου εμφάνισης πολλαπλής σκλήρυνσης. Ωστόσο αυτές οι έρευνες αμφισβητήθηκαν ως προς την αξιοπιστία τους καθώς εκτέθηκαν σε προκατάληψη κριτηρίων όπως ανάκλησης στοιχείων, επιλεκτικότητας και σφάλματα μετρήσεων [109-110].

Σε μία μεγάλη ανασκόπηση ερευνών επί του θέματος φάνηκε ότι οι ασθενείς με σκλήρυνση έχουν τη τάση να συμμετέχουν σε μικρότερο ποσοστό σε φυσικές δραστηριότητες σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Επιπροσθέτως η συμμετοχή σε φυσικές δραστηριότητες για ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα σκλήρυνση βρέθηκε πως βρίσκεται σαφώς σε χαμηλότερα επίπεδα από ότι σε εκείνους με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση. Μία πιθανή εξήγηση για αυτό το

φαινόμενο μπορεί να είναι η ταχύτερη προοδευτικότητα της νόσου που αυξάνει το κίνδυνο ανάπτυξης ανικανότητας για συμμετοχή σε φυσικές δραστηριότητες [111].

Μαζί με τους συνήθεις αποτρεπτικούς παράγοντες για ενασχόληση με κάποιο είδος άσκησης οι ασθενείς με σκλήρυνση έχουν και πολλούς παράγοντες εκλαμβανόμενους ως εμπόδια για ενασχόληση με άσκηση οι οποίοι είναι συσχετιζόμενοι με την ασθένεια. Ένας τέτοιος περιοριστικός παράγων που τους διακατέχει είναι η δυσκολία της κίνησης που επηρεάζει περίπου το 90% των ασθενών [112]. Αυτοί οι περιορισμοί αναγκάζουν σε πολλές περιπτώσεις τους ασθενείς να χρησιμοποιούν μέσα υποβοήθησης της κίνησης όπως μπαστούνια και αναπηρικά αμαξίδια τα οποία μειώνουν το εύρος των φυσικών δραστηριοτήτων και ασκήσεων στις οποίες θα μπορούσαν να συμμετέχουν [113]. Η κόπωση είναι άλλο ένα σύμπτωμα που αναφέρεται συχνά, ειδικά στα πρώιμα στάδια της ασθένειας. Η κόπωση επηρεάζει σημαντικούς τομείς της ζωής των ασθενών με σκλήρυνση, συμπεριλαμβανομένης της εργασίας και της κοινωνικής τους ζωής και τους περιορίζει σημαντικά σε δραστηριότητες και καθήκοντα που απαιτούν τη χρήση των φυσικών τους ικανοτήτων [114]. Το πιο σημαντικό σύμπτωμα που αναφέρουν ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση είναι ο πόνος, που αναφέρεται σε πάνω από 50% των ασθενών. Ο πόνος μεμονωμένα ή ακόμα περισσότερο όταν συνδυάζεται με άλλα συμπτώματα όπως η κόπωση, οδηγεί σε μείωση συμμετοχής σε φυσικές δραστηριότητες [115]. Ένα ακόμη ξεχωριστό σύμπτωμα των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση είναι η ευαισθησία στη ζέστη [116]. Αν και προς το παρόν ο μηχανισμός δεν μας είναι εντελώς ξεκάθαρος, εκτιμάται ότι η αύξηση της θερμοκρασίας προκαλεί βλάβη στη μεταφορά σημάτων μεταξύ των απομυελινομένων νευρικών συνδέσεων και αυτό έχει σαν κατάληξη την επιδείνωση των συμπτωμάτων [117]. Οι επιδράσεις που μπορεί να επιφέρει η άσκηση στη πολλαπλή σκλήρυνση έχει μελετηθεί εκτενώς σε μελέτες με ζωικά μοντέλα και συγκεκριμένα σε ποντίκια. Στα ποντίκια η παθογένεια της σκλήρυνσης ενδέχεται να περιλαμβάνει την αυτοενεργοποίηση των T κυττάρων οδηγώντας σε επιλεκτική διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των Th1 και Th17 κυττάρων. Μόλις ενεργοποιηθούν αυτά τα κύτταρα, θα διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και θα επάγουν τη φλεγμονή [118]. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός συντηρείται από ένα πολυσύνθετο δίκτυο ενδοθηλιακών κυττάρων, αστροκυττάρων και άλλων κυττάρων. Αν υποστεί βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη παθολογιών που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα συμπεριλαμβανομένης και της σκλήρυνσης κατά πλάκας [119].

Στα πειραματικά μοντέλα των ποντικών οι ερευνητές αποκάλυψαν πως η άσκηση μειώνει το οξειδωτικό στρες που αποτελεί δυνητικό παράγον πρόκλησης τραυματισμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, που τελικά θα οδηγήσει στην απώλεια της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [120-121]. Ακόμη, τα μετά της άσκησης επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως είναι οι IFN- γ , IL-17, και IL-1 β που απελευθερώνονται από τα Th1 και Th17 κύτταρα βρέθηκαν σημαντικά μειωμένα στο νωτιαίο μυελό των πειραματικών ποντικών. Η άσκηση βρέθηκε επίσης να αυξάνει τα T ρυθμιστικά κύτταρα προκαλώντας έτσι αύξηση στην απελευθέρωση της IL-10 [122]. Αυτό το τροποποιημένο προφίλ κυτοκινών είναι συσχετισμένο με μειωμένη έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως και με αυξημένη έκφραση στενών συνδετών όπως της οκλουδίνης (occludin) που μειώνουν τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και την διήθηση των ανοσοφλεγμονωδών κυττάρων [123].

Η άσκηση φάνηκε να είναι προστατευτική απέναντι στην απώλεια μνήμης που γενικά καταλογίζεται στην απομυελίνωση της περιοχής του ιπποκάμπου. Στα πειραματικά μοντέλα των ποντικών με πολλαπλή σκλήρυνση, εκείνα με πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (experimental autoimmune encephalomyelitis EAE) στα οποία εφαρμόστηκε πρωτόκολλο άσκησης σε διάδρομο για 5 φορές την εβδομάδα για διάστημα ενός μήνα, παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα σε step-down avoidance δοκιμασία που απαιτεί χρήση της ικανότητας εκτίμησης από τη μνήμη. Ακόμα εντοπίστηκε μείωση της απομυελινωτικής διαδικασίας με μία συνεπακόλουθη αύξηση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα στο γκρουπ της άσκησης. Ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF παίζει πολύ σημαντικό ρόλο για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των νευρικών κυττάρων. Επιπροσθέτως τα επίπεδα της απόπτωσης στον ιππόκαμπο για τα ποντίκια που ανήκαν στο γκρουπ άσκησης βρέθηκαν μειωμένα. Αυτό φάνηκε από τη μείωση του αποπτωτικού σήματος (bax) και την αύξηση των αντί-αποπτωτικών πρωτεϊνών (bcl-2) μεταξύ των γκρουπ των ποντικών που ενεπλάκησαν σε άσκηση και εκείνων που δεν συμμετείχαν [124].

Επίδραση της άσκησης στην βελτίωση της κόπωσης στην πολλαπλή σκλήρυνση

Η κόπωση παραμένει ένα από τα πιο γνωστά συμπτώματα για τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που μπορεί να τους οδηγήσει σε αισθήματα εξασθένησης και να τους περιορίσει στις καθημερινές τους δραστηριότητες. Επίσης η κόπωση έχει συσχετιστεί με υψηλό σκορ σε τεστ αναπηρίας και συμπεριλαμβάνει συνήθως τη κατάθλιψη, γνωστικές βλάβες και το πόνο [125]. Η επίδραση της άσκησης στη κόπωση εκτιμήθηκε σε μία ανάλυση που συμπεριέλαβε 17 έρευνες. Όλες οι έρευνες συμφωνούν στη βελτίωση όσον αφορά στο σκορ σε κλίμακες κόπωσης μετά από άσκηση [126-127]. Ένα μεγάλο μειονέκτημα αυτών των ερευνών είναι η γενίκευση των αποτελεσμάτων και η ετερογένεια των συμμετεχόντων. Οι περισσότερες από αυτές τις έρευνες έγιναν με αντικείμενο ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση συγκεκριμένα και πολλές από τις ασκήσεις που χρησιμοποιήθηκαν διέφεραν όσον αφορά στο είδος της άσκησης, το βαθμό δυσκολίας και τη διάρκεια της.

Στη βιβλιογραφία τα στοιχεία για την επίδραση της άσκησης στην κόπωση είναι αντικρουόμενα. Οι μικρότερες έρευνες απέτυχαν στο να επιδείξουν θετικά αποτελέσματα καθώς και φάνηκε να μειονεκτούν στη σταθερότητα του σχεδιασμού τους [128-129].

Επίδραση της άσκησης σε άλλα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης

Σχεδόν το 50% των ανθρώπων που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση, κάποια στιγμή στη πορεία της ασθένειας τους θα εμφανίσουν κλινικά διαγνωσμένη κατάθλιψη [130]. Η κατάθλιψη σε ασθενείς με σκλήρυνση επηρεάζει την ικανότητα λήψης αποφάσεων, την πειθαρχία στη τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής και αυξάνει τις αυτοκτονικές τάσεις [131-132]. Μία ενδιαφέρουσα ανάλυση ερευνών σύγκρινε τις επιδράσεις της άσκησης στη κατάθλιψη σε ασθενείς με σκλήρυνση. Θεσπίστηκε κλίμακα εκτεταμένης αναπηρίας η οποία ορίστηκε από το 2,2 μέχρι το 6,0 εκτός από μία έρευνα η οποία έθεσε το σκορ από 6,6 μέχρι το 8,0. Σε αυτή την

ανάλυση πάρθηκαν δεδομένα από 477 συμμετέχοντες. Τα ποσοστά βελτίωσης υπολογίστηκαν με προσθήκη ενός θετικού βαθμού στην κλίμακα κατάθλιψης όταν η άσκηση είχε θετική επίδραση στον ασθενή. Η κατάθλιψη υπολογίστηκε με διάφορα συστήματα μέτρησης συμπεριλαμβανομένου του καταλόγου κατάθλιψης Beck και του Major Depression Inventory. Ακόμη η θεματολογία φυσικής δραστηριότητας περιελάμβανε αερόβια άσκηση όπως και ασκήσεις αντοχής οι οποίες διέφεραν ανάλογα με το θέμα της εκάστοτε έρευνας. Το αποτέλεσμα αυτής της ανάλυσης ήταν πως η άσκηση βοηθάει στη καταπολέμηση της κατάθλιψης, σε μικρό ωστόσο βαθμό. Ένα από τα μειονεκτήματα αυτών των ερευνών ήταν πως η κατάθλιψη δεν αποτελούσε το κύριο στόχο τους. Επιπροσθέτως η κόπωση η οποία συσχετίζεται με τη κατάθλιψη στους ασθενείς με σκλήρυνση, αποτέλεσε ένα παράγοντα που περιέπλεξε τα δεδομένα [133]. Κάποιες από τις έρευνες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανάλυση στελεχώθηκαν από ασθενείς με ήπιο έως μέτριο βαθμό αναπηρίας και ανήκαν γενικά στην κατηγορία της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες οι οποίες θα εστιάζουν στη κατάθλιψη ως σύμπτωμα και θα αφορούν σε όλες τις διαφορετικές υποκατηγορίες των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας [134].

Έλλειμμα συγκέντρωσης, δυσλειτουργία στην επεξεργασία των πληροφοριών, προβλήματα της βραχυπρόθεσμης μνήμης, δυσκολίες στην οργάνωση και την εκτέλεση σύνθετων εργασιών, στην επίλυση προβλημάτων και στη λήψη αποφάσεων έχει αποδειχτεί πως επηρεάζουν περίπου το 40-60% των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση [135]. Αυτά τα γνωστικά ελλείμματα επηρεάζουν βαθιά και σε καθημερινή βάση τη ποιότητα ζωής των ασθενών. Είναι αρκετά ευσιώνο το γεγονός ότι σε άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες (όπως π.χ. το Αλτσχάιμερς) η άσκηση έχει βρεθεί να βελτιώνει τη νοητική ικανότητα [136]. Οι έρευνες που έχουν μελετήσει την νοητική λειτουργία και πολλαπλή σκλήρυνση είναι λίγες ωστόσο. Σε μία τέτοια έρευνα στην οποία συμμετείχαν 88 ασθενείς μελετήθηκαν η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η ικανότητα υπολογισμών, η συγκέντρωση, ψυχοκινητική δραστηριότητα (psychomotor speed) και η οπτικό χωρική μνήμη (visual scanning). Από τους ασθενείς που συμμετείχαν, το 70% έπασχε από υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση αλλά υπήρχαν και ασθενείς που ανήκαν και στις υπόλοιπες υποκατηγορίες της σκλήρυνσης. Αφού έγινε έλεγχος για συνδιακυμάνσεις συμπεριλαμβανομένης της δραστηριότητας της ασθένειας και το τύπο της πολλαπλής σκλήρυνσης, οι ασθενείς οι οποίοι ενεπλάκησαν σε άσκηση παρουσίασαν σημαντική

βελτίωση στην ικανότητα επίλυσης προβλημάτων και λήψης αποφάσεων. Αυτή η έρευνα είχε το μειονέκτημα ότι η νευροψυχολογική εκτίμηση των ασθενών κάλυπτε μόνο περιορισμένους τομείς της νοητικής λειτουργίας. Τα ευρήματα της έρευνας αυτής υπογραμμίζουν την ανάγκη να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες ώστε να κατανοηθεί σε βάθος η σχέση της φυσικής δραστηριότητας και της νοητικής λειτουργίας [137].

Σε μία άλλη έρευνα 42 ασθενείς πολλαπλής σκλήρυνσης χωρίς κάποια αναπηρία χωρίστηκαν τυχαία σε 3 γκρουπ παρεμβατικής άσκησης (χρησιμοποιήθηκαν χειροεργόμετρο, κωπηλατικό μηχάνημα και στατικό ποδήλατο) για 8-10 εβδομάδες και συγκρίθηκαν με γκρουπ ελέγχου. Η νευροψυχολογική λειτουργία ήταν το βασικό θέμα αυτής της έρευνας και βρέθηκε πως η άσκηση οδήγησε στη βελτίωση 4 από τις 10 νοητικές ικανότητες οι οποίες μελετήθηκαν. Τα ευρήματα αυτά ήταν σημαντικά μόνο για τους ασθενείς που πήραν μέρος στο ποδήλατο και στις εργομετρικές ασκήσεις. Αυτή η έρευνα ωστόσο θεωρήθηκε ως πιλοτική εξαιτίας του περιορισμένου δείγματος και των πολλαπλών θεμάτων στα οποία εστίασε. Για αυτό το λόγο χρειάζονται νέες έρευνες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και με μεγαλύτερα σκορ αναπηρίας. Επίσης μας διαφεύγει αν τα αποτελέσματα της άσκησης είναι φανερά και όταν οι ασθενείς ασκούνται για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα καθώς και ποιο είδος άσκησης είναι το πιο ωφέλιμο για αυτούς [138].

Όπως γνωρίζουμε η πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στις καθημερινές δραστηριότητες και στη ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο επιπολασμός της ασθένειας σε κινητικές βλάβες κυμαίνεται μεταξύ 50% με 90% [139]. Έχει υπολογιστεί πως το 50% των ασθενών που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση θα φτάσουν κάποια στιγμή σε σκορ 6.0 στη κλίμακα EDSS μετά από 15 με 25 χρόνια περίπου από την διάγνωση τους, ένα σκορ στη κλίμακα αναπηρίας το οποίο απαιτεί χρήση βοήθειας κατά τη βάδιση [140].

