



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Β' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ
ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Δάφνη Μπακαλίδου
Φυσικοθεραπεύτρια

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014

*Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.
(Νόμος 5343/32, αρθρ. 202, παρ.2)*

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μπακαλίδου Δάφνης: 21-12-2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 677^α/9-2-2010

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Γιαννόπουλος Σωτήριος Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Σταμπούλης Ελευθέριος Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Παν/μίου Αθηνών

Βουμβουράκης Κωνσταντίνος Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Παν/μίου Αθηνών

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 17-2-2010

«Μελέτη των παραμέτρων του συνδρόμου της χρόνιας κόπωσης και ποιότητας ζωής στους ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 752^α/16-5-2013

Μαυρέας Βενετσάνος	Καθηγητής Ψυχιατρικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σταμπούλης Ελευθέριος	Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Κονιτσιώτης Σπυρίδων	Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Βουμβουράκης Κωνσταντίνος	Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Γιαννόπουλος Σωτήριος	Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σκαπινάκης Πέτρος	Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κοσμίδου Μαρία	Λέκτορας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 13-1-2014

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Ανδρέας Φωτόπουλος

Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής

Η Γραμματέας του Τμήματος



ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στους γονείς μου

Στον σύζυγό μου

Πίνακας περιεχομένων

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....	5
1. ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ.....	9
2. ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ	13
3. ΚΟΠΩΣΗ.....	15
3.1 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΟΠΩΣΗ.....	20
3.1.1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	23
3.1.2 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....	23
3.2 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΚΟΠΩΣΗ	24
3.2.1 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ.....	24
3.2.2 ΑΓΧΟΣ	26
3.2.3 ΣΥΝΔΕΣΗ ΚΟΠΩΣΗΣ ΜΕ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΑΓΧΟΣ	26
3.3 ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	29
3.4 ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ.....	29
3.5 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ.....	30
3.6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ	30
3.7 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	31
3.8 ΚΛΙΜΑΚΑ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ (EDSS).....	31
3.9 ΚΟΠΩΣΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΙΑΚΟ ΚΑΘΕΣΤΩΣ.....	32
3.10 ΚΟΠΩΣΗ ΚΑΙ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	32
3.11 ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	33
3.12 ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ	36
4. ΜΟΝΤΕΛΟ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ.....	39
4.1 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ.....	41
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	43
5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	45
5.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ-.....	45

5.2	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ.....	45
5.3	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	46
5.4	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ	48
5.5	ΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	49
5.6	ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ	51
5.7	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	52
6.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	55
6.1	ΣΤΑΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΜΦΙΣ	61
6.2	ΣΤΑΘΜΙΣΗ ΤΗΣ FSS.....	55
6.3	ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΑΓΩΓΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	61
7.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	97
7.1	ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΝΕΕΣ ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ .	104
7.2	Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΟΠΩΣΗ.....	105
7.3	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	114
7.4	ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	115
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	121

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια νόσος που ταλαιπωρεί πολύ κόσμο, κυρίως γυναίκες, και χωρίς αποτελεσματική θεραπεία. Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η κόπωση. Την τελευταία δεκαετία υπάρχει ιδιαίτερα αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με την προέλευση της, τη σχέση της με άλλες παραμέτρους της νόσου αλλά και την αντιμετώπιση της. Εν αντιθέσει με τον μεγάλο αριθμό ερευνών, εξακολουθούν να παραμένουν αδιευκρίνιστα αρκετά σημεία της. Οι μελέτες την συνδέουν στενά με την κατάθλιψη και το άγχος ενώ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ένα πλήθος παραγόντων, των οποίων η σχέση με την κόπωση δεν έχει διασαφηνιστεί. Το μέγεθος της επίπτωσης της στις καθημερινές δραστηριότητες, στη λειτουργικότητα, στο οικογενειακό, επαγγελματικό και κοινωνικό περιβάλλον των ασθενών αποδεικνύεται από τον χαρακτηρισμό της κόπωσης ως «σύμπτωμα αναπηρίας» και την ένταξη της στο μοντέλο αναπηρίας του ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση.

Η κόπωση, ως υποκειμενικό σύμπτωμα, εκτιμάται με ερωτηματολόγια τα οποία συμπληρώνονται από τον ασθενή σύμφωνα με την προσωπική του αντίληψη. Κάποια από αυτά χρησιμοποιούνται πάνω από δύο δεκαετίες, μερικά λιγότερο και ορισμένα δημιουργήθηκαν πρόσφατα προκειμένου να καλύψουν κενά και αδυναμίες των παλαιότερων. Η απουσία αντικειμενικής εκτίμησης του φαινομένου, πιθανόν να ευθύνεται για την ασαφή εικόνα, αντίληψη και σχέση της με παράγοντες της παθοφυσιολογίας της νόσου.

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, προκύπτει ότι κάποιοι παράγοντες δεν έχουν μελετηθεί τουλάχιστον αναφορικά με την επίδραση τους στο φαινόμενο της κόπωσης. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται οι ατμοσφαιρικές συνθήκες και ιδιαίτερα η ατμοσφαιρική θερμοκρασία. Οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση εκδηλώνουν έντονα τη δυσφορία τους στην άνοδο της ατμοσφαιρικής θερμοκρασίας, ιδιαίτερα κατά τους θερινούς μήνες. Με την παραίνεση του Αναπληρωτή Καθηγητή κ.Βουμβουράκη, και τη σύμφωνη γνώμη του επιβλέποντος Επίκουρου Καθηγητή κ. Γιαννόπουλου επιλέχθηκε ως θέμα η κόπωση στην πολλαπλή σκλήρυνση και η διακύμανση της κατά τη διάρκεια των τεσσάρων εποχών του έτους, ένα θέμα για το οποίο δεν υπήρχαν καθόλου βιβλιογραφικές αναφορές την περίοδο του 2010 και παραμένει πεδίο προς διερεύνηση μέχρι σήμερα.

Για το σκοπό αυτό σχεδιάστηκε η παρούσα μελέτη, με την προοπτική της αναζήτησης ατμοσφαιρικών και όχι μόνο, παραμέτρων που πιθανόν επηρεάζουν την κόπωση στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η κόπωση στους ασθενείς θα ήταν σημαντικά αυξημένη κατά το καλοκαίρι, περίοδο την οποία χαρακτηρίζουν ως τη χειρότερη σχετικά με την κόπωση τους. Το ενδιαφέρον εστιαζόταν στο μέγεθος της αύξησης και στη διακύμανση μεταξύ των εποχών. Η ολοκλήρωση της έρευνας και η επεξεργασία των αποτελεσμάτων οδήγησε στην αναθεώρηση της αρχικής υπόθεσης και σε μερικά ενδιαφέροντα συμπεράσματα, τα οποία μπορούν να προσανατολίσουν την έρευνα σε άλλους παράγοντες.

Η απουσία σταθμισμένων εργαλείων μέτρησης της κόπωσης στον ελληνικό πληθυσμό επέβαλλε την στάθμιση δύο κλιμάκων εκτίμησης της κόπωσης στην πολλαπλή σκλήρυνση, την FSS και την MFIS. Οι δύο κλίμακες είναι έγκυρες και αξιόπιστες και οι πλέον διαδομένες παγκοσμίως για την εκτίμηση της κόπωσης στη συγκεκριμένη νόσο. Η ταυτόχρονη εκτίμηση του φαινομένου της κόπωσης με τις ανωτέρω κλίμακες αποσκοπούσε στην καταγραφή περισσότερων, κατά το δυνατό, στοιχείων της. Προκειμένου να διαπιστωθεί οποιαδήποτε μεταβολή των επιπέδων κόπωσης στους ασθενείς, ο σχεδιασμός περιελάμβανε τέσσερις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η κάθε μέτρηση θα αντιπροσώπευε το τέλος της αντίστοιχης εποχής, δηλαδή η μέτρηση του Νοεμβρίου το φθινόπωρο, του Φεβρουαρίου τον χειμώνα κ.τ.λ. Η κάθε μέτρηση θα περιελάμβανε την εκτίμηση της κόπωσης ταυτόχρονα με τις FSS και MFIS καθώς και της κατάθλιψης με την κλίμακα BDI-II, διότι κόπωση και κατάθλιψη συνυπάρχουν στην νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δημιουργήθηκαν δύο ομάδες μελέτης, η πρώτη από υγιείς και η δεύτερη από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, η διάγνωση των οποίων έγινε σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια McDonald.

Η διαδικασία της έρευνας περιελάμβανε δύο φάσεις, την στάθμιση των ερωτηματολογίων FSS και MFIS και στη συνέχεια τις τέσσερις (μία για κάθε εποχή) επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Προηγήθηκε η φάση της στάθμισης των ερωτηματολογίων και ακολούθησε το στάδιο των μετρήσεων της κόπωσης ανά εποχή στις δύο ομάδες. Μετά την ολοκλήρωση των μετρήσεων έγινε στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων προκειμένου να επιβεβαιωθεί η να διαψευστεί η αρχική υπόθεση και ακολούθησε η ανάλυση και επεξήγηση των στοιχείων.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους κυρίους Κωνσταντίνο Βουμβουράκη, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών και

Σωτήρη Γιαννόπουλο, Επίκουρο Καθηγητή Νευρολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, διότι χωρίς την αποφασιστική συμβολή τους δεν θα ήταν δυνατό να εκπληρώσω ένα όνειρο ετών.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Βουμβουράκη για την εμπιστοσύνη του, την επιλογή του θέματος, την πολύτιμη καθοδήγηση του για την ολοκλήρωση της μελέτης, την αμέριστη συμπαράσταση του και την άψογη συνεργασία μας.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κ. Γιαννόπουλο για την δυνατότητα που μου έδωσε να ξεκινήσω και να ολοκληρώσω τη διατριβή, την εμπιστοσύνη του στο πρόσωπο μου, τις πολύτιμες συμβουλές του και τη σύμφωνη γνώμη του για την πρωτοτυπία του θέματος.

Ευχαριστώ τον κ. Σταμπουλή, Καθηγητή Νευρολογίας, για την καθοδήγηση και την εποπτεία του.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω όλους τους συμμετέχοντες στην επταμελή επιτροπή κρίσης της διατριβής μου.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στις δύο φίλες μου ιατρούς, την παιδονευρολόγο Λένα Σκουτέλη και την καθηγήτρια-φυσίατρο Ξανθή Μιχαήλ. Στην Λένα, που η φιλία μας χρονολογείται από την εποχή του Hammersmith hospital, οφείλω την ενασχόληση μου με την εκπαίδευση και την εξειδίκευση στην αποκατάσταση των νευρολογικών παθήσεων ενηλίκων. Ήταν πάντα αρωγός σε κάθε νέα μου προσπάθεια και η εκάστοτε παρέμβαση της καταλυτική. Στην Ξανθή οφείλω την επαγγελματική μου ανέλιξη, πολύτιμες γνώσεις και εμπειρία. Η συνεργασία μαζί της, τόσο στο χώρο του Α.Τ.Ε.Ι/Α όσο και στο επαγγελματικό πεδίο, υπήρξε άψογη και ήταν πάντα πρόθυμη να υποστηρίξει κάθε νέο επαγγελματικό μου βήμα.

Ευχαριστώ την κ. Παπαγεωργίου Έφη, Επίκουρη καθηγήτρια Στατιστικής του Α.Τ.Ε.Ι/Α για τη συμβολή της στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Ευχαριστώ την αδελφή μου Σοφία για τη βοήθεια της στην εισαγωγή και τον έλεγχο των δεδομένων στο SPSS.

Ευχαριστώ τον κύριο Τάσο Αρνιακό, μετεωρολόγο της ΕΜΥ, για την ευγενική προσφορά του στον υπολογισμό του δείκτη δυσφορίας καθώς αυτός δε αποτελούσε υποχρέωση του από την ΕΜΥ.

Στον σύζυγο μου Γιάννη οφείλω απέραντη ευγνωμοσύνη για την υπομονή του και την αμέριστη συμπαράσταση του κατά τη διάρκεια της έρευνας.

Κλείνοντας, θα ήθελα να απευθύνω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη και ιδιαίτερα στους ασθενείς οι οποίοι με υπομονή και ειλικρίνεια συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια της μελέτης και στις τέσσερις μετρήσεις. Η επαφή μαζί τους μου έδωσε μεγάλη δύναμη και κουράγιο να συνεχίσω τη διατριβή μου και να επαναλάβω πολλές φορές στον εαυτό μου ότι πέρα από κάθε ακαδημαϊκό έργο πρώτο και κύριο μέλημα όλων των επαγγελματιών υγείας είναι η ίδια η αποκατάσταση της υγείας και πως ότι κάνουμε πρέπει να εξυπηρετεί αυτόν τον ύψιστο σκοπό.

ΣΥΝΤΥΜΗΣΕΙΣ

ΔΔ	Δείκτης Δυσφορίας
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
NM	Νωτιαίος Μυελός
ΠΣ	Πολλαπλή Σκλήρυνση
Φ.Δ	Φυσική δραστηριότητα
BDI	Beck Depression Inventory
CIS	Clinical isolated Syndrome
DFS	Descriptive Fatigue scale
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FAI	Fatigue Assessment Instrument
FSS	Fatigue Severity Scale
FIS	Fatigue Impact Scale
FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions
GA	Glatiramer Acetate
HANDS	Hospital Anxiety and Depression Scale
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MS	Multiple sclerosis
PF	Physical Functioning
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis
SF-36V2	SF-36V2 Health Survey
SF	Social Functioning
TNF-a	Tumor Necrosis Factor-a
VT	Vitality
U-FIS	Unidimensional Fatigue Impact Scale

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που οδηγεί συχνά σε νευρολογική αναπηρία μη τραυματικής αιτιολογίας σε νέα και μέσης ηλικίας άτομα [1,2]. Η φλεγμονώδης διεργασία καταστρέφει το έλυτρο της μυελίνης που περιβάλλει τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων του ΚΝΣ, με την ιστολογική εξέταση να αποκαλύπτει εστίες απομυελίνωσης, μειωμένο αριθμό αξόνων και ολιγοδενδροκυττάρων. Η νόσος χαρακτηρίζεται από παροδικά και απρόβλεπτα επεισόδια απομυελίνωσης ή ακόμη και διατομής του άξονα. Έτσι, παρεμποδίζεται η αγωγή της διέγερσης και εμφανίζεται η μη αναστρέψιμη εκφύλιση και καταστροφή των νευρώνων. Η ακριβής αιτία ουσιαστικά παραμένει άγνωστη, θεωρείται όμως πολύ πιθανό κάποιος λοιμώδης ή άλλος παράγοντας, που δρα κυρίως κατά την παιδική ηλικία, να τροποποιεί τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος και με μια σειρά αντιδράσεων, όπως ενεργοποίηση των β-λεμφοκυττάρων, τροποποίηση της μεμβράνης των ολιγοδενδροκυττάρων, μεταβολή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, παραγωγή αντισωμάτων έναντι της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης κ.α., να οδηγεί τελικά στην πρόκληση της νόσου [1,3,4]. Η εμπλοκή του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια της νόσου ενισχύεται καθημερινά από διάφορες διαπιστώσεις όπως 1) η προσβολή των γυναικών σε διπλάσιο ποσοστό από τους άνδρες, 2) η παροδική βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, 3) η συνύπαρξη με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις στα ίδια τα άτομα ή σε άλλα μέλη της οικογένειας [2]. Πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να έχουν διαφορετικές αιτίες απομυελίνωσης. Έτσι, ενώ σε μερικούς ασθενείς διαπιστώνεται συμμετοχή τόσο της κυτταρικής όσο και της χημικής ανοσίας, άλλοι εμφανίζουν πρωτοπαθή διαταραχή των ολιγοδενδροκυττάρων [3]. Αυτός ο μηχανισμός αποδίδει την απομυελίνωση κυρίως σε ιό η τοξίνη και λιγότερο στην εμπλοκή του ανοσοποιητικού συστήματος για τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών.

Η νόσος έχει τρεις κύριες μορφές που η κατηγοριοποίηση τους βασίζεται κυρίως σε κλινικά χαρακτηριστικά. Η υποτροπιάζουσα μορφή (RRMS) χαρακτηρίζεται από περιοδικές ώσεις (υποτροπές), δηλαδή ξαφνική επιδείνωση των συμπτωμάτων για μέρες ή εβδομάδες με μερική ή ολική υποχώρηση στη συνέχεια (ύφεση). Αποτελεί τη συχνότερη μορφή της νόσου και πάσχουν το 70% περίπου του συνόλου των ασθενών. Με την πάροδο του χρόνου, η συσσώρευση των

κατεστραμμένων ιστών θα οδηγήσει στα επόμενα 10 περίπου χρόνια το 50% των ασθενών στη δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (SPMS), ενώ στα επόμενα 20 το 80%. Στη μορφή αυτή, τα προϋπάρχοντα νευρολογικά ελλείμματα προοδευτικά επιδεινώνονται και οι υποτροπές ενώ στην αρχή είναι συχνές, στη συνέχεια αραιώνουν. Περίπου το 10-15% των ασθενών πάσχει από την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή (PPMS) η οποία χαρακτηρίζεται από τη βραδεία αλλά σταθερή επιδείνωση των συμπτωμάτων, χωρίς ώσεις. Οι ασθενείς είναι συνήθως στη 3^η ή 4^η δεκαετία, εμφανίζουν λιγότερες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και ανταποκρίνονται λιγότερο αποτελεσματικά στις συνήθεις θεραπείες της νόσου [1]. Άλλες μορφές είναι η προϊούσα υποτροπιάζουσα η οποία έχει σταθερή νευρολογική επιδείνωση και με ενδιάμεσες υποτροπές, τα κλινικά εντοπισμένα σύνδρομα (CIS), τα οποία αποτελούν σοβαρό παράγοντα εκδήλωσης της νόσου και η οπτική νευρομυελίτιδα (Devic's disease), που αποτελεί ιδιαίτερη μορφή βαρείας και συνήθως υποτροπιάζουσας απομυελίνωσης [2].

Η νόσος προσβάλλει 2,5 εκατομμύρια άτομα στο κόσμο και στην Ελλάδα, μολονότι δεν υπάρχουν σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες, υπολογίζεται ότι πάσχουν 10000-15000 άτομα. Τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν συνηθέστερα μεταξύ 20 και 40 ετών, χωρίς να αποκλείεται πρωϊμότερη ή οψιμότερη εμφάνιση της νόσου. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα με αναλογία 2:1, αν και στην πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή η αναλογία είναι σχεδόν 1:1. Η επικράτηση της νόσου παρουσιάζει ανομοιόμορφη χωροταξική κατανομή με πολλές ιδιοτυπίες [2,4]. Η ερμηνεία της ιδιότυπης κατανομής της συμπεριέλαβε ποικίλους εξωτερικούς παράγοντες (κλιματολογικές συνθήκες, διαβίωση, διατροφή, τοξίνες, έκθεση στον ήλιο, γενετικοί παράγοντες) με προεξάρχοντα παράγοντα το γεωγραφικό πλάτος ως το βασικότερο δείκτη κατανομής της νόσου. Με βάση τον αριθμό πασχόντων ανά 100.000 κατοίκους η επικράτηση της ταξινομείται σε τρεις ζώνες επιρροής. Η ζώνη υψηλής επικράτησης (30 ασθενείς ανά 100.000 κατοίκους) περιλαμβάνει χώρες της βόρειας Ευρώπης, των βόρειων πολιτειών των Η.Π.Α, του Καναδά, της νότιας Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας. Η μέση ζώνη (5-30 ανά 100.000) περιλαμβάνει περιοχές της νότιας Ευρώπης, νότιες πολιτείες των Η.Π.Α, βόρειες περιοχές της Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας. Στη χαμηλή ζώνη (> 5 ανά 100.000) ανήκουν οι ήπειροι της Ασίας και Αφρικής αδιακρίτως γεωγραφικού πλάτους [2]. Η νόσος προσβάλλει περισσότερο τη λευκή φυλή από τη μαύρη. Υπάρχουν φυλές στις οποίες η νόσος είναι ανύπαρκτη όπως η φυλή Bantu (Αφρική), Inuit (βόρειος Ατλαντικός)

και Roma (ανατολική Ευρώπη), ενώ οι Ινδιάνοι της Βόρειας Αμερικής, οι Αβορίγινες της Αυστραλίας και οι Μαορί της Νέας Ζηλανδίας εμφανίζουν εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά. Οι μετανάστες ηλικίας μικρότερης των 20 ετών εκφράζουν τη συχνότητα της χώρας στην οποία μεταναστεύουν, ενώ οι μετανάστες μεγαλύτερης ηλικίας φέρουν τη συχνότητα της νόσου της χώρας καταγωγής τους [2]. Πρόσφατα ενοχοποιούνται ο μήνας γέννησης, με τον μήνα Μάιο να κατέχει τον υψηλότερο δείκτη κινδύνου και τον Νοέμβριο τον χαμηλότερο για το βόρειο ημισφαίριο, ενώ ακριβώς το αντίθετο ισχύει για το νότιο, η σειρά γέννησης σε πολύτεκνες οικογένειες, με τον κίνδυνο να αυξάνει για τα νεότερα τέκνα [4].

Η νόσος επηρεάζει εγκέφαλο, οπτικό νεύρο και σπονδυλική στήλη και επομένως μπορεί να εκδηλώσει ποικίλα συμπτώματα, όπως, αιμωδίες, διαταραχή της αισθητικότητας και της κινητικής λειτουργίας, απώλεια ελέγχου της κύστης και του εντέρου, διαταραχή της ισορροπίας και του συντονισμού των κινήσεων, προβλήματα όρασης, γνωστικά ελλείμματα, σεξουαλική δυσλειτουργία, νευραλγίες, πόνο καθώς και πλήθος συναισθηματικών και ψυχολογικών διαταραχών. Από τα συμπτώματα που κυριαρχούν και ταλαιπωρούν ιδιαίτερα τους ασθενείς είναι η κόπωση. Θεωρείται σύμπτωμα αναπηρίας, συμπεριλαμβάνεται στο μοντέλο αναπηρίας του ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση κατέχοντας κεντρικό ρόλο σε αυτό και με σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του.

2. ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Ο Nagi (1976), καθόρισε το μοντέλο αναπηρίας του ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση, το οποίο ανέπτυξε σε 4 πτυχές (aspects) [5].

1. Ενεργή νόσο (active pathology)
2. Βλάβη (impairment)
3. Λειτουργικοί περιορισμοί (functional limitations)
4. Αναπηρία (disability).

Ως **ενεργή νόσος**, περιγράφεται η διαταραχή της ομαλής κυτταρικής λειτουργίας με επακόλουθο την εκφυλιστική πορεία της νόσου.

Ως **βλάβη** αναφέρονται οι δομικές ανωμαλίες και η δυσλειτουργία του νευρικού παρεγχύματος (π.χ. απομυελίνωση, καταστροφή του άξονα ή του παρικαρύου).

Ως **λειτουργικοί περιορισμοί** περιγράφονται οι περιορισμοί σε βασικές σωματικές και νοητικές δραστηριότητες.(π.χ. βάρδιση μέχρι 1 χλ).

Ως **αναπηρία** ορίζονται οι σωματικές και νοητικές δυσλειτουργίες του ασθενή μέσα στο κοινωνικό περιβάλλον όπως, δυσκολία στις καθημερινές του δραστηριότητες, το εργασιακό περιβάλλον ακόμη και στην προσωπική του φροντίδα.

Σύμφωνα με τον Nagi η βλάβη στην ενεργή νόσο προκαλεί λειτουργικούς περιορισμούς που τελικά οδηγούν τον ασθενή στην αναπηρία. Οι Verbrugge και Jette (1994) διεύρυναν το μοντέλο αναπηρίας του Nagi, προσθέτοντας δύο παράγοντες που σε συνδυασμό με τη βλάβη ευθύνονται για το εύρος των λειτουργικών περιορισμών και καθορίζουν το βαθμό αναπηρίας του ασθενή με Π.Σ [6].

Αυτοί οι παράγοντες αναφέρονται ως εξωγενείς και ενδογενείς. Στους πρώτους ενέταξαν το φυσικό και κοινωνικό περιβάλλον και στους δεύτερους τον τρόπο ζωής, τη συμπεριφορά και διάφορα ψυχοκοινωνικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα. Έτσι, το μοντέλο αναπηρίας του Nagi τροποποιήθηκε από βιολογικό σε βιο-ψυχο-κοινωνικό και επισημαίνει ότι η αναπηρία στη Π.Σ. είναι δυναμικό φαινόμενο που μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με τις αλλαγές ποικίλων ενδογενών και εξωγενών παραγόντων.

Οι Keysor & Jette και Stewart (2003), εισήγαγαν στους ενδογενείς – προσωπικούς παράγοντες τη φυσική δραστηριότητα του ασθενή και τα συμπτώματα της νόσου. Αμφότεροι οι νέοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των λειτουργικών περιορισμών και τον βαθμό αναπηρίας [7-9]. Η σχέση μεταξύ της

φυσικής δραστηριότητας και συμπτωμάτων είναι σχέση αλληλοεπίδρασης, όπως, υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας προκαλούν μείωση συμπτωμάτων, όπως η κόπωση και αντιστρόφως [10-13].

Η κόπωση, ως κυρίαρχο σύμπτωμα της νόσου, σύμφωνα με το μοντέλο αναπηρίας, επιδρά καθοριστικά στη λειτουργικότητα του ατόμου με περιορισμούς στις καθημερινές του δραστηριότητες, στο εργασιακό και στο κοινωνικό περιβάλλον [14-15]. Η εμφάνιση της, όπως απέδειξε ο μεγάλος αριθμός ερευνών που επικεντρώθηκε στη βιολογική βάση της κόπωσης αιτιολογείται εν μέρει από τις βλάβες που συντελούνται στο ΚΝΣ, δηλαδή τη φλεγμονώδη δραστηριότητα της νόσου την απομυελίνωση και την καταστροφή του άξονα [16-19]. Επιπλέον, ενοχοποιήθηκαν και άλλοι δευτερογενείς παράγοντες, όπως οι διαταραχές του ύπνου και της διάθεσης, με ιδιαίτερη έμφαση στην κατάθλιψη [20,21]. Οι ανωτέρω πρωτογενείς και δευτερογενείς παράγοντες αποδείχθηκε ότι εξηγούν ένα μικρό ποσοστό της συνολικής κόπωσης, περίπου το 43%, και επομένως ένα πιο ολοκληρωμένο μοντέλο κόπωσης του ασθενή με Π.Σ ήταν επιβεβλημένο [22]. Οι Rosenberg και Shafiq (2005), πρότειναν ένα αιτιολογικό μοντέλο που περιελάμβανε φυσιολογικούς και ψυχολογικούς παράγοντες [23]. Υποστήριξαν ότι η κόπωση στη Π.Σ είναι συνδυασμός 1) **πρωτογενούς κόπωσης** (απομυελίνωση, συμμετοχή του Κ.Ν.Σ) 2) **δευτερογενούς κόπωσης**, ως αποτέλεσμα των κινητικών ή αναπνευστικών ελλειμμάτων, τα οποία αυξάνουν σημαντικά τις ενεργειακές ανάγκες των καθημερινών δραστηριοτήτων πχ υπέρταση, μυϊκή αδυναμία, διαταραχή βάρδισης και ισορροπίας και 3) **δευτερογενών αιτιών** που δεν σχετίζονται άμεσα με τη νόσο, όπως, η κατάθλιψη, το άγχος και οι διαταραχές του ύπνου. Οι μελέτες που ακολούθησαν προχώρησαν ένα βήμα μπροστά και αναγνώρισαν την κόπωση ως πολυπαραγοντικό σύμπτωμα, το οποίο ενσωματώνει βιολογικούς και ψυχολογικούς παράγοντες. Ειδικότερα ο Crayton (2004), στην προσπάθεια του να διευρύνει την πολυπαραγοντική βάση του φαινομένου, συμπεριέλαβε μοντέλα συμπεριφοράς, σχήματα φαρμακευτικής αγωγής και περιβαλλοντικές επιδράσεις [24]. Άλλες έρευνες απέδειξαν ότι οι αρνητικές σκέψεις και η χαμηλή αυτοπεποίθηση [21] του ασθενή έχουν καθοριστική συμμετοχή στην εμφάνιση της κόπωσης [25,26] ενώ ανάλογες επιπτώσεις φαίνεται ότι έχει και ο τρόπος με τον οποίον ερμηνεύει το σύμπτωμα [26]. Τα ανωτέρω δικαιολογούν το σύμπτωμα της κόπωσης ως «σύμπτωμα αναπηρίας» και υποστηρίζουν την πολυπλοκότητα του φαινομένου.

3.ΚΟΠΩΣΗ

Οι ασθενείς με Π.Σ αναφέρουν σε ποσοστό 75-90% σύμφωνα με τη βιβλιογραφία την κόπωση ως σύμπτωμα που περιορίζει τη λειτουργικότητα στις καθημερινές δραστηριότητες τους στο σπίτι, στην εργασία και στον ελεύθερο χρόνο [26,27]. Το 50-60% των ασθενών δηλώνει ότι είναι το χειρότερο σύμπτωμα της νόσου [28]. Εμφανίζεται σε ασθενείς που βρίσκονται σε όλα τα στάδια της νόσου, αλλά και σε αυτούς με πρόσφατη διάγνωση [18]. Δυνητικά, μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα για το οποίο παραπονείται ο ασθενής που εκδηλώνεται πριν την διάγνωση της νόσου [42]. Σε αντίθεση με άλλα νοσήματα, η εμφάνιση της κόπωσης στην ΠΣ σχετίζεται με αυξημένη θερμοκρασία, χαρακτηριστικό ως φαινόμενο Uhthoff [28,29].

Το 1998, η MS Council for Clinical Practical Guidelines, κατέληξε σε συμφωνία στον ακόλουθο ορισμό της κόπωσης στη Π.Σ. Ως κόπωση ορίζεται «η υποκειμενική έλλειψη φυσικής η/και νοητικής ενέργειας όπως αυτή γίνεται αντιληπτή από το άτομο η από τον φροντιστή του και επηρεάζει αρνητικά τις συνήθειες και επιθυμητές δραστηριότητες του». Αναγνώρισαν επίσης, ότι η κόπωση μπορεί να είναι **οξεία** (acute) όταν εκδηλώνεται τις τελευταίες 6 εβδομάδες και οφείλεται σε μολύνσεις, αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής, κλιματικές αλλαγές, η πρόσφατο άγχος και **χρόνια** (chronic) όταν διαρκεί περισσότερο από 6 εβδομάδες και οφείλεται σε άλλα ιατρικά προβλήματα, φαρμακευτική αγωγή, κατάθλιψη και διαταραχές ύπνου [30]. Όταν η κόπωση επιμένει για περισσότερο από 6 μήνες τότε το φαινόμενο αναφέρεται ως **σύνδρομο χρόνιας κόπωσης**. Θεωρείται σύνδρομο με μεγάλη επικράτηση στο γυναικείο φύλο κατά 6 φορές μεγαλύτερη από τους άνδρες και με προτίμηση στη λευκή φυλή. Οι πάσχοντες αναφέρουν μυϊκά και νευρο-ψυχιατρικά συμπτώματα καθώς και διαταραχές του ύπνου. Εκτός από την πολλαπλή σκλήρυνση, εμφανίζεται και σε άλλες χρόνιες παθήσεις, όπως η νόσος του Πάρκινσον, ο Ερυθρηματώδης Λύκος, η Ρευματοειδής αρθρίτις, οι ασθενείς με HIV, οι καρκινοπαθείς, οι ασθενείς με υπέρταση, με ηπατική ανεπάρκεια και με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [31].

Οι Chaudhuri και Behan (2004) πρότειναν τη διάκριση της κόπωσης, με βάση τους φυσιολογικούς μηχανισμούς, σε κεντρική και περιφερική και έδωσαν τους κάτωθι ορισμούς [32].