Αξιολογώντας 13 διαφορετικές σωματικές λειτουργίες σε ασθενείς με σχετικά πρόσφατη διάγνωση (μικρότερη των 5 ετών) σε σχέση με ασθενείς διαγνωσμένους 15 χρόνια και πάνω, μία έρευνα βρήκε πως το επίπεδο αναπηρίας και η δυσλειτουργικότητα ή η αδυναμία των κάτω άκρων ήταν το μεγαλύτερο εμπόδιο στην ανεξαρτησία αυτών των ανθρώπων [125].

Σε μία έρευνα που συγκέντρωσε 38 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση με μέσο όρο 3.9 στη κλίμακα EDSS, ερευνήθηκε η επίδραση προγράμματος άσκησης με αντιστάσεις για μυϊκή ενδυνάμωση διάρκειας 12

εβδομάδων και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου [141]. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μέρος στο πρόγραμμα με αντιστάσεις παρουσίασαν σημαντική αύξηση της μυϊκής τους δύναμης και της λειτουργικής τους ικανότητας. Τα ωφέλιμα αποτελέσματα στη μυϊκή δύναμη αναπαράχθηκαν με διαφορετικού τύπου παρεμβατικές ασκήσεις όπως με γυμναστική σε πισίνα [142], αερόβια γυμναστική [143] και άσκηση σε διάδρομο τρεξίματος [144]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι μελέτες αυτές έγιναν σε ασθενείς με μεσαίο ποσοστό αναπηρίας οι οποίοι έπασχαν από υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Για αυτό το λόγο χρειάζονται περαιτέρω έρευνες που θα περιλαμβάνουν ασθενείς και με άλλες υποκατηγορίες σκλήρυνσης και με διαφορετικά ποσοστά αναπηρίας.

Σε μια ανάλυση 22 ερευνών που πήραν μέρος συνολικά 600 άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση, εξετάστηκε η επίδραση που είχαν διάφοροι τύποι άσκησης στη φυσική δύναμη ασθενών. Οι 20 από αυτές τις έρευνες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με EDSS σκορ μικρότερο από 4.5. Επίσης οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μέρος δεν έπασχαν αποκλειστικά από υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση αλλά συμπεριλήφθηκαν ασθενείς και από τις υπόλοιπες υποκατηγορίες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγάλη βελτίωση στη φυσική δύναμη το οποίο αποδεικνύει το πόσο απαραίτητη είναι η φυσική δραστηριότητα ως τροποποιητικός παράγοντας στην ασθένεια. Επίσης φάνηκε ότι η άσκηση υπό επίβλεψη ήταν πιο αποτελεσματική από την άσκηση που έγινε στο σπίτι χωρίς επιβλέπων, κάτι το οποίο μπορεί να εξηγηθεί εάν λάβουμε υπόψιν μας την έλλειψη καθοδήγησης και του κινήτρου.

Η κινητικότητα δεν επηρεάζεται μόνο από τη μυϊκή δύναμη αλλά εξαρτάται και από άλλες παραμέτρους που επηρεάζονται από την ασθένεια της πολλαπλής σκλήρυνσης όπως είναι η ισορροπία και η σπαστικότητα. Αυτοί οι παράμετροι μελετήθηκαν από μία έρευνα με πρόγραμμα άσκησης διάρκειας 12 εβδομάδων και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου σε έρευνα στην οποία συμμετείχαν 110 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση με μέσο όρο 4.2 στην κλίμακα EDSS. Από αυτούς τους ασθενείς το 66% έπασχε από υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση ενώ οι υπόλοιποι από πρωτοπαθώς και δευτεροπαθώς προϊούσα σκλήρυνση. Χρησιμοποιήθηκε τροποποιημένη κλίμακα του Ashworth για να αξιολογηθεί ο βαθμός σπαστικότητας και η κλίμακα ισορροπίας του Berg για να διαπιστωθεί η ικανότητα ισορροπίας των ασθενών, η οποία έχει βρεθεί ιδιαίτερα αξιόπιστη και με έγκυρα αποτελέσματα σχετικά με τη σκλήρυνση κατά πλάκας [145]. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν πως οι ασθενείς οι οποίοι πραγματοποίησαν

επιτηρούμενη άσκηση παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην ισορροπία, στη σπαστικότητα, στη κόπωση και είχαν γενικότερα καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σημαντική μείωση της σπαστικότητας εντοπίστηκε στους καμπτήρες των ισχύων, στους ιγνυακούς και στου αχίλλειους μύες. Το πρόγραμμα αυτής της παρεμβατικής άσκησης εκπονήθηκε και εφαρμόστηκε από φυσικοθεραπευτές και εστίασε στην ενίσχυση των κάτω άκρων και του κορμού και σε ασκήσεις συντονισμού [146]. Βελτίωση στη κλίμακα της σπαστικότητας βρέθηκαν επίσης έπειτα από άσκηση που έγινε με ποδήλατο και με άλλους τύπους κινητικών ασκήσεων [147-148].

Εν κατακλείδι, παρατηρείται συγκέντρωση στη βιβλιογραφία όλο και περισσότερων στοιχείων που συνηγορούν υπέρ του θετικού ρόλου της φυσικής δραστηριότητας σε όλες τις μορφές της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Αν και ορισμένες έρευνες μπορεί να παρουσιάζουν ετερογενή αποτελέσματα, καμία έρευνα δεν έδειξε να δυσχεραίνει την κλινική εκδήλωση της ασθένειας και για αυτό τον λόγο η άσκηση θα πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Κόπωση στη Πολλαπλή Σκλήρυνση

Κόπωση, κατάθλιψη και πόνος είναι τα σημαντικότερα συμπτώματα από τα οποία πάσχει το κυριότερο ποσοστό των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας [149-150]. Η κόπωση στη πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να έχει νοητικά/πνευματικά, ψυχολογικά και σωματικά συμπτώματα αν και οι περισσότεροι ασθενείς που αναφέρονται στην κόπωση, αγνοούν το ευρύτερο φάσμα των συμπτωμάτων που περιλαμβάνει η ασθένεια και ως εκ τούτου αναφέρονται μόνο στα σωματικά εξ αυτών. Η νοητική κόπωση είναι ευρέως καθορισμένη ως η πνευματική κόπωση μετά από την ολοκλήρωση μίας υποχρέωσης, ενώ η συναισθηματική κόπωση αναφέρεται σε αισθήματα καταπόνησης ή εξάντλησης. Η σωματική κόπωση χαρακτηρίζεται από έλλειψη σωματικής ενέργειας η οποία μπορεί να περιορίσει την κινητικότητα, τη συμμετοχή στα κοινωνικά δρώμενα ή ακόμη και διάφορες σωματικές λειτουργίες [151]. Η κόπωση στη σκλήρυνση κατά πλάκας συχνά συσχετίζεται και με διαταραχές ύπνου. Σε μία έρευνα φαίνεται πως σε 2375 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, το 70% εξ αυτών ανέφερε τουλάχιστον μία περίπτωση διαταραχής του ύπνου σε σχετικό ερωτηματολόγιο που συμπλήρωσαν [152]. Οι διαταραχές ύπνου, οι οποίες συχνά παραβλέπονται, περιλαμβάνουν αϋπνίες, σύνδρομο ανήσυχων άκρων, περιοδικές διαταραχές της βράδισης καθώς και διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο [153]. Επίσης η κόπωση στη σκλήρυνση κατά πλάκας έχει επιπτώσεις και στη ψυχολογική διάθεση των ασθενών και έχει προ πολλού συσχετιστεί με περιπτώσεις υπέρμετρου άγχους και κατάθλιψης, οι οποίες μπορούν με τη σειρά τους να προκαλέσουν διαταραχές ύπνου [154-155].

Η παθοφυσιολογία των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν είναι εντελώς ξεκάθαρη και οι υπάρχουσες θεραπείες είναι μόνο εν μέρει επιτυχείς. Κλινικά, τα συμπτώματα δίνουν σημάδια ανηδονίας, δηλαδή μια γενική έλλειψη κινήτρου ή έλλειψη της ικανότητας για ευχαρίστηση [156]. Στην περιοχή του εγκεφάλου, συσχετίζονται με αλληλεπικαλυπτόμενες δομικές και λειτουργικές τροποποιήσεις σε περιοχές οι οποίες συνεργάζονται με το σύστημα επιβράβευσης. Επιπροσθέτως, η εκδήλωση φλεγμονής στους νευρώνες, έχει αποδειχθεί ότι παρεμποδίζει τους μονοαμινεργικούς νευροδιαβιβαστές (σεροτονίνη, ντοπαμίνη, επινεφρίνη και ισταμίνη) οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στο σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου [157]. Έρευνες δείχνουν ότι μεταξύ 60-90% των ασθενών πάσχουν

από κόπωση [149-150], 25-50% των ασθενών εμφανίζουν συμπτώματα κατάθλιψης και ένα ποσοστό 55-70% διαμαρτύρεται για πόνους [158]. Πολλά από αυτά τα συμπτώματα μπορούν να εκδηλωθούν ταυτόχρονα [159].

Δυστυχώς οι υπάρχουσες θεραπείες αντιμετωπίζουν μερικώς μόνο τα συμπτώματα της ασθένειας [149,150-158], συνεπώς κόπωση, κατάθλιψη και πόνοι αποτελούν σημαντικό φορτίο συμπτωμάτων που βαραίνει αυτούς τους ανθρώπους και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα της ζωής τους καθώς και την ικανότητα τους να εργάζονται [159]. Η συχνή εκδήλωση αυτών των συμπτωμάτων ταυτοχρόνως, καθώς και η παράλληλη εξέλιξη τους, στη πρόδρομη φάση [160] και στα πρώιμα στάδια της πολλαπλής σκλήρυνσης, καθώς και η παράλληλη εξέλιξή τους προδιαθέτει σε κοινή αιτιολογία [161].

Σύμφωνα με έρευνες, πάνω από το 75% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας αναφέρουν σποραδικά ή επίμονα σημάδια κόπωσης και πάνω από τους μισούς καταδεικνύουν την κόπωση ως το κυριότερο σύμπτωμά τους [162]. Είναι πολύ σημαντικό να τεθεί μια συλλογική ταξινόμηση της κόπωσης [163] η οποία θα υπογραμμίζει τη διαφορά μεταξύ της εκλαμβανόμενης ως κόπωση και της πραγματικής κόπωσης, δηλαδή της τάσης για κόπωση και την αίσθηση αδυναμίας. Η εκλαμβανόμενη κόπωση περιλαμβάνει υποκειμενικά αισθήματα εξάντλησης και υποκειμενική αντίληψη προσπάθειας για την διαχείριση των καθημερινών υποχρεώσεων και βαθμολογείται κυρίως με την κλίμακα Fatigue Severity Scale (FSS) και με την Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) [164]. Η FSS είναι μία κλίμακα εννέα παραμέτρων η οποία επικεντρώνεται στην σοβαρότητα, την συχνότητα και την επίδραση της κόπωσης στην καθημερινή ζωή του ασθενούς τις τελευταίες επτά ημέρες, ενώ η MFIS είναι μία κλίμακα εικοσιενός παραμέτρων η οποία επικεντρώνεται σε παράγοντες νοητικούς, σωματικούς, ψυχολογικούς και την συνολική αίσθηση της κόπωσης κατά τις τέσσερις τελευταίες εβδομάδες. Επικυρωμένοι πίνακες με σκορ πάνω από τέσσερα και ίσο ή πάνω από τριάντα οκτώ, για την FSS [165] και για την MFIS [166] αντίστοιχα, χρησιμοποιούνται για να κατατάξουν την εκλαμβανόμενη κόπωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας σε ασθενείς. Ωστόσο άλλα όρια έχουν χρησιμοποιηθεί ως βαθμολόγηση για την αξιολόγηση της κόπωσης σε άλλες έρευνες [167-168]. Η εκλαμβανόμενη κόπωση, η οποία μερικές φορές αναφέρεται και ως κινητική αδυναμία ή αδυναμία απόδοσης και μπορεί να περιλαμβάνει ανεπάρκεια επιδόσεων σε διανοητικό επίπεδο [163,169], έχει καθοριστεί και με κριτήριο τον ρυθμό αλλαγής σε επίπεδο της απόδοσης.

Παραδείγματα περιλαμβάνουν την μείωση της μέγιστης ηθελημένης μυϊκής σύσπασης (MVC) σε κινητικό επίπεδο και η αλλαγή στόχου στη διαγνωστική ικανότητα σε νοητικό επίπεδο. Η υποκειμενική κόπωση στην εκπλήρωση κινητικών και νοητικών δραστηριοτήτων έχει διαχωριστεί σε «κεντρική» και «περιφερική κόπωση» από τον Kluger et al. (2013). Η κεντρική κόπωση έχει μελετηθεί, με το κεντρικό νευρικό σύστημα να συμμετέχει στην πρόκληση της κόπωσης, ενώ η περιφερική κόπωση συσχετίζεται με την αίσθηση κοπώσεως η οποία προκύπτει από αλλαγές στο περιφερικό νευρομυϊκό σύστημα [163].

Νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν διερευνήσει συσχετισμούς μεταξύ της σοβαρότητας της εκλαμβανόμενης κόπωσης και μορφομετρικών μετρήσεων σε καθολική ή μερική ατροφία του εγκεφάλου σε δομές φαιάς και λευκής ουσίας, έχουν επιφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα [170-171]. Ωστόσο στοιχεία διακοπής της λειτουργικής σύνδεσης της περιοχής του φλοιού και περιοχών υπό του φλοιού εμπλέκουν τις περιοχές των βασικών γαγγλίων, του θαλάμου και ειδικά τις περιοχές του βρεγματικού, του κροταφικού και του μετωπιαίου λοβού στην εκλαμβανόμενη κόπωση στη πολλαπλή σκλήρυνση [172-173]. Αν και οι νευρομυϊκές μελέτες έχουν αποφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την εκούσια μυϊκή ενεργοποίηση (VA voluntary activation) των σκελετικών μυών των άνω και των κάτω άκρων στη σκλήρυνση κατά πλάκας σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από υγιή πληθυσμό [174-175], οι νευροφυσιολογικές βλάβες θα μπορούσαν να εξηγήσουν την μείωση στη δύναμη της μέγιστης μυϊκής σύσπασης [176] και της κινητικής λειτουργικότητας [177] και των πιο σημαντικών επιπέδων της εκλαμβανόμενης κόπωσης [176,178,179] οι οποίες έχουν αναφερθεί στη πολλαπλή σκλήρυνση. Τέτοιες νευροφυσιολογικές μεταβολές είναι πολύ πιθανόν να έχουν άμεση σχέση με την εκλαμβανόμενη προσπάθεια για την ολοκλήρωση των καθημερινών υποχρεώσεων και της εκλαμβανόμενης κόπωσης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.

Συσχέτιση κόπωσης με απεικονιστικά ευρήματα στην μαγνητική εγκεφάλου

Έρευνες έχουν δώσει στοιχεία σύμφωνα με τα οποία, τα υψηλότερα επίπεδα κόπωσης σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, χαρακτηρίζονται από ατροφία της περιοχής του φλοιού του εγκεφάλου και των γειτονικών δομών, μαζί με σαφείς ενδείξεις για μεγαλύτερη νευρολογική βλάβη στη περιοχή, σύμφωνα με την απεικόνιση σημαντικού αριθμού εστιών χαμηλής έντασης σήματος σε ακολουθίες T1 μαγνητικής τομογραφίας [180]. Αυτές οι νευροανατομικές βλάβες φαίνεται πως συνοδεύονται από απώλεια νευρώνων και εκδηλώνονται με μείωση στην εκούσια ενεργοποίηση των σκελετικών μυών και με μείωση της μέγιστης μυϊκής συστολής (MVC maximum voluntary contraction).