Κεντρική κόπωση: ορίζεται ως η υποκειμενική αίσθηση της κόπωσης η οποία εκδηλώνεται ως η αποτυχία του ατόμου να ολοκληρώσει σωματικές και νοητικές δραστηριότητες οι οποίες απαιτούν ενεργό συμμετοχή χωρίς να υπάρχουν

γνωστικές η κινητικές διαταραχές. Το αίσθημα της μόνιμης εξάντλησης είναι χαρακτηριστικό της κεντρικής κόπωσης η οποία αποτελεί τυπικό χαρακτηριστικό των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. Αυτή η κόπωση εμφανίζεται σε διαταραχές του κεντρικού, αυτόνομου και περιφερικού νευρικού συστήματος.

Περιφερική κόπωση: θα μπορούσε να είναι ο κατάλληλος όρος για την μυϊκή αδυναμία που οφείλεται σε διαταραχές των μυών και νευρομυϊκών συνάψεων.

Βέβαια ακριβής ορισμός για την κόπωση δεν υπάρχει, ενώ η διάκριση ανάμεσα στην κεντρική και περιφερική κόπωση παραμένει υποθετική και ο ορισμός της κόπωσης όπως προτάθηκε από τη Multiple Sclerosis Council for Clinical Practical Guidelines εξακολουθεί να ισχύει [30].

Επίσης, έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για να εκτιμηθεί αντικειμενικά η κόπωση [29], αλλά μέχρι σήμερα εκτιμάται με self-report ερωτηματολόγια. Οι δέκα κλίμακες μέτρησης της κόπωσης στους ασθενείς με Π.Σ, που αναφέρονται ως έγκυρα και αξιόπιστα εργαλεία στη βιβλιογραφία, ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: στην πρώτη περιλαμβάνονται πέντε κλίμακες που χρησιμοποιούνται ειδικά για τον πληθυσμό της Π.Σ και οι άλλες πέντε που μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο στην Π.Σ όσο και σε άλλες παθήσεις. Οι κλίμακες που αναφέρονται μόνο για την Π.Σ είναι:

1. Fatigue Impact Scale (FIS)
2. Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)
3. Fatigue Descriptive Scale (FDS)
4. Rochester Fatigue Diary (RFD)
5. Wurzburg Fatigue Inventory for MS (WEIMuS)

Οι κλίμακες που χρησιμοποιούνται στην Π.Σ και σε άλλες παθήσεις είναι:

1. Fatigue Severity Scale (FSS)
2. Daily Fatigue impact Scale (D-FIS)
3. Visual Analogue Scale of Fatigue (VAS-F)
4. Fatigue Assessment Instrument (FAI)
5. Multi-component Fatigue Scale (MFS)

Οι ανωτέρω δέκα κλίμακες ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με τον αριθμό των ερωτημάτων που περιέχουν, τις διαστάσεις της κόπωσης που συμπεριλαμβάνουν, τον τρόπο περιγραφής της και τις επιπτώσεις της στον ασθενή.

Οι κατηγορίες είναι οι εξής:

1. **Οι σύντομες**, έχουν λιγότερο από δέκα ερωτήματα, είναι μονοδιάστατες (δεν διακρίνουν την κόπωση σε σωματική, νοητική, ψυχο-κοινωνική) και αναφέρονται στο παρόν. Το μονοδιάστατο του χαρακτήρα τους είναι το μεγαλύτερο μειονέκτημα τους ενώ το πλεονέκτημα τους είναι η γρήγορη εφαρμογή τους. Στην Κατηγορία αυτή ανήκουν οι VAS, FSS και D-FIS.

Η VAS-F, είναι μέτρηση με ένα ερώτημα, είναι μέτρια αξιόπιστη και έγκυρη κλίμακα. Πρόκειται για μία δεκάμετρη ευθεία γραμμή, με το ένα άκρο να αντιπροσωπεύει 'μηδενική κόπωση' και το άλλο άκρο 'μεγίστη κόπωση'. Διαιρείται σε 3 επίπεδα, το πρώτο δηλώνει ότι η κόπωση δεν είναι πρόβλημα, το δεύτερο υπάρχει πρόβλημα κατά περιόδους και το τρίτο τη δηλώνει ως βασικό πρόβλημα. Χρειάζεται ελάχιστο χρόνο να εφαρμοστεί [33].

Η FSS, είναι κλίμακα με 9 ερωτήματα και οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακα τύπου Likert από το 1-7. Το 1 ισοδυναμεί με απόλυτη διαφωνία και το 7 με απόλυτη συμφωνία. Η υψηλή βαθμολογία σημαίνει σοβαρή κόπωση. Είναι από τις πλέον διαδεδομένες κλίμακες στην Π.Σ και σε άλλες πληθυσμιακές ομάδες και έχει σταθμιστεί σε πολλές χώρες [33].

Η D-FIS, περιλαμβάνει 8 ερωτήματα, οι απαντήσεις δίδονται σε κλίμακα τύπου Likert από το 0-4, με το 0 να δηλώνει καθόλου πρόβλημα και το 4 σοβαρό. Υψηλές βαθμολογίες αντιπροσωπεύουν σοβαρή κόπωση. Έχει σταθμιστεί μόνο στην Ισπανία [34].

2. **Κατηγορικές**, είναι αυτές που έχουν υποκλίμακες και η κάθε μία αντιπροσωπεύει κάποια διάσταση της κόπωσης, η ομαδοποιούν τα ερωτήματα. Εστιάζουν στις επιπτώσεις της κόπωσης, η στην περιγραφή της κατά το παρελθόν(συνήθως ένα μήνα πριν). Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι FIS, MFIS, MFS και FDS.

Η FIS, περιλαμβάνει 40 ερωτήματα τα οποία κατανέμονται σε τρεις διαστάσεις, σωματική με 10 ερωτήματα, νοητική με 10 και ψυχοκοινωνική με 20. Από αυτήν προέκυψαν οι τροποποιημένες κλίμακες MFIS και D-FIS [35].

Η MFIS, προέκυψε από τον περιορισμό των ερωτημάτων της FIS από 40 σε 21. Περιλαμβάνει και αυτή τρεις διαστάσεις, τη σωματική με 9 ερωτήματα, την νοητική με 10 και τη ψυχοκοινωνική με δύο. Για την τελευταία διάσταση υπάρχουν ενστάσεις εξαιτίας του μικρού αριθμού ερωτημάτων [30].

Η FDS, είναι περιγραφική κλίμακα με πέντε διαστάσεις και αξιολογεί τη σοβαρότητα, την συχνότητα, την ποιότητα, και την επίδραση της θερμότητας στην κόπωση (Uthoff phenomenon) [36].

Η MFS, αποτελείται από 15 ερωτήματα τα οποία αποτελούν τις δύο διαστάσεις, την σωματική με 8 και την νοητική με 7. Η νοητική διάσταση διαφέρει από τις άλλες, ενώ η σωματική περιέχει ερωτήματα που σχετίζονται με τον ύπνο και τη υπνηλία [37].

3. Μη κατηγορικές, αυτές δεν ομαδοποιούν τα ερωτήματα ούτε αναφέρονται σε κάποιες διαστάσεις της κόπωσης. Ανήκουν οι WEIMuS, FAI και RDF. Περιέχουν ερωτήματα που αποκλίνουν μεταξύ τους.

Η WEIMuS, σταθμίστηκε για πρώτη φορά στη Γερμανία και αργότερα στην Αγγλία. Περιλαμβάνει 17 ερωτήματα τα οποία εκτιμούν την επίπτωση της κόπωσης στις δραστηριότητες του ασθενή [38].

Η FAI, αρχικά αναπτύχθηκε για εκτιμήσει την κόπωση στους καρκινοπαθείς. Αποτελείται από 29 ερωτήματα και έχει δοκιμαστεί και σε ασθενείς με Π.Σ. Χρησιμοποιεί Likert κλίμακα από το 1-7, με το 1 να δηλώνει απόλυτη διαφωνία και το 7 απόλυτη συμφωνία [39].

Η RDF, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως «διαδοχική VAS». Οι ερωτώμενοι σημειώνουν μια γραμμή σε ένα πίνακα κάθε μια ώρα προκειμένου να δηλώσουν το ενεργειακό τους επίπεδο στη συγκεκριμένη στιγμή [40].

Προβληματισμός επικρατεί, όχι για τον αριθμό 10, οποίος δεν θεωρείται ιδιαίτερα μεγάλος συγκρινόμενος με τον αριθμό των κλιμάκων κόπωσης στους καρκινοπαθείς που αριθμούν 25, αλλά για το διαφορετικό τρόπο προσέγγισης του φαινομένου καθώς και για τα διαφορετικά στοιχεία που καταγράφουν. Πριν καταλήξουν στον ορισμό της κόπωσης το 1998, ο κάθε ερευνητής που κατασκεύαζε μία κλίμακα, όριζε σύμφωνα με την δική του άποψη το φαινόμενο. Η Krupp (1996), την περιέγραψε ως «μια αίσθηση κόπωσης που κατακλύζει τον ασθενή, ως έλλειψη ενέργειας και αίσθημα εξάντλησης» [41]. Άλλοι, προχώρησαν σε ορισμό κάποιων διαστάσεων της κόπωσης, και μετά το 1998, όπως η Iriate (2000), ο Aaronson (1999), ο Bakshi (2003) και ο Tops (2004) [42,43,44]. Ο Aaronson, την όρισε ως «η

αντίληψη της μειωμένης δυνατότητας για σωματική η/και νοητική δραστηριότητα που οφείλεται στη ανισορροπία (imbalance) ανάμεσα στη διαθεσιμότητα, χρησιμοποίηση και απόδοση των εφεδρειών (resources) που χρειάζονται για την εκτέλεση της δραστηριότητας [43]. Αυτός ο ορισμός είναι πιο ξεκάθαρος από άλλους, διότι αποφεύγει χαρακτηρισμούς όπως εξάντληση, αποκάμωση, χαρακτηρισμοί που εύκολα παρερμηνεύονται. Η Igiate εισήγαγε τρεις διαστάσεις και τις όρισε ως εξής: 1) Με τον όρο **ασθένεια** όρισε την κόπωση κατά την ανάπαυση και θεωρείται ότι συνδέεται με τη **δράση του ανοσοποιητικού συστήματος**. 2) Με τον όρο **εξάντληση** όρισε την κόπωση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια η μετά από την άσκηση και φαίνεται να συνδέεται με τη **βλάβη του πυραμιδικού συστήματος**. 3) Ανέφερε τον όρο **επιδείνωση άλλων συμπτωμάτων** για να επισημάνει την επιδείνωση της κόπωσης από άλλους παράγοντες [42]. Ο Bakshi προσδιόρισε την **γνωστική κόπωση** ως τη μειωμένη ικανότητα στη συγκέντρωση και ολοκλήρωση της δραστηριότητας, τη μειωμένη οπτική και ακουστική μνήμη και τη μειωμένη ικανότητα επίλυσης προβλημάτων [18]. Σημειωτέον, ότι οι όροι **νοητική** και **γνωστική** ταυτίζονται σήμερα και αναφέρονται και οι δύο στη νοητική κόπωση [29]. Ο Tops πρότεινε να θεωρηθεί η κόπωση ως η ανισορροπία μεταξύ προσπάθειας και ανταμοιβής [44]. Σήμερα εκτός από την ομοφωνία για τον ορισμό, δεν υπάρχει σύγκλιση ως προς τη μέθοδο εκτίμησης του φαινομένου. Αυτό όμως είναι απαραίτητο για τη διευκόλυνση των μελλοντικών ερευνών. Το 1998 η MS Council for Clinical and Practical Guidelines πρότεινε ως καταλληλότερη κλίμακα την MFIS, διότι περιέχει τουλάχιστον τις δύο βασικές διαστάσεις [30], σωματική και νοητική. Οι ερευνητές όμως χρησιμοποιούν εκτός της MFIS και τις FSS, FIS, VAS ενώ άλλοι κατασκευάζουν νέες [34,36,38]. Επειδή καμία κλίμακα δεν καλύπτει όλο το φάσμα του φαινομένου, αυξάνεται ο αριθμός των ερευνητών που υιοθετούν την άποψη ότι στις έρευνες θα ήταν χρήσιμο να εκτιμάται η κόπωση με περισσότερο της μιας κλίμακας [45,46,47 48]. Παρά τις αντικειμενικές αδυναμίες που παρουσιάζουν τα εργαλεία μέτρησης, είναι πολύ σημαντικό να μετράμε την κόπωση για ερευνητικούς και κλινικούς σκοπούς. Οι λόγοι είναι οι εξής: 1) προσδιορίζεται η επίπτωση της κόπωσης στη λειτουργικότητα του ατόμου και στην ποιότητα της ζωής του 2) προσδιορίζονται οι παράγοντες που συμβάλλουν στην επιδείνωση της και 3) η αποτελεσματική παρέμβαση στους παράγοντες που την επηρεάζουν, αυξάνει τη λειτουργικότητα και περιορίζει το βαθμό αναπηρίας του ατόμου.

Εκτός από τις διαστάσεις της κόπωσης και πως αυτές περιγράφονται από τους ασθενείς, πολλοί ερευνητές προσπάθησαν και εξακολουθούν μέχρι σήμερα να αποκαλύψουν το μηχανισμό πρόκλησης του φαινομένου. Από τις πολυάριθμες μελέτες που διεξήχθησαν, έχουν ξεκαθαρίσει κάποια σημεία, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις για άλλα ενώ υπάρχει ασάφεια για κάποια άλλα. Η κόπωση στη Π.Σ είναι κεντρικό φαινόμενο και συνδέεται με αρκετούς παράγοντες και διακρίνεται σε πρωτογενή και δευτερογενή [30].

Η **πρωτογενής** θεωρείται ότι προκαλείται από παράγοντες που συνδέονται με τη πορεία και τους μηχανισμούς της νόσου, όπως η απομυελίνωση, η φλεγμονή, η καταστροφή του άξονα και ανοσολογικές αντιδράσεις [18,48]. Μπορεί να είναι συνέπεια των περιφερικών μηχανισμών σε μυϊκό επίπεδο.

Η **δευτερογενής** προκαλείται από παράγοντες που οδηγούν ή επιτείνουν την κόπωση, δηλαδή η κατάθλιψη, το άγχος, οι διαταραχές του ύπνου, η μειωμένη δραστηριότητα οι ψυχολογικές διαταραχές, τα φάρμακα, το εργασιακό περιβάλλον και οι ατμοσφαιρικοί παράγοντες όπως η θερμοκρασία και η υγρασία [18,48].

3.1 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΟΠΩΣΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, απομυελίνωση και καταστροφή του άξονα στο Κ.Ν.Σ. Ο ασθενής με Π.Σ, στην προσπάθεια του να εκτελέσει μια δραστηριότητα, θα πρέπει να επιστρατεύσει περισσότερες νευρικές ίνες ή εννευρωμένες περιοχές του εγκεφάλου σε σχέση με τους υγιείς. Αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει κόπωση. Αυτή η υπόθεση δεν επιβεβαιώθηκε διότι οι MRI μελέτες δεν συνέδεσαν τον αυξημένο αριθμό και όγκο των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας με αυξημένα επίπεδα κόπωσης στους ασθενείς [49,50]. Ο Bakshi το 1999, απέδωσε την αποτυχία της επιβεβαίωσης στην περιορισμένη δυνατότητα ανίχνευσης της παθολογικής διαδικασίας του εγκεφάλου με τις συμβατικές MRI [51]. Όμως ούτε και οι πιο προηγμένης τεχνολογίας MRI τεχνικές, όπως η φασματοσκοπία και η μεταφορά μαγνήτισης επιβεβαίωσαν με κατηγορηματικό τρόπο την ανωτέρω υπόθεση [52,53,54].

Η σχέση μεταξύ της έκτασης της βλάβης και της κόπωσης μπορεί να επηρεάζονται από τα συνοδά συμπτώματα της νόσου, όπως η κατάθλιψη και η κινητική αναπηρία. Ο Colombo et al, (2000) μελέτησε τα ευρήματα των MRI ασθενών με Π.Σ οι οποίοι δεν ήταν καταθλιπτικοί και δεν είχαν κινητική αναπηρία [55]. Σύμφωνα με τη μελέτη του, οι ασθενείς με κόπωση είχαν περισσότερες

αλλοιώσεις σε περιοχές του εγκεφάλου από τους ασθενείς χωρίς κόπωση. Οι αλλοιώσεις συνδέθηκαν σημαντικά με τη βαθμολογία της FSS. Η Maggie, (2005) στην έρευνα της με 134 ασθενείς με RRMS, βρήκε ότι η αύξηση της κόπωσης κατά τα πρώτα δύο χρόνια συνδέεται σημαντικά με την πρόοδο της εγκεφαλικής ατροφίας στα επόμενα έξι χρόνια [56]. Το συμπέρασμα ήταν ότι η κόπωση αποτελεί προγνωστικό δείκτη εγκεφαλικής ατροφίας. Ο Codellal, (2002) με τη μεταφορά μαγνήτισης επιβεβαίωσε τη συσχέτιση καταστροφής της λευκής και φαιάς ουσίας με την κόπωση [57]. Σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της βαθμολογίας της MFIS και της ατροφίας του θαλάμου και του βρεγματικού λοβού [54]. Η πλέον πρόσφατη άποψη είναι ότι η ατροφία του βρεγματικού λοβού μπορεί να αποτελεί το υπόστρωμα για την πολυπαραγοντική εκδήλωση της κόπωσης, διότι εμφανίζει την ισχυρότερη σχέση με την κόπωση [54].

Η κόπωση μπορεί να προκληθεί και από τις λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της Leocani (2001), οι ασθενείς με κόπωση παρουσίασαν αυξημένη φλοιώδη ενεργοποίηση και μειωμένη φλοιώδη αναστολή σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς κόπωση και τους υγιείς. Αυτό το σχήμα ενεργοποίηση/αναστολή συνδέεται μέτρια με την κόπωση, όπως αυτή καταγράφεται με τις κλίμακες κόπωσης. Φαίνεται πως υπάρχει κάποια σχέση της κόπωσης με τη δυσλειτουργία της οργάνωσης της κινητικής λειτουργίας στο φλοιό, αλλά είναι ασαφές αν αυτή η δυσλειτουργία είναι η αιτία της κόπωσης [58]. Ο Rocca (2002), εξέτασε την εγκεφαλική δραστηριότητα 30 ασθενών με PPMS και 15 υγιών χρησιμοποιώντας functional MRI [59]. Οι ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς είχαν αυξημένη φλοιώδη ενεργοποίηση των μη κινητικών περιοχών τόσο των ομόπλευρων όσο και αντίπλευρων. Από τον έλεγχο των MRI scans, προέκυψε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις αλλαγές της εγκεφαλικής δραστηριότητας και της βλάβης. Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η φλοιώδης λειτουργική αναδιοργάνωση μπορεί να αποτελεί προσαρμοστικό (αντισταθμιστικό) μηχανισμό. Έτσι, προκειμένου ο ασθενής να διατηρήσει τη λειτουργική δυνατότητα των καταστρεμμένων περιοχών του εγκεφάλου, επιστρατεύει και μη κινητικές περιοχές του εγκεφάλου. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και οι έρευνες των Reddy et al, [60] και Tartaglia et al, (2008) [61]. Στις ανωτέρω μελέτες δεν προέκυψε συσχέτιση με την κόπωση όπως αυτή γίνεται αντιληπτή από τους ασθενείς. Οι Filippi et al, (2002) από τα ευρήματα της μελέτης τους με τις functional MRI, πρότεινε ότι η κόπωση πιθανόν να συνδέεται με τη διαταραχή της φλοιώδους – υποφλοιώδους αλληλοεπίδρασης, που

είναι υπεύθυνη για το σχεδιασμό και την εκτέλεση των κινητικών προτύπων [62]. Από τις μελέτες με MRI χρησιμοποιώντας T1 ακολουθία των Niepel et al (2006), υποστηρίχτηκε ότι η συμμετοχή της φαιάς ουσίας, ιδιαίτερα του θαλάμου, εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της κόπωσης [63]. Με τα ανωτέρω ευρήματα συμφωνούν και οι μελέτες των [59,62,64] που διαπίστωσαν μείωση της κόπωσης αλλά και των περιοχών του εγκεφάλου που επιστρατεύονται μετά από άσκηση. Με δεδομένο το ρόλο του οπισθίου βρεγματικού λοβού στον κινητικό σχεδιασμό και στην ενσωμάτωση πληροφοριών από διαφορετικές εστίες, τα ευρήματα των [54] δείχνουν την δυσλειτουργία των ανώτερων κέντρων απαρτίωσης κινητικού ελέγχου να ευθύνονται για την κόπωση, παρά η σωματική αναπηρία και το κινητικό έλλειμμα.

Η νοητική κόπωση μπορεί να εξηγηθεί από την αυξημένη δραστηριότητα των περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με την προσοχή, συγκέντρωση, έλικα προσαγωγίου στους ασθενείς που παραπονιούνται για κόπωση [62]. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω ευρήματα είναι τα αποτελέσματα της έρευνας των Morris et al (2002), οι οποίοι μελέτησαν τη βάδιση ασθενών με Π.Σ το πρωί και το απόγευμα [65]. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη βάδιση, τα επίπεδα της κόπωσης όμως ήταν αυξημένα το απόγευμα. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οι μηχανισμοί ρύθμισης των κινητικών προτύπων είναι διαφορετικοί από αυτούς που είναι υπεύθυνοι για την υποκειμενική κόπωση. Μια δεύτερη εξήγηση είναι, ότι η υποκειμενική κόπωση που παρατηρείται στη Π.Σ μπορεί να οφείλεται στη αυξημένη δραστηριότητα του εγκεφάλου που απαιτείται για να εκτελέσει μια συγκεκριμένη σωματική ή νοητική δραστηριότητα [66].

Η μειωμένη ενέργεια μεταβολισμού στις περιοχές του φλοιού θεωρείται δεδομένη ως πιθανός παθογενετικός παράγοντας της κόπωσης. Οι Roelcke et al (1997), μελέτησε το μεταβολισμό της γλυκόζης και βρήκε σημαντικά μειωμένο το μεταβολισμό της γλυκόζης στον μετωπιαίο φλοιό, στη λευκή ουσία και στα βασικά γάγγλια, σε ασθενείς που παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα κόπωσης, ανεξάρτητα από το βαθμό της αναπηρίας και της κατάθλιψης τους [67]. Οι Codella et al (2002), επιβεβαίωσε τα συμπεράσματα των Roelcke et al, και απέρριψε την υπόθεση ότι μπορεί να ευθύνεται η παθολογία της φαιάς ουσίας [68].

3.1.1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι ασθενείς με ΠΣ παραπονιούνται για αυξημένη κόπωση κατά τη διάρκεια της υποτροπής [69] ενώ η κόπωση αναφέρεται και ως παρενέργεια των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων όπως η ιντερεφερόνη-α και -β [49,70]. Κατά τη διάρκεια της ώσης, ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα αυξάνοντας τα επίπεδα στις προφλεγμονώδεις κυττοκίνες, όπως ο παράγων νέκρωσης του όγκου (TNF-α) και οι ιντερλευκίνες 1 και 6 (IL-1 και IL-6) [71]. Οι κυττοκίνες αυτές ενοχοποιούνται για τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στη Π.Σ και μπορούν να αξιολογηθούν με τη χρήση των τεχνικών MRI. Οι Mainero et al (1999), μελέτησαν τις MRI 11 ασθενών με RRMS και δεν συσχέτισαν την κόπωση με τη δράση των ανωτέρω κυττοκινών στο ΚΝΣ [49]. Οι ερευνητές όμως, δεν απέκλεισαν την πιθανή δράση των κυττοκινών στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Σε ασθενείς με κόπωση άλλων παθήσεων όπως HIV, Ερυθριματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα, βρέθηκαν επίσης αντίστοιχα αυξημένα επίπεδα κυττοκινών. Φαίνεται, ότι ο ανοσολογικός παράγοντας ευθύνεται γενικά για την παθογένεια της κόπωσης και όχι ειδικά για την Π.Σ [48].

3.1.2 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Κάποιοι περιφερικοί μηχανισμοί μπορεί να είναι μερικώς υπεύθυνοι για την πρόκληση της μυϊκής κόπωσης. Οι ασθενείς με Π.Σ. είχαν μειωμένη ισομετρική και ισοτονική δύναμη σχετικά με τους υγιείς, η αποκατάσταση της, όμως μετά από άσκηση δεν διέφερε και στις δύο ομάδες [72]. Η αποκατάσταση δεν συνδέθηκε με την υποκειμενική κόπωση που μετρήθηκε με τις κλίμακες FSS και FDS [72,73]. Σε ερεθισμό του περονιαίου νεύρου, η ανασύνθεση της φωσφοκρεατίνης καθυστερεί, με πιθανή αιτία τη κακή φυσική κατάσταση. Κατά τη διάρκεια των εκούσιων ασκήσεων, οι μεταβολικές αλλαγές δεν συνδέονται με την ανάπτυξη της μυϊκής κόπωσης [74]. Οι περιφερικές αλλαγές στη μυϊκή λειτουργία, ίσως να απορρέουν από την αχρηστία και την κακή φυσική κατάσταση και η μυϊκή κόπωση να προκαλείται από περιορισμένη κεντρική ενεργοποίηση παρά από περιφερικούς μηχανισμούς. Η μυϊκή κόπωση και το σύμπτωμα της κόπωσης είναι διαφορετικές διαστάσεις.

3.2 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΚΟΠΩΣΗ

3.2.1 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Η κατάθλιψη είναι η πιο συχνή ψυχιατρική διαταραχή των ασθενών με Π.Σ. και εκτιμάται ότι εκδηλώνεται στο 27-54% των ασθενών [47,75]. Οι υπηρεσίες υγείας του Καναδά (2003), κατέγραψαν υπερδιπλάσιο ρυθμό ετήσιας επικράτησης της μείζονος κατάθλιψης, σε σχέση με άλλους ασθενείς με χρόνιες παθήσεις, με ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά στις ηλικίες των 18-45 ετών [75,76]. Τα υψηλά αυτά ποσοστά ίσως να ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονιών. Η μείζων κατάθλιψη σχετίζεται με τον αυτοκτονικό ιδεατισμό, σε ποσοστό περίπου 25%, εκ των οποίων το 1/3 των ασθενών που αυτοκτόνησαν, δεν είχε λάβει ψυχολογική υποστήριξη ενώ τα 2/3 χωρίς αντικαταθλιπτική αγωγή όπως υποστήριξε ο Feistein στην έρευνα του το 2002 [77]. Στη Δανία, η εταιρεία της Π.Σ, εξέτασε τα ποσοστά αυτοκτονιών μεταξύ 1953-1985 και βρήκε ότι ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος για τους νεαρούς άνδρες. Ο Feistein το 2002, εξέτασε τις μεταβλητές που προβλέπουν την πρόθεση για αυτοκτονία και διαπίστωσε ότι οι τρεις κυριότεροι παράγοντες ήταν: 1) να ζει μόνος, 2) η μείζων κατάθλιψη και 3) τα προβλήματα με το αλκοόλ [77].

Ψυχολογικές μεταβολές και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μπορεί να ευθύνονται για τη συχνότητα της κατάθλιψης, όμως η ακριβής φύση αυτής της σχέσης είναι πολύπλοκη. Αρχικά μπορεί να εκδηλωθεί ως αντίδραση στη διάγνωση και στην αβεβαιότητα της πρόγνωσης της νόσου καθώς και στη βίαιη αλλαγή της καθημερινότητας του ασθενή. Το ανεπαρκές, η το περιορισμένο κοινωνικό υποστηρικτικό δίκτυο και η εφαρμογή ακατάλληλων μεθόδων συμβάλλουν στην αύξηση και διαίωνιση της αντίδρασης. Αν ο ασθενής δεν διαθέτει τις απαραίτητες ψυχολογικές εφεδρείες (αποθέματα), τότε η κατάθλιψη εγκαθίσταται και εξελίσσεται [75]. Οι τέσσερις ανεξάρτητοι παράγοντες της κατάθλιψης που προσδιορίστηκαν είναι η συναισθηματική αντιμετώπιση, η αβεβαιότητα, η απώλεια της ελπίδας και η σωματική αναπηρία, οι οποίοι δικαιολογούν το 40% της κατάθλιψης [78].

Καθώς η φλεγμονώδης πορεία της νόσου εξελίσσεται, αυτή μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη ή στην επιδείνωση της κατάθλιψης. Η απελευθέρωση των προ φλεγμονωδών κυττοκινών, όπως η ιντερφερόνη γ , TNF- α και η ιντερλευκίνη-6 μπορούν να ενισχύσουν την τάση για κατάθλιψη που εκδηλώνεται με ανορεξία, διαταραχές ύπνου, απώλεια κιλών και κόπωση κατά την ανάπαυση. Βιολογικοί και ψυχολογικοί παράγοντες μπορεί να αλληλεπιδρούν και να επιδεινώνουν τα

συμπτώματα της κατάθλιψης, πχ το στρες οδηγεί σε ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-φλοιός επινεφριδίων και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οποίο στη συνέχεια και κάτω από ειδικές συνθήκες, διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα προκειμένου να απελευθερώσει τις προφλεγμονώδεις κυττοκίνες [79,80].

Δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο εξαιτίας της νευροεκφύλισης μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της κατάθλιψης. Το ερώτημα αν η κατάθλιψη συνδέεται η όχι με βλάβες σε συγκεκριμένες περιοχές του Κ.Ν.Σ, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η απάντηση του θα βοηθήσει στην κατανόηση της πολύπλοκης σχέσης των βιολογικών και ψυχολογικών παραγόντων που ευθύνονται για τη γένεση της. Οι Rabins et al (1986), παρατήρησε ότι οι ασθενείς με Π.Σ έχουν μεγαλύτερη κατάθλιψη όταν η βλάβη εντοπίζεται στον εγκέφαλο σε σχέση με αυτούς που η βλάβη εντοπίζεται στο Νωτιαίο μυελό (NM) και η σοβαρότητά της είναι ανάλογη της έκτασης της βλάβης [81]. Οι Zorzon et al (2001), που μελέτησαν τις MRI 95 ασθενών με μείζονα κατάθλιψη, χρησιμοποίησαν την Hamilton Depression and Anxiety Rating Scale για την εκτίμηση της κατάθλιψης. Συνέκριναν τον όγκο και την έκταση της βλάβης στον εγκέφαλο των καταθλιπτικών και μη ασθενών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η σχέση της μείζονος κατάθλιψης με την έκταση της βλάβης και της ατροφίας στη ΔΕ κροταφική περιοχή ήταν μικρή. Η σοβαρότητα της κατάθλιψης ήταν σημαντικά συνδεδεμένη με το συνολικό όγκο της βλάβης στο κροταφικό λοβό του (ΔΕ) ημισφαιρίου. Τα ανωτέρω ευρήματα οδήγησαν τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι η οργανική εγκεφαλική βλάβη μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη της κατάθλιψης [82,83]. Οι Feinstein et al (2004), χρησιμοποίησαν MRI για να συγκρίνουν 21 ασθενείς Π.Σ με μείζονα κατάθλιψη και 19 χωρίς κατάθλιψη. Το σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς είχαν πολλές βλάβες στο AP κάτω έσω μεσαίο μετωπιαίο φλοιό και μεγαλύτερη ατροφία στην AP πρόσθια κροταφική περιοχή [84]. Αυτές οι δύο περιοχές του εγκεφάλου δικαιολογούν το 42% της κατάθλιψης.

Συμπερασματικά, φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ κατάθλιψης και νευροπαθολογίας στις AP πρόσθιες κροταφικές/βρεγματικές περιοχές [80]. Αναγκαίες είναι οι περαιτέρω έρευνες στο πεδίο αυτό. Ο συνδυασμός βιολογικών και ψυχολογικών θεωριών είναι μάλλον ο ενδεδειγμένος τρόπος για την αιτιολόγηση της [78].

3.2.2 ΑΓΧΟΣ

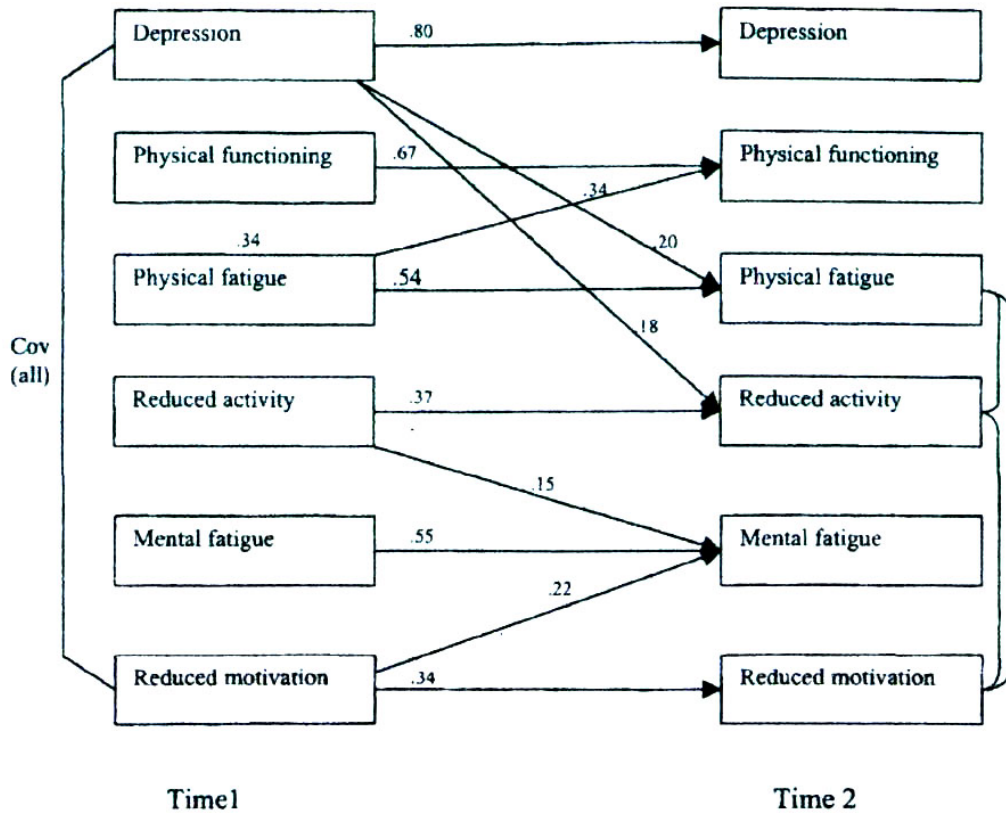
Ο ασθενής με Π.Σ εκτός από την κατάθλιψη εκδηλώνει και άλλες συναισθηματικές διαταραχές. Το άγχος και οι διαταραχές διάθεσης είναι συμπτώματα που συχνά συνοδεύουν την κατάθλιψη του. Οι ερευνητές όμως ασχολούνται ελάχιστα με τις παραπάνω διαταραχές, όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία [47]. Έτσι, μόνο το 1/3 περίπου των ερευνών συμπεριλαμβάνουν εκτός της κατάθλιψης και την εκτίμηση του άγχους [80]. Οι Smith και Young (2000), μέτρησαν την κατάθλιψη και το άγχος σε 88 ασθενείς με τις κλίμακες BDI και HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) και διαπιστώθηκε το 34% των ασθενών με άγχος, εκ των οποίων οι 22 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία [85]. Σε άλλη μελέτη του Zorzon [82] αναφέρθηκε ως μέση βαθμολογία άγχους της κλίμακας HADS το 18 (cut-off τιμή είναι το 10). Οι Janssens et al (2003), κατέγραψαν υψηλά ποσοστά άγχους 34% και 40% σε νέους ασθενείς και στους συντρόφους τους [86]. Οι Skerrett και Moss-Morris (2006), υπογράμμισαν την αναγκαιότητα να διερευνηθεί περισσότερο ο ρόλος του στη συμβολή της κόπωσης. Επομένως, όπως φαίνεται, η Π.Σ είναι νόσος που προκαλεί άγχος, επομένως επιβάλλεται να εκτιμώνται τα επίπεδα άγχους των ασθενών [26].

3.2.3 ΣΥΝΔΕΣΗ ΚΟΠΩΣΗΣ ΜΕ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΑΓΧΟΣ

Μια από τις πιο ενδιαφέρουσες ερευνητικές πτυχές, είναι η μελέτη της σχέσης κατάθλιψης – κόπωσης στη Π.Σ. Η κόπωση είναι συχνό σύμπτωμα της νόσου αλλά και της κατάθλιψης και ίσως εν μέρει να δικαιολογεί τη συχνότητα της κατάθλιψης στη Π.Σ συγκριτικά με τις άλλες χρόνιες παθήσεις. Η σχέση αυτή παραμένει ασαφής.

Ενώ οι αρχικές μελέτες δεν έδειξαν στενή σχέση μεταξύ κόπωσης και κατάθλιψης [25,33,87], οι πρόσφατες έρευνες συνδέουν τα δύο συμπτώματα. Μία από τις πρώτες, που ανέφεραν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ τους, ήταν όταν ξεκίνησαν να συνδέουν την κόπωση με ψυχολογικούς παράγοντες, όπως οι Schwartz et al, το 1996 [88]. Η σχέση σοβαρότητας της κόπωσης και κατάθλιψης ήταν χαμηλή, μόλις 0.17. Ισχυρότερη σχέση ανέφεραν οι Ford et al, (1998), οι οποίοι εξέτασαν σε 78 ασθενείς την κόπωση και την κατάθλιψη και είναι οι πρώτοι που βρήκαν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ κόπωσης και επιπέδου διάθεσης [89]. Το αξιοσημείωτο της έρευνας ήταν η αναφορά τους στον πολυδιάστατο χαρακτήρα της κόπωσης (σωματική, νοητική, ολική) και στις αντίστοιχες επιμέρους βαθμολογίες. Η κατάθλιψη ήταν στενά συνδεδεμένη με τη νοητική διάσταση της κόπωσης ($r=0.54$, $p<0.0001$) από ότι η σωματική ($r=0.32$, $p<0.01$). Οι επόμενες έρευνες [45,90]

επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα των Ford et al, και υπογράμμισαν αφενός την πολυπλοκότητα της σχέσης και αφετέρου έδωσαν μεγαλύτερη έμφαση στην πολυδιάστατη φύση της κόπωσης. Επισημάναν τη μέτρια επίδραση άλλων παραμέτρων όπως η έλλειψη υποστήριξης κοινωνικού δικτύου και οι ψυχαγωγικές δραστηριότητες. Στην έρευνα του Schreurs το 2002, για πρώτη φορά η κόπωση καταγράφεται ως δυναμικό φαινόμενο και οι σχέσεις της με τη σωματική και ψυχική υγεία εμφανίζουν διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του έτους [45]. Η σωματική της διάσταση συνδέεται κυρίως με τη σωματική αναπηρία και η νοητική διάσταση με την κατάθλιψη όταν μετριούνται ταυτόχρονα. Ένα χρόνο μετά, η σωματική κόπωση προηγείται της σωματικής αναπηρίας, αλλά η σωματική αναπηρία δεν φαίνεται να προηγείται της κόπωσης. Η κατάθλιψη φαίνεται να προηγείται της σωματικής κόπωσης και των μειωμένων δραστηριοτήτων, αλλά ένα χρόνο μετά η κατάθλιψη δεν συνδεόταν με την κόπωση, όπως δείχνει η εικόνα 1. Οι ασθενείς στην έρευνα, φαίνεται ότι έδωσαν μεγαλύτερη σημασία στο σύμπτωμα της κόπωσης με αποτέλεσμα να βιώνουν περισσότερα συμπτώματα, να αναπτύσσουν μοιρολατρικές απόψεις και να οδηγούνται σε μεγαλύτερο περιορισμό των δραστηριοτήτων τους. Η σπουδαιότητα των αποτελεσμάτων της έρευνας έγκειται στις επαναληπτικές μετρήσεις που ανέτρεψαν την αντίληψη των προηγούμενων συγχρονικών μελετών, σύμφωνα με τις οποίες δεν είχε διαπιστωθεί σχέση κατάθλιψης και κόπωσης. Στην ανωτέρω μελέτη οι σχέσεις σωματικής και νοητικής κόπωσης με την κατάθλιψη αλλάζουν στη διάρκεια του χρόνου, πχ η νοητική κόπωση και η μειωμένη κινητοποίηση στην αρχική μέτρηση συνδεόταν με την κατάθλιψη, αλλά όχι μακροπρόθεσμα. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η νοητική κόπωση και η μειωμένη κινητοποίηση συνοδεύουν την κατάθλιψη παρά προηγούνται η έπονται αυτής. Η αδυναμία της έρευνας είναι ότι μετρά τη σχέση ανά ένα έτος, ενώ θα πρέπει οι μετρήσεις να γίνονται συντομότερα. Οι Penner et al (2007), επιβεβαιώνουν τους Ford και Schreurs οι οποίοι συνέδεσαν την κατάθλιψη με τη νοητική διάσταση της κόπωσης, αλλά είναι οι πρώτοι που συνδέουν την κατάθλιψη και με τις δύο διαστάσεις της κόπωσης (σωματική, νοητική). Είναι επίσης οι πρώτοι που αναφέρουν ότι η σχέση κόπωσης- κατάθλιψης εξαρτάται από την κλίμακα μέτρησης της κόπωσης που θα επιλεγεί [91].



Time 2: ένα ημερολογιακό έτος μετά το Time 1.

Εικόνα 1. Μοντέλο τελικής οδού της κόπωσης, της κατάθλιψης και της σωματικής αναπηρίας (από Schreurs et al 2002)

Η σχέση μεταξύ κατάθλιψης, άγχους και κόπωσης μπορεί να προκύπτει από τους ίδιους βαθύτερους μηχανισμούς, όπως η διάσπαση των ντοπαμινεργικών, ισταμινεργικών και σεροτονινεργικών οδών και η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-φλοιού επινεφριδίων (HPA). Τα επίπεδα της σεροτονίνης επηρεάζονται από τον άξονα HPA με αποτέλεσμα την εκδήλωση άγχους και κόπωσης. Οι προ φλεγμονώδεις κυττοκίνες που παράγονται ως αντίδραση στη μόλυνση προκαλούν την ανάπτυξη κοινών συμπτωμάτων της καταβολής, όπως ανορεξία, υπνηλία, παραίτηση από τις συνήθειες κοινωνικές δραστηριότητες και κόπωση. Αυτό το σύνδρομο ορίζεται ως συμπεριφορά ασθένειας (sickness behavior) και θεωρείται σύστημα ενεργοποίησης που αξιολογεί τις προτεραιότητες του οργανισμού να διευκολύνει την ανάκαμψη από τη μόλυνση [47].

3.3 ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η διαταραχή της νοητικής λειτουργικότητας των ασθενών με Π.Σ ανέρχεται σε ποσοστό 40% [80]. Ο Rao (1995), ανέφερε ότι τα γνωστικά ελλείμματα είναι στενά συνδεδεμένα με την έκταση και τον εντοπισμό της βλάβης στα εγκεφαλικά ημισφαίρια [92,93]. Οι DeLuca [94] και Demaree [95], συνέδεσαν την μείζονα κατάθλιψη με την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και τις μνημονικές λειτουργίες ιδιαίτερα στην εργασιακή μνήμη. Ο Arnett συνέδεσε τα γνωστικά ελλείμματα με τη διάθεση και τη χαμηλή αυτοεκτίμηση αλλά λιγότερο με τα συμπτώματα της κατάθλιψης από το φυτικό νευρικό σύστημα [96]. Είναι άγνωστο αν οι ανωτέρω βλάβες είναι αναστρέψιμες ή όχι με τη θεραπεία της κατάθλιψης. Οι Sierman et al (2008), διερεύνησαν ταυτόχρονα τον ρόλο της αναπηρίας και της κατάθλιψης με τις γνωστικές λειτουργίες και διαπίστωσαν ότι η κατάθλιψη ήταν συνδεδεμένη με την προφορική μνήμη και την ευχέρεια του προφορικού λόγου αλλά όχι με την οπτικοχωραταξική αντίληψη, τη συγκέντρωση και την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, σε αντίθεση με τα ευρήματα των Demaree και DeLuca [97]. Το εντυπωσιακό εύρημα του Sierman ήταν η θετική συσχέτιση κατάθλιψης και γνωστικών λειτουργιών με το βαθμό αναπηρίας. Η πιθανή εξήγηση κατά τον ερευνητή ήταν ότι τα γνωστικά ελλείμματα των ασθενών με μεγάλο βαθμό αναπηρίας δεν οφείλονται στην κατάθλιψη, αλλά ενδεχομένως να μεσολαβεί η κόπωση.

3.4 ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ

Οι ασθενείς με Π.Σ αναφέρουν συχνά προβλήματα γνωστικής δυσλειτουργίας και σε ποσοστό 45-65% εμφανίζουν γνωστικά ελλείμματα. Σχεδόν όλες οι γνωστικές λειτουργίες μπορεί να διαταραχθούν αλλά συχνότερα είναι τα ελλείμματα της ταχύτητας αντίληψης, γνωστικής πλαστικότητας, συγκέντρωσης και μνημονικής ανάκλησης [98,99,100]. Υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις σχετικά με την επίπτωση της κόπωσης στις γνωστικές λειτουργίες, που να βασίζονται σε νευροψυχολογικές εκτιμήσεις. Αρκετές μελέτες δεν συσχέτισαν την υποκειμενική κόπωση με την γνωστική λειτουργία [88,101]. Τα αποτελέσματα τους μπορεί να υπόκεινται σε μεθοδολογικές ελλείψεις, είτε διότι χρησιμοποίησαν κλίμακες μέτρησης της κόπωσης που δεν περιλαμβάνουν την νοητική της διάσταση, είτε οι δοκιμασίες για τον έλεγχο της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών να μην ήταν οι κατάλληλες. Προκειμένου, να ξεπεραστούν οι μεθοδολογικές αδυναμίες των υποκειμενικών μετρήσεων,

αναπτύχθηκαν αρκετές τεχνικές που μετρούν αντικειμενικά τη νοητική κόπωση [47]. Η νοητική κόπωση, εκτός από τον ορισμό της το 2003 από τον Bakshi [18], μπορεί να θεωρηθεί ως «η μειωμένη λειτουργία κατά τη διάρκεια οξείας αλλά επίπονης νοητικής προσπάθειας καθώς επίσης και μετά από παρατεταμένη περίοδο εργασίας [47]. Καμία μελέτη δεν έδειξε ότι η επιδείνωση της γνωστικής λειτουργικότητας συσχετίζεται με τη νοητική κόπωση. Στις περισσότερες έρευνες η παρατεταμένη προσπάθεια προκαλούσε αύξηση της υποκειμενικής κόπωσης, αλλά αυτή η αύξηση δεν συνδεόταν με ελάττωση της γνωστικής λειτουργίας [47].

3.5 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ

Οι ασθενείς με Π.Σ παραπονιούνται συχνά για διαταραχές του ύπνου τους, με την ποιότητα τους να είναι δύο φορές χαμηλότερη [48] και η συχνότητα τους τρεις φορές υψηλότερη [47] από τους υγιείς και συνυπάρχουν με την κόπωση και την κατάθλιψη [102]. Περισσότεροι από το 50% εστιάζουν τα προβλήματα του ύπνου στον πόνο, στους μυϊκούς σπασμούς, στην φαρμακευτική αγωγή, στις διαταραχές της κύστης, στο άγχος, και σε εξωγενείς παράγοντες [102]. Οι Attarian et al (2004), μελέτησαν τη διαταραχή του ύπνου σε 15 ασθενείς με κόπωση, 15 χωρίς κόπωση και 15 υγιείς με actigraphs και sleep logs [103]. Οι 10 από τους ασθενείς με κόπωση είχαν διαταραγμένο πρότυπο ύπνου σε σύγκριση με τους υγιείς και μόνο δύο από τους ασθενείς χωρίς κόπωση. Οι Stanton et al (2006), διαπίστωσαν μέτρια σχέση μεταξύ σοβαρότητας της κόπωσης και μέτριας αϋπνίας [102], οι οποίοι διαχωρίζουν το αίσθημα της κόπωσης από την ολόημερη υπνηλία. Σύμφωνα με τους Strober και Arnett [22], είναι πιθανόν οι διαταραχές του ύπνου να μεσολαβούν στη σχέση κόπωσης– κατάθλιψης. Οι ίδιοι ερευνητές βρήκαν ότι οι διαταραχές του ύπνου, η κατάθλιψη και η σοβαρότητα της νόσου δικαιολογούν το 43% του συνόλου της κόπωσης, με τις διαταραχές ύπνου να κατέχουν το μεγαλύτερο ποσοστό.

3.6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ

Η φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα η χρήση της ιντερφερόνης-β, θεωρήθηκε ότι προκαλεί κόπωση στους ασθενείς με Π.Σ [104,105]. Σήμερα, υπάρχουν συγκεχυμένες απόψεις σχετικά με την επίπτωση της ιντερφερόνης στην κατάθλιψη. Θεωρείται ότι μπορεί να πυροδοτήσει την κατάθλιψη σε ασθενείς με ευφορία, να αυξήσει τον κίνδυνο σε ασθενείς με προδιάθεση και να επιδεινώσει την προϋπάρχουσα [106] και έμμεσα προκαλεί κόπωση. Οι έρευνες που συνέκριναν την ιντερφερόνη με το GA και

την επίπτωση τους στην κόπωση, έδειξαν ότι η χορήγηση του GA μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της σωματικής και νοητικής της διάστασης [107,108]. Στην έρευνα των Metz et al (2004), οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το GA η μείωση της κόπωσης ήταν διπλάσια των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η ιντερφερόνη [107] και στην έρευνα των Ziemssen et al (2008), χορηγήθηκε μόνο το GA, και ένα χρόνο μετά, η κόπωση μειώθηκε σημαντικά καθώς και ο χρόνος που απουσίαζαν από την εργασία τους [108]. Οι δύο έρευνες χρησιμοποίησαν τις ίδιες κλίμακες μέτρησης κόπωσης. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα συμπτώματα της κατάθλιψης και της κόπωσης πρέπει να ερευνώνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της διάγνωσης και της πορείας της νόσου, να θεωρούνται αναπόσπαστο κομμάτι της και να λαμβάνουν υπόψη την επίπτωση της φαρμακευτικής αγωγής με ανοσοτροποποιητικά στα δύο αυτά συμπτώματα [75].

3.7 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η επίδραση της ζέστης είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της κόπωσης των ασθενών με Π.Σ [28,29, 91,109]. Αναφέρεται σε πλήθος ερευνών, ως τον παράγοντα που επιδεινώνει την κόπωση αλλά ελάχιστα έχει ερευνηθεί. Το 58-93% των ασθενών αναφέρει ότι επηρεάζεται από την ατμοσφαιρική θερμοκρασία [28,29,110] αλλά μόνο μία πρόσφατη έρευνα των Bol et al (2012), ασχολήθηκε με τη συγκεκριμένη παράμετρο [111]. Πρόκειται για συγχρονική μελέτη η οποία δεν συνέδεσε την ατμοσφαιρική θερμοκρασία με τα επίπεδα της κόπωσης (σωματικής/νοητικής) και της κατάθλιψης αλλά διεξήχθη στην Ολλανδία, χώρα με χαμηλές ατμοσφαιρικές θερμοκρασίες.

3.8 ΚΛΙΜΑΚΑ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ (EDSS)

Η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνών που εξέτασε τη σχέση μεταξύ κόπωσης και βαθμού αναπηρίας με την κλίμακα EDSS κατέληξαν ότι η αναπηρία δεν είναι ένας από τους παράγοντες που συμβάλλει στην κόπωση. Είναι όμως καθοριστικός παράγοντας για την κοινωνική ένταξη και την προσαρμογή του ασθενή [26,35,87,89,90,112]. Οι Merkelbach et al (2002), αφού επιβεβαίωσαν τα ανωτέρω, υποστήριξαν την επίπτωση της αναπηρίας στην ποιότητα της ζωής διότι διαπίστωσαν σημαντική σχέση μεταξύ EDSS και σωματικής διάστασης του SF-36v2 αλλά όχι της ψυχικής [112]. Υπάρχουν όμως κάποιες μελέτες που αναφέρουν την αναπηρία ως την κύρια αιτία για τις διαφορές που προέκυψαν μεταξύ των επιπέδων της κόπωσης και

των διαφορετικών τύπων της νόσου [45,109]. Στην έρευνα του Johansson, (2008) αναφέρεται σημαντική σχέση μεταξύ κόπωσης και μέτριας αναπηρίας αλλά όχι μεταξύ ήπιας και σοβαρής αναπηρίας [113].

3.9 ΚΟΠΩΣΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΙΑΚΟ ΚΑΘΕΣΤΩΣ

Το ποσοστό των ασθενών με Π.Σ που δεν εργάζεται είναι εξαιρετικά υψηλό και μπορεί να φθάσει έως και 80%. Η απρόβλεπτη φύση της νόσου, η εξέλιξη, οι υποτροπές, η σοβαρότητα της νόσου, τα ελλείμματα και η αναπηρία αποτρέπουν τους ασθενείς να διατηρούν εργασία με καθεστώς πλήρους απασχόλησης. Οι περισσότεροι επιλέγουν να μην εργάζονται, κάποιοι προτιμούν την εργασία μερικής απασχόλησης. Αρκετές μελέτες εξέτασαν τους παράγοντες που συνδέονται με τις αλλαγές στο εργασιακό καθεστώς. Η εργασιακή απασχόληση εξαρτάται από την ηλικία, τον βαθμό σωματικής αναπηρίας και το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο [114,115]. Οι παράγοντες που ευθύνονται λιγότερο είναι το φύλο, τα γνωστικά ελλείμματα και η διάρκεια της νόσου [114,115]. Η κατάθλιψη δεν ευθύνεται για την μη εργασία στους ασθενείς με Π.Σ [114]. Στην μελέτη των Smith και Arnett (2005), προέκυψαν κάποια ενδιαφέροντα στοιχεία [116] σύμφωνα με τα οποία, η κόπωση αποδείχθηκε ο σημαντικότερος παράγοντας για τις αλλαγές στο εργασιακό καθεστώς των ασθενών με Π.Σ. Οι ασθενείς με εργασία μερικής απασχόλησης, σε ποσοστό 90% δηλώνουν ως κυριότερο παράγοντα την κόπωση για τη μετατροπή της πλήρους απασχόλησης σε μερική ενώ μόνο το 33% των ασθενών αποδίδει στην κόπωση την αδυναμία για εργασία. Οι ασθενείς με εργασία μερικής απασχόλησης συνήθως διαθέτουν υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης, προσόντα και επαγγελματικό κύρος που τους επιτρέπει την προσαρμογή της θέσης και του ωραρίου. Οι δύο κατεξοχήν καθοριστικοί παράγοντες για τις αλλαγές στην εργασία είναι η σωματική αναπηρία και η κόπωση. Το πλέον ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς με πλήρη εργασία εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης, σε σχέση με αυτούς που δεν εργάζονται ή έχουν μερική απασχόληση. Η πιθανή εξήγηση είναι ότι αγχώνονται περισσότερο προκειμένου να ανταπεξέλθουν στα εργασιακά τους καθήκοντα. Τα υψηλά επίπεδα κόπωσης αυτών που δεν εργάζονται επιβεβαιώθηκαν και στην έρευνα του Johansson [113].

3.10 ΚΟΠΩΣΗ ΚΑΙ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Η σχέση της κόπωσης με μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια και ο τύπος της νόσου και το επίπεδο εκπαίδευσης ελάχιστα έχουν διερευνηθεί. Ο Lerdal (2003),

διαπίστωσε ότι η ηλικία συνδέεται θετικά με την κόπωση μόνο για τους ασθενείς με PPMS, ενώ το φύλο δεν συνδέεται. Όσον αφορά τη διάρκεια της νόσου, οι ασθενείς με διάρκεια μικρότερη των δέκα ετών, ανέφεραν μεγαλύτερα επίπεδα κόπωσης. Το εύρημα αυτό δικαιολογείται διότι η κόπωση σχετίζεται με τη συμπεριφορά και την προσαρμογή του ατόμου. Προϊόντος του χρόνου, ο ασθενής που βιώνει κόπωση, διαπιστώνει ότι μειώνονται οι λειτουργικές του δυνατότητες στα πλαίσια των καθημερινών του δραστηριοτήτων και αλλάζει πρότυπο συμπεριφοράς το οποίο συνίσταται σε λιγότερες προσδοκίες και πιο ρεαλιστικούς στόχους [117]. Στην έρευνα του Johansson (2008), το παραπάνω εύρημα δεν επιβεβαιώνεται, αντίθετα οι ασθενείς με διάρκεια νόσου μεγαλύτερη των δέκα ετών εμφανίζουν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα κόπωσης [113]. Για πρώτη φορά ερευνήθηκε η σχέση της κόπωσης με το επίπεδο εκπαίδευσης. Οι ασθενείς με RRMS και SPMS με υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα κόπωσης, αυτό όμως δεν ισχύει για τους ασθενείς με PPMS. Η πιθανή εξήγηση, είναι ότι οι ασθενείς με ανώτερη μόρφωση είναι πιο ευέλικτοι στην οργάνωση και στην προσαρμογή των νέων δεδομένων της ζωής τους, κατανοούν και υιοθετούν ευκολότερα τις οδηγίες των γιατρών και ανταποκρίνονται σε νέα πρότυπα συμπεριφοράς. Ειδικότερα οι ασθενείς με RRMS μπορούν να ωφεληθούν από ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, οι οποίες τροποποιούν το μοντέλο της συμπεριφοράς τους, με θετική επίπτωση στα επίπεδα της κόπωσης [117]. Ο Johansson (2008), διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με RRMS έχουν χαμηλότερα επίπεδα κόπωσης σε σύγκριση με τους SPMS και PPMS ασθενείς, επιβεβαιώνοντας προγενέστερες μελέτες [109, 113,117]. Στην ίδια έρευνα ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός της συγκατοίκησης με σύντροφο να αυξάνει την κόπωση σε σχέση με αυτούς που ζουν μόνοι τους. Αντίθετα η παρουσία παιδιών μειώνει τα επίπεδα κόπωσης [113].

3.11. ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Ως φυσική δραστηριότητα ορίζεται η σωματική δραστηριότητα που παράγεται από τη σύσπαση των σκελετικών μυών και αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση πάνω από τα επίπεδα ανάπαυσης. Περιλαμβάνει δραστηριότητες στο οικιακό, εργασιακό και κοινωνικό περιβάλλον, αθλητικές και ψυχαγωγικές δραστηριότητες [118].

Οι ασθενείς με ΠΣ είναι λιγότερο δραστηριοποιημένοι σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό [119,120]. Η έντονη προσπάθεια που απαιτείται, εξαιτίας της κινητικής τους αναπηρίας, δικαιολογεί την αποφυγή της φυσικής δραστηριότητας. Δεν τη

δικαιολογεί σε ασθενείς χωρίς κινητικά προβλήματα οι οποίοι περιορίζουν τις δραστηριότητες τους στο οικιακό, κοινωνικό, εργασιακό περιβάλλον και στον ελεύθερο χρόνο τους. Το αποτέλεσμα της είναι η εκδήλωση και επιδείνωση της κόπωσης. Πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να την εξηγήσουν και να τη συνδέσουν με την κόπωση. Οι μελέτες που εστίασαν στη μυϊκή δραστηριότητα, στην αεροβική ικανότητα, στις σπειρομετρικές παραμέτρους και την επίπτωση τους στην κόπωση δεν κατέληξαν σε θετικό αποτέλεσμα [48,65]. Πιο σαφή εικόνα δίνουν οι έρευνες που προσανατολίζονται στο ρόλο της προσωπικότητας των ασθενών που περιορίζουν τις δραστηριότητες τους. Στην έρευνα των Fragoso et al (2008), ο φόβος της επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης είναι μια από τις αιτίες της μειωμένης δραστηριότητας [121]. Ως άλλες αιτίες αναφέρονται η κόπωση κατά την ανάπαυση και ο μυϊκός κάματος, δύο τυπικές διαστάσεις της κόπωσης στη ΠΣ που οφείλονται σε κεντρικούς και περιφερικούς μηχανισμούς αντίστοιχα, ερμηνεύονται από τον ασθενή ως αίσθηση αυξημένης προσπάθειας για την εκτέλεση ακόμη και της ηπιότερης δραστηριότητας. Αυτή η αίσθηση αποτρέπει τον ασθενή από τις δραστηριότητες με αποτέλεσμα η φυσική κατάσταση να επιδεινώνεται, η κόπωση να αυξάνεται, ο ασθενής να περιορίζει ακόμη περισσότερο τις δραστηριότητες του και η κόπωση να αυξάνεται ακόμη περισσότερο [121]. Είναι η πρώτη φορά που αναφέρεται η ανάγκη κοινωνικής υποστήριξης προκειμένου να συμμετέχουν σε προγράμματα φυσικής δραστηριότητας οι ασθενείς. Ο Plow (2009), διερεύνησε τη συμπεριφορά των ασθενών ως προς τη φυσική δραστηριότητα τους και διαπίστωσε ότι οι παράγοντες που περιορίζουν τα επίπεδα της είναι: 1. Φυσικό περιβάλλον (οι υψηλές θερμοκρασίες αποτρέπουν τη φυσική δραστηριότητα ακόμη και σε συνθήκες κλιματισμού). 2. Κοινωνικό περιβάλλον (οικογένεια και φίλοι χρησιμοποιούνται συχνά ως δικαιολογία για την αποφυγή της) 3. Συμπτώματα (προεξάρχον σύμπτωμα είναι η κόπωση της οποίας το επίπεδο συνδέθηκε θετικά με τη βαθμολογία της MFIS, ενώ η κατάθλιψη δεν φάνηκε να έχει καθοριστικό ρόλο). Οι παράγοντες που ενθαρρύνουν τη Φ.Δ είναι η αυτό-εκτίμηση του ασθενή και η δυνατότητα της αυτο-ρύθμισης [122]. Η Stroud (2009), σε παρόμοια μελέτη κατέληξε, ότι οι περιοριστικοί παράγοντες είναι η κόπωση και η κινητική αναπηρία (κινητικό έλλειμμα, διαταραχή βάδισης και ισορροπίας) ενώ η παράμετρος που διευκολύνει είναι η αυτό-εκτίμηση του ασθενή [123]. Και οι δύο ερευνητές συμφώνησαν ότι τα οφέλη από τη φυσική δραστηριότητα είναι τα ακόλουθα:

1. Μειώνει την κόπωση
2. Βελτιώνει τη λειτουργικότητα
3. Ενθαρρύνει την κοινωνική δραστηριότητα
4. Ενισχύει τη ψυχολογική διάθεση
5. Αυξάνει την αυτό-εκτίμηση,

με την προϋπόθεση ότι έχει επιλεγεί το κατάλληλο μοντέλο φυσικής δραστηριότητας για τον ασθενή. Οι δύο μελέτες τονίζουν την αναγκαιότητα της εκπαίδευσης του ασθενή για τη συμμετοχή του σε προγράμματα φυσικής δραστηριότητας. Στο ίδιο πνεύμα είναι και η έρευνα της Kasser (2009), η οποία έδωσε τον κεντρικό ρόλο στην αυτό-εκτίμηση του ασθενή. Υποστήριξε ότι αν δεν πιστεύει στις δυνατότητες του, δεν έχει κίνητρο να δράσει και να κινητοποιηθεί [124]. Ενίσχυσε την άποψη της Stroud, ότι πρέπει να προηγείται εκπαίδευση των ασθενών για να συνειδητοποιήσουν τα οφέλη της Φ.Δ, ώστε να υιοθετήσουν υψηλά επίπεδα της στην καθημερινότητα τους. Ο Molt (2009), σε σχεδόν πλήρη συμφωνία με τον Plow (2009), υποστήριξε ότι η αναπηρία, η κόπωση, η κατάθλιψη, το άγχος, ο πόνος και η αυτό-εκτίμηση με την κοινωνική υποστήριξη είναι οι παράμετροι που καθορίζουν τα επίπεδα της Φ.Δ [118,122]. Ο Molt (2007) σε προηγούμενη μελέτη του για το ίδιο θέμα, ανέφερε την ηλικία, την μη εργασιακή απασχόληση και τους ασθενείς με PPMS, SPMS ως τους παράγοντες που συμβάλλουν στα χαμηλά επίπεδα Φ.Σ., ενώ οι ασθενείς με RRMS διατηρούν υψηλότερα επίπεδα [125].