Αν και αναλύσεις ερευνών έδειξαν ξεκάθαρα ότι υπάρχει ατροφία λευκής ουσίας σε ασθενείς με σκλήρυνση που έχουν υψηλό αίσθημα κόπωσης σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, υπάρχει διαφορά εγκεφαλικού όγκου μεταξύ ασθενών που αισθάνονται εντονότερα τη κόπωση συγκριτικά με εκείνους με χαμηλότερο αίσθημα κόπωσης, η οποία οφείλεται σε μία ογκομετρική μείωση της φαιάς ουσίας. Οι περιοχές του φλοιού που παρουσίασαν τη μεγαλύτερη μείωση όγκου ήταν στην πρόσθια κεντρική έλικα, στη άνω και τη κάτω κροταφική έλικα, στην άνω και κάτω μετωπιαία έλικα, στη έλικα του προσαγωγίου, στην κεντρική αύλακα και στον άνω και κάτω βρεγματικό λοβό [170]. Επίσης έχουν ισχυροποιηθεί τα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η φαιά ουσία στις κατώτερες δομές του φλοιού, παρουσιάζει ογκομετρικές μειώσεις στο κέλυφος φακοειδούς πυρήνα και στον επικλινή πυρήνα, για ασθενείς με υψηλό αίσθημα κόπωσης σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλή κόπωση. Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία η ατροφία που παρατηρείται στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα ξεκινά ήδη από τα πρώιμα στάδια της ασθένειας [181]. Είναι αρκετά ενδιαφέρον το γεγονός ότι μεγάλες ογκομετρικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στις περιοχές του κερκοφόρου πυρήνα και του θαλάμου μεταξύ των ασθενών με υψηλή κόπωση σε σχέση με εκείνους με χαμηλή κόπωση και με τον υγιή πληθυσμό. Επίσης και άλλες δομές στο κατώτερο φλοιό και στα βασικά γάγγλια έχει αναφερθεί να υπολείπονται σε όγκο όταν συγκρίνουμε ασθενείς με υψηλή κόπωση σε σχέση με εκείνους με χαμηλή. Επιπροσθέτως έρευνες έχουν αναφέρει μικρές δομικές αλλαγές στα βασικά γάγγλια, στο θάλαμο και στο πρόσθιο λοβό καθώς και λειτουργικά προβληματική

σύνδεση μεταξύ των δομών των βασικών γαγγλίων, του αισθητήριου φλοιού, του πρόσθιου, του βρεγματικού και του κροταφικού λοβού [182].

Οι διαταραχές στο δίκτυο των βασικών γαγγλίων, συμπεριλαμβανομένων και των δικτύων του φλοιού και του θαλάμου και με τη πιθανή εμπλοκή περιοχών που είναι ισχυρά εξαρτώμενες από το νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη (όπως το κοιλιακό ραβδωτό σώμα των βασικών γαγγλίων), έχει υποστηριχθεί ότι είναι σημαντικοί μηχανικοί παράγοντες που υποστηρίζουν την εκλαμβανόμενη κόπωση στη σκλήρυνση κατά πλάκας [183]. Αυτές οι περιοχές είναι κυρίως υπεύθυνες για το κινητικό σχεδιασμό και έλεγχο, για τον έλεγχο της προσοχής και για την ενσωμάτωση των εισαγόμενων και εξαγόμενων πληροφοριών.

Ασθενείς με υψηλό αίσθημα κόπωσης είχαν να επιδείξουν μεγαλύτερο αριθμό εστιών χαμηλής έντασης σήματος σε ακολουθίες T1 σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλή κόπωση και ο αριθμός αυτός ήταν σημαντικά μεγαλύτερος όταν η σύγκριση γινόταν σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Ωστόσο δεν υπήρχε διαφορά στον αριθμό εστιών χαμηλής έντασης σήματος σε ακολουθίες T2 ή σε DTI (diffusion tensor imaging) απεικόνιση όσον αφορά τη δομική ακεραιότητα της λευκής ύλης του εγκεφάλου μεταξύ των δύο συγκρινόμενων κατηγοριών ασθενών. Ο αυξημένος αριθμός εστιών χαμηλής έντασης σήματος σε ακολουθίες T1 θα μπορούσε να αναδεικνύει συσχετισμούς μεταξύ των συμπτμάτων της κόπωσης στη πολλαπλή σκλήρυνση και πρόσφατα ενεργοποιημένων αυτοάνοσων φλεγμονώδων μονοπατιών τα οποία αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα της ασθένειας [184]. Οι προσφάτως σχηματισμένες εστίες χαμηλής έντασης σήματος σε ακολουθίες T1, συμπεριλαμβανομένου του αναστρέψιμου οιδήματος, της φλεγμονής, της απομυελίνωσης και της επαναμυελίνωσης, απεικονίζουν τη δραστηριότητα της ασθένειας στο παρόν διάστημα, ενώ οι χρόνιες εστίες βλαβών απεικονίζουν μη αναστρέψιμη απομυελίνωση και αξονική βλάβη [180]. Αντιθέτως εστίες χαμηλής έντασης σήματος σε ακολουθίες T2 οι οποίες δεν είναι ειδικές για την υποκείμενη παθοφυσιολογία, απεικονίζουν τη συσσώρευση της βλάβης ή αλλιώς εκφράζουν το φορτίο της ασθένειας [185] και προκύπτουν σε όλη την έκταση του εγκεφάλου και της λευκής ουσίας και λιγότερο συχνά στη φαιά ουσία [180]. Οποσδήποτε η πιθανότητα τοπικής ατροφίας και απώλειας όγκου λευκής ουσίας σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου θα μπορούσε να επηρεάσει τα συμπτώματα της κόπωσης στη σκλήρυνση κατά πλάκας και αυτό είναι κάτι που δεν πρέπει να παραβλέπεται. Απότοκο αυτής της παρατήρησης είναι στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η εξέλιξη της

ατροφίας στο μεσολόβιο (που έχει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση λευκής ύλης στον εγκέφαλο) εμπλέκεται με τη ανάπτυξη των συμπτωμάτων της κόπωσης στη πολλαπλή σκλήρυνση [186]. Επιπλέον έρευνες έχουν προσαρτήσει στοιχεία τοπικών μεταβολικών αλλοιώσεων ή ανισότροπων μεταβολών σε λευκή ύλη που είναι γειτονική με το κογχομετωπιαίο και το μεσοκοιλιακό τμήμα του προμετωπιαίου λοβού και σε ίνες που συνδέουν τις δομές των βασικών γαγγλίων [187].

Ανάλυση πειραματικών δεδομένων έδειξε μείωση της μέγιστης μυϊκής συστολής (MVC) σε ασθενείς με υψηλή κόπωση συγκριτικά με ασθενείς με χαμηλή κόπωση, κάτι το οποίο εδραιώνει ένα αντικρουόμενο σύνολο στοιχείων όσον αφορά αυτή τη μέτρηση από μελέτες σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (ανεξαρτήτως κόπωσης), σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό [188]. Μεγαλύτερη ατροφία φαιάς ουσίας ή δομικές καταστροφές στις περιοχές του φλοιού και υπό αυτού σε ασθενείς με υψηλή κόπωση σε σχέση με εκείνους με χαμηλή, θα μπορούσε να έχει σημαντικό αντίκτυπο στους νευροδιαβιβαστές που δρουν από τον εγκέφαλο προς τους σκελετικούς μύες, κάτι το οποίο θα εξηγούσε τη μειωμένη MVC. Έρευνα που διεξήχθη το 2012 ανέφερε ένα πιο διασκορπισμένο μοτίβο νευρικής ενεργοποίησης του νωτιαίου μυελού σε αξονικά και διαμήκη επίπεδα όταν συνέκριναν ασθενείς με υψηλή κόπωση σε σχέση με ασθενείς με χαμηλή κόπωση, το οποίο υπέθεσαν ότι οφείλεται σε μη φυσιολογική λειτουργία τοπικών κυκλωμάτων [189]. Ωστόσο αποτελέσματα από άλλη έρευνα έδειξαν ότι η σχετική ακεραιότητα των κινητικών μονοπατιών του νωτιαίου μυελού είναι παρόμοια μεταξύ ασθενών με υψηλό και με χαμηλό αίσθημα κόπωσης καθώς δεν βρέθηκε αλλαγή στο μεταβλητή MEP (Motor Evoke Potential) μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως μεγάλη μεταβολή στο MEP βρέθηκε στους ασθενείς με υψηλή κόπωση αλλά και σε αυτούς με χαμηλή κόπωση όταν έγινε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό με τη συγχώνευση των αντιφατικών δεδομένων από προηγούμενες μελέτες και με τη μέτρηση της διεγερσιμότητας του νωτιαίου μυελού [188].

Σύμφωνα με αναλύσεις στοιχείων, προκύπτουν ξεκάθαρα δεδομένα βλάβης του συστήματος εκούσιας ενεργοποίησης στο κέντρο ελέγχου της κίνησης των ασθενών με μεγαλύτερη κόπωση συγκριτικά με εκείνους με χαμηλή κόπωση, το οποίο υποδηλώνει πως οι πρώτοι έχουν μια σχετική δυσκολία να ενεργοποιήσουν τους σκελετικούς μύς σε σχέση με τους δεύτερους. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την μείωση στην MVC που έχει παρατηρηθεί στη σύγκριση των δύο ομάδων καθώς προηγούμενες έρευνες έχουν επισημάνει σαφή συσχετισμό μεταξύ της μειωμένης

MVC και της ηθελημένης μυϊκής συστολής σε παρατεταμένη ενεργοποίηση για ασθενείς με σκλήρυνση [188-43]. Αν και οι γυναίκες έχει αναφερθεί πως καταγράφουν χαμηλότερη εκούσια μυϊκή ενεργοποίηση καθώς και MVC [189], έρευνες έδειξαν πως αναφορικά με τις δύο εξεταζόμενες ομάδες, οι διαφορές είναι πιο εξισορροπημένες για τα δύο φύλα. Μια εναλλακτική εξήγηση για τη μειωμένη ικανότητα εκούσιας μυϊκής ενεργοποίησης και της MVC σε ασθενείς με μεγαλύτερη κόπωση, θα μπορούσε να είναι η έλλειψη φυσικής κατάστασης λόγω μίας σχετικής φυσικής απραξίας μετά από την διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, η οποία μπορεί και να συνδυάζεται και με έντονο αίσθημα κόπωσης [190]. Μία σχετική φυσική αδράνεια οδηγεί σε μυϊκή ατροφία λόγω παραμέλησης και οι νευροφυσιολογικές μεταβολές επηρεάζουν την εκούσια ενεργοποίηση των σκελετικών μυών, οδηγώντας έτσι σε μειωμένη μυϊκή δύναμη και λειτουργία [191]. Αυτό με τη σειρά του θα έχει σαν αποτέλεσμα μια αυξημένη προσπάθεια στις καθημερινές δραστηριότητες, το οποίο θα προκαλέσει μια επιδείνωση στην εκλαμβανόμενη κόπωση και στην ικανότητα ανοχής στη κινητική κόπωση.

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα στοιχεία, δεν υπάρχει ξεκάθαρη ένδειξη που να συνδέει τη κόπωση στη πολλαπλή σκλήρυνση με ένα αλλοιωμένο, ανενεργές ενδοφλοιϊκό περιβάλλον ή τουλάχιστον να υποβοηθείται από την κατάσταση αυτή, παρά τις αναφορές για αλλοιώσεις στη λειτουργική συνδεσιμότητα και την υπερενεργοποίηση του πρόσθιου βρεγματικού λοβού και των περιοχών του φλοιού, του αισθητικοκινητικού δικτύου και των υποφλοιϊκών περιοχών που είναι υπεύθυνες για την επεξεργασία των κινητικών, των αισθητικών και των νοητικών λειτουργιών [192]. Στοιχεία από μελέτες μαγνητικών και ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων δηλώνουν πως η λειτουργική αναδιοργάνωση των δικτύων του φλοιού και των υποφλοιωδών δομών φαιάς ουσίας (θάλαμος, βασικά γάγγλια) ως ανταποδοτική απόκριση στις αλλοιώσεις που προκαλούνται στον εγκέφαλο από τη πολλαπλή σκλήρυνση, είναι αρκετά ενεργοβόρες όσον αφορά στη λειτουργία των νευρώνων μέσα στα συγκεκριμένα δίκτυα [193]. Οι αυξημένες ενεργειακές δαπάνες για την λειτουργία των νευρικών δικτύων θα μπορούσε εν μέρει τουλάχιστον να εξηγήσει την εκλαμβανόμενη κόπωση σε ασθενείς με σκλήρυνση. Ωστόσο, ως επί του παρόντος, με τα στοιχεία που έχουμε διαθέσιμα είναι δύσκολο να βγάλουμε σαφή συμπεράσματα σχετικά με τον βαθμό κατά τον οποίο η παρέμβαση των ανασταλτικών ή των ευωδοτικών ενδοφλοιϊκών δικτύων εμπλέκονται στη κόπωση για τη σκλήρυνση κατά πλάκας.