Συμπερασματικά, η σχέση της Φ.Δ. με τα συμπτώματα και τις παραμέτρους της νόσου είναι αμφίδρομη. Τα υψηλά επίπεδα της έχουν θετική επίπτωση στην κόπωση, στη διάθεση, στην εργασία και στην κοινωνική ένταξη των ασθενών. Αντίθετα ο περιορισμός της, επηρεάζει αρνητικά τους ανωτέρω παράγοντες. Σημείο-κλειδί για το εύρος της Φ.Δ. είναι η προσωπικότητα του ασθενή με κεντρικούς άξονες την αυτό-εκτίμηση και την αυτό-ρύθμιση. Προτείνεται η ψυχολογική υποστήριξη του ασθενή για να βελτιώσει την αυτό-εκτίμηση του ώστε να αποκτήσει κίνητρα να συμμετέχει σε περισσότερες δραστηριότητες. Η εκπαίδευση του κρίνεται απαραίτητη για να μπορεί να τροποποιεί το είδος και το εύρος της Φ.Δ. και να ρυθμίζει τις συνθήκες εκτέλεσης τους ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες του (π.χ. η κηπουρική, το ψάρεμα, το κολύμπι είναι δραστηριότητες που μπορεί να τις εκτελέσει ο ασθενής και το καλοκαίρι αλλά νωρίς το πρωί και αργά το βράδυ για να αποφύγει την αρνητική επίδραση της υψηλής θερμοκρασίας).

3.12 ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ

Υπάρχουν ενδείξεις που θεμελιώνουν το ρόλο που διαδραματίζει η προσωπικότητα του ασθενή στον τρόπο που βιώνει και εκδηλώνει τη χρόνια νόσο. Η αρνητική επίδραση, η εξωστρέφεια, η ευσυνειδησία, η προσήνεια και η δεκτικότητα στην εμπειρία είναι τα σημαντικά πέντε (big five personality traits) χαρακτηριστικά της προσωπικότητας που έχουν μελετηθεί στην εμφάνιση της κόπωσης. Από τα ανωτέρω, η αρνητική επίδραση, η οποία αποκαλείται και νευρωτισμός η συναισθηματική αστάθεια, ορίζεται ως σταθερή μεταβολή χαρακτηριστικών προσωπικότητας όταν το άτομο βιώνει ψυχολογική δυσφορία (distress) μέσα από το χρόνο και τις καταστάσεις [126]. Τα άτομα με υψηλά επίπεδα νευρωτισμού είναι πιθανόν να ερμηνεύουν τα σωματικά συμπτώματα ως ασθένεια, σύμφωνα με τη θεωρία της αντίληψης του συμπτώματος [126]. Υπάρχουν εμπειρικές μαρτυρίες ότι τα αυξημένα επίπεδα νευρωτισμού σε υγιείς αλλά και κλινικούς πληθυσμούς είναι προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη και διατήρηση συμπτωμάτων κόπωσης [127]. Η σχέση νευρωτισμού και κόπωσης είναι εξαιρετικά σημαντική στους ασθενείς με Π.Σ [128,129]. Τεκμηριωμένη θεωρείται και η σχέση της με την υψηλή ευσυνειδησία και τη χαμηλή εξωστρέφεια [127,128], δεν είναι όμως τόσο ξεκάθαρη όσο η σχέση της με τον νευρωτισμό [127]. Τα αποτελέσματα των προαναφερομένων ερευνών υπόκεινται σε μεθοδολογικούς περιορισμούς εξαιτίας του σχεδιασμού της μελέτης τους με συγχρονικές μελέτες, της έλλειψης ομάδας ελέγχου και της επίδρασης άλλων συνοδών παραγόντων. Τα αποτελέσματα της έρευνας του Penner (2007), έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα του Merkelbach [128], σύμφωνα με τα οποία η κατάθλιψη συνδέεται με τα αυξημένα επίπεδα νευρωτισμού και μειωμένα επίπεδα εξωστρέφειας και όχι η κόπωση [91]. Η εξήγηση που έδωσε η ομάδα του Penner είναι ότι οι προηγούμενοι ερευνητές δεν έλαβαν υπόψη τους την επίδραση της κατάθλιψης. Η κατάθλιψη και το άγχος είναι πολύ κοινά συμπτώματα στη Π.Σ, με μεγάλες πιθανότητες να επιδρούν σημαντικά στη προσωπικότητα και ιδιαίτερα στα επίπεδα του νευρωτισμού των ασθενών [130] και έμμεσα να επηρεάζουν την κόπωση. Με την άποψη ότι οι ασθενείς με Π.Σ είναι περισσότερο νευρωτικοί και λιγότερο εξωστρεφείς συμφωνούν όλοι, η διαφωνία έγκειται στον παράγοντα που προκαλεί τις ανωτέρω διαταραχές προσωπικότητας, δηλαδή η κατάθλιψη ή η κόπωση. Η Π.Σ. ως νόσος του ΚΝΣ μπορεί να επιδρά στην προσωπικότητα του ατόμου εξαιτίας των παθοφυσιολογικών αλλαγών στη μετωπιαία περιοχή του εγκεφάλου [131]. Ο Penner (2007), μελέτησε την συμπεριφορά των ασθενών Π.Σ. και κόπωση με το μοντέλο της

action control [91]. Η κόπωση ήταν θετικά συνδεδεμένη με τις παραμέτρους του ελέγχου δράσης, όπως «απασχόληση» και «δισταγμός», με τη FSS ενώ η παράμετρος ελιγμού (volatility) ήταν με την νοητική διάσταση της MFIS. Η πιθανή εξήγηση της σχέσης κόπωσης και state orientation είναι η αρνητική επίπτωση της κόπωσης στη συγκέντρωση και στην κινητοποίηση. Ο Besharat (2010), συσχέτισε θετικά την αρνητική διάσταση της τελειομανίας με την κόπωση και την κατάθλιψη και αρνητικά με τη θετική διάσταση της [132]. Υποστήριξε ότι τα συμπτώματα κόπωσης μπορεί να θεωρηθούν μηχανισμός άμυνας στις υψηλές προσδοκίες και στη κριτική αξιολόγησης που απορρέουν από τα χαρακτηριστικά της αρνητικής τελειομανίας.

4.ΜΟΝΤΕΛΟ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

Το μοντέλο της γνωστικής συμπεριφοράς αποτελεί επέκταση της θεωρίας περί αντίληψης του συμπτώματος και πρόσφατα προτάθηκε για να εξηγήσει την κόπωση και το βαθμό αναπηρίας των ασθενών με Π.Σ. Δίνεται έμφαση στον τρόπο με τον οποίο αντιλαμβάνονται τη νόσο και πως σκέπτονται και ερμηνεύουν την εμπειρία της κόπωσης [47]. Σύμφωνα με την ανωτέρω θεωρία, ο ασθενής καθορίζει τη συμπεριφορά του ανάλογα με το πώς αντιλαμβάνεται την αιτία του συμπτώματος και όχι με βάση το πραγματικό αίτιο που το προκαλεί. Οι Jorson και Moss-Morris (2003), παρατήρησαν ότι ο τρόπος αντίληψης της νόσου σχετίζεται με τα επίπεδα κόπωσης και αναπηρίας [133]. Οι ασθενείς μπορεί να αποδώσουν την εμπειρία του συμπτώματος σε ένα από τους τρεις παράγοντες: 1.σωματικές διαταραχές, 2. συναισθηματικές διαταραχές και 3. εξωτερικά γεγονότα (αλλαγές στο περιβάλλον και στη συμπεριφορά). Αν το σύμπτωμα αποδοθεί στη σωματική νόσο, τότε το άτομο εστιάζει σε αυτό και το ερμηνεύει με αρνητικό τρόπο, πχ ως σημείο φυσιολογικής βλάβης της νόσου και οδηγείται σε φοβικά έως καταστροφικά συμπεράσματα [26]. Συνήθως πρόκειται για άτομα με υψηλή βαθμολογία κατάθλιψης και νευρωτισμού [47] Αυτή η γνωστική διαστρέβλωση προκαλεί τα ακόλουθα πρότυπα συμπεριφοράς:

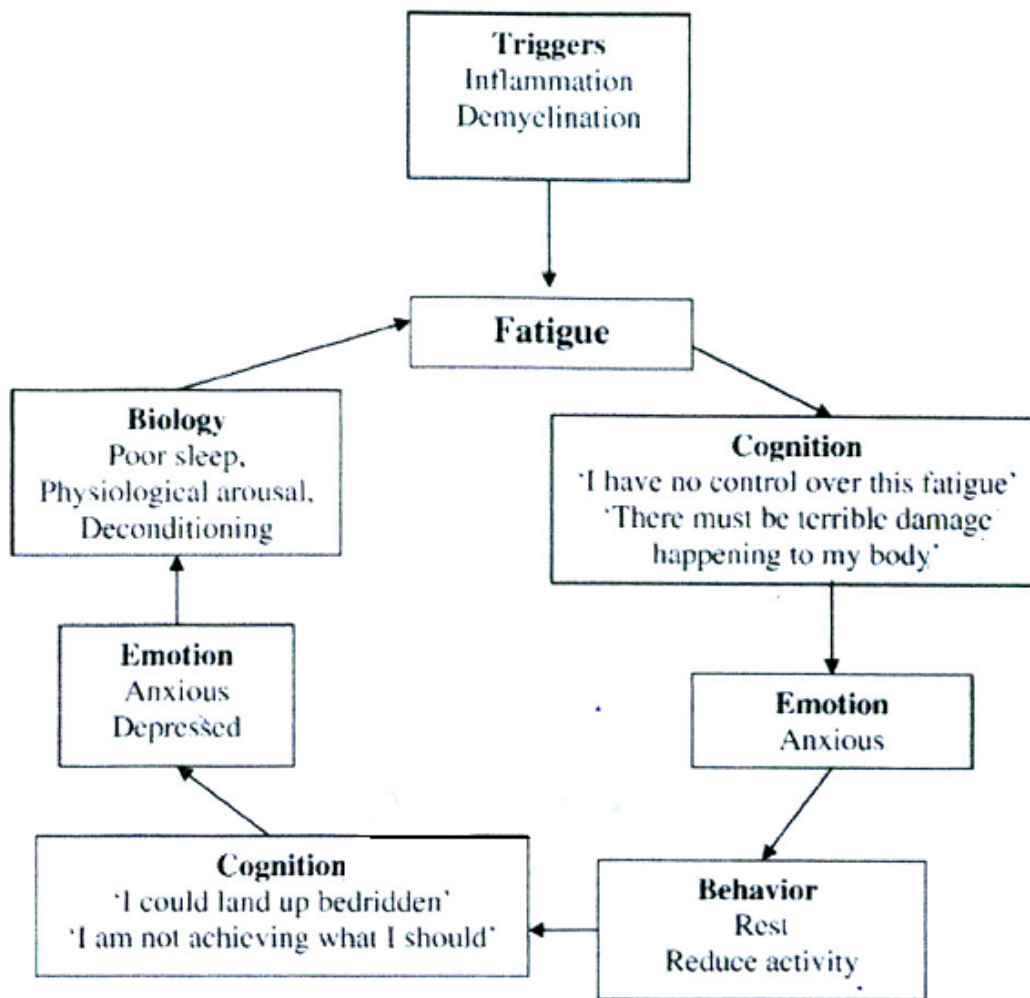
1. Υπερβολική ανάπαυση η διακοπή οποιασδήποτε δραστηριότητας
2. Όλα η τίποτα

Στην πρώτη κατηγορία, οι ασθενείς υιοθετούν παρατεταμένες περιόδους ανάπαυσης και αποφεύγουν τις δραστηριότητες διότι κυριεύονται από το φόβο της επιδείνωσης της νόσου, με αποτέλεσμα να καταλήγουν με υψηλότερα επίπεδα κόπωσης και αναπηρίας. Στη δεύτερη κατηγορία, οι ασθενείς δραστηριοποιούνται υπερβολικά, πολύ περισσότερο από τις δυνατότητες τους, με αποτέλεσμα να διακόπτουν κάποια στιγμή όλες τις δραστηριότητες εξαιτίας της υπερπροσπάθειας και της εξουθένωσης. Σύμφωνα με την έρευνα των Skerrett και Moss-Morris (2006), οι ασθενείς που υιοθετούν ένα από τα ανωτέρω πρότυπα συμπεριφοράς φαίνεται να έχουν υψηλότερα επίπεδα σωματικής κόπωσης και δυσχέρειας της κοινωνικής ένταξης ενώ προέκυψε αδύνατη σχέση με την νοητική κόπωση [26]. Τα δύο αυτά πρότυπα συμπεριφοράς εξηγούν το 16% της νοητικής κόπωσης, ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό που δικαιολογείται από το νευρολογικό έλλειμμα, το άγχος και την κατάθλιψη. Για τους ασθενείς της πρώτης ομάδας προτείνεται ένα προσεκτικά

σχεδιασμένο πρόγραμμα δραστηριοτήτων που να αυξάνει τη φυσική τους κατάσταση και να μειώνει το φόβο τους. Οι ασθενείς της δεύτερης κατηγορίας, ενθαρρύνονται να αναπτύξουν ένα ισορροπημένο πρόγραμμα δραστηριοτήτων και περιόδων ανάπαυσης.

Στην προσπάθεια τους οι ερευνητές να συνθέσουν όλες τις ανωτέρω παραμέτρους της γνωστικής συμπεριφοράς, οι Kessel και Moss-Morris (2006), ανέπτυξαν ένα μοντέλο για να εξηγήσουν το σύμπτωμα της κόπωσης στη Π.Σ. Εντάσσουν σε αυτό τους βιολογικούς και ψυχολογικούς παράγοντες με ολοκληρωμένο τρόπο, που επιτρέπει τις αλληλοεπιδράσεις μεταξύ τους [134]. Το προτεινόμενο μοντέλο επιτρέπει τις ατομικές διαφοροποιήσεις, διότι ο κάθε ασθενής εκδηλώνει διαφορετικές συμπεριφορές, συναισθηματικές διαταραχές, γνωστικά ελλείμματα και επομένως ανταποκρίνεται με το δικό του τρόπο στην κοινωνική ένταξη και προσαρμογή. Όπως φαίνεται στην εικόνα 2, οι βιολογικοί μηχανισμοί, οι γνωστικές λειτουργίες, το συναίσθημα και η συμπεριφορά φαίνεται να αλληλοεπηρεάζονται και να συμβάλλουν στο φαύλο κύκλο της κόπωσης.

Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί, όπως η φλεγμονή και η απομυελίνωση πυροδοτούν το αρχικό σύμπτωμα της κόπωσης στη Π.Σ. Ο κάθε ασθενής βιώνει με το δικό του γνωστικό και συναισθηματικό τρόπο το σύμπτωμα, αντιδρά με ανάλογη συμπεριφορά που πιθανόν να οδηγεί σε διαίονιση ή επιδείνωση της κόπωσης. Όταν ο ασθενής ερμηνεύσει το σύμπτωμα ως τρομερή καταστροφή στο σώμα του, τότε το αποτέλεσμα είναι συναισθηματική διαταραχή που εκδηλώνεται με άγχος το οποίο στη συνέχεια θα προκαλέσει αλλαγή στο πρότυπο συμπεριφοράς του, που θα εκδηλωθεί με παρατεταμένη περίοδο ανάπαυσης και μείωση των δραστηριοτήτων του. Η αλλαγή συμπεριφοράς θα κατευθύνει τον ασθενή σε νέες αρνητικές σκέψεις οι οποίες θα τον οδηγήσουν σε σοβαρότερες συναισθηματικές διαταραχές με επιδείνωση του άγχους και πιθανή εκδήλωση κατάθλιψης. Το επόμενο βήμα θα είναι η διαταραχή του ύπνου, η φυσιολογική διέγερση και η κακή φυσική κατάσταση που όλα μαζί θα επιδεινώσουν περαιτέρω την κόπωση. Οι ασθενείς που επιλέγουν την υπερδραστηριότητα στην προσπάθεια τους να αντιμετωπίσουν την κόπωση, αρχικά φαίνεται να την μετριάζουν, μετά όμως εξαιτίας της εξουθένωσης καταλήγουν στην διακοπή όλων των δραστηριοτήτων με αποτέλεσμα την επιδείνωση της.



Εικόνα 2. Γνωστικό-συμπεριφορικό μοντέλο της κόπωσης

4.1 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ

Μεγάλος αριθμός ερευνών μελέτησε και συσχέτισε την κόπωση, την κατάθλιψη και την αναπηρία με την ποιότητα ζωής των ασθενών με Π.Σ [27,79,109,112,118,135,136]. Όλες συμφωνούν ότι η κόπωση είναι παράμετρος με αρνητική επίδραση στο οικογενειακό, εργασιακό και κοινωνικό περιβάλλον των πασχόντων, ενώ για την αναπηρία και την κατάθλιψη υπάρχει σχετική συμφωνία [27,112,135]. Το σύνολο των ερευνών καταλήγει στην κοινή διαπίστωση ότι η αλληλοεπίδραση των ανωτέρω παραμέτρων είναι η κύρια αιτία για τον κοινωνικό περιορισμό και τη χαμηλή ποιότητα ζωής τους.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Το σύνολο σχεδόν των ερευνών αναφέρεται στην αρνητική επίπτωση της θερμοκρασίας στην κόπωση, όπως αυτή εκφράζεται από το σύνολο σχεδόν των ασθενών. Το εντυπωσιακό στοιχείο που προκύπτει από τη βιβλιογραφία είναι ότι σε καμία μελέτη δεν διερευνήθηκε η σχέση της ατμοσφαιρικής θερμοκρασίας με την κόπωση κατά τη διάρκεια του έτους, στις τέσσερις εποχές (εκτός από την πρόσφατη συγχρονική μελέτη [111]). Ο σκοπός της προοπτικής αυτής έρευνας ήταν να διερευνήσει την επίδραση των ατμοσφαιρικών παραμέτρων (στην ατμοσφαιρική θερμοκρασία, στο δείκτη δυσφορίας) στην κόπωση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με Π.Σ.

5.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Τέθηκαν τα εξής ερωτήματα:

1. Εμφανίζει η κόπωση σημαντικές διακυμάνσεις σε συνάρτηση με τις εποχές του χρόνου;
2. Οι διακυμάνσεις αυτές, αν υπάρχουν, ποιες διαστάσεις της κόπωσης αφορούν;
3. Εμφανίζει η διακύμανση της κόπωσης διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών;
4. Εξαρτάται η διακύμανση της κόπωσης από τα εργαλεία διερεύνησής της;
5. Ποιο από τα χρησιμοποιούμενα εργαλεία αποδεικνύεται πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση της κόπωσης ;
6. Ποια η διακύμανση της ποιότητας ζωής σε συνάρτηση με την κόπωση;

Αντίστοιχα διαμορφώθηκαν και οι υποθέσεις, ήτοι:

1. Η κόπωση αναμένεται αυξημένη στους θερινούς μήνες στους ασθενείς
2. Η σωματική διάσταση θα ήταν ιδιαίτερα επιβαρυνόμενη
3. Θα υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών
4. Η καταγραφή διακύμανσης θα εμφάνιζε διαφορές σε συνάρτηση με τα χρησιμοποιούμενα εργαλεία
5. Θα υπήρχαν διαφορές στην ευαισθησία των χρησιμοποιούμενων κλιμάκων
6. Η ποιότητα ζωής θα εμφάνιζε επιδείνωση κατά τους θερινούς μήνες

5.3 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η παρούσα έρευνα σχεδιάστηκε για να μελετήσει την επίδραση της ατμοσφαιρικής θερμοκρασίας και του δείκτη δυσφορίας στη κόπωση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. Ο σκοπός της είναι να εξετάσει την πιθανή διακύμανση της κόπωσης στις τέσσερις εποχές του έτους και τις επιπτώσεις της στην ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς και το ρόλο της κατάθλιψης. Βιβλιογραφικά, υπάρχει ελάχιστη γνώση σχετικά με τη διακύμανση της κόπωσης κατά τη διάρκεια του έτους. Προκειμένου να εκτιμηθεί η ανωτέρω σχέση έγινε ο εξής σχεδιασμός:

Για την εκτίμηση της κόπωσης επιλέχθηκαν δύο κλίμακες μέτρησης, η FSS και η MFIS. Τα κριτήρια επιλογής είναι: 1) θεωρούνται ως οι πλέον έγκυρες, αξιόπιστες και διαδεδομένες για την μέτρηση της κόπωσης σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [137] και 2) η κάθε μία αντιπροσωπεύει τις δύο κατηγορίες μέτρησης κόπωσης, η MFIS [30] από την κατηγορία των κλιμάκων που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για την κόπωση στη ΠΣ και η FSS [33] από την κατηγορία εκείνων που χρησιμοποιούνται τόσο για τη ΠΣ όσο και σε άλλες παθήσεις). Η επιλογή της εκτίμησης της κόπωσης με δύο κλίμακες βασίστηκε στο επιχείρημα των ερευνητών, ότι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η κόπωση είναι πολυδιάστατο φαινόμενο και προσεγγίζεται με διαφορετικό τρόπο από τις υπάρχουσες κλίμακες. Επίσης είναι δεδομένο ότι καμία από τις υπάρχουσες κλίμακες δεν καταγράφει όλες τις πτυχές της. Συγκεκριμένα, η FSS εκτιμά το είδος, τη σοβαρότητα, τη συχνότητα της κόπωσης και την επίπτωση της στη λειτουργικότητα του ατόμου κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας και χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό εσωτερικής συνέπειας, εγκυρότητα και ευαισθησία στην αλλαγή της κλινικής κατάστασης. Είναι μονοδιάστατη, σύντομη και εύκολη στη χρήση. Αποτελείται από εννέα ερωτήματα και οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακα τύπου Likert από το 1-7, με το 1 να ισοδυναμεί με απόλυτη διαφωνία και το 7 με απόλυτη συμφωνία. Η τελική βαθμολογία κυμαίνεται από 1 έως 7, με τη χαμηλή βαθμολογία να δηλώνει λιγότερη κόπωση κατά την τελευταία εβδομάδα. Η κλίμακα κατασκευάστηκε από την Lauren Krupp με σκοπό να προσδιορίσει τα κοινά χαρακτηριστικά της κόπωσης στους ασθενείς με ΠΣ και με Ερυθματώδη Λύκο. Τα ερωτήματα εστιάζουν στα χαρακτηριστικά της σωματικής κόπωσης εκτός από το πρώτο που σχετίζεται με την νοητική.

Η MFIS προτάθηκε από την Multiple Sclerosis Council for Clinical guidelines το έτος 1998 ως η ενδεδειγμένη κλίμακα μέτρησης της κόπωσης στον πληθυσμό της

ΠΣ και εκτιμά την επίπτωση της στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενή όπως αυτή γίνεται αντιληπτή από τον ίδιο κατά τη διάρκεια του προηγούμενου μήνα. Διακρίνει την κόπωση σε σωματική, νοητική και ψυχο-κοινωνική διάσταση και έχει καλή εγκυρότητα και αξιοπιστία. Αποτελεί σύντομη εκδοχή της FIS, κλίμακα του Fisk, [35] και περιέχει 21 ερωτήματα από τα 40. Οι απαντήσεις βαθμολογούνται από το 0-4 (0=ποτέ, 1=σπάνια, 2=μερικές φορές, 3=συχνά και 4=σχεδόν πάντα). Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 84 και η υψηλή βαθμολογία δηλώνει υψηλή κόπωση. Οι ερωτώμενοι καλούνται να δηλώσουν την κόπωση που νοιώθουν κατά τη διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων εβδομάδων. Διαιρείται σε τρεις παράγοντες, α) τον νοητικό παράγοντα με 10 ερωτήματα, β) το σωματικό με 9 ερωτήματα και γ) το ψυχο-κοινωνικό με 2 ερωτήματα. Ορισμένα ερωτήματα δίνουν έμφαση στα συμπτώματα της κόπωσης (πχ αδυναμία μυών, η ανάπαυση πιο συχνά και περισσότερο, αδεξιότητα).

Για την εκτίμηση της κατάθλιψης χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Beck Depression Inventory (BDI-II) [138]. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η εκτίμηση της κόπωσης δεν είναι αξιόπιστη όταν δεν συνοδεύεται από την ταυτόχρονη εκτίμηση της κατάθλιψης [27,47,91,108,109,135] διότι συχνά συνυπάρχει με την κόπωση στην ΠΣ.

Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής έγινε με την ελληνική διασκευή του ερωτηματολογίου SF-36v2 [139] η οποία παρουσιάζει ικανοποιητική εγκυρότητα εννοιολογικής κατασκευής και ικανοποιητικό συντελεστή Cronbach alpha (>0.70). Ζητήθηκε η άδεια από την εταιρεία Quality Metric που διαχειρίζεται τα δικαιώματα για την χρήση του και δόθηκε στις 13 Απριλίου 2011.

Οι μετρήσεις, τέσσερις στον αριθμό, διεξήχθησαν στο τέλος της κάθε εποχής, δηλαδή, τελευταία ημέρα (30) του Νοεμβρίου που αντιπροσωπεύει το τέλος της εποχής του Φθινοπώρου, τελευταία ημέρα (28) του Φεβρουαρίου που αντιπροσωπεύει το Χειμώνα, τελευταία ημέρα του Μαΐου (31) που αντιπροσωπεύει την Άνοιξη και τελευταία ημέρα (31) του Αυγούστου που αντιπροσωπεύει το καλοκαίρι.

Ο Δείκτης Δυσφορίας (ΔΔ) προκύπτει από μαθηματική εξίσωση που περιλαμβάνει ως μεγέθη τη θερμοκρασία και τη σχετική υγρασία, πχ αν η θερμοκρασία είναι 30°C και η σχετική υγρασία 55%, τότε ο ΔΔ είναι 26. Οι τιμές του ΔΔ μέχρι 20 είναι ανεκτές από το σύνολο του πληθυσμού. Όταν ο ΔΔ κυμαίνεται από 21-26 τότε δυσφορούν οι ευαίσθητες ομάδες του πληθυσμού, οι οποίες πιθανόν να παρουσιάσουν κόπωση με παρατεταμένη έκθεση στη ζέστη η με παρατεταμένη

φυσική δραστηριότητα. Όταν ο ΔΔ είναι μεγαλύτερος του 26 δυσφορεί το σύνολο του πληθυσμού. Για τις τιμές του ΔΔ μεγαλύτερες του 30, υπάρχει σοβαρός κίνδυνος ηλιοπληξίας ή και θερμοπληξίας. Ειδικότερα στους θερινούς μήνες οι τιμές του ΔΔ αυξομειώνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ΔΔ υπολογίζει τη δυσφορία υπό σκιά και με ασθενή άνεμο ενώ η απευθείας έκθεση στον ήλιο ανεβάζει τις τιμές του ΔΔ. (τα ανωτέρω στοιχεία δόθηκαν από την Ελληνική Μετεωρολογική Υπηρεσία).

Σε κάθε μέτρηση οι ασθενείς και υγιείς συμπλήρωναν τα ερωτηματολόγια της FSS, MFIS, BDI-II και SF-36V2. Στην αρχική μέτρηση όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν και ερωτηματολόγιο με πλήρη δημογραφικά στοιχεία. Επίσης όλοι οι συμμετέχοντες απάντησαν στην ερώτηση του ερευνητή «ποία εποχή του έτους είναι η χειρότερη για σας αναφορικά με την κόπωση».

5.4 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

Οι κλίμακες κόπωσης έπρεπε να σταθμιστούν στον ελληνικό πληθυσμό της ΠΣ όπως ορίζει η θεωρία της εγκυρότητας και αξιοπιστίας των εργαλείων μέτρησης [140]. Η στάθμιση της FSS έγινε, παρά το γεγονός ότι προηγήθηκε η στάθμιση της σε άλλες πληθυσμιακές ομάδες (ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και με Πάρκινσον) στην Ελλάδα, σύμφωνα με τη θεωρία της εγκυρότητας και αξιοπιστίας [141]. Η στάθμιση της MFIS έγινε για πρώτη φορά στον ελληνικό πληθυσμό. Η διαδικασία στάθμισης περιελάμβανε: α) την άδεια από την Lauren Krupp για την FSS και την Deborah Miller για την MFIS, οι οποίες δόθηκαν στις 22/9/2010 και 15/3/2011 αντίστοιχα β) μετάφραση των κλιμάκων στην ελληνική γλώσσα από δύο γιατρούς και από δύο άτομα πανεπιστημιακής εκπαίδευσης με άριστη γνώση της αγγλικής γλώσσας, γ) δύο άλλοι γιατροί και δύο άλλα άτομα με πανεπιστημιακή μόρφωση και με άριστη γνώση της αγγλικής γλώσσας μετέφρασαν στην αγγλική την ελληνική εκδοχή των δύο κλιμάκων, ώστε να διασφαλιστεί η αξιόπιστη και έγκυρη απόδοση της μετάφρασης τους στην ελληνική γλώσσα, δ) οι δύο κλίμακες μεταφρασμένες στην ελληνική γλώσσα δόθηκαν σε πέντε ασθενείς και σε πέντε υγιείς για να τις συμπληρώσουν, για να διαπιστωθούν τυχόν ασάφειες στη μετάφραση, ε) ολοκληρώθηκε η φάση της μετάφρασης και κρίθηκε ότι οι δύο κλίμακες μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στον ελληνικό πληθυσμό. Για αυτό το σκοπό συμμετείχαν 72 ασθενείς με ΠΣ και 75 υγιείς για την FSS ενώ συμμετείχαν 99 ασθενείς και 75 υγιείς για την MFIS. Ο αριθμός ασθενών και υγιών ήταν ο ενδεδειγμένος για να πραγματοποιηθεί η παραγοντική

ανάλυση (σύμφωνα με τη θεωρία απαιτείται ο ελάχιστος αριθμός των 150 ατόμων) [140]. Η διαδικασία ολοκληρώθηκε με την συμπλήρωση των ερωτηματολογίων δύο φορές σε διάστημα μίας εβδομάδας.

Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας της στάθμισης, προχώρησε η διαδικασία της συλλογής του δείγματος και οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης.

5.5 ΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από τους συμμετέχοντες ασθενείς και υγιείς α) για τη στάθμιση των κλιμάκων κόπωσης και β) για την έρευνα με τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Για τη στάθμιση της FSS συμμετείχαν 72 ασθενείς και 75 υγιείς, ενώ για την MFIS 99 και 75 αντίστοιχα. Οι ασθενείς στρατολογήθηκαν από τα εξωτερικά ιατρεία των Νευρολογικών κλινικών της Ιατρικής σχολής των Πανεπιστημίων α) Ιωαννίνων και β) Αθηνών. Όλοι οι ασθενείς και οι υγιείς κατά την πρώτη μέτρηση υπέγραψαν το έντυπο της συγκατάθεσης και συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο με πλήρη δημογραφικά στοιχεία, σε χώρο της κλινικής που επιλέχθηκε ειδικά για το σκοπό της έρευνας, με την παρουσία του κύριου ερευνητή, ο οποίος παρείχε όλες τις απαραίτητες διευκρινίσεις και εξηγήσεις στους συμμετέχοντες. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ορίστηκαν ως εξής:

1. Όλοι οι ασθενείς ήταν Έλληνες, άνω των 18 ετών με διάγνωση ΠΣ σύμφωνα με τα αναθεωρημένα McDonald's κριτήρια [142].
2. Το EDSS < 7.0
3. Είχαν την δυνατότητα να επισκέπτονται την κλινική και να ακολουθούν τις οδηγίες του ερευνητή και να απαντούν στα ερωτηματολόγια.
4. Δεν είχαν προβλήματα όρασης ή σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία

Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν τα εξής:

1. Δεν είχαν επεισόδιο υποτροπής τουλάχιστον ένα μήνα πριν την εκτίμηση
2. Δεν υπήρξε υποτροπή κατά τη διάρκεια της εκτίμησης
3. Δεν έκαναν χρήση κορτιζόνης
4. Δεν έπασχαν από άλλο νόσημα που θα μπορούσε να προκαλέσει κόπωση, όπως υποθυρεοειδισμός, άσθμα, αλλεργίες.

Οι υγιείς επιλέχθηκαν τυχαία μεταξύ των επισκεπτών του Αττικού νοσοκομείου και του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων αναλόγου φύλου και ηλικίας.

Όσον αφορά το δείγμα των ασθενών και υγιών που συμμετείχαν στην μελέτη αποτελείται από 45 ασθενείς και 42 υγιείς αναλόγου φύλου και ηλικίας. Οι ασθενείς στρατολογήθηκαν από το αρχείο του εξωτερικού ιατρείου της Β ΄ Πανεπιστημιακής Νευρολογικής κλινικής του Αττικού νοσοκομείου του Πανεπιστημίου Αθηνών. Οι υγιείς ήταν εθελοντές από την δημόσια υπηρεσία «Ελληνική Στατιστική Αρχή». Οι ασθενείς επιλέχθηκαν με τα κάτωθι κριτήρια:

1. Είχαν διαγνωσμένη νόσο ΠΣ σύμφωνα με τα αναθεωρημένα McDonald's κριτήρια[142].
2. Έλληνες άνω των 18 ετών
3. Το EDSS<4.5
4. Διέμεναν μόνιμα στην Αττική
5. Δεν είχαν προβλήματα όρασης ή σοβαρές γνωστικές διαταραχές

Τα κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν ως εξής:

1. Δεν είχαν υποστεί επεισόδιο υποτροπής τρεις μήνες πριν την αρχική εκτίμηση
2. Δεν είχαν άλλο νόσημα που προκαλεί κόπωση όπως υποθυρεοειδισμός, άσθμα, αλλεργίες
3. Δεν είχαν άλλο χρόνιο νόσημα
4. Δεν έκαναν χρήση κορτιζόνης

Από το συνολικό αριθμό που επιλέχθηκαν, δέχθηκαν να συμμετάσχουν 65 εκ των οποίων ολοκλήρωσαν τη διαδικασία 45. Κάποιοι διέκοψαν εξαιτίας προσωπικών προβλημάτων και κάποιοι άλλοι υπέστησαν υποτροπή κατά τη διάρκεια των εκτιμήσεων και αποκλείστηκαν.

Οι υγιείς επιλέχθηκαν με τα εξής κριτήρια:

1. Έλληνες άνω των 18 ετών
2. Διέμεναν μόνιμα στην Αττική
3. Δεν είχαν άλλο νόσημα που προκαλεί κόπωση όπως υποθυρεοειδισμός, άσθμα, αλλεργίες.

Κατά την πρώτη εκτίμηση ασθενείς και υγιείς υπέγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης και συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο με πλήρη δημογραφικά στοιχεία σε χώρο της κλινικής με την παρουσία του κύριου ερευνητή για να παρέχει τις απαραίτητες εξηγήσεις και διευκρινίσεις. Οι μετρήσεις ήταν τέσσερις, ανά τρίμηνο και σε καθορισμένη ημερομηνία για την οποία οι συμμετέχοντες ήταν ενημερωμένοι.

5.6 ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Όλοι οι συμμετέχοντες στη διαδικασία της στάθμισης και της έρευνας αφού ενημερώθηκαν για τη φύση της έρευνας έδωσαν την γραπτή συγκατάθεση τους. Δόθηκαν διαβεβαιώσεις για τα προσωπικά τους στοιχεία ότι θα είναι μυστικά και ασφαλή. Επίσης ενημερώθηκαν ότι θα μπορούσαν οποιαδήποτε στιγμή να αποχωρήσουν από την έρευνα και τα προσωπικά στοιχεία τους θα διαγραφούν. Μετά τη συλλογή των δεδομένων, τα ονόματα των συμμετεχόντων καλύφθηκαν με μπλάνκο, ώστε μόνο τα δημογραφικά στοιχεία και οι κλινικές εκτιμήσεις ήταν διαθέσιμες στον ερευνητή. Για τη διευκόλυνση της ερευνητικής διαδικασίας ο κάθε συμμετέχων κωδικοποιήθηκε με ένα κωδικό αριθμό. Όλες οι μετρήσεις ήταν εύκολες, κατανοητές και αποδεκτές από τους ασθενείς. Εξαιτίας της υποκειμενικής φύσης των ερωτηματολογίων, ζητήθηκε από τους ασθενείς και υγιείς να διαβάζουν προσεκτικά τις ερωτήσεις και να μη διστάζουν να ζητούν διευκρινίσεις από τον ερευνητή. Ζητήθηκε η άδεια και δόθηκε από το Αττικό νοσοκομείο, προκειμένου να είναι εφικτή η πρόσβαση στα αρχεία της Β' Νευρολογικής Πανεπιστημιακής κλινικής και να διεξαχθεί η έρευνα.

Συνοψίζοντας, η παρούσα ερευνητική μελέτη ανταποκρίνεται στις θεμελιώδεις δεοντολογικές αρχές, οι οποίες διέπουν τη διεξαγωγή ψυχολογικής έρευνας.

Ειδικότερα:

1. Τηρήθηκε πλήρης εχεμύθεια ως προς τις πληροφορίες που αφορούν τους εξεταζόμενους και διαφυλάχτηκε η ασφάλεια του σχετικού υλικού.
2. Κατοχυρώθηκε η ανωνυμία των εξεταζόμενων.
3. Τα αποτελέσματα θα χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά και μόνον για τους σκοπούς της συγκεκριμένης έρευνας και αποκλειστικά και μόνον από τη συγκεκριμένη ερευνητική ομάδα.

5.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχθηκε με τις δοκιμασίες Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk, αναλόγως των ενδείξεων. Η περιγραφή των δεδομένων έγινε με τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση. Πραγματοποιήθηκε διερευνητική ανάλυση παραγόντων με περιστροφή Direct Oblimin, προκειμένου να μελετηθεί η δομή της κλίμακα MFIS και με περιστροφή Quartimax προκειμένου για την κλίμακα FSS. Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή των παραγόντων ήταν ιδιοτιμή > 1 και φόρτιση παράγοντα $> 0,30$, ενώ χρησιμοποιήθηκε και η ανάλυση scree plot. Για την επαγωγική στατιστική χρησιμοποιήθηκαν οι παραμετρικές δοκιμασίες ANOVA/MANOVA και Repeated measures ανάλυση (ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων) /πολυωνυμική ανάλυση τάσης με τη δοκιμασία t-test Bonferroni για την post-hoc ανάλυση, καθώς και η συσχέτιση κατά Pearson. Για την ανάλυση των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 , με τη διόρθωση του Yates για τους τετράπτυχους πίνακες.

Για τη μελέτη της διαχρονικής διακύμανσης των υπό μελέτη μεταβλητών, σχεδιάστηκε μια σειρά από αναλύσεις διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με την συμπερίληψη μιας ανεξάρτητης μεταβλητής, της ύπαρξης ή όχι διάγνωσης σκλήρυνσης κατά πλάκα. Στις περιπτώσεις όπου ο δείκτης Mauchly's W για τον έλεγχο της προϋπόθεσης για τη σφαιρικότητα των δεδομένων προέκυψε στατιστικώς σημαντικός, χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση των Greenhouse-Geisser για τους βαθμούς ελευθερίας, όταν η τιμή *έψιλον* ήταν μεγαλύτερη από 0,75 ενώ όταν ήταν μικρότερη προτιμήθηκε η διόρθωση Huynh-Feldt. Για τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε σε πρώτο χρόνο ο πολυωνυμικός έλεγχος πολλαπλών συγκρίσεων για τον έλεγχο της διαφοροποίησης της διαχρονικής τάσης των μετρήσεων, καθώς και το κριτήριο Bonferroni για να συγκριθούν όλα τα πιθανά ζεύγη τους. Η αποτίμηση του μεγέθους επίδρασης έγινε με το δείκτη η^2 .

Εφαρμόστηκαν επίσης μοντέλα απλής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Για τη μελέτη της εσωτερικής αξιοπιστίας χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Cronbach α . Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p < 0,05$. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS 17.0, το πρόγραμμα STATA και το λογισμικό EQS.

MFIS

Η αξιοπιστία της ελληνικής εκδοχής της κλίμακα κόπωσης MFIS διερευνήθηκε με τη μελέτη της εσωτερικής συνάφειας, της επαναληψιμότητας και με τη δοκιμασία ελέγχου - επανελέγχου (test –retest). Η επαναληψιμότητα ορίστηκε ως η σταθερότητα των απαντήσεων των ερωτώμενων στη διάρκεια του χρόνου, δηλαδή, η δυνατότητα του εργαλείου να δίνει συνεπή αποτελέσματα οποτεδήποτε αυτό χρησιμοποιείται. Αξιολογήθηκε με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson (Pearson's r) ανάμεσα στην αρχική βαθμολογία και τη βαθμολογία επανεκτίμησης του ερωτηματολογίου. Οι τιμές του συντελεστή κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής: 0,00-0,19 =πολύ ασθενής συσχέτιση, 0,20-0,39 =ασθενής συσχέτιση, 0,40-0,69 = μέτρια συσχέτιση, 0,70-0,89 =ισχυρή συσχέτιση και 0,90-1,00 = πολύ ισχυρή συσχέτιση. Η αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου ορίστηκε ως ο βαθμός κατά τον οποίο οι συμμετέχοντες διατηρούσαν την άποψή τους κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, λαμβάνοντας υπόψη το σφάλμα στις μετρήσεις ως ποσοστό της συνολικής διακύμανσης. Αξιολογήθηκε με το συντελεστή ενδοσυσχέτισης [intra-class correlation coefficient (ICC)] με διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Το διάστημα εμπιστοσύνης κυμαίνεται από 0 έως 1 με το 1 να δείχνει την τέλεια αξιοπιστία. Ο συντελεστής Cronbach's α και οι ICC ενδοσυσχετίσεις κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής: 0,00-0,25 = ελάχιστη έως καθόλου, 0,26-0,49 = χαμηλή 0,50-0,69 = μέτρια, 0,70-0,89 = υψηλή και 0,90-1,00 = εξαιρετική. Οι βαθμολογίες των δύο αξιολογήσεων ελέγχθηκαν για συστηματικές διαφορές χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία t-test. Η συγκλίνουσα εγκυρότητα της MFIS διερευνήθηκε με εξέταση των συσχετίσεων ανάμεσα στη συνολική βαθμολογία κάθε υποκλίμακας και της βαθμολογίας των επιμέρους ερωτήσεων, κατά την αρχική αξιολόγηση. Αναφορικά με τη διακρίνουσα εγκυρότητα, εφαρμόστηκε η δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα δείγματα, προκειμένου να ελεγχθεί αν υπήρχε διαφορά στη συνολική βαθμολογία της MFIS ανάμεσα στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου. Αναφορικά με την συντρέχουσα εγκυρότητα, αυτή ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Pearson, σε σχέση με τη μοναδική στην Ελλάδα σταθμισμένη κλίμακα κόπωσης για την ΠΣ, την FSS.

FSS

Στην περίπτωση της FSS πραγματοποιήθηκε επιπλέον επιβεβαιωτική ανάλυση παραγόντων με το λογισμικό EQS software (Bentler and Bonett 1980). Η επάρκεια του μοντέλου ελέγχθηκε με απόλυτους και σχετικούς δείκτες προσαρμογής. Το χ^2 και ο λόγος χ^2/df ήταν οι απόλυτοι δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν. Οι σχετικοί δείκτες Comparative Fit Index (CFI), Robust CFI και Non-normed Fit Index (NNFI), χρησιμοποιήθηκαν επίσης, καθώς θεωρούνται ανεξάρτητοι από το μέγεθος του δείγματος και την κατανομή της βαθμολογίας (Solano-Flores and Nelson-Barber 2001). Οι δείκτες λαμβάνουν τιμές από 0 έως 1 και τιμή $\geq 0,90$ αντιπροσωπεύει αποδεκτό κριτήριο προσαρμογής των δεδομένων. Τα υπόλοιπα εξετάστηκαν με το δείκτη Standardized Mean Square Residual (SMSR- σταθμισμένος μέσος των τετραγώνων) με την τιμή 0,08 ως cut-off κριτήριο.

Για τον έλεγχο της συντρέχουσας εγκυρότητας χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Pearson, προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση της κόπωσης με τα συμπτώματα κατάθλιψης (νοητική και σωματική διάσταση) και την ποιότητα ζωής (ζωτικότητα και σωματική λειτουργία). Αναφορικά με την αποκλίνουσα εγκυρότητα, η δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα δείγματα χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να εξεταστούν οι διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου ως προς τη βαθμολογία στην κλίμακα FSS.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

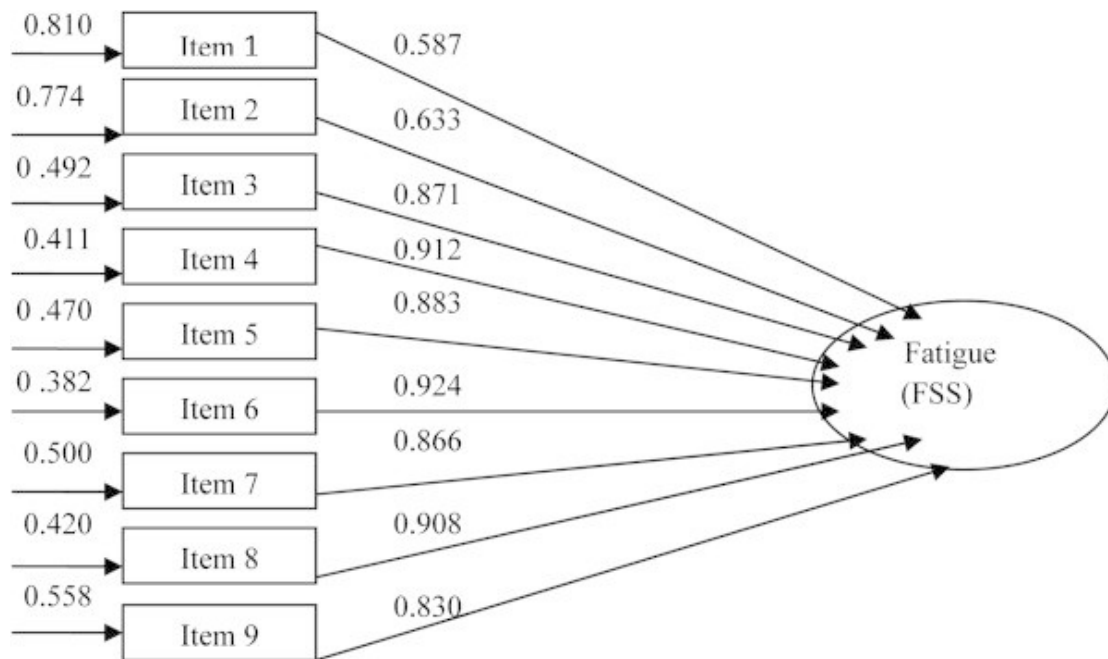
6.1 Στάθμιση FSS

Στη στάθμιση της FSS συμμετείχαν 147 άτομα, από τους οποίους 72 ασθενείς και 75 υγιείς. Τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά και οι βαθμολογίες στις δύο μετρήσεις σε όλες τις κλίμακες και υποκλίμακες παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα δείγματα αποκάλυψε σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με ΠΣ και στους υγιείς στη βαθμολογία FSS ($t_{(145)} = 6.007, p < 0.000$). Η εξέταση των μέσων τιμών παρουσιάζεται στον πίνακα 1 και δείχνει ότι οι ασθενείς βιώνουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κόπωσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, επιβεβαιώνοντας την υπόθεση της αποκλίνουσας εγκυρότητας.

Η scree plot ανάλυση έδειξε έναν παράγοντα με ιδιοτιμή 6.561, που εξηγούσε το 72.902% της συνολικής διακύμανσης, ενώ όλοι οι παράγοντες φόρτισης ήταν αρκετά υψηλότεροι του κριτηρίου 0,30. Τα χαρακτηριστικά της κατανομής της βαθμολογίας και των εννέα ερωτήσεων (λόξωση, κύρτωση και δείκτης Mardia) επέτρεψαν τη διενέργεια επιβεβαιωτικής ανάλυσης που έδειξε λόγο $\chi^2/df = 1,958$ (μικρότερο του 5), συνηγορώντας υπέρ της καλής προσαρμογής στο μοντέλο. Ο δείκτης Non normed Fit Index (NNFI = 0,974), ο δείκτης Comparative Fit Index (CFI = 0,985) και ο δείκτης Robust CFI (RCFI = 0,993) είχαν τιμές υψηλότερες του 0,9, που συνιστά το αποδεκτό κριτήριο προσαρμογής. Τέλος, ο σταθμισμένος μέσος των τετραγώνων ισούταν με SRMR = 0.003, εντός των προβλεπομένων ορίων. Τα ευρήματα της επιβεβαιωτικής ανάλυσης παραγόντων παρουσιάζονται συνοπτικά στο σχήμα 1.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και βαθμολογίες κλιμάκων-υποκλιμάκων (στάθμιση FSS)

Μεταβλητή	MT	SD	N
Ηλικία			
Ασθενείς	43,17	10,19	72
Υγιείς	38,83	10,09	75
Φύλο			
Ασθενείς			72
Άνδρες			24
Γυναίκες			48
Υγιείς			75
Άνδρες			24
Γυναίκες			51
FSS (1 ^η αξιολόγηση)			
Ασθενείς	4,41	1,75	72
Υγιείς	2,89	1,28	75
FSS (2 ^η αξιολόγηση)			
Ασθενείς	4,34	1,80	72
Υγιείς	2,45	1,17	75
EDSS			
Ασθενείς	2,40	1,56	72
Ζωτικότητα			
(1 ^η αξιολόγηση)			
Ασθενείς	45,67	11,96	72
Υγιείς	55,13	07,58	75
(2 ^η αξιολόγηση)			
Ασθενείς	45,72	12,14	72
Υγιείς	56,17	09,15	75
Σωματική λειτουργικότητα			
(1 ^η αξιολόγηση)			
Ασθενείς	37,10	13,89	72
Υγιείς	52,15	07,60	75
(2 ^η αξιολόγηση)			
Ασθενείς	37,84	13,60	72
Υγιείς	52,15	07,60	75
BDI-II			
(1 ^η Αξιολόγηση)			
Ασθενείς	09,08	06,27	72
Υγιείς	04,96	04,29	75
(2 ^η Αξιολόγηση)			
Ασθενείς	09,04	06,85	72
Υγιείς	04,60	04,12	75
Γνωστική			
(1 ^η Αξιολόγηση)			
Ασθενείς	03,88	04,16	72
Υγιείς	01,93	02,27	75
(2 ^η Αξιολόγηση)			
Ασθενείς	03,67	04,58	72
Υγιείς	01,53	01,80	75
BDI-II Total			
(1 ^η αξιολόγηση)			
Ασθενείς	12,96	09,80	72
Υγιείς	06,89	05,94	75
(2 ^η αξιολόγηση)			
Ασθενείς	12,71	10,94	72
Υγιείς	06,13	05,35	75



Σχήμα 1. Το μοντέλο της FSS των εννέα ερωτήσεων. Φορτίσεις παραγόντων και διακύμανση σφάλματος

Προκειμένου να ελεγχθεί η συντρέχουσα εγκυρότητα εξετάστηκαν οι ενδοσυσχετίσεις των βαθμολογιών της FSS, κατά τη διάρκεια της πρώτης αξιολόγησης, με τα καταθλιπτικά συμπτώματα (γνωστικά και σωματικά) και την ποιότητα ζωής (ζωτικότητα και σωματική λειτουργικότητα). Οι ενδοσυσχετίσεις ήταν όλες σημαντικές και παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Η εξέταση της εσωτερικής συνέπειας (εσωτερικής συνοχής) του συνολικού δείγματος έδειξε ότι ο συντελεστής Cronbach α ήταν ίσος με 0,953. Οι τιμές του μετά την επιλογή «αν διαγραφεί η ερώτηση» κυμαίνονταν από 0,942 (ερώτηση 8) μέχρι 0,957 (ερώτηση 1).

Πίνακας 2. Ενδοσυσχετίσεις της βαθμολογίας FSS με τα συμπτώματα κατάθλιψης (γνωστικά ή σωματικά) και την ποιότητα ζωής (ζωτικότητα και σωματική λειτουργικότητα), κατά την πρώτη αξιολόγηση

Μεταβλητή	FSS	VT	PF	Γνωστική	Σωματική	BDI-II
FSS	1,00	-0,715**	-0,673**	0,456**	0,553**	0,552**
VT		1,00	0,603**	-0,590**	-0,695**	-0,702**
PF			1,00	-0,336**	-0,448**	-0,434**
Γνωστική				1,00	0,730**	0,890**
Σωματική					1,00	0,961**
BDI-II						1,00

*p<0,05

**p<0,01

Ο συντελεστής για ασθενείς και υγιείς ήταν αντίστοιχα 0,961 και 0,912. Οι συντελεστές συσχέτισης κατά Pearson με τον ένα και μοναδικό παράγοντα κυμαίνονταν από 0,673 (ερώτηση 1) μέχρι 0,919 (ερώτηση 8). Η εξέταση της σταθερότητας των βαθμολογιών στην FSS έδειξε μια τιμή ICC ίση με 0,953 για το σύνολο του δείγματος. Ο συντελεστής για ασθενείς και υγιείς ήταν αντίστοιχα 0,881 και 0,792. Τέλος, οι συντελεστές ICC χρησιμοποιήθηκαν για να ελέγξουν τη σταθερότητα των βαθμολογιών για τις υποκλίμακες SF-36v2 και BDI-II, με τα ευρήματα να παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Ανάλυση αξιοπιστίας

Μεταβλητή	Cronbach	ICC
FSS		
Σύνολο δείγματος	0,953	0,889
Ασθενείς	0,961	0,881
Υγιείς	0,912	0,792
BDI-II		
Σύνολο δείγματος		0,936
Ασθενείς		0,922
Υγιείς		0,938
Γνωστική		
Σύνολο δείγματος		0,907
Ασθενείς		0,908
Υγιείς		0,852
Σωματική		
Σύνολο δείγματος		0,930
Ασθενείς		0,911
Υγιείς		0,936
Ζωτικότητα		
Σύνολο δείγματος		0,903
Ασθενείς		0,891
Υγιείς		0,852
Σωματική λειτουργικότητα		
Σύνολο δείγματος		0,980
Ασθενείς		0,980
Υγιείς		0,936

Τα αποτελέσματα τα σχετικά με τη μετάφραση, την αποκλίνουσα και συντρέχουσα εγκυρότητα παρουσιάζονται στον πίνακα 4, ενώ μια συγκριτική παρουσίαση των συντελεστών Cronbach alpha ($\alpha=0,960$) και της δοκιμασίας ελέγχου –επανελέγχου στους έλληνες ασθενείς με ΠΣ σε σχέση με εκείνους της Τουρκίας, της Ελβετίας και του Ιράν παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα από μετάφραση, αποκλίνουσα και συντρέχουσα εγκυρότητα

Μελέτη	Μετάφραση	Αποκλίνουσα εγκυρότητα (ασθενείς-υγιείς)	Συντρέχουσα εγκυρότητα		
			FSS & ζωτικότητα	FSS & PF,	FSS & BDI
Ασθενείς					
Παρούσα μελέτη	Ελέγχθη	Σημαντική	-0,72	-0,67	0,55
Armotlu et al,	Ελέγχθη	Σημαντική	-	-	0,43
Azimian et al,	Ελέγχθη	Σημαντική	-0,69	-0,63	-
Valko et al,	Ελέγχθη	Σημαντική	-	-	-
Υγιείς					
Katsarou et al,	Ελέγχθη	Σημαντική	-0,39	-	0,40
Ferentinos et al,	Ελέγχθη	Σημαντική	-0,52	-	-
Mattsson et al,	Ελέγχθη	Σημαντική	-0,63	-	-
Kleinman et al,	Ελέγχθη	-	-0,76	-	-

Πίνακας 5. Cronbach alpha και ICC των ασθενών από την Ελλάδα, την Τουρκία, την Ελβετία και το Ιράν

Δείγμα	Cronbach	ICC
Χώρα προέλευσης:		
Ελλάδα	0,96	0,88
Τουρκία	0,89	0,81
Ελβετία	0,93	-
Ιράν	0,96	0,93

6.2 Στάθμιση της MFIS

Η κατανομή της βαθμολογίας στην MFIS ήταν κανονική (Kolmogorov-Smirnov test: $z = 0,438$, $p = 0,991$). Στον πίνακα 6 φαίνονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $43,17 \pm 10,19$ και το 24,2% (24/99) ήταν άνδρες. Οι μέσες τιμές της MFIS ήταν $33,75 \pm 17,84$ και $33,04 \pm 20,04$ για την πρώτη και δεύτερη αξιολόγηση αντίστοιχα. Η μέση τιμή της κλίμακας EDSS ήταν $2,40 \pm 1,56$, δείχνοντας χαμηλά επίπεδα αναπηρίας.

Πίνακας 6. Δημογραφικά χαρακτηριστικά (στάθμιση MFIS)

Μεταβλητή	MT	SD	N
Ηλικία			
Ασθενείς	43,17	10,19	99
Υγιείς	38,83	10,09	75
Φύλο			
Ασθενείς			99
Άνδρες			24
Γυναίκες			48
Υγιείς			75
Άνδρες			24
Γυναίκες			51
MFIS (1^η αξιολόγηση)			
Ασθενείς	33,75	17,84	99
Υγιείς	18,10	14,65	75
MFIS (2^η αξιολόγηση)			
Ασθενείς	33,04	20,04	72
Υγιείς	15,72	14,86	75
EDSS			
Ασθενείς	2,40	1,56	99

Αναφορικά με την ανάλυση παραγόντων, η δοκιμασία Bartlett Test of Sphericity έδειξε τιμή 1646,927 και ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,0005$). Η δοκιμασία Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy έδειξε τιμή 0,918 συνηγορώντας υπέρ της καταλληλότητας των δεδομένων για ανάλυση. Δύο παράγοντες εξήχθησαν, που ερμήνευαν το 66.676% της συνολικής διακύμανσης, με ιδιοτιμές 11.878 and 2.824 αντίστοιχα. Το διάγραμμα Scree plot επίσης ανέδειξε δύο παράγοντες. Οι φορτίσεις των παραγόντων, που συνιστούν τους συντελεστές

συσχέτισης ανάμεσα στις επιμέρους ερωτήσεις και τον παράγοντα κυμαίνονταν από 0,445 έως 0,925 για τον πρώτο παράγοντα και από 0,487 έως 0,930 για τον δεύτερο (πίνακας 7).

Πίνακας 7. Φορτίσεις παραγόντων κατά την ανάλυση κυρίων συνιστωσών της κλίμακας MFIS

Ερωτήσεις	Παράγοντας	
	1 (γνωστικός)	2 (σωματικός)
19	0,925	
15	0,917	
16	0,895	
12	0,875	
2	0,844	
18	0,818	
3	0,803	
11	0,764	
5	0,661	
8	0,445	0,334
17		0,930
13		0,908
20		0,899
21		0,883
10		0,878
9		0,796
6		0,760
14		0,611
4	0,337	0,525
7		0,498
1		0,487

Η ανάλυση των επιμέρους ερωτήσεων έδειξε ότι οι ασθενείς είχαν υψηλότερη βαθμολογία στις ερωτήσεις 6,13,21 (μέσες τιμές $2,09 \pm 1,27$, $2,02 \pm 1,37$ and $2,23 \pm 1,14$ αντίστοιχα) και όλες τους ανήκαν στον σωματικό παράγοντα (πίνακας 8).

Πίνακας 8. Ανάλυση των ερωτήσεων στο ερωτηματολόγιο MFIS

Ερώτηση	MT ± SD	Απαντητικές επιλογές (ελαχ,-
1	1,61 ± 1,07	0 - 4
2	1,43 ± 1,24	0 - 4
3	1,21 ± 1,02	0 - 4
4	1,39 ± 1,16	0 - 4
5	1,75 ± 1,21	0 - 4
6	2,09 ± 1,27	0 - 4
7	1,79 ± 1,33	0 - 4
8	1,43 ± 1,18	0 - 4
9	1,47 ± 1,27	0 - 4
10	1,88 ± 1,22	0 - 4
11	1,11 ± 1,12	0 - 4
12	1,32 ± 1,26	0 - 4
13	2,02 ± 1,37	0 - 4
14	1,61 ± 1,29	0 - 4
15	1,22 ± 1,23	0 - 4
16	1,25 ± 1,14	0 - 4
17	1,73 ± 1,23	0 - 4
18	1,25 ± 1,17	0 - 4
19	1,44 ± 1,25	0 - 4
20	1,79 ± 1,34	0 - 4
21	2,23 ± 1,14	0 - 4

Σε σχέση με την αξιοπιστία της κλίμακας, ο συνολικός συντελεστής Cronbach α ήταν ίσος με 0,960 (κυμαινόμενος από 0,958 έως 0,960, ανάλογα με το ποια ερώτηση εξαιρούνταν κάθε φορά-πίνακας 9).

Πίνακας 9. Εσωτερική συνέπεια του ερωτηματολογίου MFIS

MFIS ερωτήσεις	Cronbach's <i>a</i>
1	0,960
2	0,959
3	0,959
4	0,958
5	0,959
6	0,959
7	0,960
8	0,959
9	0,958
10	0,958
11	0,959
12	0,958
13	0,959
14	0,959
15	0,958
16	0,958
17	0,958
18	0,958
19	0,958
20	0,958
21	0,959
Συνολικό <i>a</i>: 0,960	
* κατά τον υπολογισμό του συντελεστή Cronbach's <i>a</i> , ενεργοποιήθηκε η επιλογή "if item deleted"	

Τα μέτρα της αξιοπιστίας συνοψίζονται στον πίνακα 10. Οι τιμές των ICC ήταν επίσης υψηλές, δείχνοντας ότι η συνολική βαθμολογία ήταν αξιοσημείωτα σταθερή ανάμεσα στις δύο μετρήσεις (αρχική και επαναξιολόγηση), ενώ η δοκιμασία t-test κατά ζεύγη μεταξύ των δύο μετρήσεων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson ήταν ίσος με 0,864. Αυτή η τιμή δείχνει υψηλή συσχέτιση και σταθερότητα απαντήσεων στη διάρκεια του χρόνου.

Πίνακας 10. Δείκτες αξιοπιστίας του ερωτηματολογίου MFIS

Δείκτης	Μέτρο	Τιμή	Σημαντικότητα (p)
Εσωτερική συνέπεια	Cronbach's <i>a</i>	0,960	
Επαναληψιμότητα	Pearson's <i>r</i>	0,864	<0.001
Αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου ^a (I)	ICC (95%CI)	0,861	<0.001
Αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου ^b (II)	Paired samples <i>t</i> -test	0,617	0.539
^a MFIS-Greek συνολική βαθμολογία κατά την αρχική αξιολόγηση, ^b MFIS-Greek συνολική βαθμολογία κατά την επαναξιολόγηση			

Ο έλεγχος της συγκλίνουσας εγκυρότητας έδειξε ότι όλες οι ενδοσυσχετίσεις μεταξύ των ερωτήσεων για όλα τα ζεύγη ήταν εξαιρετικές. Ο συντελεστής r του Pearson κυμαινόταν από 0,699 έως 0,894, για το γνωστικό σκέλος (πίνακας 11α) και από 0,651 έως 0,884 για το σωματικό σκέλος (Πίνακας 11β). Συνεπώς, όλες οι επιμέρους ερωτήσεις ακολουθούν ικανοποιητικά την ίδια κατασκευή.