Ανάλυση δεδομένων από 5 έρευνες έδειξαν αυξημένη κινητική κόπωση, η οποία εστιάζεται ιδίως στα άνω άκρα και μεγαλύτερη πτώση στην παραγόμενη δύναμη για τους ασθενείς με υψηλότερο αίσθημα κόπωσης σε αντίθεση με εκείνους με χαμηλή κόπωση. Αντιθέτως, μόνο μία από τις προαναφερθείσες έρευνες, με χαμηλό δείγμα συμμετεχόντων, συνέκρινε κινητική κόπωση κάτω άκρων σε αυτές τις ομάδες ασθενών [194]. Συνεπώς δεν υπάρχει παγιωμένη μέθοδος σύμφωνα με την οποία μπορούμε να εκτιμήσουμε την κινητική κόπωση στη πολλαπλή σκλήρυνση [169] και αυτό φαίνεται από το ευρύ φάσμα πρωτόκολλων που εφαρμόζονται για τη σύγκριση ασθενών πολλαπλής σκλήρυνσης με τον υγιή πληθυσμό. Είναι επίσης ευρέως αποδεκτό πως η κινητική κόπωση είναι ένα καθήκον άμεσα εξαρτώμενο από τη πολυπλοκότητα του εγχειρήματος [195] και πως η ετερογενής φύση των ασθενών, η οποία οφείλεται σε εξατομικευμένου τύπου λειτουργικές βλάβες και σε διαφορές στο κινητικό έλεγχο του κάθε ασθενούς, μπορούν να οδηγήσουν σε συμπεράσματα μετρήσεων που δύσκολα μπορούν να ερμηνευτούν [169]. Όμως αν αγνοήσουμε ότι η δύναμη έχει πτωτική προδιάθεση με την πάροδο του χρόνου, υπάρχουν αρκετά στοιχεία σχετικά με τη κινητική κόπωση όταν συγκρίθηκαν ασθενείς με υψηλό και με χαμηλό αίσθημα κόπωσης, σε έρευνες που έκαναν χρήση διάρκειας της άσκησης και αριθμού μυϊκών συσπάσεων προτού φτάσουν στο κριτήριο της κόπωσης [196]. Στοιχεία προτείνουν ότι η κινητική κόπωση η οποία προκύπτει από παρατεταμένη μυϊκή σύσπαση σε ασθενείς με σκλήρυνση, οφείλεται κυρίως σε πτώση της εκούσιας ενεργοποίησης (την οποία αποδίδουν σε κόπωση κεντρικών μηχανισμών), ενώ στον υγιή πληθυσμό η κινητική κόπωση δείχνει να έχει περιφερική προέλευση σε επίπεδο των σκελετικών μυών [169]. Σε μία πολύ ενδιαφέρουσα έρευνα που χρησιμοποιήθηκαν απεικονιστικές και ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές, φάνηκε πως για ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπήρχε ανικανότητα στην ενεργοποίηση του φλοιού του εγκεφάλου σε αντίδραση προς τις μεταβολές που προκύπτουν λόγω κινητικής κόπωσης η οποία οδηγούσε και στα χαμηλότερα τμήματα του φλοιού που ελέγχουν την κίνηση, γεγονός το οποίο βρισκόταν σε αντίθεση με την αύξηση της ενεργοποίησης του φλοιού η οποία παρατηρήθηκε στον υγιή πληθυσμό [174]. Σύμφωνα με στοιχεία άλλων ερευνών στην μελέτη των άνω άκρων, βρέθηκε πως οι ασθενείς με μεγαλύτερη κόπωση έχουν περιορισμένη ικανότητα ενεργοποίησης της περιοχής του εγκεφαλικού φλοιού ως ανταπόκριση στην περιφερική κόπωση σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλή κόπωση αν και χρειάζονται ακόμη περαιτέρω μελέτες. Επιπροσθέτως η σχετική ένδεια όσον αφορά σε έρευνες για τα κάτω άκρα,

θα πρέπει να αντιμετωπιστεί, καθώς οι ασθενείς με σκλήρυνση αναφέρουν πιο συχνά προβλήματα με τη κόπωση των κάτω άκρων σε δραστηριότητες βασικές όπως είναι η βάδιση [169].

Συνοψίζοντας, τα υψηλότερα επίπεδα κόπωσης στη πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ατροφία της φαιάς ουσίας στις περιοχές του φλοιού και στις υποφλοιϊκές δομές της φαιάς ουσίας (θάλαμος, βασικά γάγγλια), από διαταραχή των νευρωνικών δικτύων καθώς και εγκεφαλικές βλάβες λόγω πολλαπλών απομυελινωτικών βλαβών με αποτέλεσμα την μειωμένη μυϊκή δύναμη, μειωμένη ικανότητα εκούσιας ενεργοποίησης και αυξημένα επίπεδα κόπωσης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός Μελέτης

Μετά από μελέτη της βιβλιογραφίας προέκυψε ότι τα δεδομένα ως προς την βελτίωση της κόπωσης με την άσκηση είναι περιορισμένα και αντιφατικά, τόσο ως προς τις κλίμακες αξιολόγησης της κόπωσης όσο και ως προς το είδος της άσκησης, την συχνότητα, καθώς τη διάρκεια (<12 εβδομάδων) που δεν επαρκεί για την επαγωγή ανοσολογικών και νευροενδοκρινικών μηχανισμών που θα βελτιώσουν την κόπωση. Για αυτό το λόγο αποφασίστηκε να διεξαχθεί μελέτη που θα έχει ως σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης της συνδυαστικής άσκησης στην κόπωση σε ασθενείς με διαλλείπουσα ΠΣ με χαμηλή κλίμακα αναπηρίας.

Ασθενείς και Μέθοδοι

Στην μελέτη συμμετείχαν 7 γυναίκες με διαλλείπουσα πολλαπλή Σκλήρυνση (RRMS), μέσου όρου ηλικίας 41.43 ± 7.89 έτη, με EDSS 2.35 ± 1.28 υπό νοσοτροποποιητική αγωγή. 5 ασθενείς σε 2^{ης} γραμμής αγωγή (3 ναταλιζουμάμπη, 2 φινγκολιμόδη, 1 οκρελιζουμάμπη) και 1 ασθενής σε 1^{ης} γραμμής αγωγή (οξεική γλατιραμέρη). (Πίνακας 1).

Πίνακας 1.

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με πολλαπλή Σκλήρυνση (n=7) που συμμετείχαν σε συνδυαστικό πρόγραμμα άσκησης 2/ φορές την εβδομάδα

Φύλο (Γ/Α)	(7/0)	
Ηλικία (έτη)	41.43 ± 7.892	
Μορφή νόσου	Διαλλείπουσα ΠΣ	
EDSS	2.357 ± 1.282	
Φαρμακευτική αγωγή	3 Natalizumab 1 Glatiramer Acetate 2 Fingolimod 1 Ocrelizumab	

Οι ασθενείς συμμετείχαν σε συνδυαστικό πρόγραμμα θεραπευτικής άσκησης διάρκειας 12 εβδομάδων, εξετάσθηκαν νευρολογικά και αξιολογήθηκε η κόπωση πριν και μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος άσκησης.

Παράλληλα, μία ομάδα ασθενών αναλόγου ηλικίας και κλινικής εικόνας υποβλήθηκε αντίστοιχα σε νευρολογική εξέταση και εκτίμηση κόπωσης προ και μετά μιας καθημερινής κινητικής δραστηριότητας που ακλουθούσαν αφ' εαυτού (περπάτημα, στατικό ποδήλατο) και αποτέλεσαν μια συγκριτική ομάδα ελέγχου. (Πίνακας 2).

Πίνακας 2.

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με πολλαπλή Σκλήρυνση (n=5) που είχαν ελεύθερη δραστηριότητα άσκησης (περπάτημα, στατικό ποδήλατο)

Φύλο (Γ/Α)	(3/2)	
Ηλικία (έτη)	45.50 ±6.66	
Μορφή νόσου	Διαλλείπουσα ΠΣ	
EDSS	3.5± 0.96	
Φαρμακευτική αγωγή	3 Natalizumab 2 Ocrelizumab	

Για τη αξιολόγηση της κόπωσης στους ασθενείς που πήραν μέρος στην έρευνα, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα FSS και FSMC. Η κλίμακα FSMC είναι μία επικυρωμένη κλίμακα που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση κόπωσης, γνωστικής και κινητικής φύσεως σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Η κλίμακα αυτή αποτελείται από ένα ερωτηματολόγιο με 20 ερωτήσεις οι οποίες βαθμολογούνται με σκορ από το 1 έως το 5 και οι οποίες συμψηφίζονται σε ένα τελικό σκορ με βαθμολογία από το 20 έως το 100. Το σημείο ελάχιστης πρόκρισης για τουλάχιστον ήπια κόπωση είναι οι 43 πόντοι στο συνολικό σκορ ή οι 22 πόντοι στις κινητικές και γνωστικές βαθμολογικές υποκατηγορίες της κλίμακας. Η FSS αξιολογεί όχι μόνο τη βαρύτητα της κόπωσης, αλλά και την επίπτωση που έχει σε διάφορους τομείς της ζωής (οικογένεια, εργασία, κοινωνική ζωή) και αφορά τις τελευταίες 2 εβδομάδες.

Μεθοδολογία Άσκησης

Όπως έχουμε αναφέρει, οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση υποφέρουν από ένα ευρύ φάσμα περιορισμών μεταξύ των οποίων είναι, η μείωση της μυϊκής δύναμης και η δυσκολία στην ισορροπία, είναι επιρρεπείς στη κόπωση, αντιμετωπίζουν νοητικές δυσκολίες, παρουσιάζουν σπαστικότητα και μπορεί να εμφανίσουν κατάθλιψη [197]. Εξ αυτών η προβληματική ισορροπία [198] και η έντονη κόπωση [199] περιγράφονται από τους ίδιους τους ασθενείς ως τα πιο σημαντικά συμπτώματα που τους κάνουν εντονότερο το συναίσθημα της αναπηρίας που προκαλεί η ασθένεια και οδηγεί σε περιορισμούς σε λειτουργίες όπως είναι η ορθή σωματική στάση κι η βάρδιση [200]. Σε γενικές γραμμές η φαρμακευτική υποστήριξη δεν έχει αποδειχθεί επαρκής στην αντιμετώπιση των προβλημάτων ισορροπίας, του αισθήματος έντονης κόπωσης και στα προβλήματα βάρδισης, με εξαίρεση ίσως το Fampridine το οποίο έχει βρεθεί να έχει επωφελή δράση σε κάποιες κατηγορίες ασθενών όσον αφορά σε προβλήματα βάρδισης [201]. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η εξεύρεση μεθόδων οι οποίες δεν θα περιλαμβάνουν φαρμακευτική επέμβαση, για να αντιμετωπίσουν τα συμπτώματα αυτά.

Κατά τη τελευταία δεκαετία, η προπόνηση με χρήση προοδευτικών αντιστάσεων έχει αποδειχθεί πως συνιστά μία από τις αποτελεσματικότερες παρεμβατικές μεθόδους για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας, παρουσιάζοντας θετικά και συνεπή αποτελέσματα στην ενίσχυση της μυϊκής δύναμης [202]. Ωστόσο η επίδραση της προπόνησης με προοδευτικές αντιστάσεις σε λειτουργικές δεξιότητες όπως η βάρδιση και η μετάβαση από καθιστή σε όρθια στάση είναι ακόμη υπό συζήτηση αλλά με ενθαρρυντικά δείγματα [203]. Τα στοιχεία για την ευνοϊκή επίδραση της προπόνησης με προοδευτικές αντιστάσεις στην ισορροπία και στη διαχείριση ορθής σωματικής στάσης παρουσιάζουν μεγάλες αποκλίσεις και δεν έχουν μελετηθεί ακόμη ενδελεχώς [202]. Σχετικά με τη κόπωση, μία πρόσφατη έρευνα του ιδρύματος Cochrane αποκάλυψε ότι είναι αναμενόμενη η βελτίωση του αισθήματος έντονης κόπωσης έπειτα από παρεμβατική άσκηση, παρά τις μεθοδολογικές ατέλειες στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Άλλη μια πολλά υποσχόμενη παρεμβατικού χαρακτήρα άσκηση είναι η προπόνηση με συγκεκριμένο κινητικό καθήκον, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως από τους φυσιοθεραπευτές στην νευρολογική αποκατάσταση [204]. Σε αυτό το ερευνητικό πρωτόκολλο οι κινητικές λειτουργίες περιορίζονται περισσότερο σε

εκείνες οι οποίες είναι συναφείς με τη βάρδια, με έμφαση στην ισορροπία και στο κινητικό έλεγχο. Οι επιδράσεις που μπορεί να έχει η συγκεκριμένη εξάσκηση οφείλονται στις μεταβολές που προκαλούνται στο νευρικό σύστημα [205]. Για να παραχθούν τα αναμενόμενα αποτελέσματα, η επανάληψη μίας απλής δεξιότητας έχει περιορισμένη επίδραση στη βελτίωση της απόδοσης. Όταν μια δεξιότητα έχει εξασκηθεί σε ικανοποιητικό επίπεδο, η παραπάνω εξάσκηση της ίδιας δεξιότητας δεν συνοδεύεται από μεγαλύτερη μύηση του νευρικού συστήματος σε αυτήν και ως εκ τούτου είναι μικρό το όφελος το οποίο αποκομίζεται σε περίπτωση επιμονής σε αυτήν. Για να δημιουργηθούν οι συνθήκες οι οποίες θα εξασφαλίσουν την βελτίωση της απόδοσης σε δεξιότητες, οι εκπαιδευτικές ασκήσεις θα πρέπει να ακολουθούν προοδευτική πορεία σε πιο περίπλοκα μοτίβα κινήσεων τα οποία θα ενσωματώνουν και την επιτυχία συγκεκριμένων στόχων [206]. Επιπροσθέτως έχει αποδειχθεί ότι εξάσκηση δεξιοτήτων σε διάφορες παραλλαγές, σε συνδυασμό με ανατροφοδότηση της ποιότητας των κινήσεων έχει μεγάλη σημασία για την διαδικασία εκμάθησης και την έκβαση της [207]. Η υποφαινόμενη αρχή που διέπει την εξάσκηση δεξιοτήτων κίνησης και ισορροπίας είναι πως ο καλύτερος κινητικός έλεγχος θα αξιοποιηθεί με τον καλύτερο τρόπο τη στρατηγική μίας κινητικής δεξιότητας, η οποία οδηγεί στη βελτίωση της λειτουργίας της βάρδιας [208].

Με γνώση των ανωτέρω και με πρωταρχικό στόχο να διερευνηθεί η επίδραση που μπορεί να έχει το συνδυαστικό πρόγραμμα άσκησης στο σημαντικό πρόβλημα της κόπωσης που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση, σε συνεργασία με ειδικό νευρολόγο, έγινε επιλογή μίας ομάδας για την διεξαγωγή μελέτης. Η ομάδα αυτή αποτελούταν από επτά άτομα, ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, γυναικείου φύλου, από ηλικίες μεταξύ 24 και 62 ετών, οι οποίες βρίσκονταν σε διαφορετικό στάδιο της ασθένειας, είχαν διαφορετικό επίπεδο φυσικής κατάστασης, εμπειρίας συμμετοχής σε πρόγραμμα άσκησης καθώς και διαφορετικό επίπεδο κινητοποίησης στη καθημερινότητά τους. Πραγματοποιήθηκε συνάντηση για μία σύντομη συνέντευξη με τους συμμετέχοντες και καθορίστηκε πρόγραμμα παρεμβατικής θεραπευτικής άσκησης διάρκειας τριών μηνών, το οποίο περιελάμβανε δύο συνεδρίες των 50 λεπτών σε εβδομαδιαία βάση. Η άσκηση πραγματοποιήθηκε σε υπαίθριο χώρο, υπό ευνοϊκές κλιματικές συνθήκες, από σεβασμό στα προληπτικά μέτρα κατά του CoVid 19 αλλά και για την επίτευξη ποιοτικότερων ψυχολογικών παραμέτρων κατά τις συνεδρίες. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε περιελάμβανε μόνο λάστιχα