Πίνακας 11. Συγκλίνουσα εγκυρότητα του ερωτηματολογίου MFIS-ελληνική εκδοχή (συσχέτιση ερωτήσεων-συνολικής βαθμολογίας)

Πίνακας 11α. Συγκλίνουσα εγκυρότητα της γνωστικής διάστασης της κόπωσης

MFIS Γνωστικός παράγοντας-ερωτήσεις	Pearson's r
2	0,814
3	0,803
5	0,753
8	0,699
11	0,794
12	0,857
15	0,884
16	0,888
18	0,852
19	0,894

Πίνακας 11β. Συγκλίνουσα εγκυρότητα της σωματικής διάστασης της κόπωσης

MFIS σωματικός παράγοντας- Ερωτήσεις	Pearson's r
1	0,651
4	0,762
6	0,776
7	0,681
9	0,852
10	0,870
13	0,811
14	0,744
17	0,884
20	0,871
21	0,803

Αναφορικά με τη διακρίνουσα εγκυρότητα, η δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα δείγματα έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά για τους ασθενείς (M=33,03, SD=18,06) και την ομάδα ελέγχου (M=18,10, SD=14,65), $t = 5,833$, $p < 0,001$. Η ανάλυση διακύμανσης έδειξε ότι η επίδραση του τύπου της νόσου στη συνολική βαθμολογία της MFIS δεν ήταν σημαντική $F(3,94) = 1,302$, $p = 0,279$. Η συντρέχουσα εγκυρότητα με την FSS και την BDI-II ήταν υψηλή (Pearson's $r = 0,772$, και Pearson's $r = 0,701$ αντίστοιχα $p < 0,001$).

6.3 Περιγραφική και Επαγωγική στατιστική του δείγματος της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτελούντα από 12 άνδρες και 30 γυναίκες, ενώ η ομάδα ελέγχου από 14 άνδρες και 31 γυναίκες, ηλικίας $43,38 \pm 8,24$ and $42,98 \pm 10,68$ αντίστοιχα. Ο πιο συχνός τύπος νόσου ήταν η *υποτροπιάζουσα μορφή* (62,2%).

Πίνακας 12. Δημογραφικά χαρακτηριστικά (N = 87)

Μεταβλητές	MS Θετική διάγνωση							
	OXI (N=42)				NAI(N=45)			
	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Φύλο								
Άνδρας	12	46,2			14	53,8		
Γυναίκα	30	49,2			31	50,8		
Ηλικία			43,38	8,24			42,98	10,68
Τύπος Νόσου								
Υποτροπιάζουσα μορφή					28	62,2		
Δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή					11	24,4		
Πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή					4	8,8		
Άλλη					2	4,4		
Διάρκεια νόσου (έτη)							7,73	6,46

MS: Multiple Sclerosis

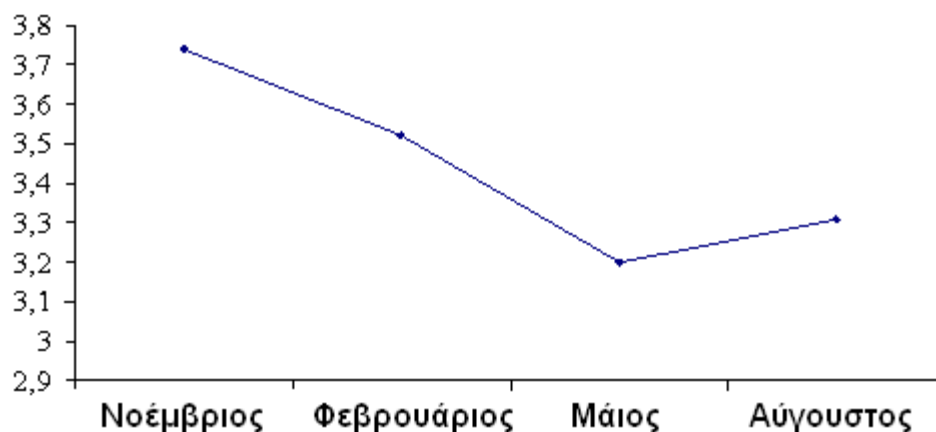
Στον πίνακα 13 φαίνονται οι τιμές των κλιματολογικών παραμέτρων κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Σημειώνεται ο υψηλός δείκτης δυσφορίας κατά τον Αύγουστο.

Πίνακας 13. Μέσες τιμές κλιματικές παραμέτρων ανά μήνα *

Μηνιαίες τιμές	Νοέμβριος	Φεβρουάριος	Μάιος	Αύγουστος	Μονάδες
Θερμοκρασία	18,2	10,9	20,2	29,4	οC
Σχετική υγρασία	74	67	61	41	%
Δείκτης δυσφορίας	D<20	D<20	D<20	D=28	
Ώρες ηλιοφάνειας	146	128	289	368	ώρες
Ύψος βροχής	36mm	108	43	0	mm
Βαρομετρική πίεση	1013	1014	1023	1010	hPa

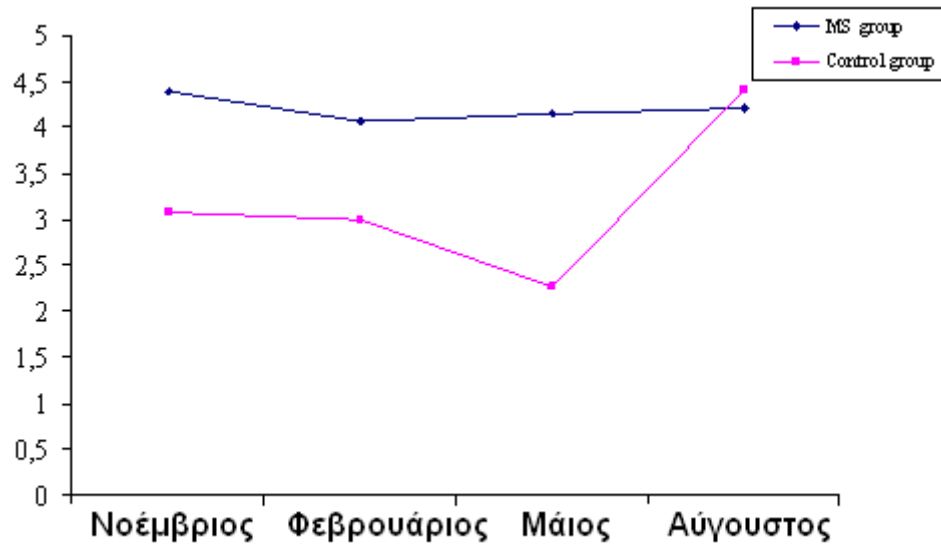
* Οι μέσες τιμές του αντίστοιχου μήνα συμπίπτουν με τις μέσες τιμές της τελευταίας εβδομάδας του μήνα.

Αναφορικά με την κόπωση, ο συντελεστής *Mauchly's W* ισούταν με 0,70, μια τιμή στατιστικά σημαντική: $\chi^2(5) = 29,94, p < 0.001$. Μετά από διόρθωση των βαθμών ελευθερίας κατά Greenhouse και Geisser, η βαρύτητα της κόπωσης βρέθηκε να διαφοροποιείται διαχρονικά, $F(2,52, 214,37) = 6,48, p = 0,001$, με το μέγεθος επίδρασης να διαμορφώνεται σε $\eta^2 = 0,07$. Όπως φαίνεται στο σχήμα 2, ανάμεσα στο Νοέμβριο και το Φεβρουάριο υπήρξε μια σημαντική πτωτική τάση: $F(1, 85) = 15,69, p < 0.001$, με μέγεθος επίδρασης ίσο με 0,16. Δεν διαπιστώθηκε περαιτέρω στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση αυτής της τάσης είτε μεταξύ Φεβρουαρίου και Μαΐου, $F(1, 85) = 2,19, p = 0,143$ είτε μεταξύ Μαΐου και Αυγούστου $F(1, 85) = 2,27, p = 0,135$.



Σχήμα 2. Διαχρονική πορεία της βαρύτητας της κόπωσης στο σύνολο του δείγματος (μέσες τιμές-κλίμακα FSS).

Σε σχέση με τις πολλαπλές ανά ζεύγη συγκρίσεις, όπως φάνηκε στον πίνακα 14, η μέση τιμή του Νοεμβρίου ($M = 3,74$, $SE = 0,18$) ήταν σημαντικά υψηλότερη τόσο εκείνης του Μαΐου ($M = 3,20$, $SE = 0,17$), όσο και εκείνης του Αυγούστου ($M = 3,31$, $SE = 0,18$), ενώ δεν υπήρχαν άλλες στατιστικά σημαντικές διαφορές. Σημειώνεται ότι η διαφοροποίηση της κόπωσης στη διάρκεια του χρόνου δεν ήταν η ίδια για ασθενείς και υγιείς (σημαντική η αλληλεπίδραση με το χρόνο) $F(2,52, 214,37) = 4,29$, $p = 0,009$ (σχήμα 3). Το μέγεθος επίδρασης ήταν ίσο με 0,05. Μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου, η βαρύτητα της κόπωσης στην ομάδα ελέγχου έβαινε μειούμενη, ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφοροποίηση για τους ασθενείς με ΠΣ. Ωστόσο, μεταξύ Μαΐου και Αυγούστου η αλληλεπίδραση ήταν στατιστικά σημαντική $F(1, 85) = 7,48$, $p = 0,008$. Οι ασθενείς με ΠΣ δεν εμφάνισαν καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση, ενώ η ομάδα ελέγχου έδειξε μια τάση για σημαντική αύξηση, με την κόπωση να είναι υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς κατά τον μήνα Αύγουστο.



Σχήμα 3. Διαχρονική πορεία της βαρύτητας της κόπωσης σε ασθενείς και υγιείς (μέσες τιμές-κλίμακα FSS).

Πίνακας 14. Μέσες τιμές και τυπικά σφάλματα της βαρύτητας της κόπωσης για το σύνολο του δείγματος

	Νοέμβριος		Φεβρουάριος		Μάιος		Αύγουστος		<i>F</i>	η^2
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>		
Σοβαρότητα κόπωσης	3.74 _a	0.18	3.52 _{ab}	0.18	3.20 _b	0.17	3.31 _b	0.18	6.48***	0.07

Σημ: *** $p = 0,001$, Οι μέσες τιμές που δε φέρουν την ένδειξη εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά σύμφωνα με τη δοκιμασία Bonferroni, $p < 0,05$,

Αναφορικά με τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, η δοκιμασία Levene για την ισότητα των διακυμάνσεων ήταν στατιστικά σημαντική για όλες τις μετρήσεις (πίνακας 15). Η παρουσία της ΠΣ διαφοροποιούσε σημαντικά τη βαρύτητα της κόπωσης $F(1, 85) = 23,32, p < 0,001$. Το μέγεθος της επίδρασης ισούταν με 0,22. Όπως φαίνεται στον πίνακα 16, οι ασθενείς με ΠΣ ($M = 4,20 SE = 0,22$) εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα βαρύτητας κόπωσης σε σχέση με τους υγιείς ($M = 2,68 SE = 0,22$).

Πίνακας 15. Δοκιμασία *Levene* για την ισότητα των διασπορών για τις δύο κατηγορίες συμμετεχόντων

Σοβαρότητα κόπωσης	
Νοέμβριος	5,95*
Φεβρουάριος	8,85**
Μάιος	23,51***
Αύγουστος	25,02***

Σημ, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$,

Πίνακας 16. Μέσες τιμές και τυπικά σφάλματα της βαρύτητας της κόπωσης ανάλογα με την παρουσία ή όχι της ΠΣ

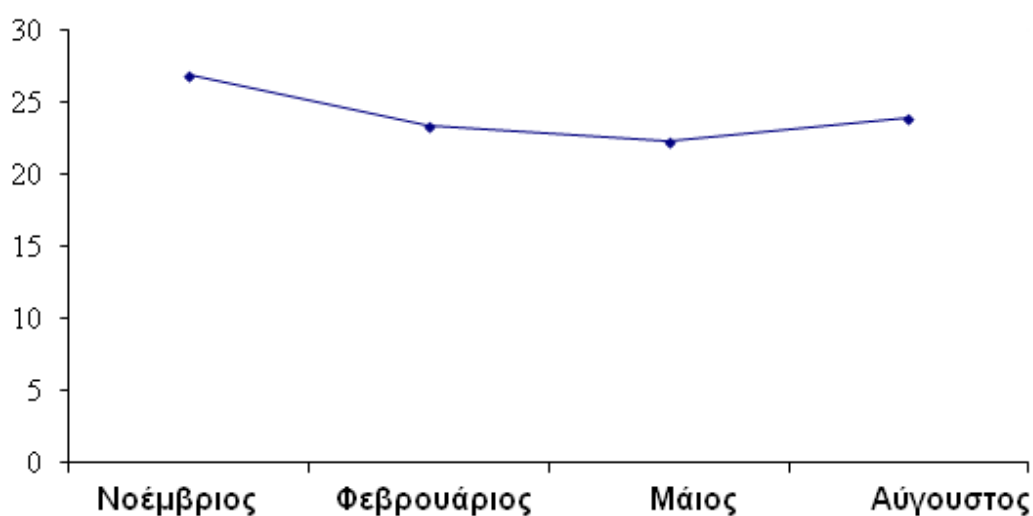
	Παρουσία Νόσου				F (df = 1, 85)	H^2
	Όχι		Ναι			
	M	SE	M	SE		
Βαρύτητα κόπωσης	2,68	0,22	4,20	0,22	23,32***	0,22

*** $p < 0.001$.

Επίπτωση της κόπωσης (κλίμακα MFIS) – μετρήσεις των τεσσάρων εποχών

Συνολική επίπτωση της κόπωσης

Η συνολική επίπτωση της κόπωσης προέκυψε να διαφοροποιείται διαχρονικά, $F(3, 255) = 3,87, p = 0,010$. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 4, μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου παρουσιάζεται μια σημαντική πτωτική τάση, $F(1, 85) = 4,66, p = 0,034$, ενώ μεταξύ του Φεβρουαρίου και του Μαΐου σημειώθηκε μια περαιτέρω σημαντική πτωτική τάση, $F(1, 85) = 7,47, p = 0,008$, η οποία ερμηνεύει το 8% της διασποράς της συνολικής επίπτωσης της κόπωσης. Δεν υπήρχε περαιτέρω σημαντική διαφοροποίηση της διαχρονικής τάσης μεταξύ Μαΐου και Αυγούστου, $F(1, 85) = 0,00, p = 0,948$. Όσον αφορά τις πολλαπλές ανά δύο συγκρίσεις των μέσων όρων με το κριτήριο του Bonferroni, όπως φαίνεται και στον πίνακα 17, ο μέσος όρος του Νοεμβρίου ($M = 26,93, SE = 1,96$) προέκυψε σημαντικά υψηλότερος τόσο από του Φεβρουαρίου ($M = 23,41, SE = 1,89$) όσο και του Μαΐου ($M = 22,31, SE = 1,92$) οι οποίοι δε διαφοροποιούνται μεταξύ τους, ενώ ο μέσος όρος του Αυγούστου ($M = 23,94, SE = 1,95$) δε διαφοροποιήθηκε σημαντικά από τους τρεις προηγούμενους.



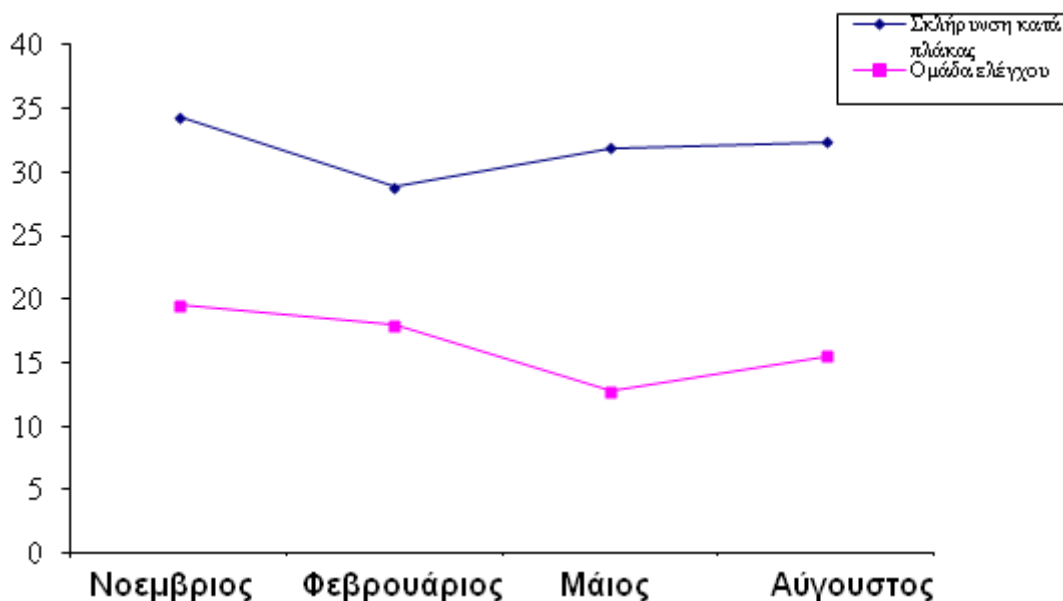
Σχήμα 4. Διαχρονικά επίπεδα της επίπτωσης της συνολικής κόπωσης για το σύνολο των συμμετεχόντων.

Πίνακας 17. Μέσοι όροι και τυπικά σφάλματα της επίπτωσης της συνολικής κόπωσης για το σύνολο των συμμετεχόντων

	Νοέμβριος		Φεβρουάριος		Μάιος		Αύγουστος		<i>F</i> (<i>df</i> = 3, 255)	η^2
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>		
Επίπτωση κόπωσης	26,93 _α	1,96	23,41 _β	1,89	22,31 _β	1,92	23,94 _{αβ}	1,95	3,87**	0,04

Σημείωση. ** $p = 0,01$. Μέσοι όροι που δε μοιράζονται κοινό δείκτη, διαφέρουν σημαντικά σύμφωνα με το κριτήριο του Bonferroni για $p < 0,05$.

Οι διαχρονικές μετρήσεις όμως σημείωσαν επίσης και στατιστικώς σημαντική αλληλεπίδραση με την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας, $F(3, 255) = 3,02, p = 0,030$ (σχήμα 5). Συνεπώς η επίδραση του χρόνου είναι διαφορετική για τις δύο ομάδες συμμετεχόντων. Αναλυτικότερα, ενώ μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου, $F(1, 85) = 2,27, p = 0,136$, και Φεβρουαρίου και Μαΐου, $F(1, 85) = 0,20, p = 0,659$, δεν παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική αλληλεπίδραση, μεταξύ Μαΐου και Αυγούστου, η αλληλεπίδραση προέκυψε στατιστικώς σημαντική, $F(1, 85) = 6,20, p = 0,015$, όπου ενώ οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας δεν εμφανίζουν διαφοροποίηση στην τάση, για την ομάδα ελέγχου εντοπίζεται μια ανοδική τάση.



Σχήμα 5. Διαχρονικά επίπεδα της επίπτωσης της συνολικής κόπωσης για την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Σχετικά με τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων συμμετεχόντων για όλες τις μετρήσεις ο έλεγχος της ομοιογένειας με το κριτήριο του Levene κατέληξε σε στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα για τις μετρήσεις Φεβρουαρίου, Μαΐου και Αυγούστου (πιν.18). Η ύπαρξη σκλήρυνσης όμως προέκυψε να διαφοροποιεί τα επίπεδα της συνολικής επίπτωσης της κόπωσης, $F(1, 85) = 19,96, p < 0,001$, με το 19 % της κόπωσης να αποδίδεται στη νόσο (δείκτης η^2). Όπως φαίνεται και στον πίνακα 19 οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας ($M = 31,85 SE = 2,40$) σημείωσαν υψηλότερο μέσο όρο από την ομάδα ελέγχου ($M = 16,45 SE = 2,48$).

Πίνακας 18. Έλεγχος ομοιογένειας για την επίπτωση της συνολικής κόπωσης με το κριτήριο του Levene για τις δύο ομάδες συμμετεχόντων

Επίπτωση κόπωσης σύνολο	F (df = 1, 85)
Νοέμβριος	0,69
Φεβρουάριος	6,36*
Μάιος	17,36***
Αύγουστος	11,46**

Σημείωση. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

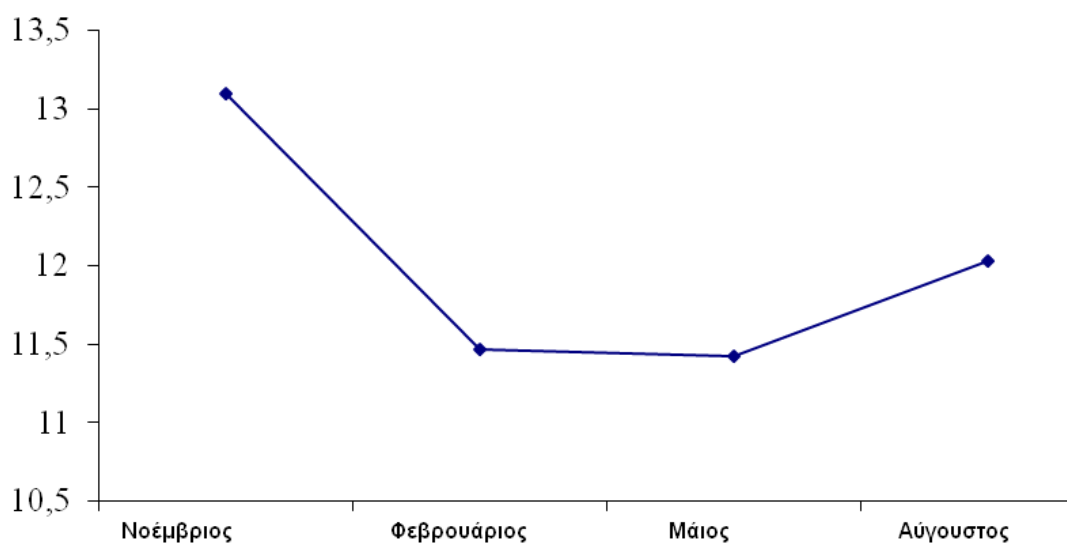
Πίνακας 19. Μέσοι όροι και τυπικά σφάλματα της επίπτωσης της συνολικής κόπωσης για την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας

Ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας						
	Όχι		Ναι		F	η^2
	M	SE	M	SE		
Επίπτωση κόπωσης	16,45	2,48	31,85	2,40	19,96***	0,19

Σημείωση. *** $p < 0,001$.

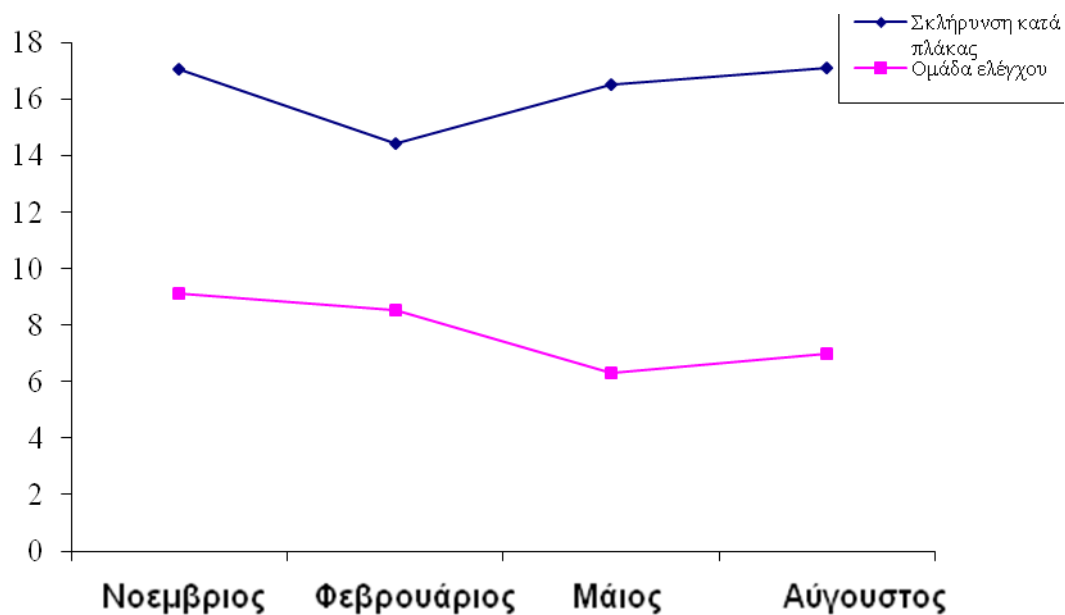
Σωματική επίπτωση της κόπωσης

Αναφορικά με τη συνολική επίπτωση της κόπωσης, δεν προέκυψε διαχρονική διαφοροποίηση, $F(3, 255) = 2,63, p = 0,051$ (βλ. σχ. 6).



Σχήμα 6. Διαχρονικά επίπεδα της επίπτωσης της σωματικής κόπωσης για το σύνολο των συμμετεχόντων.

Οι διαχρονικές μετρήσεις όμως σημείωσαν στατιστικώς σημαντική αλληλεπίδραση με την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας, $F(3, 255) = 4,49, p = 0,004$ (βλ. σχήμα 4). Συνεπώς η επίδραση του χρόνου είναι διαφορετική για τις δύο ομάδες συμμετεχόντων. Αναλυτικότερα, σημαντική προέκυψε η αλληλεπίδραση μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου, $F(1, 85) = 6,06, p = 0,016$, όπου ενώ για τους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας δεν παρουσιάζεται διαφοροποίηση, για την ομάδα ελέγχου παρουσιάζεται πτωτική τάση. Μεταξύ και Φεβρουαρίου και Μαΐου το μέγεθος επίδρασης δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντικό, $F(1, 85) = 1,06, p = 0,307$. Αντίθετα, μεταξύ Μαΐου και Αυγούστου όμως η αλληλεπίδραση προέκυψε επίσης στατιστικώς σημαντική, $F(1, 85) = 6,24, p = 0,014$, όπου ενώ οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας εμφανίζουν μια κάποια ανοδική τάση, για την ομάδα ελέγχου η τάση μάλλον δε διαφοροποιείται.



Σχήμα 7. Διαχρονικά επίπεδα της επίπτωσης της σωματικής κόπωσης για την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Σχετικά με τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων συμμετεχόντων για όλες τις μετρήσεις ο έλεγχος της ομοιογένειας με το κριτήριο του Levene κατέληξε σε στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα για τις μετρήσεις Φεβρουαρίου, Μαΐου και Αυγούστου (πίνακας 20). Η ύπαρξη σκλήρυνσης όμως διαφοροποιούσε τα επίπεδα της συνολικής επίπτωσης της κόπωσης, $F(1, 85) = 27,28, p < 0,001$, με το 24% της κόπωσης να

οφείλεται στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας ($M = 16,27$ $SE = 1,14$) σημείωσαν υψηλότερη μέση τιμή από την ομάδα ελέγχου ($M = 7,74$ $SE = 1,17$) (πίνακας 21).

Πίνακας 20. Έλεγχος ομοιογένειας για την επίπτωση της σωματικής κόπωσης με το κριτήριο του Levene για τις δύο ομάδες συμμετεχόντων

Επίπτωση κόπωσης σύνολο	F ($df = 1, 85$)
Νοέμβριος	1,34
Φεβρουάριος	6,10*
Μάιος	20,12***
Αύγουστος	18,79***

Σημείωση. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

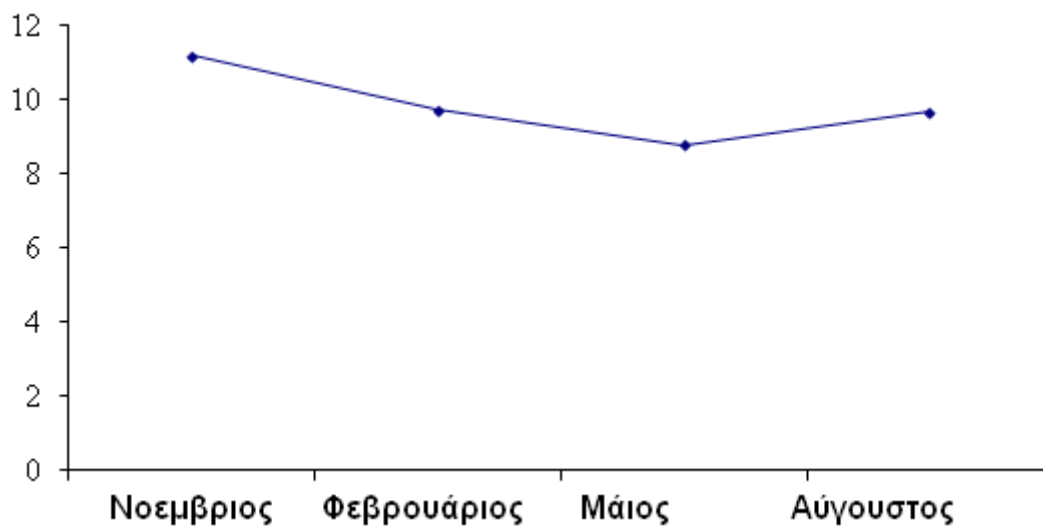
Πίνακας 21. Μέσοι όροι και τυπικά σφάλματα της επίπτωσης της σωματικής κόπωσης για την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας

	Υπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας				F ($df = 1, 85$)	η^2
	Όχι		Ναι			
	M	SE	M	SE		
Σωματική κόπωση	7,74	1,17	16,27	1,14	27,28***	0,19

Σημείωση. *** $p < 0,001$.

Γνωστική επίπτωση της κόπωσης

Η γνωστική επίπτωση της κόπωσης προέκυψε να διαφοροποιείται διαχρονικά, $F(2,72, 231,08) = 3,69, p = 0,013$. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 8, μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου παρουσιάζεται μια σημαντική πτωτική τάση, $F(1, 85) = 5,35, p = 0,023$. Μεταξύ του Φεβρουαρίου και του Μαΐου σημειώθηκε μια περαιτέρω σημαντική πτωτική τάση, $F(1,85) = 5,30, p = 0,024$. Δεν υπήρχε περαιτέρω σημαντική διαφοροποίηση της διαχρονικής τάσης μεταξύ Μαΐου και Αυγούστου, $F(1, 85) = 0,35, p = 0,556$. Όσον αφορά τις πολλαπλές ανά δύο συγκρίσεις των μέσων όρων με το κριτήριο του Bonferroni, όπως φαίνεται και στον πίνακα 22, η μέση τιμή του Νοεμβρίου ($M = 11,19, SE = 1,02$) προέκυψε σημαντικά υψηλότερος τόσο από αυτόν του Μαΐου ($M = 8,77, SE = 0,90$) ενώ δε σημειώθηκαν άλλες σημαντικές διαφοροποιήσεις.



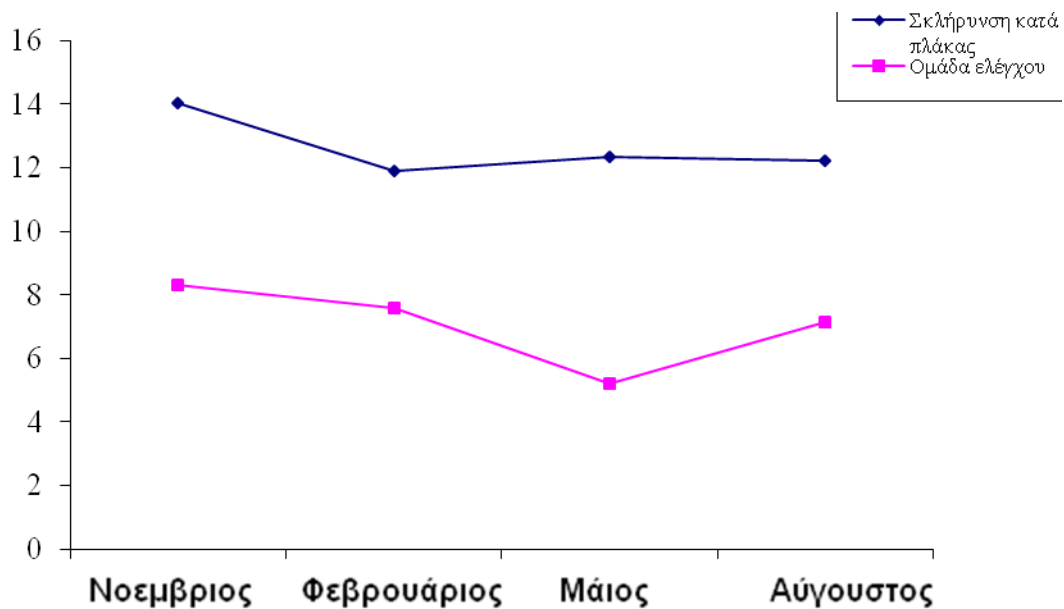
Σχήμα 8. Διαχρονικά επίπεδα της επίπτωσης της γνωστικής κόπωσης για το σύνολο των συμμετεχόντων.