αντίστασης χεριών μεσαίου επιπέδου δυσκολίας και στρώματα καθώς οι περισσότερες ασκήσεις αφορούσαν στο κινητικό έλεγχο, στην ισορροπία, την δύναμη, την αντοχή και την ιδιοδεκτικότητα. Πρωτεύον στόχος του προγράμματος της θεραπευτικής παρέμβασης ήταν η εξασφάλιση και η βελτίωση της σωματικής υγείας των συμμετεχόντων με τη προσεκτική επίβλεψη κατά την εκτέλεση των ασκήσεων και τη διόρθωση της τεχνικής. Δευτερευόντως, όταν είχαν επιτευχθεί πια οι στόχοι της ασφάλειας και είχαν πραγματοποιηθεί οι αρχικές φυσιολογικές προσαρμογές, σύμφωνα με τις προπονητικές αρχές της προοδευτικότητας και της υπερφόρτωσης, το πρόγραμμα εξάσκησης εμβάθυνε σε πιο περίπλοκα μοτίβα κινητικών δεξιοτήτων και σε πιο απαιτητικές τεχνικές. Αυτό ωστόσο έγινε με σεβασμό στα σωματικά και ψυχικά όρια των συμμετεχόντων έτσι ώστε η εξάσκηση μιας τεχνικής να συνιστά μία πρόκληση αλλά η ενδεχόμενη αποτυχία να μη προκαλεί άγχος ή απογοήτευση. Για αυτό το λόγο παρέχονταν στους ασκούμενους πλήθος παραλλαγών για τις ασκήσεις που εκτελούσαν έτσι ώστε να εξασφαλιστεί ο στόχος της ατομικής βελτίωσης, χωρίς να καλλιεργηθεί το αίσθημα αποκλεισμού σε κάποιον από τεχνικές με αναβαθμισμένο επίπεδο δυσκολίας, το οποίο θα είχε δυσμενείς επιπτώσεις στο ψυχολογικό παράγοντα. Το πρωτόκολλο άσκησης που τηρήθηκε ήταν διαλειμματικού τύπου (interval) που αποτελούνταν από 4 ασκήσεις διάρκειας 1 λεπτού για να συμπληρωθεί ένας προπονητικός κύκλος και περιελάμβανε συνολικά 3 κύκλους. Η ξεκούραση μεταξύ των ασκήσεων ήταν διάρκειας 15 δευτερολέπτων και διάρκειας 1 λεπτού με την ολοκλήρωση των 4 ασκήσεων όταν και ολοκληρώνονταν ο προπονητικός κύκλος. Μετά το 1 λεπτό ξεκούρασης γινόταν άλλη μία επανάληψη του προπονητικού κύκλου πριν τη μετάβαση στον επόμενο. Το πρόγραμμα ξεκινούσε με μία προθέρμανση διάρκειας 5 λεπτών που στόχευε στη μυϊκή ενεργοποίηση των άκρων με βαλλιστικές κινήσεις και κινήσεις αιώρησης, ενώ στη συνέχεια γινόταν μία πιο ενδεδειγμένη ενεργοποίηση του συστήματος του οργανισμού με τεχνικές που αφορούσαν στο κύριο μέρος της προπόνησης και απευθύνονταν στοχευμένα σε μυϊκές ομάδες, με αποτέλεσμα την αύξηση της ροής του αίματος και της σωματικής θερμοκρασίας ώστε να καταστεί το σώμα έτοιμο για άσκηση. Κατά βάση, στο πρώτο κύκλο δόθηκε έμφαση στην μυϊκή ενδυνάμωση του άνω μέρους του κορμού ενώ στο δεύτερο κύκλο η προσοχή περισσότερο επικεντρώθηκε στο κάτω μέρος. Μετά την ολοκλήρωση των 2 πρώτων κύκλων πραγματοποιούνταν ήπια αερόβια άσκηση με χαλαρό τρέξιμο διάρκειας 3 λεπτών για να επιτευχθεί μυϊκή αποσυμφόρηση χωρίς να υποχωρήσει ιδιαίτερα το επίπεδο των καρδιακών παλμών. Στη συνέχεια ακολουθούσε

ο 3^{ος} κύκλος που αφορούσε την ενδυνάμωση των κοιλιακών και των ραχιαίων και εδώ επίσης ενσωματώνονταν το στοιχείο της ισομετρικής δύναμης. Τέλος πραγματοποιούνταν αποθεραπεία διάρκειας 5 λεπτών με σκοπό την λειτουργική αποκατάσταση του σώματος και μεμονωμένα των μυϊκών ομάδων που ενεργοποιήθηκαν αλλά σημασία δίνονταν και στη ψυχική επαναφορά του ασκούμενου σε επίπεδα πρότερα της άσκησης. Στη διάρκεια των συνεδρίων, με τη πάροδο του χρόνου και με την ορατή πλέον βελτίωση των συμμετεχόντων, έγινε εξάσκηση και πιο εξειδικευμένων στοιχείων της φυσικής κατάστασης όπως της ισορροπίας, του χρόνου αντίδρασης, της εκρηκτικότητας, της αντοχής στη δύναμη, της ισομετρικής δύναμης, της αερόβιας αντοχής, του νευρομυϊκού συντονισμού και της ελαστικότητας.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ψυχιατρική συνέντευξη, κατά την οποία δεν διαπιστώθηκε καταθλιπτική σημειολογία και δεν πληρούσαν κριτήρια για μείζονα κατάθλιψη.

Αποτελέσματα

Η ομάδα των ασθενών που συμμετείχε στην άσκηση έδειξε σταθερά σταδιακή πρόοδο, η οποία με την πάροδο των συνεδριών ήταν σημαντική. Αρχικά η πρόοδος αφορούσε στο στοιχείο της μυϊκής δύναμης και αντοχής, με την εκτέλεση απλών σωματικών ασκήσεων με χρήση ελαστικής αντίστασης αλλά και με το σωματικό βάρος. Στη συνέχεια αναδείχθηκε και η αντοχή που αφορά σε αερόβιου τύπου άσκηση ενώ σταδιακά έγινε εμφανής και η βελτίωση σε πιο πολύπλοκους κινητικούς συνδυασμούς και τεχνικές που αφορούσαν σε ικανότητες αντιληπτικότητας, ισορροπίας, αντανακλαστικών και ελαστικότητας.

Όσον αφορά στο τομέα της φυσικής λειτουργικότητας, τα σημεία στα οποία παρατηρήθηκε βελτίωση δεν περιορίστηκαν στην αύξηση της μυϊκής δύναμης που ήταν ένας από τους πρωταρχικούς στόχους της παρεμβατικής θεραπευτικής άσκησης, αλλά όπως αυθόρμητα εξέφρασαν οι ίδιοι οι ασθενείς, παρατήρησαν βελτίωση και σε άλλους τομείς των καθημερινών τους δραστηριοτήτων όπως η ασφαλέστερη βάδιση, η ικανότητα να ανεβοκατεβαίνουν σκαλοπάτια και να πραγματοποιούν διάφορες οικιακές εργασίες. Ένα από τα σημαντικότερα οφέλη που αποκόμισαν οι συμμετέχοντες στην ομάδα της θεραπευτικής άσκησης σύμφωνα με τους ίδιους, ήταν οι θετικές μεταβολές της ψυχολογικής τους διάθεσης, με λέξεις που το περιγράφουν

ως χαρά, ευτυχία, αυξημένη αυτοπεποίθηση και αίσθηση επιστροφής στη φυσιολογική πραγματικότητα.

Θα πρέπει ακόμα να τονίσουμε πως κανένας ασθενής δεν παρουσίασε κάποιο τραυματισμό ή μυοσκελετικές ενοχλήσεις κατά την διάρκεια της άσκησης και πως όλα εκτυλίχθηκαν φυσιολογικά και χωρίς κάποιο πρόβλημα.

Με την ολοκλήρωση των συνεδριών άσκησης, μετά από 12 εβδομάδες, οι ασθενείς με RRMS εκτιμήθηκαν εκ νέου για την κόπωση με τις αντίστοιχες κλίμακες (Πίνακας 3), Σχήμα 1.

Αναλυτικότερα οι ασθενείς προ άσκησης είχαν FSMC 66.29 ± 13.54 ενώ παρατηρήθηκε μείωση μετά άσκηση 56.57 ± 15.52 (Πίνακας 3)

Αντίστοιχα στην FSS, οι ασθενείς προ άσκησης είχαν FSS 4.99 ± 1.1 ενώ παρατηρήθηκε μείωση μετά άσκηση 3.84 ± 1.5 (Πίνακας 3)

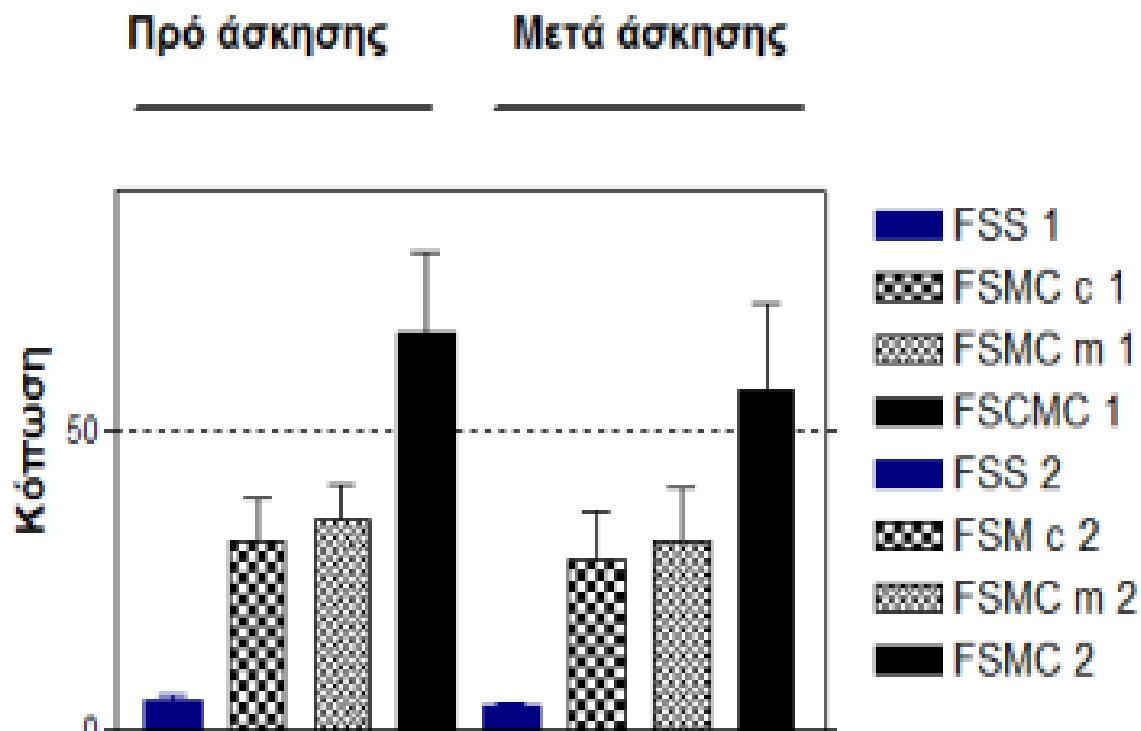
Πίνακας 3.

Κλίμακες κόπωσης FSS και FSMC (FSMC cognitive , FSMC motor) ασθενών με ΠΣ προ και μετά άσκηση

ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ (n=7)	FSS	FSMC cogn	FSMC motor	FSMC total
Προ άσκησης (mean ± SD)	4.99±1.1	31.29±7.99	35.00±6.14	66.29±13.54
Μετά άσκησης (mean ± SD)	3.84±1.5	28.14±8.39	31.57±8.77	56.57±15.52
p	0,12=ns	0.8=ns	0.45=ns	0.16=ns

Σχήμα 1.

Κλίμακες κόπωσης FSS και FSMC (FSMC cognitive , FSMC motor) ασθενών με ΠΣ προ και μετά άσκηση



Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στην FSMC μετά την άσκηση, παρότι η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική πιθανώς λόγω του μικρού δείγματος της ομάδας. Συγκριτικά, οι ασθενείς με RRMS που δεν ακολούθησαν προτυποποιημένο οργανωμένο πρόγραμμα θεραπευτικής άσκησης αλλά είχαν μια καθημερινή κινητική δραστηριότητα αφ εαυτού (περπάτημα, στατικό ποδήλατο) δεν παρουσίασαν μείωση στην κόπωση μετά την άσκηση, όπως αποτυπώνεται στις κλίμακες (Πίνακας 4)

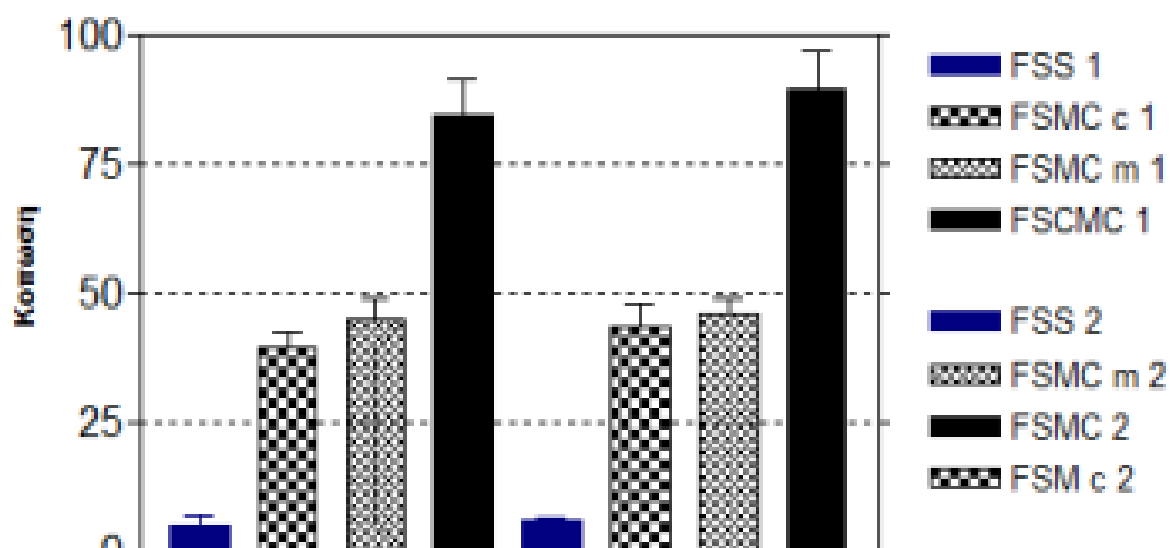
Πίνακας 4.

Κλίμακες κόπωσης FSS και FSMC (FSMC cognitive , FSMC motor) ασθενών με ΠΣ προ και μετά ελεύθερη δραστηριότητας άσκησης (περπάτημα, στατικό ποδήλατο)

ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ (n=5)	FSS	FSMC cogn	FSMC motor	FSMC total
Προ (mean ± SD)	5.140±1.89	39.25±3.304	45.00±4.24	84.25±7.274
Μετά (mean ± SD)	5.933±0.67	43.50±4.509	46.00±2.95	89.5±7.32

Σχήμα 2.

Κλίμακες κόπωσης FSS και FSMC (FSMC cognitive , FSMC motor) ασθενών με ΠΣ προ και μετά ελεύθερη δραστηριότητα άσκησης (περπάτημα, στατικό ποδήλατο)



Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με διαλλείπουσα ΠΣ, χαμηλού βαθμού στην κλίμακα EDSS με συνοδό κόπωση παρουσίασαν αξιολογη βελτίωση στην κόπωση μετά από πρόγραμμα συνδυαστικής άσκησης διάρκειας 12 εβδομάδων με συχνότητα 2 συνεδρίες /εβδομάδα . Το πρόγραμμα της άσκησης είχε διαφοροποιήσεις ως προς το περιεχόμενο του ανά συνεδρία, για να εξυπηρετήσει σε ζητήματα της ποικιλίας που θα κρατούσε το ενδιαφέρον ψηλά, να έχει εξελικτικό χαρακτήρα για να συμβαδίζει με τη σταδιακή πρόοδο των συμμετεχόντων αλλά και για να εστιάσει καταλλήλως και στους πρωταρχικούς στόχους της έρευνας. Τα αποτελέσματα έδειξαν αξιοσημείωτη βελτίωση σε καρδιοκυκλοφοριακούς παραμέτρους όπως επίσης και σημαντική μείωση του σκορ στις κλίμακες κοπώσεως. Η επιτυχία του προγράμματος άσκησης οδήγησε κάποιους από τους συμμετέχοντες να ζητήσουν να συνεχίσουν με αυτό και μετά από τη λήξη του.

Λίγες μελέτες έχουν ως κύριο σκοπό την αξιολόγηση της κόπωσης στους ασθενείς με ΠΣ μετά από άσκηση και τα αποτελέσματα τους είναι ετερογενή ανάλογα με τον τύπο ,τη διάρκεια και την συχνότητα της άσκησης (Endurance Training, Resistance Training, Combined Training, Other Training). Παρότι τα ευρήματα των μελετών είναι αντικρουόμενα ως την καταλληλότερη άσκηση για τους ασθενείς με ΠΣ , συμφωνούν ως προς την ευεργετική επίδραση της άσκησης τόσο στην πορεία της ΠΣ όσο και στην βελτίωση της κόπωσης στους ασθενείς αυτούς.

Ενδεικτικά, στην μελέτη των Rampello και συνεργατών [209], ασθενείς με ΠΣ που συμμετείχαν σε πρόγραμμα άσκησης παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην μέγιστη αερόβια αντοχή και στην διάρκεια άσκησης . Στη μελέτη αυτή δεν αξιολογήθηκε η επίδραση της άσκησης στην κόπωση.

Άλλες μελέτες επισημαίνουν την βελτίωση της φυσικής κατάστασης με την άσκηση. Αναλυτικότερα, στη μελέτη των Sabarathy και συνεργατών [210] συμμετείχαν 16 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η μία ομάδα πήρε μέρος σε πρόγραμμα άσκησης αντοχής και η άλλη σε πρόγραμμα με αντιστάσεις διάρκειας 8 εβδομάδων με 2 προπονήσεις ανά εβδομάδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως καμία ιδιαίτερη διαφορά δεν παρουσιάστηκε όταν συγκρίθηκαν οι 2 ομάδες όσον αφορά τη δύναμη λαβής, την ισορροπία, την κινητικότητα, τη κόπωση και τη κατάθλιψη. Στο συμπέρασμα της έρευνας

αναφέρεται πως και η ομάδα που ασχολήθηκε με άσκηση αντοχής αλλά και εκείνη που ασχολήθηκε με προπόνηση αντιστάσεων ανταπεξήλθαν πολύ καλά στα προγράμματα τους και παρουσίασαν παρόμοια οφέλη στα στοιχεία που μετρήθηκαν και τέλος παραδέχεται πως χρειάζονται περισσότερες έρευνες πάνω στο αντικείμενο.

Σε μία άλλη έρευνα ο Dalgas και οι συνεργάτες του [211] θέλησαν να ερευνήσουν την υπόθεση πως η προοδευτική προπόνηση με αντιστάσεις στα κάτω άκρα μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκή ενδυνάμωση και καλύτερη λειτουργικότητα των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και πως αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να διατηρηθούν και μετά την περίοδο των προπονήσεων. Στην έρευνα συμμετείχαν 38 ασθενείς με μέτριο βαθμό αναπηρίας οι οποίοι χωρίστηκαν σε μία ομάδα άσκησης και σε μία ομάδα ελέγχου και είχε διάρκεια 12 εβδομάδων με 2 προπονήσεις κάθε εβδομάδα. Και οι 2 ομάδες ελέχθησαν πριν και μετά το διάστημα των 12 εβδομάδων που διήρκεσε η έρευνα και έκαναν και μια συμπληρωματική μέτρηση 24 εβδομάδες μετά την λήξη της. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως όντως υπήρξε βελτίωση της μυϊκής δύναμης στα κάτω άκρα και καλύτερη λειτουργικότητα σε αυτούς τους ασθενείς και τα αποτελέσματα αυτά διατηρήθηκαν έπειτα από 12 εβδομάδες μετά από φυσική δραστηριότητα που καθορίστηκε από τους ίδιους.

Διάφορες μελέτες ενισχύουν την θετική επίδραση της άσκηση στην κόπωσης στην ΠΣ προτείνοντας μοντέλα άσκησης, συμπεριλαμβάνοντας όμως ασθενείς με διαφορετικές μορφές νόσου και επίπεδα αναπηρίας (διαλλείπουσα, προϊούσα ΠΣ).

Αναλυτικότερα, στη μελέτη του Ahmadi Azra και συνεργατών [212] συμμετείχαν 31 γυναίκες ασθενείς με ΠΣ (από 19 έως 54 ετών) σε πρόγραμμα άσκησης 8 εβδομάδων οι οποίες χωρίστηκαν σε 3 γκρουπ. Το 1^ο γκρουπ πραγματοποίησε αερόβια προπόνηση σε διάδρομο, το 2^ο γκρουπ εξασκήθηκε σε προπόνηση τύπου yoga και το 3^ο γκρουπ αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου. Σε αυτή τη μελέτη βρέθηκε πως τα επίπεδα κόπωσης είχαν μεγάλη διαφορά στις μετρήσεις πριν και μετά την παρεμβατική άσκηση μεταξύ των γκρουπ 1 και 2 σε σύγκριση με το 3^ο γκρουπ και σύμφωνα με τη κλίμακα FSS η οποία χρησιμοποιήθηκε η κόπωση βελτιώθηκε κατά 45.08% ($p = 0.001$) και 38.69% ($p = 0.01$), αντίστοιχα και μία αμελητέα αύξηση 1.43% ($p = 0.82$) παρατηρήθηκε στο 3^ο γκρουπ. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των γκρουπ 1 και 2 ($p = 0.99$).

Σε μία άλλη μελέτη του Burschka και συνεργατών [213], 32 ασθενείς με ΠΣ με κλίμακα EDSS < 5 συμμετείχαν σε πρόγραμμα άσκησης τύπου tai chi για 2 συνεδρίες των 90 λεπτών εβδομαδιαία, που διήρκεσε 6 μήνες ενώ ταυτόχρονα υπήρχε και ένα

γκρουπ ομάδας ελέγχου το οποίο συνέχισε να λαμβάνει κανονικά θεραπεία. Μετά τους 6 μήνες τα αποτελέσματα έδειξαν μεγάλη διαφορά στην ισορροπία, το συντονισμό των κινήσεων και τη κατάθλιψη σε σύγκριση με το γκρουπ ελέγχου, η κλίμακα κόπωσης μειώθηκε στο γκρουπ ελέγχου ενώ παρέμεινε σχετικά σταθερή στο γκρουπ άσκησης με tai chi.

Ο Sakt με τους συνεργάτες του [214] διεξήγαγαν μία έρευνα στην οποία συμμετείχαν 45 ασθενείς με ΠΣ οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 γκρουπ άσκησης και σε μία ομάδα ελέγχου και είχε διάρκεια 8 εβδομάδων. Το 1^ο γκρουπ συμμετείχε σε άσκηση με αυξανόμενη αντίσταση σε εργομετρικό ποδήλατο και σε ασκήσεις ισορροπίας, ενώ το 2^ο γκρουπ έκανε άσκηση από το σπίτι με πρόγραμμα ενδυνάμωσης των κάτω άκρων και με ασκήσεις ισορροπίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το γκρουπ 1 παρουσίασε μεταξύ άλλων βελτίωση στη κλίμακα FSS, το 2^ο γκρουπ είχε βελτίωση στο τομέα διάρκειας της άσκησης, στο ανώτερο ανεκτό φορτίο στην άσκηση καθώς και στη κλίμακα FSS ενώ δεν υπήρξε καμία αξιοσημείωτη βελτίωση σε κανένα τομέα όσον αφορά στο γκρουπ ελέγχου. Άρα το συμπέρασμα το οποίο διεξήχθη ήταν πως πρόγραμμα άσκησης με αυξανόμενη αντίσταση σε ποδήλατο μπορεί να βελτιώσει την ισορροπία, την κόπωση και τη κατάθλιψη και να μειώσει το φόβο πτώσης σε ασθενείς με ΠΣ χωρίς να επιδεινώσει τα συμπτώματα της νόσου.

Ο Andreassen και οι συνεργάτες του [215] έκαναν μία ανάλυση της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση που μπορεί να έχει η άσκηση στην κόπωση σε ασθενείς με ΠΣ και κατέληξαν πως η άσκηση έχει τη δυνατότητα να επιφέρει θετικά αποτελέσματα στη κόπωση των ασθενών αλλά τα ευρήματα ήταν αρκετά ετερογενή γιατί πολλές έρευνες έγιναν σε πληθυσμό που δεν ήταν η κόπωση το κυριότερο πρόβλημα που αντιμετώπιζε και επειδή η κόπωση δεν αποτέλεσε το κυριότερο κριτήριο το οποίο διερευνήθηκε σε αυτές τις μελέτες.

Σε μία ακόμη έρευνα των Smith και συνεργατών [216] 8 γυναίκες και 2 άντρες ασθενείς διαγνωσμένοι με σκλήρυνση κατά πλάκας, συμμετείχαν στο πρόγραμμα άσκησης διάρκειας 8 εβδομάδων, με 3 προπονήσεις ανά εβδομάδα με σκοπό να διερευνήσουν την εκλαμβανόμενη κόπωση στους ασθενείς αυτούς. Κατά την διάρκεια των 8 εβδομάδων οι ασθενείς πέρασαν από 3 προκαθορισμένες συνεντεύξεις όπου έγινε ανάλυση της κόπωσης. Το συμπέρασμα της έρευνας ήταν πως οι επαγγελματίες της υγείας και της άσκησης θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με στρατηγικές που θα ενισχύουν τον έλεγχο των ασκούμενων σε θέματα της

εκλαμβανόμενης κόπωσης και θα προωθούν περισσότερο λύσεις όπως το 'να ακούς το σώμα σου' ώστε να μεγιστοποιήσουν τα οφέλη της θεραπευτικής άσκησης σε ασθενείς με ΠΣ.

Σε μία έρευνα των Dodd [217] και συνεργατών εξετάστηκε η επίδραση που μπορεί να έχει η άσκηση ενδυνάμωσης με αυξανόμενη αντίσταση σε 7 γυναίκες και 2 άντρες ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Οι ασθενείς αυτοί συμμετείχαν σε αυτό το πρόγραμμα διάρκειας 10 εβδομάδων που περιλάμβανε 2 προπονήσεις κάθε εβδομάδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως αυτού του είδους η άσκηση και η συμμετοχή σε ομαδικό γκρουπ είχε θετικά αποτελέσματα στην ψυχολογία και τη κόπωση των ασθενών ενώ σημειώθηκαν και μεμονωμένα περιστατικά που αφορούσαν σε πόνους και μικροενοχλήσεις.

Ο Υ. Fragoso και συνεργάτες [218] εκπόνησαν ένα προοδευτικό πρόγραμμα εκγύμνασης με ασκήσεις ελαστικότητας, αντίστασης και αερόβιου τύπου, διάρκειας 20 εβδομάδων για να μελετήσουν την επίδραση που μπορεί να έχει όσον αφορά στη κόπωση σε 9 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση σε καρδιοκυκλοφοριακές παραμέτρους όπως και αξιοσημείωτες μειώσεις στις κλίμακες κόπωσης των ασθενών που συμμετείχαν στο πρόγραμμα αυτό. Τα θετικά αποτελέσματα του προγράμματος ώθησαν τους ασθενείς στο να ζητήσουν την παράτασή του.

Σε μία μεταανάλυση 17 ερευνών που έκαναν οι Pilutti και συνεργάτες [219] εξετάστηκε η γενική επίδραση που μπορεί να έχει η άσκηση στο πρόβλημα της κόπωσης σε ασθενείς με ΠΣ. Τα ευρήματα έδειξαν πως η άσκηση μπορεί να επηρεάσει θετικά και να οδηγήσει σε σημαντική μείωση του αισθήματος κόπωσης των ασθενών. Αυτή η επίδραση της άσκησης ήταν σημαντική στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της ικανότητας βάδισης. Αυτό είναι ένα ιδιαίτερος σημαντικό εύρημα καθώς η άσκηση, ως ένας τροποποιητικός παράγοντας συμπεριφοράς, μπορεί να αναδειχθεί σε μία ακόμη επιλογή για να αντιμετωπιστεί η κόπωση στους ασθενείς που πάσχουν από ΠΣ. Επίσης οι ερευνητές έχουν αποδείξει ότι η άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε οφέλη φυσικής κατάστασης και υγείας σε αυτούς τους ασθενείς, όπως στη βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής και στη μυϊκή δύναμη και αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να οδηγήσουν και σε μείωση της κόπωσης. Καταλήγει ότι γενικά η άσκηση θα πρέπει να θεωρείται ως μία εναλλακτική και ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδος για τη διαχείριση της κόπωσης σε ασθενείς με ΠΣ.

Συμπερασματικά στην παρούσα μελέτη, επισημαίνεται η θετική επίδραση της άσκησης στην βελτίωση της κόπωσης στους ασθενείς με ΠΣ. Στους περιορισμούς της μελέτης θα πρέπει να αναφερθεί ο μικρός αριθμός ασθενών που συμμετείχαν στο πρόγραμμα άσκησης παρότι ανάλογες μικρές σειρές ασθενών αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Είναι σημαντικό ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν είχαν ανάλογη ηλικία και χαμηλή κλίμακα αναπηρίας, οπότε η κόπωση ήταν ένα βωβό σύμπτωμα της νόσου και δεν συσχετιζόνταν με την κινητική δυσχέρεια

Παρότι στη βιβλιογραφία προτείνονται διάφορα μοντέλα άσκησης αναδεικνύεται, πώς η συνδυαστική άσκηση σε μικρές ομάδες έχει θετικότερη επίδραση στην κόπωση, στην φυσική αλλά και στη ψυχική κατάσταση των ασθενών με ΠΣ.