Πίνακας 22. Μέσοι όροι και τυπικά σφάλματα της επίπτωσης της γνωστικής κόπωσης για το σύνολο των συμμετεχόντων

	Νοέμβριος		Φεβρουάριος		Μάιος		Αύγουστος		<i>F</i>	η^2
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>		
Γνωστική κόπωση	11,19 _α	1,02	9,73 _{αβ}	0,98	8,77 _β	0,90	9,68 _{αβ}	0,93	3,69*	0,04

Σημείωση. * $p < 0,05$. Μέσοι όροι που δε μοιράζονται κοινό δείκτη, διαφέρουν σημαντικά σύμφωνα με το κριτήριο του Bonferroni για $p < 0,05$.

Οι διαχρονικές μετρήσεις δε σημείωσαν στατιστικώς σημαντική αλληλεπίδραση με την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας, $F(3, 255) = 1,35, p = 0,260$ (βλ. σχήμα 9).



Σχήμα 9. Διαχρονικά επίπεδα της επίπτωσης της γνωστικής κόπωσης για την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Η ύπαρξη σκλήρυνσης διαφοροποιούσε τα επίπεδα της συνολικής επίπτωσης της κόπωσης, $F(1, 85) = 10,77, p = 0,001$. Ο δείκτης η^2 για το μέγεθος επίδρασης προέκυψε ίσος με 0,11, δηλαδή το 11% της διασποράς της εξαρτημένης μεταβλητής οφείλεται στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Όπως φαίνεται και στον πίνακα 24 οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας ($M = 12,63 SE = 1,18$) σημείωσαν υψηλότερο μέσο όρο από την ομάδα ελέγχου ($M = 7,06 SE = 1,22$).

Πίνακας 23. Έλεγχος ομοιογένειας για την επίπτωση της γνωστικής κόπωσης με το κριτήριο του Levene για τις δύο ομάδες συμμετεχόντων

Γνωστική επίπτωση κόπωσης	<i>F</i> (df = 1, 85)
Νοέμβριος	3,23
Φεβρουάριος	8,82**
Μάιος	20,50***
Αύγουστος	6,01*

Σημείωση. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Πίνακας 24. Μέσοι όροι και τυπικά σφάλματα της επίπτωσης της γνωστικής κόπωσης για την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας

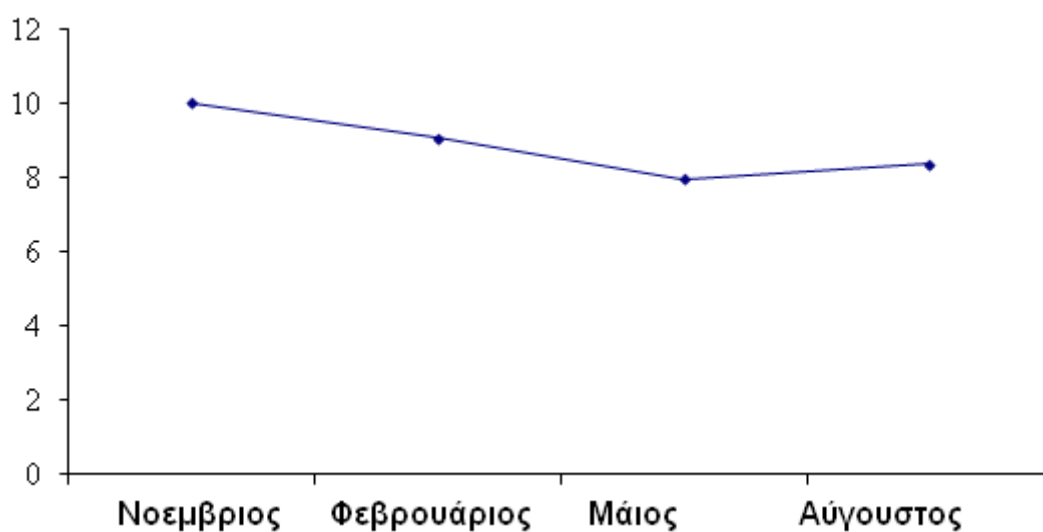
Ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας						
	Όχι		Ναι		<i>F</i> (df = 1, 85)	η^2
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>		
Γνωστική κόπωση	7,06	1,22	12,63	1,18	10,77***	0,11

Σημείωση. *** $p = 0,001$.

Κατάθλιψη (κλίμακα BDI) – μετρήσεις των τεσσάρων εποχών

Κατάθλιψη

Η συνολική κατάθλιψη διαφοροποιούνταν διαχρονικά, $F(3, 255) = 3,48, p = 0,017$. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 10, μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου παρουσιάζεται μια σημαντική πτωτική τάση, $F(1, 85) = 7,51, p = 0,007$, η οποία σύμφωνα με το δείκτη η^2 που προέκυψε ίσως με 0,08, ερμηνεύει το 8% της διασποράς της συνολικής κατάθλιψης. Η τάση δεν διαφοροποιήθηκε περαιτέρω σημαντικά τόσο μεταξύ του Φεβρουαρίου και του Μαΐου, $F(1, 85) = 1,81, p = 0,182$, όσο και μεταξύ Μαΐου και Αυγούστου, $F(1, 85) = 0,69, p = 0,410$. Όσον αφορά τις πολλαπλές ανά δύο συγκρίσεις των μέσων όρων με το κριτήριο του Bonferroni, όπως φαίνεται και στον πίνακα 25, ο μέσος όρος του Νοέμβρη ($M = 10,04, SE = 0,98$) προέκυψε σημαντικά υψηλότερος από του Μαΐου ($M = 7,97, SE = 0,81$), ενώ δεν παρουσιάστηκαν περαιτέρω σημαντικές διαφοροποιήσεις.



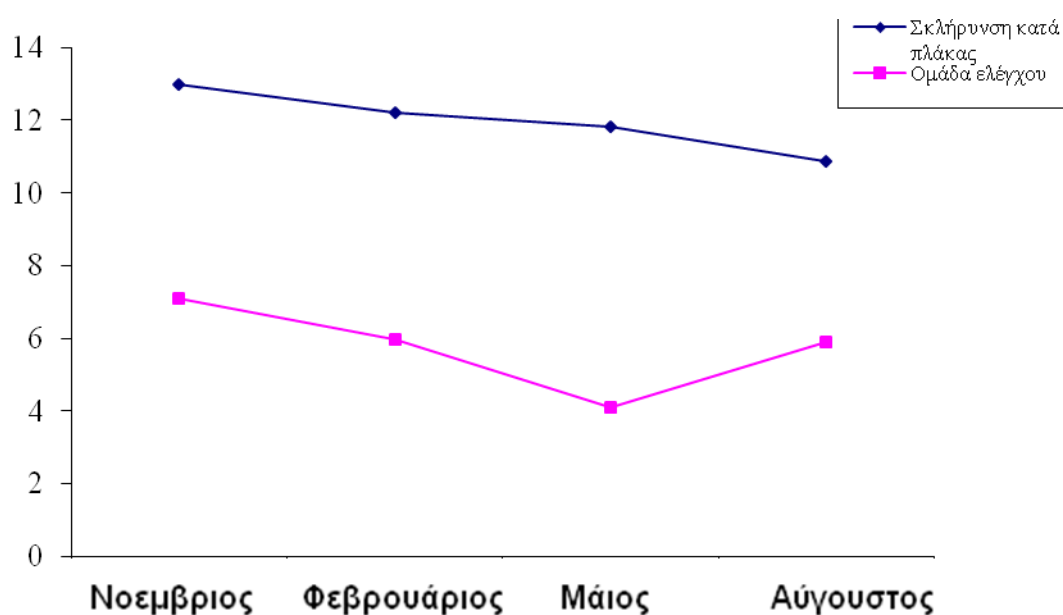
Σχήμα 10. Διαχρονικά επίπεδα της κατάθλιψης για το σύνολο των συμμετεχόντων.

Πίνακας 25. Μέσοι όροι και τυπικά σφάλματα της κατάθλιψης για το σύνολο των συμμετεχόντων

	Νοέμβριος		Φεβρουάριος		Μάιος		Αύγουστος		<i>F</i>	η^2
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>		
Κατάθλιψη	10,04 _α	0,98	9,09 _{αβ}	0,87	7,97 _β	0,81	8,37 _{αβ}	0,92	3,48*	0,04

Σημείωση. ** $p = 0,01$. Μέσοι όροι που δε μοιράζονται κοινό δείκτη, διαφέρουν σημαντικά σύμφωνα με το κριτήριο του Bonferroni για $p < 0,05$.

Οι διαχρονικές μετρήσεις δε σημείωσαν στατιστικώς σημαντική αλληλεπίδραση με την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας, $F(3, 255) = 1,40$, $p = 0,243$ (βλ. σχήμα 11).



Σχήμα 11. Διαχρονικά επίπεδα της κατάθλιψης για την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας

Σχετικά με τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων συμμετεχόντων για όλες τις μετρήσεις ο έλεγχος της ομοιογένειας με το κριτήριο του Levene κατέληξε σε στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα για όλες τις μετρήσεις (πιν. 26). Η ύπαρξη σκλήρυνσης όμως προέκυψε να διαφοροποιεί τα επίπεδα της συνολικής κατάθλιψης, $F(1, 85) = 125,71$, $p < 0,001$. Ο δείκτης η^2 για το μέγεθος επίδρασης προέκυψε ίσος με 0,60, δηλαδή το 60% της διασποράς της εξαρτημένης μεταβλητής οφείλεται στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Όπως φαίνεται και στον πίνακα 27 οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας ($M = 11,97$ $SE = 1,10$) σημείωσαν υψηλότερο μέσο όρο από την ομάδα ελέγχου ($M = 5,76$ $SE = 1,14$).

Πίνακας 26. Έλεγχος ομοιογένειας για την κατάθλιψη με το κριτήριο του Levene για τις δύο ομάδες συμμετεχόντων

Κατάθλιψη σύνολο	<i>F</i> (df = 1, 85)
Νοέμβριος	4,88*
Φεβρουάριος	13,03**
Μάιος	22,47***
Αύγουστος	21,16***

Σημείωση. * $p < 0,05$, ** $p = 0,01$, *** $p < 0,001$.

Πίνακας 27. Μέσοι όροι και τυπικά σφάλματα της κατάθλιψης για την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας

	Ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας				<i>F</i> (df = 1, 85)	η^2
	Ναι		Όχι			
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>		
Κατάθλιψη σύνολο	11,97	1,10	5,76	1,14	125,71***	0,60

Σημείωση. *** $p < 0,001$.

Ποιότητα ζωής (SF-36v2)

Στις υποκλίμακες VT, PF και SF του ερωτηματολογίου SF-36v2 δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των εποχών για τους ασθενείς. Ωστόσο στους υγιείς παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για το διάστημα Μαΐου-Αυγούστου στην υποκλίμακα PF, εύρημα που εξηγεί την ανοδική τάση της κόπωσης στους υγιείς στο ίδιο διάστημα. Σημειώνεται ότι και στις τρεις υποκλίμακες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών, με τους υγιείς να επιτυγχάνουν υψηλότερη βαθμολογία (πίνακες 28-30).

Πίνακας 28. Συγκριτική παρουσίαση της υποκλίμακας σωματικής λειτουργικότητας του SF-36 σε ασθενείς και υγιείς

PF	Μήνες	Μέση τιμή	Std. Error	95% ΔΕ		p	p (μεταξύ ασθενών υγιών)
				Κάτω όριο	Άνω όριο		
Ασθενείς	Νοέμβριος	58,667	4,612	49,372	67,962	>0,05	
	Φεβρουάριος	57,333	4,420	48,426	66,241		
	Μάιος	60,111	4,787	50,463	69,759		
	Αύγουστος	58,110	5,066	47,901	68,320		
Υγιείς	Νοέμβριος	86,309	2,624	81,011	91,608	<0,05	
	Φεβρουάριος	87,500	2,217	83,023	91,977		
	Μάιος	91,547	1,557	88,403	94,692		
	Αύγουστος	87,976	1,906	84,128	91,824		

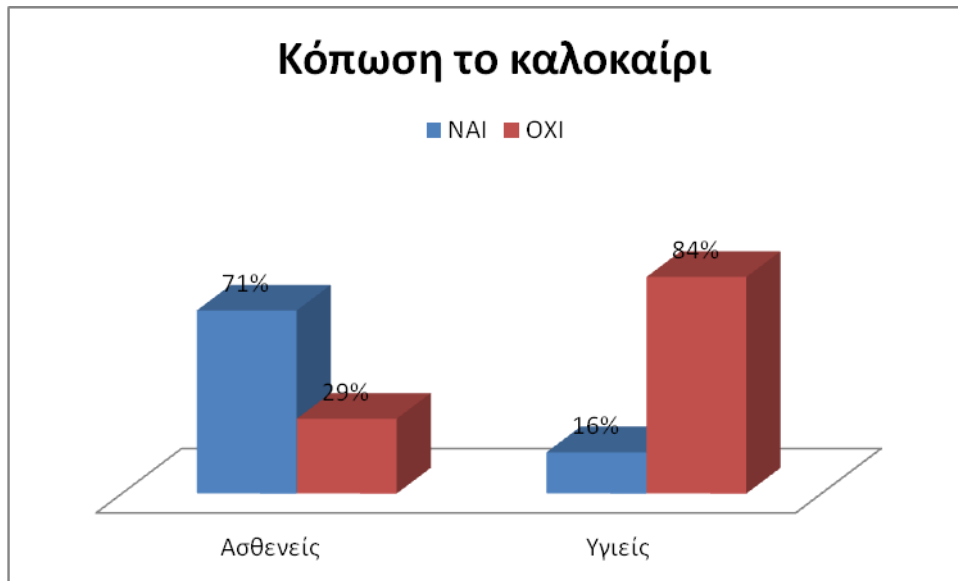
Πίνακας 29. Συγκριτική παρουσίαση της υποκλίμακας κοινωνικής λειτουργικότητας του SF-36 σε ασθενείς και υγιείς

SF	Μήνες	Μέση τιμή	Std. Error	95% ΔΕ		p	p (μεταξύ ασθενών υγιών)
				Κάτω όριο	Άνω όριο		
Ασθενείς	Νοέμβριος	63,889	4,036	55,754	72,023	>0,05	<0,05
	Φεβρουάριος	67,222	4,393	58,368	76,076		
	Μάιος	70,111	3,857	62,339	77,884		
	Αύγουστος	66,944	4,300	58,278	75,611		
Υγιείς	Νοέμβριος	78,274	3,410	71,388	85,160	>0,05	
	Φεβρουάριος	79,167	2,847	73,417	84,916		
	Μάιος	82,143	2,830	76,427	87,859		
	Αύγουστος	82,440	2,696	76,995	87,886		

Πίνακας 30. Συγκριτική παρουσίαση της υποκλίμακας ζωτικότητας του SF-36 σε ασθενείς και υγιείς

VT	Μήνες	Μέση τιμή	Std. Error	95% ΔΕ		p	p (μεταξύ ασθενών υγιών)
				Κάτω όριο	Άνω όριο		
Ασθενείς	Νοέμβριος	48,494	3,673	41,091	55,897	>0,05	<0,05
	Φεβρουάριος	50,972	3,748	43,419	58,525		
	Μάιος	50,556	3,937	42,621	58,490		
	Αύγουστος	50,556	3,815	42,867	58,244		
Υγιείς	Νοέμβριος	68,619	2,553	63,464	73,774	>0,05	
	Φεβρουάριος	66,667	2,571	61,475	71,858		
	Μάιος	65,327	2,504	60,270	70,384		
	Αύγουστος	64,583	2,571	59,392	69,775		

Όσον αφορά στην ερώτηση «ποια εποχή του έτους είναι η χειρότερη για σας αναφορικά με την κόπωση» το 71% των ασθενών απάντησε το «καλοκαίρι», ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους υγιείς ήταν 16%. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (χ^2 test, $p < 0,001$).



Σχήμα 12. Διαφορές ασθενών και υγιών ως προς τη χειρότερη εποχή της κόπωσης (καλοκαίρι)

Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν και μεταξύ όλων των υποκλιμάκων των εργαλείων της έρευνας.

Πίνακας 31. Συσχετίσεις μεταξύ των κλιμάκων MFIS, FSS and BDI-II

N=147		FSS Σύνολο	BDI Γνωστική	BDI Σωματική	BDI Σύνολο
MFIS Σύνολο	r	0,772**	0,472**	0,615**	0,600**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
MFIS Σωματική	r	0,810**	0,599**	0,669**	0,687**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
MFIS Γνωστική	r	0,600**	0,505**	0,584**	0,593**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Μοντέλα Γραμμικής Παλινδρόμησης

Τα μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι και οι τρεις παράγοντες (PF, SF και BDI) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της κόπωσης και η συνεισφορά τους εξαρτάται από τη χρησιμοποιούμενη κλίμακα και την εποχή. Πράγματι, όταν χρησιμοποιείται η MFIS και οι τρεις παράγοντες σχετίζονται ανεξάρτητα με την κόπωση όλους τους μήνες, με την ποσοστιαία συμβολή τους στην κόπωση να κυμαίνεται από 30%-66%, με το υψηλότερο ποσοστό να αφορά την BDI κατά το μήνα Αύγουστο. Στην περίπτωση της FSS, μόνον η PF αποτέλεσε προβλεπτικό παράγοντα της κόπωσης σε όλες τις εποχές, ενώ η SF δεν είχε καμία συμβολή. Στους μήνες Μάιο και Αύγουστο στην κόπωση συμβολή είχαν και η PF και η BDI. Η ποσοστιαία επιμέρους συμβολή κυμαινόταν από 29% έως 61%, με το υψηλότερο ποσοστό να αφορά την PF κατά το μήνα Αύγουστο. Συνεπώς η συμβολή των εξεταζόμενων παραμέτρων είναι ιδιαίτερη έντονη κατά τους θερινούς μήνες (Πίνακες 32- 47).

FSS

Πίνακας 32. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (FSS) το μήνα Νοέμβριο σε ασθενείς

FSS-NOEMBΡΙΟΣ R ² =0,601		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
	Σταθερά	6,879			10,399	,000
	PF	-,034	-,552	-,537	-5,045	,000
	SF	-,012	-,197	-,190	-1,533	,131
	BDI	,026	,200	,168	1,551	,126

Πίνακας 33. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (FSS) το μήνα Φεβρουάριο σε ασθενείς

FSS- ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ R ² =0,570		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
		Σταθερά	6,697			6,046
	SF	-,020	-,270	-,302	-1,797	,080
	PF	-,029	-,507	-,443	-3,769	,001
	BDI	,029	,142	,151	,921	,363

Πίνακας 34. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (FSS) το μήνα Μάιο σε ασθενείς

Coefficients ^a						
FSS- ΜΑΙΟΣ R ² =0,574		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
	Σταθερά	5,254			6,767	,000
	PF	-,031	-,533	-,504	-4,791	,000
	SF	-,001	-,014	-,013	-,109	,913
	BDI	,065	,394	,365	3,264	,002

Πίνακας 35. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (FSS) το μήνα Αύγουστο σε ασθενείς

FSS- ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ R ² =0,614		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
	Σταθερά	6,509			10,181	,000
	PF	-,034	-,607	-,554	-5,812	,000
	SF	-,011	-,182	-,161	-1,409	,164
	BDI	,038	,289	,237	2,296	,025

MFIS

Πίνακας 36. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (MFIS) το μήνα Νοέμβριο σε ασθενείς

MFIS- NOEMBΡΙΟΣ R ² =0,768		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Partial	Beta		
	(Constant)	52,410			9,364	,000
	PF	-,231	-,466	-,325	-4,006	,000
	SF	-,217	-,383	-,298	-3,159	,003
	BDI	,728	,552	,416	5,046	,000

Πίνακας 37. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (MFIS) το μήνα Φεβρουάριο σε ασθενείς

MFIS- ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
R²=0,654						
	(Constant)	43,930			4,187	,000
	PF	-,147	-,301	-,213	-2,024	,050
	SF	-,239	-,336	-,344	-2,282	,028
	BDI	,770	,373	,380	2,573	,014

Πίνακας 38. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (MFIS) το μήνα Μάιο σε ασθενείς

MFIS-ΜΑΙΟΣ		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
R²=0,783						
	(Constant)	52,466			8,412	,000
	PF	-,302	-,605	-,434	-5,785	,000
	SF	-,179	-,326	-,222	-2,624	,011
	BDI	,813	,552	,403	5,048	,000

Πίνακας 39. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (MFIS) το μήνα Αύγουστο σε ασθενείς

MFIS- ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ R ² =0,823		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Partial	Beta		
	(Constant)	50,974			10,743	,000
	PF	-,283	-,654	-,425	-6,583	,000
	SF	-,166	-,363	-,230	-2,970	,004
	BDI	,841	,664	,474	6,769	,000

ΥΓΙΕΙΣ

Πίνακας 40. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (FSS) το μήνα Νοέμβριο σε υγιείς

ΥΓΙΕΙΣ-FSS – ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ R ² =0,475		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
	Σταθερά	4,042			3,329	,002
	PF	-,020	-,234	-,238	-1,629	,110
	SF	-,001	-,019	-,018	-,127	,899
	BDI	,107	,453	,503	3,442	,001

Πίνακας 41. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (FSS) το μήνα Φεβρουάριο σε υγιείς

ΥΓΙΕΙΣ-FSS- ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ R ² =0,289		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
	Σταθερά	5,350			3,564	,001
	PF	-,022	-,230	-,238	-1,457	,153
	SF	-,011	-,152	-,146	-,946	,350
	BDI	,073	,285	,290	1,833	,075

Πίνακας 42. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (FSS) το μήνα Μάιο σε υγιείς

ΥΓΙΕΙΣ-FSS- ΜΑΙΟΣ R ² =0,167		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
	Σταθερά	4,060			3,411	,001
	PF	-,013	-,150	-,153	-1,031	,308
	SF	-,010	-,150	-,161	-1,028	,309
	BDI	,067	,225	,230	1,568	,124

Πίνακας 43. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (FSS) το μήνα Αύγουστο σε υγιείς

ΥΓΙΕΙΣ-FSS- ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
R²= 0,372						
	(Constant)	4,576			3,404	,001
	PF	-,011	-,136	-,120	-,928	,358
	SF	-,020	-,303	-,312	-2,155	,036
	BDI	,074	,290	,307	2,054	,046

Πίνακας 44. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (MFIS) το μήνα Νοέμβριο σε υγιείς

ΥΓΙΕΙΣ-MFIS – ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
R²=0,610						
	Σταθερά	35,554			2,959	,005
	PF	-,063	-,075	-,065	-,513	,610
	SF	-,255	-,387	-,350	-2,844	,007
	BDI	1,154	,483	,471	3,741	,001

Πίνακας 45. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (MFIS) το μήνα Φεβρουάριο σε υγιείς

ΥΓΙΕΙΣ-MFIS – ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ R ² =0,582		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
	Σταθερά	67,822			5,677	,000
	PF	-,548	-,589	-,564	-4,489	,000
	SF	-,073	-,131	-,096	-,812	,422
	BDI	,642	,311	,245	2,017	,051

Πίνακας 46. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (MFIS) το μήνα Μάιο σε υγιείς

ΥΓΙΕΙΣ-MFIS – ΜΑΙΟΣ R ² =0,396		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Partial	Beta		
	Σταθερά	49,080			4,747	,000
	PF	-,283	-,364	-,335	-2,652	,011
	SF	-,164	-,275	-,259	-1,939	,059
	BDI	,721	,276	,243	1,945	,058

Πίνακας 47. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης της κόπωσης (MFIS) το μήνα Αύγουστο σε υγιείς

ΥΓΙΕΙΣ-MFIS – ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Std. Error	Beta		
R²=0,607						
	Σταθερά	38,653	Partial		3,097	,003
	PF	-,078	-,103	-,072	-,703	,486
	SF	-,294	-,455	-,397	-3,469	,001
	BDI	1,256	,482	,442	3,735	,001

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσης μελέτης, η ελληνική εκδοχή των κλίμακων FSS και MFIS παρουσιάζει υψηλή εγκυρότητα και αξιοπιστία. Η βαθμολογία στις δύο κλίμακες κόπωσης συσχετίζεται ικανοποιητικά με κλασικές κλίμακες αναφοράς για την κατάθλιψη και την ποιότητα ζωής, μαρτυρώντας τόσο την πολυδιάστατη αιτιολογία κόπωσης στην ΠΣ όσο και τις επιπτώσεις της στη ζωή του πάσχοντος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η διακύμανση της κόπωσης στη διάρκεια του έτους και των εποχών, η οποία φαίνεται να ακολουθεί διαφορετικό πρότυπο στους ασθενείς και υγιείς. Οι διαφορές αυτές προβληματίζουν σχετικά με τη φύση της κόπωσης σε ασθενείς ΠΣ και προσανατολίζουν την έρευνα σε πεδία αλληλεπίδρασης κλιματολογικών παραγόντων και παραμέτρων της νόσου.

Πιο αναλυτικά:

Στάθμιση της κλίμακας FSS

Αναφορικά με τη στάθμιση της κλίμακας FSS, εξετάστηκαν οι ψυχομετρικές ιδιότητες της σε Έλληνες ασθενείς με ΠΣ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ικανοποιητική εγκυρότητα εννοιολογικής κατασκευής, συντρέχουσα και αποκλίνουσα εγκυρότητα. Οι συντελεστές Cronbach alpha και ICC ήταν υψηλοί, που δηλώνουν την εσωτερική συνάφεια και τη χρονική σταθερότητα.

Τα ευρήματα συμφωνούν με αυτά των προγενέστερων ερευνών σε ασθενείς με ΠΣ από την Ελβετία [143], Ολλανδία [144], Ηνωμένο βασίλειο [145], Τουρκία [146] και Ιράν [147] και αυτών που αναφέρονται σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες όπως ασθενείς με Πάρκινσον [148], Ερυθματώδη Λύκο [149], Ηπατίτιδα C [150] και με μείζονα κατάθλιψη [151]. Στην παρούσα μελέτη οι συντελεστές Cronbach alpha και δοκιμασία ελέγχου- επανελέγχου (test retest) των Ελλήνων ασθενών ($\alpha=0.96$) είναι αντίστοιχοι με αυτούς των ασθενών στη Τουρκία, Ελβετία και Ιράν. Ειδικότερα, ο Armoğlu, εξέτασε τη συντρέχουσα και αποκλίνουσα εγκυρότητα, την εσωτερική συνάφεια και την σταθερότητα της Τουρκικής εκδοχής της FSS και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για έγκυρο και αξιόπιστο εργαλείο για τους Τούρκους ασθενείς με ΠΣ [146]. Ο Valko, εξέτασε τέσσερις πληθυσμιακές ομάδες, υγιείς, ασθενείς με ΠΣ, ασθενείς με Α.Ε.Ε και άτομα με διαταραχές ύπνου και βρήκε: α) σημαντικές διαφορές μεταξύ υγιών και ασθενών προτείνοντας την FSS ως κατάλληλη κλίμακα για να διακρίνει τους υγιείς από τους ασθενείς και β) υψηλό δείκτη αξιοπιστίας και εσωτερικής συνάφειας [143]. Ο Azimian, ανέφερε

συγκλίνουσα εγκυρότητα και ικανοποιητικούς συντελεστές Cronbach alpha και ICC για ασθενείς με ΠΣ και ειδικότερα με RRMS από το Ιράν [147]. Συνάγεται ως τελικό συμπέρασμα, ότι τα αποτελέσματα της παρούσης έρευνας συμφωνούν με αυτά των προηγθέντων και στηρίζουν τις ψυχομετρικές ιδιότητες της ελληνικής εκδοχής της FSS στους ασθενείς με ΠΣ.

Αναφορικά με τη βαθμολογία της FSS, στην παρούσα μελέτη, η μέση τιμή της για τους Έλληνες ασθενείς ($M=4.41$, $SD=1.75$) είναι συγκρίσιμη με αυτές της Ελβετίας [143] ($M=4.66$, $SD=1.64$), Τουρκίας [146] ($M=4.81$, $SD=1.46$) και Ιράν [147] ($M=5.03$, $SD=1.70$). Τα παραπάνω ευρήματα δηλώνουν ένα πιθανό γενικευμένο πρότυπο της κόπωσης στην ΠΣ, ενώ μεθοδολογικά θέματα μπορεί να δικαιολογήσουν μικρές αποκλίσεις μεταξύ των διαφόρων μελετών.

Αναφορικά με τα αποτελέσματα από διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες, η Katsarou et al, ανέφερε συντρέχουσα και αποκλίνουσα εγκυρότητα καθώς και μεγάλη εσωτερική συνάφεια και σταθερότητα της FSS σε Έλληνες ασθενείς με Πάρκινσον [148]. Ο Mattsson, βρήκε ικανοποιητική εγκυρότητα περιεχομένου και εννοιολογικής κατασκευής, εσωτερική συνάφεια και σταθερότητα στη Σουηδία, αλλά θεώρησε ότι θα έπρεπε να επανεξεταστεί η ευαισθησία της κλίμακας για τους ασθενείς με Ερυθματώδη Λύκο [149]. Ο Kleinman, ανέφερε συντρέχουσα εγκυρότητα, εσωτερική συνάφεια και test retest αξιοπιστία για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C [150] και τέλος ο Feredinos, διαπίστωσε ότι η FSS είχε ικανοποιητική test retest αξιοπιστία, εσωτερική συνάφεια, εγκυρότητα εννοιολογικής κατασκευής, συντρέχουσα και διακρίνουσα εγκυρότητα σε Έλληνες ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη [151].

Η κλίμακα FSS έδειξε μέτρια έως ισχυρή σχέση με την κατάθλιψη και τις υποκλίμακες του SF-36v2 και συγκεκριμένα με την VT (ενεργητικότητα) και τη PF(σωματική λειτουργικότητα). Επίσης η βαθμολογία της κόπωσης έδειξε μέτρια συσχέτιση με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης και η χρήση της FSS για τη μέτρηση της κόπωσης σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη είναι υπό αμφισβήτηση (Ferentinos et al 2010). Η αρνητικά υψηλή σχέση μεταξύ της FSS και της SF-36v2 επιβεβαιώνει την συγκλίνουσα εγκυρότητα με άλλες κλίμακες κόπωσης.

Από τη διαδικασία της μετάφρασης προέκυψε ότι και τα εννέα ερωτήματα ήταν σαφή και κατανοητά από όλους τους συμμετέχοντες, υγιείς και ασθενείς. Η εγκυρότητα της μετάφρασης επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα της αξιοπιστίας και από τις ισχυρές ψυχομετρικές ιδιότητες της FSS που ανακύπτουν από τα

ευρήματα της εγκυρότητας της εννοιολογικής κατασκευής, της συντρέχουσας και αποκλίνουσας εγκυρότητας.