Λαμβάνοντας υπόψιν την ευεργετική επίδραση της άσκησης θα ήταν σκόπιμο να ενσωματωθεί η άσκηση στην καθημερινότητα των ασθενών με ΠΣ τροποποιώντας την στάση ζωής τους και διασφαλίζοντας μια σωστότερη διαχείριση και αντιμετώπιση της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008 Oct 25;372(9648): 1502e17. PubMed PMID: 18970977. Epub 2008/10/31. eng.
- [2] Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006 Mar 2;354(9):942e55. PubMed PMID: 16510748. Epub 2006/03/03. eng.
- [3] Compston A, Coles A (October 2008). «Multiple sclerosis». *Lancet* 372 (9648): 1502–17.
- [4] Murray ED, Buttner EA, Price BH (2012). «Depression and Psychosis in Neurological Practice». Daroff R, Fenichel G, Jankovic J, Mazziotta J. *Bradley's neurology in clinical practice* (6th ed. έκδοση). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
- [5] Lublin FD, Reingold SC; National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis (April 1996). «Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey». *Neurology* 46 (4): 907–11
- [6] Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006 Mar 2;354(9):942e55. PubMed PMID: 16510748. Epub 2006/03/03. eng.
- [7] Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998 Jan 29;338(5): 278e85. PubMed PMID: 9445407. Epub 1998/01/29. Eng
- [8] Allegretta M, Nicklas JA, Sriram S, Albertini RJ. T cells responsive to myelin basic protein in patients with multiple sclerosis. *Science* 1990 Feb 9;247(4943):718e21. PubMed PMID: 1689076. Epub 1990/02/09. eng.
- [9] Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995;80(7534214):695-705
- [10] Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000 Jun;47(6):707e17. PubMed PMID: 10852536. Epub 2000/06/14. Eng

- [11] Cepok S, Rosche B, Grummel V, Vogel F, Zhou D, Sayn J, et al. Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. *Brain* 2005 Jul;128(Pt 7):1667e76. PubMed PMID: 15800022. Epub 2005/04/01. eng.
- [12] Prineas JW, Graham JS. Multiple sclerosis: capping of surface immunoglobulin G on macrophages engaged in myelin breakdown. *Ann Neurol* 1981 Aug;10(2):149e58. PubMed PMID: 7025748. Epub 1981/08/01. eng.
- [13] Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000 Jun;47(6):694e706. PubMed PMID: 10852535. Epub 2000/06/14. eng.
- [14] Zettl UK, Stuve O, Patejdl R. Immune-mediated CNS diseases: a review on nosological classification and clinical features. *Autoimmun Rev* 2012;11(21619943):167e73.
- [15] Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:134-42. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.022. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24524923.
- [16] Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):507–17. 26. National MS Society.
- [17] Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017; 372:331–41.
- [18] Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(1):14–21.
- [19] Brenner P, Burkill S, Jokinen J, Hillert J, Bahmanyar S, Montgomery S. Multiple sclerosis and risk of attempted and completed suicide—a cohort study. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1329–36.
- [20] Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278–88

- [21] Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Aksentieva JB, Miteva LD, Stanilova SA. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2016;58(3): 157–63
- [22] Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, Dolev M, Lavie M, Bercovich E, et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2013;8(8): e71058.
- [23] Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, Pasqualetti P, Squitieri F, Curcio G, et al. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability. *Behav Neurol*. 2017;2017:7404289.
- [24] Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006;253(8):1002–10.
- [25] Whitehouse CE, Fisk JD, Bernstein CN, Berrigan LI, Bolton JM, Graff LA, et al. Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders. *Neurology*. 2019;92(5):e406–17.
- [26] Clemens L, Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:183–91
- [27] Kordovski VM, Frndak SE, Fisher CS, Rodgers J, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: when do negative work events pose a threat? *Multi Scler Relat Disord*. 2015;4(5):409–13.
- [28] McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, Fisk JD, Olsson T, Hillert J. Long-term cognitive outcomes in patients with pediatric-onset vs adult-onset multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(9): 1028–34.
- [29] Parrish JB, Fields E. Cognitive functioning in patients with pediatric-onset multiple sclerosis, an updated review and future focus. *Children (Basel)*. 2019;6(2):21.
- [30] Kahraman T, Ozdogar AT, Ertekin O, Ozakbas S. Frequency, type, distribution of pain and related factors in persons with multiple sclerosis(). *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:221–5.
- [31] Clifford DB, Trotter JL. Pain in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1984;41(12):1270–2.
- [32] Cleveland Clinic. Multiple Sclerosis and Pain 2019. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14324-multiple-sclerosis-and-pain>. Accessed 8 Aug 2020.

- [33] Green R, Cutter G, Friendly M, Kister I. Which symptoms contribute the most to patients' perception of health in multiple sclerosis? *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2017;3(3):2055217317728301.
- [34] Archibald CJ, McGrath PJ, Ritvo PG, Fisk JD, Bhan V, Maxner CE, et al. Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *Pain.* 1994;58(1):89–93.
- [35] Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(3):322–7
- [36] Marrie RA, Salter A, Tyry T, Cutter GR, Cofield S, Fox RJ. High hypothetical interest in physician-assisted death in multiple sclerosis. *Neurology.* 2017;88(16):1528–34
- [37] Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, Carreo'nGuarnizo E. Spasticity in multiple sclerosis and role of glatiramer acetate treatment. *Brain Behav.* 2015;5(9):e00367
- [38] National MS Society. Spasticity 2020. <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MSSymptoms/Spasticity>. Accessed 19 Feb 2020.
- [39] National MS Society. Bladder problems 2020. <https://www.nationalmssociety.org/SymptomsDiagnosis/MS-Symptoms/Bladder-Dysfunction>. Accessed 5 Sept 2020
- [40] Dibley L, Coggrave M, McClurg D, Woodward S, Norton C. "It's just horrible": a qualitative study of patients' and carers' experiences of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2017;264(7): 1354–61
- [41] Marrie RA, Leung S, Tyry T, Cutter GR, Fox R, Salter A. Functional gastrointestinal disorders negatively affect health-related quality of life in MS. *Neurol Clin Pract.* 2019;9(5):381–90.
- [42] National MS Society. Sexual Problems 2020. <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms/Sexual-Dysfunction>. Accessed 3 Dec 2020.
- [43] Domingo S, Kinzy T, Thompson N, Gales S, Stone L, Sullivan A. Factors associated with sexual dysfunction in individuals with multiple sclerosis: implications for assessment and treatment. *Int J MS Care.* 2018;20(4):191–7.
- [44] Fletcher SG, Castro-Borrero W, Remington G, Treadaway K, Lemack GE, Frohman EM. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a

- multidisciplinary approach to evaluation and management. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6(2): 96–107.
- [45] Bronner G, Elran E, Golomb J, Korczyn AD. Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta Neurol Scand*. 2010;121(5):289–301.
- [46] C, elik DB, Poyraz EC, , Bingo“l A, I’diman E, O“ zakbas, S, Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: gender differences. *J Neurol Sci*. 2013;324(1):17–20.
- [47] Hoff JM, Dhayalan M, Midelfart A, Tharaldsen AR, Bø L. Visual dysfunction in multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0786>.
- [48] Salter AR, Tyry T, Vollmer T, Cutter GR, Marrie RA. “Seeing” in NARCOMS: a look at vision-related quality of life in the NARCOMS registry. *Mult Scler*. 2013;19(7):953–60
- [49] Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016;8:195–202.
- [50] Sakai RE, Feller DJ, Galetta KM, Galetta SL, Balcer LJ. Vision in multiple sclerosis: the story, structure function correlations, and models for neuroprotection. *J Neuroophthalmol*. 2011;31(4):362–7
- [51] Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100(2):126–31.
- [52] Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases *Lancet* 2016;388(10051): 1311–24.
- [53] Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25(9):1612–8.
- [54] Smith DA, Germolec DR. Introduction to immunology and autoimmunity. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl. 5):661–5.

- [55] Gravina G, Wasen C, Garcia-Bonete MJ, Turkkila M, Erlandsson MC, Toyra Silfversward S, et al. Survivin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2017; 16(8):845–55.
- [56] Coronel-Restrepo N, Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Tobon GJ. Autoimmune diseases and their relation with immunological, neurological and endocrinological axes. *Autoimmun Rev* 2017;16(7):684–92.
- [57] Watad A, Azrielant S, Bragazzi NL, Sharif K, David P, Katz I, et al. Seasonality and autoimmune diseases: the contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. *J Autoimmun* 2017;82:13–3
- [58] Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* 2013;11:88.
- [59] Chandrashekhara S. The treatment strategies of autoimmune disease may need a different approach from conventional protocol: a review. *Indian J Pharm* 2012; 44(6):665–71.
- [60] McCarthy D, Dale M. The leucocytosis of exercise. *Sports Med* 1988;6(6):333–63.
- [61] Navalta J, Sedlock D, Park K-S. Effect of exercise intensity on exercise-induced lymphocyte apoptosis. *Int J Sports Med* 2007;28(06):53.
- [62] Morel PA, Oriss TB. Crossregulation between Th1 and Th2 cells. *Crit Rev Immunol* 1998;18(4):275–303.
- [63] Steensberg A, Toft AD, Bruunsgaard H, Sandmand M, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Strenuous exercise decreases the percentage of type 1 T cells in the circulation. *J Appl Physiol* (1985) 2001;91(4):1708–12.
- [64] Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10(9): 359–68.
- [65] Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80(3):1055.
- [66] Kakanis MW, Peake J, Brenu EW, Simmonds M, Gray B, Marshall-Gradisnik SM. T helper cell cytokine profiles after endurance exercise. *J Interferon Cytokine Res* 2014;34(9):699–706.
- [67] Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2002;2(2): 116–26.

- [68] Crane IJ, Forrester JV. Th1 and Th2 lymphocytes in autoimmune disease. *Crit Rev Immunol* 2005;25(2):75–102.
- [69] Rudensky AY. Regulatory T cells and Foxp3. *Immunol Rev* 2011;241(1):260–8.
- [70] Wilson LD, Zaldivar FP, Schwindt CD, Wang-Rodriguez J, Cooper DM. Circulating Tregulatory cells, exercise and the elite adolescent swimmer. *Pediatr Exerc Sci* 2009; 21(3):305–17.
- [71] Weinhold M, Shimabukuro-Vornhagen A, Franke A, Theurich S, Wahl P, Hallek M, et al. Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1607–1610.e8.
- [72] Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D, Erredge S. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin Immunol* 1982;2(3):173–8.
- [73] Tharp GD, Barnes MW. Reduction of saliva immunoglobulin levels by swim training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990;60(1):61–4.
- [74] Tvede N, Heilmann C, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen B. Mechanisms of B lymphocyte suppression induced by acute physical exercise. *J Clin Lab Immunol* 1989;30(4):169–73.
- [75] Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol* 2001;22(11):633–40.
- [76] Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(2):140–6.
- [77] Timmons BW, Cieslak T. Human natural killer cell subsets and acute exercise: a brief review. *Exerc Immunol Rev* 2008;14:8–23.
- [78] Suzui M, Kawai T, Kimura H, Takeda K, Yagita H, Okumura K, et al. Natural killer cell lytic activity and CD56(dim) and CD56(bright) cell distributions during and after intensive training. *J Appl Physiol (1985)* 2004;96(6):2167–73.
- [79] Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol* 2010;31(8):318–24.
- [80] Pyne DB. Regulation of neutrophil function during exercise. *Sports Med* 1994; 17(4):245–58.
- [81] Wolach B, Falk B, Gavrieli R, Kodesh E, Eliakim A. Neutrophil function response to aerobic and anaerobic exercise in female judoka and untrained subjects. *Br J Sports Med* 2000;34(1):23–8.

- [82] Ortega E, Collazos ME, Maynar M, Barriga C, De la Fuente M. Stimulation of the phagocytic function of neutrophils in sedentary men after acute moderate exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;66(1):60–4.
- [83] Smith J, McKenzie S, Telford R, Weidemann M. Why does moderate exercise enhance, but intense training depress, immunity. *Behavior and immunity*; 1992. p. 155–68.
- [84] Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4(3):281–6.
- [85] Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev* 2006;12(1):34–53.
- [86] Kizaki T, Takemasa T, Sakurai T, Izawa T, Hanawa T, Kamiya S, et al. Adaptation of macrophages to exercise training improves innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372(1):152–6.
- [87] Northoff H, Berg A. Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *J Sports Med*—>*Int J Sports Med* 1991;12(Suppl. 1):S9–15.
- [88] Sprenger H, Jacobs C, Nain M, Gressner AM, Prinz H, Wesemann W, et al. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63(2):188–95.
- [89] Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol* 1997;499(Pt 3):833–41.
- [90] Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J* 2013;280(17):4131–48.
- [91] Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Henson DA, Utter A, Davis JM, et al. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30(5):671–8.
- [92] Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(2): E433–7.
- [93] de Vries JE. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10. *Ann Med* 1995;27(5):537–41.

- [94] Kjaer M, Dela F. Endocrine responses to exercise. Exercise and immune function, 13. ; 1996. p. 231–56.
- [95] Madden KS, Felten DL. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev* 1995;75(1):77–107.
- [96] Carlson SL, Brooks WH, Roszman TL. Neurotransmitter-lymphocyte interactions: dual receptor modulation of lymphocyte proliferation and cAMP production. *J Neuroimmunol* 1989;24(1):155–62.
- [97] Wehbi VL, Taskén K. Molecular mechanisms for cAMP-mediated immunoregulation in T cells – role of anchored protein kinase a signaling units. *Front Immunol* 2016;7.
- [98] Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Investig* 2008;31(7): 587–91.
- [99] Rabin B, Moyna M, Kusnecov A, Zhou D, Shurin M. Neuroendocrine effects of immunity. *Exercise and immune function*; 1996. p. 21–38.
- [100] Maisel AS, Harris T, Rearden CA, Michel MC. Beta-adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise. Alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation* 1990;82(6):2003–1.
- [101] Van Den Bergh P, Rozing J, Nagelkerken L. Identification of two moieties of betaendorphin with opposing effects on rat T-cell proliferation. *Immunology* 1993; 79(1):18.
- [102] Morgan EL, McClurg MR, Janda JA. Suppression of human B lymphocyte activation by β -endorphin. *J Neuroimmunol* 1990;28(3):209–17.
- [103] Araneo BA, Dowell T, Diegel M, Daynes RA. Dihydrotestosterone exerts a depressive influence on the production of interleukin-4 (IL-4), IL-5, and gamma-interferon, but not IL-2 by activated murine T cells. *Blood* 1991;78(3):688–99.
- [104] Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Testosterone inhibits immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 1996;106(2): 410–5.
- [105] Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *Pharm Ther* 2012;37(3):175–84.
- [106] Coyle PK. Symptom management and lifestyle modifications in multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2016;22(3):815–36.

- [107] Dorans KS, Massa J, Chitnis T, Ascherio A, Munger KL. Physical activity and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2016;87(17):1770–6
- [108] White LJ, Castellano V. Exercise and brain health—implications for multiple sclerosis: part 1—neuronal growth factors. *Sports Med* 2008;38(2):91–100
- [109] Warren SA, Warren KG, Greenhill S, Paterson M. How multiple sclerosis is related to animal illness, stress and diabetes. *Can Med Assoc J* 1982;126(4):377–82
- [110] Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health* 2001;92(4):281–5
- [111] Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: a metaanalysis. *Mult Scler* 2005;11(4):459–63.
- [112] Kister I, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Bacon TE, Herbert J. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology* 2013;80(11):1018–24.
- [113] Vanner EA, Block P, Christodoulou CC, Horowitz BP, Krupp LB. Pilot study exploring quality of life and barriers to leisure-time physical activity in persons with moderate to severe multiple sclerosis. *Disabil Health J* 2008;1(1):58–65.
- [114] Johnson SL. The concept of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2008; 40(2):72–7.
- [115] Kalia LV, Oconnor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2005;11(3):322–7.
- [116] Bol Y, Smolders J, Duits A, Lange IM, Romberg-Camps M, Hupperts R. Fatigue and heat sensitivity in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2012; 126(6):384–9.
- [117] Davis SL, Wilson TE, White AT, Frohman EM. Thermoregulation in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* (1985) 2010;109(5):1531–7.
- [118] McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 2007;8(9):913–9.
- [119] Ley K. Molecular mechanisms of leukocyte recruitment in the inflammatory process. *Cardiovasc Res* 1996;32(4):733–42.
- [120] Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury. *J Neurotrauma* 2000;17(10):871–90.

- [121] Van der Goes A, Wouters D, Van Der Pol SM, Huizinga R, Ronken E, Adamson P, et al. Reactive oxygen species enhance the migration of monocytes across the blood-brain barrier in vitro. *FASEB J* 2001;15(10):1852–4.
- [122] Bernardes D, Brambilla R, Bracchi-Ricard V, Karmally S, Dellarole A, CarvalhoTavares J, et al. Prior regular exercise improves clinical outcome and reduces demyelination and axonal injury in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurochem* 2016;136(Suppl. 1):63–73.
- [123] Souza PS, Goncalves ED, Pedroso GS, Farias HR, Junqueira SC, Marcon R, et al. Physical exercise attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting peripheral immune response and blood-brain barrier disruption. *Mol Neurobiol* 2017;54(6):4723–37.
- [124] Kim TW, Sung YH. Regular exercise promotes memory function and enhances hippocampal neuroplasticity in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Neuroscience* 2017;346:173–81.
- [125] Larocca NG. Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. *Patient* 2011;4(3):189–201.
- [126] Pilutti LA, Greenlee TA, Motl RW, Nickrent MS, Petruzzello SJ. Effects of exercise training on fatigue in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2013; 75(6):575–80.
- [127] Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9357):545–52.
- [128] Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther* 2007; 87(5):545–55.
- [129] Sabapathy NM, Minahan CL, Turner GT, Broadley SA. Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clin Rehabil* 2011;25(1):14–24.
- [130] Siegert R, Abernethy D. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(4):469–75.

- [131] Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM, et al. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999;13(3):434–46.
- [132] Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002;59(5):674–8.
- [133] Koch M, Uyttenboogaart M, van Harten A, Heerings M, De Keyser J. Fatigue, depression and progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(6):815–22.
- [134] Ensari I, Motl RW, Pilutti LA. Exercise training improves depressive symptoms in people with multiple sclerosis: results of a meta-analysis. *J Psychosom Res* 2014; 76(6):465–71.
- [135] Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med* 2012;103(2):73–96.
- [136] Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2010;72(3):239–52.
- [137] Beier M, Bombardier CH, Hartoonian N, Motl RW, Kraft GH. Improved physical fitness correlates with improved cognition in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(7):1328–34.
- [138] Briken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler* 2014;20(3):382–90.
- [139] Wu N, Minden SL, Hoaglin DC, Hadden L, Frankel D. Quality of life in people with multiple sclerosis: data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *J Health Hum Serv Adm* 2007;30(3):233–67.
- [140] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112(Pt 1):133–46.
- [141] Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73(18):1478–84.

- [142] Gehlsen GM, Grigsby SA, Winant DM. Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Phys Ther* 1984;64(5):653–7.
- [143] Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39(4):432–41.
- [144] Beer S, Aschbacher B, Manoglou D, Gamper E, Kool J, Kesselring J. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. *Mult Scler* 2008; 14(2):231–6.
- [145] Cattaneo D, Jonsdottir J, Repetti S. Reliability of four scales on balance disorders in persons with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2007;29(24):1920–5.
- [146] Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013;27(9):813–22.
- [147] Sosnoff J, Motl RW, Snook EM, Wynn D. Effect of a 4-week period of unloaded leg cycling exercise on spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2009; 24(4):327–31.
- [148] Giesser B, Beres-Jones J, Budovitch A, Herlihy E, Harkema S. Locomotor training using body weight support on a treadmill improves mobility in persons with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007;13(2):224–31.
- [149] Penner IK and Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 662–675.
- [150] Solaro C, Gamberini G and Masuccio FG. Depression in multiple sclerosis: Epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2018; 32: 117–133
- [151] Gullo HL, Fleming J, Bennett S, Shum DHK. Cognitive and physical fatigue are associated with distinct problems in daily functioning, role fulfilment, and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;31:118–23.
- [152] Brass SD, Li CS, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(9):1025–31.
- [153] Veauthier C. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Rev Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(5):21.

- [154] Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen JW, Verhey FR. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *J Psychosom Res.* 2009;66(1):3–11.
- [155] Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(9):1437–47.
- [156] Rizvi SJ, Pizzagalli DA, Sproule BA, Kennedy SH (June 2016). "Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 65: 21–35. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.004. PMC 4856554. PMID 26959336
- [157] Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms Henrik Heitmann, Till F M Andlauer , Thomas Korn, Mark Mühlau, Peter Henningsen, Bernhard Hemmer and Markus Ploner – abstract
- [158] Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013; 154: 632–642.
- [159] Marck CH, De Livera AM, Weiland TJ, et al. Pain in people with multiple sclerosis: Associations with modifiable lifestyle factors, fatigue, depression, anxiety, and mental health
- [160] Disanto G, Zecca C, MacLachlan S, et al. Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care. *Ann Neurol* 2018; 83: 1162–1173.
- [161] Heitmann H, Haller B, Tiemann L, et al. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: Results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain* 2020; 161: 787–796.
- [162] Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. J. (1994a). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 21, 9–14.
- [163] Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80, 409–416.
- [164] Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Ross, L., Haase, D. A., Marrie, T. J., & Schlech, W. F. (1994b). Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical Infectious Diseases*, 18(Suppl 1), S79-83.
- [165] 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 doubleblind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*, 45, 1956–1961.
- [166] 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.
- [167] Niepel, G., Tench, C. R., Morgan, P. S., Evangelou, N., Auer, D. P., Constantinescu, C. S. (2006). Deep gray matter and fatigue in MS: a T1 relaxation time study. *Journal of Neurology*, 253, 896–902.
- [168] Tomasevic, L., Zito, G., Pasqualetti, P., Filippi, M., Landi, D., Ghazaryan, A., Lupoi, D., Porcaro, C., Bagnato, F., Rossini, P., & Tecchio, F. (2013). Cortico-muscular coherence as an index of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 19, 334–343
- [169] Severijns, D., Zijdwind, I., Dalgas, U., Lamers, I., Lismont, C., & Feys, P. (2017). The assessment of motor fatigability in persons with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 31, 413–431.
- [170] Rocca, M. A., Parisi, L., Pagani, E., Copetti, M., Rodegher, M., Colombo, B., Comi, G., Falini, A., & Filippi, M. (2014). Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Radiology*, 273, 511–520.
- [171] Pellicano, C., Gallo, A., Li, X., Ikonomidou, V. N., Evangelou, I. E., Ohayon, J. M., Stern, S. K., Ehrmantraut, M., Cantor, F., McFarland, H. F., & Bagnato, F. (2010). Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 67, 447–453.
- [172] Wilting, J., Rolfsnes, H. O., Zimmermann, H., Behrens, M., Fleischer, V., Zipp, F., & Groger, A. (2016). Structural correlates for fatigue in early relapsing remitting multiple sclerosis. *European Radiology*, 26, 515–523.
- [173] Jaeger, S., Paul, F., Scheel, M., Brandt, A., Heine, J., Pach, D., Witt, C. M., Bellmann-Strobl, J., Finke, C. (2018). Multiple sclerosis-related fatigue: Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. *Multiple Sclerosis Journal*, 1352458518758911.
- [174] Steens, A., de Vries, A., Hemmen, J., Heersema, T., Heerings, M., Maurits, N., & Zijdwind, I. (2012a). Fatigue perceived by multiple sclerosis patients is

- associated with muscle fatigue. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26, 48–57.
- [175] Andreassen, A. K., Jakobsen, J., Petersen, T., & Andersen, H. (2009). Fatigued patients with multiple sclerosis have impaired central muscle activation. *Multiple Sclerosis*, 15, 818–827.
- [176] Liepert, J., Mingers, D., Heesen, C., Baumer, T., & Weiller, C. (2005). Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Multiple Sclerosis*, 11, 316–321.
- [177] Ng, A. V., Miller, R. G., Gelinas, D., & Kent-Braun, J. A. (2004). Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve*, 29, 843–852.
- [178] Wolkorte, R., Heersema, D. J., & Zijdwind, I. (2016). Reduced Voluntary Activation During Brief and Sustained Contractions of a Hand Muscle in Secondary-Progressive Multiple Sclerosis Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30, 307–316.
- [179] Sheean, G. L., Murray, N. M., Rothwell, J. C., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (1997). An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain*, 120(Pt 2), 299–315.
- [180] Napoli, S. Q., & Bakshi, R. (2005). Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Reviews in Neurological Diseases*, 2, 109–116.
- [181] Kramer, J., Meuth, S. G., Tenberge, J. G., Schifer, P., Wiendl, H., & Deppe, M. (2015). Early and Degressive Putamen Atrophy in Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 23195–23209.
- [182] Wilting, J., Rolfsnes, H. O., Zimmermann, H., Behrens, M., Fleischer, V., Zipp, F., & Groger, A. (2016). Structural correlates for fatigue in early relapsing remitting multiple sclerosis. *European Radiology*, 26, 515–523.
- [183] Dobryakova, E., Genova, H. M., DeLuca, J., & Wylie, G. R. (2015). The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. *Frontiers in Neurology*, 6, 52.
- [184] Morris, G., Berk, M., Galecki, P., Walder, K., & Maes, M. (2016). The neuro-immune pathophysiology of central and peripheral fatigue in systemic immune-inflammatory and neuro-immune diseases. *Molecular Neurobiology*, 53, 1195–1219.

- [185] Sinnecker, T., Mittelstaedt, P., Dorr, J., Pfueller, C. F., Harms, L., Niendorf, T., Paul, F., & Wuerfel, J. (2012). Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. *Archives of Neurology*, *69*, 739–745.
- [186] Yaldizli, O., Atefy, R., Gass, A., Sturm, D., Glassl, S., Tettenborn, B., & Putzki, N. (2010). Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology*, *257*, 1256–1264.
- [187] Hanken, K., Eling, P., Kastrup, A., Klein, J., & Hildebrandt, H. (2015). Integrity of hypothalamic fibers and cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *4*, 39–46.
- [188] Zijdewind, I., Prak, R. F., & Wolkorte, R. (2016). Fatigue and Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *44*, 123–128.
- [189] Solianik, R., Kreivenaite, L., Streckis, V., Mickeviciene, D., & Skurvydas, A. (2017). Effects of age and sex on fatigability and recovery from a sustained maximal isometric voluntary contraction. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *32*, 61–69.
- [190] Sebastiao, E., Hubbard, E. A., Klaren, R. E., Pilutti, L. A., & Motl, R. W. (2017). Fitness and its association with fatigue in persons with multiple sclerosis. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, *27*, 1776–1784.
- [191] Rice, C. L., Vollmer, T. L., & Bigland-Ritchie, B. (1992). Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle and Nerve*, *15*, 1123–1132.
- [192] Rocca, M. A., Meani, A., Riccitelli, G. C., Colombo, B., Rodegher, M., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2016). Abnormal adaptation over time of motor network recruitment in multiple sclerosis patients with fatigue. *Multiple Sclerosis*, *22*, 1144–1153.
- [193] Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D’Hooghe, M. B., & Ilsbrouckx, S. (2008). Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *22*, 91–100.
- [194] Ng, A. V., Dao, H. T., Miller, R. G., Gelinas, D. F., & Kent-Braun, J. A. (2000). Blunted Pressor and Intramuscular Metabolic Responses to Voluntary

- Isometric Exercise in Multiple Sclerosis. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 11, 110–111.
- [195] Wolkorte, R., Heersema, D. J., & Zijdewind, I. (2015). Reduced DualTask Performance in MS Patients Is Further Decreased by Muscle Fatigue. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29, 424–435.
- [196] Perretti, A., Balbi, P., Orefce, G., Trojano, L., Marcantonio, L., Brescia-Morra, V., Ascione, S., Manganelli, F., Conte, G., & Santoro, L. (2004). Post-exercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation: a study in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 115, 2128–2133.
- [197] Cameron, M. H., & Wagner, J. M. (2011). Gait abnormalities in multiple sclerosis: Pathogenesis, evaluation, and advances in treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 11(5), 507-515. doi:10.1007/s11910-011-0214-y
- [198] Boes, M. K., Sosnoff, J. J., Socie, M. J., Sandroff, B. M., Pula, J. H., & Motl, R. W. (2012). Postural control in multiple sclerosis: Effects of disability status and dual task. *Journal of the Neurological Sciences*, 315(1-2), 44-48. doi:10.1016/j.jns.2011.12.006
- [199] Claros-Salinas, D., Dittmer, N., Neumann, M., Sehle, A., Spiteri, S., Willmes, K., ...& Dettmers, C. (2013). Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. *Neuropsychological Rehabilitation*, 23(2), 182-201. doi:10.1080/09602011.2012.726925
- [200] Penner, I. K., Bechtel, N., Raselli, C., Stocklin, M., Opwis, K., Kap- " pos, L., & Calabrese, P. (2007). Fatigue in multiple sclerosis: Relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(9), 1161-1167.
- [201] Lee, D., Newell, R., Ziegler, L., & Topping, A. (2008). Treatment of fatigue in multiple sclerosis: A systematic review of the literature. *International Journal of Nursing Practice*, 14(2), 81-93. doi:10.1111/j.1440-172X.2008.00670.x
- [202] Kjolhede, T., Vissing, K., & Dalgas, U. (2012). Multiple sclerosis and progressive resistance training: A systematic review. *Multiple Sclerosis*, 18(9), 1215-1228. doi:10.1177/1352458512437418
- [203] Kjolhede, T., Vissing, K., & Dalgas, U. (2012). Multiple sclerosis and progressive resistance training: A systematic review. *Multiple Sclerosis*, 18(9), 1215-1228. doi:10.1177/1352458512437418

- [204] Carr, J. H., & Shepherd, R. B. (2010). *Neurological rehabilitation: Optimizing motor performance* (2nd ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- [205] Khan, F., Amatya, B., Galea, M. P., Gonzenbach, R., & Kesselring, J. (2017). Neurorehabilitation: Applied neuroplasticity. *Journal of Neurology*, 264(3), 603-615. doi:10.1007/s00415-016-8307-9
- [206] Nielsen, J. B., Willerslev-Olsen, M., Christiansen, L., Lundbye-Jensen, J., & Lorentzen, J. (2015). Science-based neurorehabilitation: Recommendations for neurorehabilitation from basic science. *Journal of Motor Behavior*, 47(1), 7-17. doi:10.1080/00222895.2014.931273
- [207] Homberg, V. (2013). Neurorehabilitation approaches to facilitate motor recovery. *Handbook of Clinical Neurology*, 110, 161-173. doi:10.1016/B978-0-444-52901-5.00014-9
- [208] Carling, A., Forsberg, A., Gunnarsson, M., & Nilsagard, Y. (2017). ° CoDuSe group exercise programme improves balance and reduces falls in people with multiple sclerosis: A multi-centre, randomized, controlled pilot study. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(10), 1394-1404. doi:10.1177/1352458516677591
- [209] Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther* 2007; 87(5):545–55.
- [210] Sabapathy NM, Minahan CL, Turner GT, Broadley SA. Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clin Rehabil* 2011;25(1):14–24.
- [211] Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73(18):1478–84.
- [212] Azra Ahmadi, Ali Asghar Arastoo, Mashoud Nikbakht, Ahahla Zahednejad, Mojtaba Rajabpour et al. Comparison of the Effect of 8 weeks Aerobic and Yoga Training on Ambulatory Function, Fatigue and Mood Status in MS Patients 2013 Jun; 15(6):449-54 doi:10.5812/ircmj.3597. Epub2013 Jun 5.
- [213] Janina M Burschka, Philipp M Keune, Ulrich Hofstadt-van Oy, Patrick Oschmann, Peter Khun et al. Mindfulness-based interventions in multiple sclerosis: beneficial effects of Tai Chi on balance, coordination, fatigue and

- depression. *BMC Neurol* 2014 Aug 23;14:165 doi:10.1186/s12883-014-0165-4.
- [214] Cakt BD, Nacir B, Genc H, Saracoglu M, Karagoz A, Erdem HR, et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 446–457.
- [215] Andreassen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011 Sep;17(9):1041-54. doi: 10.1177/1352458511401120. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21467189.
- [216] Smith C, Hale L, Olson K and Schneiders AG. How does exercise influence fatigue in people with multiple sclerosis? *Disabil Rehabil* 2009; 31: 685–6
- [217] Dodd KJ, Taylor NF, Denisenko S, Prasad D. A qualitative analysis of a progressive resistance exercise programme for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2006 Sep 30;28(18):1127-34. doi: 10.1080/09638280500531842. PMID: 16966233.
- [218] Fragoso YD, Santana DL and Pinto RC. The positive effects of a physical activity program for multiple sclerosis patients with fatigue. *NeuroRehabilitation* 2008; 23: 153–157.
- [219] Pilutti LA, Greenlee TA, Motl RW, Nickrent MS, Petruzzello SJ. Effects of exercise training on fatigue in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2013 Jul-Aug;75(6):575-80. doi: 10.1097/PSY.0b013e31829b4525. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23788693.