Πολύ πρόσφατα, τα τελευταία τρία χρόνια, οι ερευνητές εστιάζουν στις αδυναμίες της κλίμακας. Ο Mills [145], στο Ηνωμένο Βασίλειο και ο Lerdal [152], σε Νορβηγία και Σουηδία σε ασθενείς με ΠΣ με το μοντέλο της Rasch ανάλυσης υποστηρίζουν ότι η κλίμακα είναι καταλληλότερη για την εκτίμηση της κόπωσης με λιγότερα ερωτήματα, ο μὲν πρώτος με πέντε ερωτήματα (3,4,5,7,9) και ο δεύτερος με επτά (3,4,5,6,7,8,9). Αμφότεροι συμφωνούν ότι τα δύο πρώτα ερωτήματα είναι τα πλέον προβληματικά και είναι σε συμφωνία με την επιβεβαιωτική ανάλυση της παρούσης μελέτης. Ειδικά για το πρώτο ερώτημα υπάρχει η εξής διαφοροποίηση, είναι το μόνο που αναφέρεται στη νοητική διάσταση της κόπωσης, ενώ τα υπόλοιπα στη σωματική. Ο Mills, υποστηρίζει ότι η FSS -5 έχει αποδεδειγμένα μονοδιάστατη δομή και μάλλον φαίνεται ότι μετρά την επίπτωση, ειδικότερα τις κοινωνικές συνέπειες της κόπωσης παρά αυτή καθαυτή την κόπωση. Ο Lerdal θεωρεί ότι η FSS -5 είναι λιγότερο ευαίσθητο εργαλείο για να ανιχνεύσει τις διαφορές/αλλαγές μεταξύ των ομάδων και μέσα στο χρόνο. Η FSS -7 κατά τον Lerdal έχει καλύτερες ψυχομετρικές ιδιότητες συγκρινόμενη με την FSS-9 και φαίνεται ότι είναι περισσότερο ευαίσθητη στη μέτρηση των αλλαγών του επιπέδου της κόπωσης σε σύγκριση με τη FSS -5. Επειδή είναι οι μοναδικές μελέτες και οι δύο ερευνητές προτείνουν την περαιτέρω έρευνα, ιδιαίτερα ο Mills ο οποίος αναφερόμενος σε άλλη μελέτη του σε ασθενείς με Πάρκινσον, το μοντέλο της Rasch ανάλυσης για τη FSS -9 αποδείχθηκε ικανοποιητικό. Επίσης και οι δύο συμφωνούν ότι απαιτούνται έρευνες για να επιβεβαιώσουν τα ευρήματα και να τα εξειδικεύσουν. Οι αποκλίσεις που εμφανίζονται αναφορικά με τον καταλληλότερο αριθμό ερωτημάτων της FSS, αποδίδονται από τους ερευνητές στις πολιτισμικές διαφορές των λαών (Ηνωμένο Βασίλειο, Νορβηγία, Σουηδία). Επίσης προτείνουν στους ερευνητές που χρησιμοποιούν τη FSS -9 να μην συνυπολογίζουν τα δύο πρώτα ερωτήματα από τη μέση τιμή της βαθμολογίας της FSS -9.

Σημαντικό μειονέκτημα της κλίμακας είναι ότι δεν υπάρχουν οριακές (cut-off) τιμές. Η Krupp αυθαίρετα όρισε ως όριο για τη μη κόπωση το διάστημα από 1-4, από 4.1-4.9 ως οριακή κόπωση και από 5-7 ως σοβαρή κόπωση. Τις τιμές αυτές τις αποδέχονται οι ερευνητές διεθνώς προκειμένου να εξηγήσουν τα αποτελέσματα των ερευνών τους. Ως συμπέρασμα, η στάθμιση της κλίμακας στους Έλληνες ασθενείς με ΠΣ, είναι η πρώτη που αναφέρει αποτελέσματα από επιβεβαιωτική παραγοντική

ανάλυση. Η ελληνική εκδοχή της FSS είναι έγκυρη και αξιόπιστη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της κόπωσης στους Έλληνες ασθενείς με Π.Σ. για κλινικούς και ερευνητικούς σκοπούς [153].

ΣΤΑΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ MFIS

Η κλίμακα MFIS, αποτελείται από τρεις παράγοντες, τον σωματικό που περιλαμβάνει τα ερωτήματα (4,6,7,10,13,14,17,20,21), τον νοητικό (1,2,3,5,11,12,15,16,18,19) και τον ψυχοκοινωνικό (8,9) για τον οποίο εγείρονται ερωτηματικά διότι σύμφωνα με τη θεωρία απαιτούνται τουλάχιστον τρία ερωτήματα για κάθε παράγοντα. Τα αποτελέσματα της στάθμισης απέδειξαν ότι η ελληνική εκδοχή της MFIS είναι έγκυρη και αξιόπιστη. Η παραγοντική ανάλυση όμως δεν επιβεβαίωσε τους τρεις παράγοντες της κλίμακας αλλά μόνο τους δύο, δηλαδή τον νοητικό και σωματικό παράγοντα. Το δεύτερο σημαντικό εύρημα είναι η κατανομή των ερωτημάτων στους δύο παράγοντες. Από τη διεθνή βιβλιογραφία, προκύπτει η αδυναμία των ερευνητών να επιβεβαιώσουν την κατανομή των ερωτημάτων στους τρεις παράγοντες όπως αυτή προτείνεται από την D Miller. Όλοι οι ερευνητές συμφωνούν ότι ο σωματικός και νοητικός παράγοντας είναι έγκυροι αλλά αμφισβητούν την ύπαρξη του τρίτου. Συγκεκριμένα η πρώτη που επιχείρησε παραγοντική ανάλυση ήταν η Kos, 2005 [154], η οποία ενώ επιβεβαίωσε τις τρεις υποκλίμακες, η κατανομή των ερωτημάτων **1**(ανήκει στον νοητικό) και **8** στο ψυχο-κοινωνικό παράγοντα ήταν έκπληξη. Το δεύτερο ερώτημα του ψυχο-κοινωνικού παράγοντα **9** (δραστηριότητες εκτός σπιτιού) καταχωρήθηκε στον σωματικό, εύρημα με το οποίο συμφωνούν όλοι οι ερευνητές καθώς και η παρούσα μελέτη. Αναφορικά με το ερώτημα **8** (κίνητρο για κοινωνικές δραστηριότητες) δεν υπάρχει ομοφωνία. Οι Mills [155] και Amtmann [156] θεωρούν ότι είναι στοιχείο του σωματικού παράγοντα, η Kos [154] του ψυχο-κοινωνικού και η παρούσα του νοητικού Bakalidou et al [157]. Η Kos, απέδωσε τα αποτελέσματα της σε πιθανή αλληλοεπίδραση των σωματικών και νοητικών δυνατοτήτων με τη ψυχο-κοινωνική λειτουργικότητα, ειδικά όταν επηρεάζονται από την κόπωση. Το ερώτημα **8** έχει δύο κατευθύνσεις (κίνητρο και κοινωνική δραστηριότητα) που δικαιολογούν τα αντιφατικά αποτελέσματα. Η εξήγηση των ευρημάτων του ελληνικού πληθυσμού, ίσως έγκειται στη σημασία που έδωσαν οι Έλληνες ασθενείς στο κίνητρο παρά στη δραστηριότητα. Σημειώνεται ότι πολιτισμικά και γλωσσολογικά θέματα χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής.

Επίσης η παραγοντική ανάλυση δεν επιβεβαίωσε τον αριθμό των ερωτημάτων που αρχικά είχαν προταθεί ανά παράγοντα. Στην παρούσα μελέτη, ο σωματικός αποτελείται από 11 και ο νοητικός από 10, ενώ σύμφωνα με την αρχική δομή της κλίμακας είναι 9 και 10 αντίστοιχα. Εκτός από τα ερωτήματα 8 και 9 που εντάχθηκαν στον νοητικό και σωματικό παράγοντα αντίστοιχα και το ερώτημα 1 (ετοιμότητα) ανατέθηκε στο σωματικό ενώ ανήκει στον νοητικό παράγοντα σύμφωνα με την αρχική δομή της κλίμακας. Το ανωτέρω ερώτημα θεωρείται εξόχως προβληματικό διότι ο μόνος από τους προηγούμενους ερευνητές που επιβεβαίωσε την κατανομή του στον νοητικό παράγοντα είναι ο Amtmann [156], ενώ η Kos [154] στον ψυχοκοινωνικό και ο Mills [155] το αφαίρεσε εντελώς από την κλίμακα. Οι παραπάνω διαφοροποιήσεις αποδίδονται στη διαφορετική ερμηνεία της ερώτησης από τους διάφορους πληθυσμούς και ενδεχομένως να συνδέονται με θέματα πολιτισμικής και γλωσσολογικής προσαρμογής. Αυτά τα αντιφατικά αποτελέσματα τα αναφέρει και ο Elbers [158] σε πρόσφατη έρευνα του 2012 και υποστηρίζει ότι η δομική και διαπολιτισμική εγκυρότητα της MFIS τίθεται πλέον υπό αμφισβήτηση. Επίσης ο Mills [155] θέτοντας το θέμα της δομής της κλίμακας, πρότεινε ότι η MFIS με 13 ερωτήματα και δύο παράγοντες (σωματικό και νοητικό) θα έχει μεγαλύτερη εγκυρότητα και αυτό επιτυγχάνεται με την αφαίρεση των 4,14,17 ερωτημάτων από τη σωματική υποκλίμακα και τα 1,2,3,5,11 από τη νοητική. Ενδεχομένως μια ριζοσπαστική τροποποίηση της αρχικής κλίμακας, με την ενσωμάτωση των πρόσφατων ευρημάτων της παθοφυσιολογίας της κόπωσης στη ΠΣ, να οδηγούσε σε μία πιο σύντομη αλλά κυρίως πιο έγκυρη εκδοχή της MFIS.

Αναφορικά με την συγκλίνουσα εγκυρότητα και την αξιοπιστία της κλίμακας, οι συντελεστές Cronbach's alpha και ICC ήταν εξαιρετικά υψηλοί, που σημαίνει ότι οι απαντήσεις των ατόμων του δείγματος της παρούσας έρευνας ήταν με υψηλή συνάφεια και σταθερές στη διάρκεια του χρόνου. Η Kos [159] 2003, εξέτασε την συγκλίνουσα και αποκλίνουσα εγκυρότητα, την αναπαραγωγικότητα και την ανταπόκριση της ολλανδικής εκδοχής της MFIS και συμπέρανε ότι πρόκειται για αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο μέτρησης της κόπωσης για τους ασθενείς. Επιβεβαίωσε την καλή ανταπόκριση της MFIS μετά από ένα πρόγραμμα αποκατάστασης, ενώ αργότερα (2005) διερεύνησε τις ψυχομετρικές ιδιότητες της MFIS ταυτόχρονα σε τέσσερις διαφορετικές Ευρωπαϊκές χώρες (Ιταλία, Βέλγιο, Σλοβενία και Ισπανία). Εξέτασε την αναπαραγωγικότητα, τη συντρέχουσα εγκυρότητα και διεξήγαγε παραγοντική ανάλυση. Τα αποτελέσματα της έδειξαν

καλές ψυχομετρικές ιδιότητες, χωρίς πολιτισμικές ή γλωσσολογικές διαφορές, της Βελγικής, Ιταλικής, Σλοβενικής και Ισπανικής εκδοχής της MFIS [154]. Η Pavan [160], διεξήγαγε δια-πολιτισμική προσαρμογή και εγκυρότητα της MFIS για τους Πορτογάλους, την (MFIS-BR). Ανέφερε ότι προσαρμοσμένη εκδοχή ήταν ικανή να διαχωρίσει διαφορετικές ομάδες και η εσωτερική συνάφεια ήταν παρόμοια με την πρωτότυπη κλίμακα (0.740-0.80) και ο συντελεστής ICC ήταν εξαιρετικός. Ο Gruszczak [161], εξέτασε την εσωτερική συνάφεια και την συντρέχουσα εγκυρότητα και απέδειξε ότι η πολωνική εκδοχή της MFIS είναι αξιόπιστη και έγκυρη για αξιολογήσει την επίπτωση της κόπωσης στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΠΣ. Ο Rietberg [144], εξέτασε ταυτόχρονα την αναπαραγωγιμότητα, την ανταπόκριση και τη συντρέχουσα εγκυρότητα τριών ολλανδικών κλιμάκων κόπωσης FSS, MFIS και CIS20R. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων κατέδειξε μέτρια συσχέτιση μεταξύ των τριών ερωτηματολογίων. Ο Rietberg δικαιολόγησε τα αποτελέσματα υποστηρίζοντας ότι κάθε κλίμακα προσεγγίζει το φαινόμενο της κόπωσης με διαφορετικό τρόπο και καλύπτει διαφορετικές διαστάσεις της [144].

Η κόπωση στην ΠΣ είναι πολυδιάστατο φαινόμενο με σωματικές και ψυχοκοινωνικές διαστάσεις και η μονοδιάστατη προσέγγιση της αποδείχθηκε ανεπαρκής. Πολιτισμικοί παράγοντες και όχι μόνο, ερευνώνται για την επίδραση τους στην κόπωση των ασθενών με ΠΣ. Τελευταία εξετάζεται η επίδραση των κλιματολογικών παραγόντων (γεωγραφικό μήκος και πλάτος, κλιματολογικές συνθήκες) στις τιμές της διαμέσου της MFIS σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες. Συγκεκριμένα, για τον ελληνικό πληθυσμό της ΠΣ η διάμεσος τιμή είναι $M=33.5$, ενώ η Kos [154] ανέφερε για Βέλγους $M=45$, Ιταλούς $M=40.5$, Σλοβένους $M=37.5$ και Ισπανούς $M=32.5$, και ο Rietberg [144] για τους Ολλανδούς $M=41$. Οι τιμές της διαμέσου της MFIS συγκλίνουν μεταξύ Ελληνικού και Ισπανικού πληθυσμού. Η συμφωνία των ευρημάτων της παρούσης έρευνας με αυτά των χωρών του ευρωπαϊκού νότου επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι οι κλιματολογικές συνθήκες επηρεάζουν την κόπωση στους ασθενείς με ΠΣ [28].

Η παρούσα έρευνα έδειξε ότι η ελληνική εκδοχή της MFIS, είναι έγκυρη και αξιόπιστη με την προϋπόθεση ότι οι ερευνητές θα δώσουν ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων με δεδομένης της πολυδιάστατης φύσης της κόπωσης στην ΠΣ. Η MFIS, κατά τον Elbers [158], έχει αμφιλεγόμενη δομική εγκυρότητα, άγνωστη διαπολιτισμική εγκυρότητα και άγνωστη ανταπόκριση ενώ θεωρεί την πρόταση του Mills [155], για κλίμακα με 13 ερωτήματα ότι έχει μέτρια δομική

εγκυρότητα. Το σημείο που συμφωνούν όλοι οι ερευνητές είναι η αδύνατη θέση του ψυχοκοινωνικού παράγοντα. Το αντιφατικό σημείο στις κλίμακες κόπωσης στην ΠΣ είναι ότι αφενός πρέπει να περιλαμβάνουν όσο το δυνατό περισσότερες πτυχές του φαινομένου και αφετέρου να υπάρχει ισχυρή δομική εγκυρότητα. Η συνύπαρξη πολλών παραγόντων δημιουργεί προβλήματα στη δομή της κλίμακας, τουλάχιστον αυτό απέδειξε η εμπειρία. Είναι βέβαιο ότι η κλίμακα χρήζει περαιτέρω έρευνας προς την κατεύθυνση αφενός της δημιουργίας μιας τροποποιημένης εκδοχής αλλά και της πολιτισμικής προσαρμογής της ώστε να προκύψει ένα ισχυρό εργαλείο χρήσιμο για τον έλεγχο και την εκτίμηση της κόπωσης στην ΠΣ.

MFIS και FSS

Η συνολική βαθμολογία της MFIS έδειξε ισχυρή συσχέτιση με την FSS, εύρημα που είναι συγκρίσιμο με αυτό της Kos [154] και του Rietberg [144], που σημαίνει ότι και οι δύο κλίμακες είναι έγκυρα και αξιόπιστα εργαλεία μέτρησης της κόπωσης σε ασθενείς με ΠΣ. Αξίζει να σημειωθεί ότι πρόκειται για δύο κλίμακες που εκτιμούν διαφορετικές πτυχές της κόπωσης, δηλαδή, η MFIS εστιάζει στη επίπτωση των δύο διαστάσεων (σωματική και νοητική) της κόπωσης στη καθημερινή ζωή του ασθενή ενώ η FSS στη σοβαρότητα και συχνότητα της επίπτωσης της κόπωσης στην καθημερινή λειτουργικότητα του ασθενή με έμφαση στη σωματική διάσταση της. Τα ευρήματα της παρούσας έρευνας έδειξαν ελαφρώς ισχυρότερη συσχέτιση των δύο κλιμάκων σε σύγκριση με τα αποτελέσματα των ανωτέρω ερευνητών, τα οποία δικαιολογούνται από το γεγονός ότι ο σωματικός παράγοντας της MFIS προέκυψε ενισχυμένος κατά δύο επί πλέον ερωτήματα από την παραγοντική ανάλυση. Δεδομένου ότι η FSS, είναι μονοδιάστατη κλίμακα με ένα και μοναδικό παράγοντα, τον σωματικό, αιτιολογείται η στενότερη συσχέτιση των δύο κλιμάκων αναφορικά με τον σωματικό παράγοντα. Ο Amtmann [156], συνέκρινε τις ψυχομετρικές ιδιότητες των παραπάνω κλιμάκων στην ΠΣ (MFIS και FSS) και συνιστά στους ερευνητές οι οποίοι ενδιαφέρονται για την εκτίμηση ταυτόχρονα της σωματικής και νοητικής διάστασης της κόπωσης να προτιμούν την MFIS, την οποία θεωρεί ακριβέστερο εργαλείο μέτρησης για τα υψηλά επίπεδα της κόπωσης. Στην περίπτωση που οι ερευνητές επιθυμούν να μετρήσουν μόνο τη σωματική διάσταση της κόπωσης, τότε μπορούν να χρησιμοποιούν και τις δύο κλίμακες και με την προϋπόθεση ότι τα επίπεδα κόπωσης του δείγματος κυμαίνονται από ήπια έως μέτρια.

7.1 ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΝΕΕΣ ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ

Ο Elbers [158], σε ανασκόπηση του το 2012, προτείνει ως καταλληλότερες κλίμακες κόπωσης στην ΠΣ δύο νέες κλίμακες, την Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) και Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS). Δημοσιεύτηκαν το 2009 και 2010 [162,163] αντίστοιχα. Η κατασκευή της FSMC παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον διότι έγινε ανάλυση όλων των ερωτημάτων των πλέον γνωστών κλιμάκων κόπωσης (FSS, FAI, FIS, MFIS, FRS) και στη συνέχεια ταξινομήθηκαν με βάση τη διάσταση (σωματική και κοινωνική), συχνότητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων, όπως αυτά δηλώνονται από τους ασθενείς. Μετά από την τροποποίηση και αναδιατύπωση των ερωτημάτων προέκυψε η νέα κλίμακα, η οποία περιέχει δύο παράγοντες τον σωματικό και νοητικό. Το πλεονέκτημα είναι ότι έχει οριακές (cut-off) τιμές, προκειμένου να διαχωρίζει την κόπωση σε ήπια, μέτρια και σοβαρή και στις δύο διαστάσεις της, κάτι που έλειπε από τις FSS και MFIS. Η συγκλίνουσα εγκυρότητα, έδειξε ισχυρή συσχέτιση της με την FSS και την MFIS. Η U-FIS, αποτελεί τροποποίηση της FIS και περιλαμβάνει 22 ερωτήματα από τα 40 της πρωτότυπης εκδοχής και ένα μόνο παράγοντα που εκτιμά την επίπτωση της κόπωσης στη ζωή των ασθενών με ΠΣ. Θεωρείται από τους κατασκευαστές της ως πολλά υποσχόμενη κλίμακα και το ενδιαφέρον της εστιάζεται στην ταυτόχρονη ανάπτυξη της σε Καναδά, Σουηδία, Ιταλία, Ισπανία, Γερμανία, Γαλλία και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.

Εξαιρετικό ενδιαφέρον στις δύο νέες κλίμακες, παρουσιάζει η απουσία οποιαδήποτε αναφοράς στον ψυχοκοινωνικό παράγοντα, η διατήρηση των δύο διαστάσεων από την FSMC και η προσπάθεια της πολιτισμικής προσαρμογής της U-FIS εν τη γενέσει της. Δεν είναι γνωστά τα αποτελέσματα των νέων κλιμάκων, παρά την πρόταση του Elbers [158], οι οποίες δημιουργήθηκαν για να καλύψουν τα κενά των FSS και MFIS. Οι μελλοντικές έρευνες θα δείξουν αν θα δικαιώσουν τις φιλόδοξες προοπτικές τους.

Στο σημείο που συμφωνούν οι ερευνητές, είναι ότι προς το παρόν καμία κλίμακα δεν μπορεί να καταγράψει σφαιρικά το φαινόμενο της κόπωσης και για το λόγο αυτό, προτείνουν την ταυτόχρονη χρήση περισσότερων της μιας κλίμακας, ώστε να εξασφαλιστεί η εκτίμηση περισσότερων διαστάσεων της κόπωσης. Η ταυτόχρονη χρήση πολλών κλιμάκων ενδεχομένως να αποδειχθεί δύσχρηστη στους ασθενείς και για αυτό το λόγο εγκαταλείφθηκαν οι κλίμακες με πολλά ερωτήματα.

7.2 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΟΠΩΣΗ

Η συμπεριφορά του συνολικού δείγματος κατέγραψε μείωση της κόπωσης από τον χειμώνα προς το καλοκαίρι, με στατιστικά σημαντικό υψηλότερο μέσο όρο της κόπωσης στο τέλος Νοεμβρίου, που θεωρείται το τέλος του φθινοπώρου, συγκριτικά με τους υπόλοιπους μήνες. Η διαφοροποίηση της κόπωσης καταγράφεται με εντελώς διαφορετικό τρόπο στις δύο ομάδες, που σημαίνει ότι τα δεδομένα του συνολικού δείγματος πιθανόν να οδηγούν σε λανθασμένες εκτιμήσεις. Οι ασθενείς εμφάνισαν σταθερά επίπεδα κόπωσης στη διάρκεια του χρόνου, ενώ η κόπωση στους υγιείς μειώθηκε καθώς οι κλιματολογικές συνθήκες βελτιώθηκαν. Η ομάδα ελέγχου παρουσιάζει τη χαμηλότερη βαθμολογία κόπωσης στο τέλος της άνοιξης (μέτρηση Μαΐου) και από το σημείο αυτό αρχίζει η αύξηση της με αποκορύφωμα το τέλος του καλοκαιριού (μέτρηση Αυγούστου). Για το συνολικό δείγμα, η βελτίωση των κλιματολογικών παραγόντων, όπως η ατμοσφαιρική θερμοκρασία και ο δείκτης δυσφορίας συνοδεύονται από τη μείωση της κόπωσης. Αυτό ενδεχομένως να δικαιολογείται από τις ακόλουθες παραμέτρους: α) η διάθεση βελτιώνεται καθώς βελτιώνονται οι κλιματολογικές συνθήκες, β) η αύξηση της ηλιοφάνειας δίνει τη δυνατότητα στους ανθρώπους να αφιερώνουν περισσότερο χρόνο σε δημιουργικές δραστηριότητες με αποτέλεσμα τη βελτίωση της διάθεσης και γ) η προσδοκία των καλοκαιρινών διακοπών.

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, αυτή είναι η πρώτη έρευνα με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που καταγράφει την κόπωση ανά τρίμηνο, στο τέλος κάθε εποχής, σε ασθενείς με ΠΣ και υγιείς. Η πρώτη υπόθεση ότι τα επίπεδα της κόπωσης στους ασθενείς θα είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε σχέση με αυτά των υγιών, επαληθεύτηκε καθώς σε ποσοστό 22% της διακύμανσης της κόπωσης αποδόθηκε στη πολλαπλή σκλήρυνση. Η δεύτερη υπόθεση ότι η ομάδα των ασθενών θα εκδηλώσει υψηλότερα επίπεδα κόπωσης κατά τους θερινούς μήνες συγκριτικά με τους χειμερινούς, δεν επιβεβαιώθηκε. Τα αποτελέσματα έδειξαν σχεδόν σταθερά επίπεδα κόπωσης στη διάρκεια του έτους. Τα ανωτέρω ευρήματα είναι σε συμφωνία με τα αυτά του Tellez [164], ο οποίος διαπίστωσε ότι στις μετρήσεις που απείχαν χρονικά ένα έτος η κόπωση παρέμεινε σταθερή σε ασθενείς με ΠΣ. Ο σκοπός της έρευνας του ήταν να καταγράψει την εξέλιξη της κόπωσης μέσα στον χρόνο και να καθορίσει τη σχέση της αναπηρίας και της κατάθλιψης με τις ενδεχόμενες αλλαγές της κόπωσης. Παρατήρησε ότι η κόπωση ως φαινόμενο παραμένει σταθερό, η δε συνολική

βαθμολογία της επίσης είναι σταθερή, η έστω αυξάνει ελάχιστα μέσα στο χρόνο. Η αύξηση της κόπωσης συνδέεται με αυτήν της κατάθλιψης αλλά όχι με την επιδείνωση της αναπηρίας και κατέληξε ότι αμφότεροι οι ανωτέρω παράγοντες δεν εξηγούν πλήρως το φαινόμενο της κόπωσης στην ΠΣ. Εξέφρασε όμως την άποψη, ότι μπορεί η κόπωση να παραμένει σταθερή σε διάστημα 12 μηνών, αλλά ενδεχομένως να αυξομειώνεται σε μικρότερα χρονικά διαστήματα. Η παρούσα έρευνα επιβεβαιώνει το αποτέλεσμα του Tellez [164] αλλά όχι την υπόθεση της αυξομείωσης της κόπωσης σε μικρότερα του έτους διαστήματα. Σημειώνεται ότι η υπόθεση της αυξομείωσης υποστηρίχτηκε πρώτα από τον Schreurs το 2002, [45] ο οποίος είχε χαρακτηρίσει την κόπωση ως δυναμικό φαινόμενο. Οι Tellez[164] και Schreurs [45], πραγματοποίησαν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με χρονική απόσταση ενός έτους και με δεδομένα τα αποτελέσματα τους, ήταν αναμενόμενο να υποθέσουν δυναμικές διακυμάνσεις της κόπωσης σε μικρότερα του έτους χρονικά διαστήματα. Και οι δύο εστίασαν στη σχέση σωματικής κόπωσης και σωματικής αναπηρίας και κατέληξαν σε αντίθετα συμπεράσματα χρησιμοποιώντας διαφορετικές κλίμακες εκτίμησης της κόπωσης και της αναπηρίας. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, δεν επιβεβαιώνουν την υπόθεση των Tellez [164] και Schreurs [45], τουλάχιστον όπως αυτά αξιολογήθηκαν με την κλίμακα κόπωσης FSS, την οποία χρησιμοποίησε και ο Tellez [164] αλλά όχι και ο Schreurs [45]. Αντίθετα με τους ασθενείς, στην ομάδα των υγιών παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις της κόπωσης κατά τη διάρκεια του έτους και πιθανόν τα επίπεδα της κόπωσης τους, να επηρεάζονται από τις κλιματολογικές συνθήκες. *Η μελέτη της κόπωσης στους υγιείς κατά τη διάρκεια του έτους και συγκριτικά με τους ασθενείς με ΠΣ, θεωρείται ότι είναι η πρώτη καταγραφή.*

Οι κλιματολογικοί παράγοντες δικαιολογούν τα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου αλλά δεν εξηγούν αυτά της ομάδας των ασθενών, των οποίων η κόπωση επιμένει στις τέσσερις εποχές του έτους, χωρίς σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των εποχών, εύρημα που πρόσφατα περιέγραψε ο Wood [165]. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι οι ασθενείς οργανώνουν τη ζωή τους με τέτοιο τρόπο ώστε να προστατεύονται από τις κλιματολογικές αλλαγές που αποδεδειγμένα επιδεινώνουν την καθημερινότητα τους και την ποιότητα της ζωής τους. Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν ότι υπάρχει εξοπλισμός κλιματισμού στην οικία, στο γραφείο και στο αυτοκίνητο και αποφεύγουν να δραστηριοποιούνται εκτός της οικίας κατά τις ημέρες με υψηλές θερμοκρασίες και αυξημένη υγρασία. Σε αντίθεση με την παραπάνω συμπεριφορά των ασθενών, οι υγιείς εκτίθενται στις υψηλές θερμοκρασίες πολύ περισσότερο κατά

τους θερινούς μήνες διότι αυξάνουν τις δραστηριότητες και τις κοινωνικές επαφές τους. Η αύξηση της κόπωσης στην ομάδα ελέγχου μεταξύ των μετρήσεων του Μαΐου και Αυγούστου μπορεί να αποδοθεί στη διαφορά θερμοκρασίας των 10° C βαθμών της μέσης τιμής της ατμοσφαιρικής θερμοκρασίας (20.2 και 29.4 αντίστοιχα) καθώς και στη αύξηση του δείκτη δυσφορίας μεταξύ Μαΐου και Αυγούστου ($D < 20$ και $D = 28$ αντίστοιχα). Άλλη πιθανή εξήγηση, μπορεί να είναι η επιστροφή στις οικογενειακές, εργασιακές και κοινωνικές υποχρεώσεις αμέσως μετά από τις καλοκαιρινές διακοπές. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι υγιείς βιώνουν και ερμηνεύουν την κόπωση με διαφορετικό τρόπο από τους ασθενείς με ΠΣ. Αυτό είναι ένα θέμα που χρήζει περαιτέρω έρευνας, δεδομένου ότι ο Lerdal [152], ανέφερε ότι υγιείς και ασθενείς ερμηνεύουν τα ερωτήματα της FSS με διαφορετικό τρόπο, ενώ ο Valko [143], δήλωσε ότι η FSS είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για την εκτίμηση της κόπωσης καθώς την διαφοροποιεί μεταξύ των ασθενών με διαφορετικές παθήσεις και των υγιών και απέδειξε ότι η FSS είναι χρήσιμη για να διακρίνει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της κόπωσης μεταξύ υγιών και ασθενών με ΠΣ, με A.E.E και διαταραχές ύπνου. Σαν γενικό συμπέρασμα, η κόπωση φαίνεται μάλλον να επηρεάζεται περισσότερο από τη διάθεση παρά από τις κλιματολογικές παραμέτρους. Οι ασθενείς με ΠΣ, φαίνεται ότι με την κατάλληλη οργάνωση της καθημερινότητας τους, αποφεύγουν την επιδείνωση της κόπωσης από τις κλιματολογικές συνθήκες. Πιθανόν οι κλιματολογικοί παράγοντες να επηρεάζουν άλλες παραμέτρους, όπως την κατάθλιψη και την ποιότητα ζωής και ενδεχομένως οι τελευταίοι να αποδειχθεί ότι έχουν ισχυρότερη επίδραση στην κόπωση από ότι οι κλιματολογικοί αυτοί καθαυτοί [166]. Όμως αυτή η υπόθεση χρήζει περαιτέρω έρευνας μετά από τον έλεγχο των επιπέδων κατάθλιψης.

Σύγκριση αποτελεσμάτων FSS και MFIS

Ανάλογα αποτελέσματα αλλά με κάποιες διαφοροποιήσεις προέκυψαν από την εκτίμηση της κόπωσης με διαφορετική κλίμακα, την MFIS. Ειδικότερα, για το σύνολο του δείγματος, και αναφορικά με τη ολική βαθμολογία της κλίμακας MFIS παρουσιάζεται μια σημαντική πτωτική τάση της κόπωσης από τον μήνα Νοέμβριο έως τον μήνα Φεβρουάριο και συνεχίζεται αυτή η σημαντική πτωτική τάση μέχρι και τον Μάιο ενώ φαίνεται ότι από το σημείο αυτό και έπειτα σταθεροποιείται. Ο μέσος όρος της κόπωσης εμφανίζεται υψηλότερος στην μέτρηση του Νοεμβρίου (θεωρείται το τέλος του φθινοπώρου), ενώ δεν διαφοροποιούνται μεταξύ τους οι υπόλοιποι.

Όπως με την κλίμακα FSS, έτσι και με τη ολική βαθμολογία της MFIS καταγράφεται η χρονική διαφοροποίηση της κόπωσης στις δύο ομάδες με διαφορετικό τρόπο κατά τη διάρκεια του έτους, που σημαίνει ότι τα δεδομένα του συνολικού δείγματος πιθανόν να οδηγούν σε λανθασμένες εκτιμήσεις. Ειδικότερα, η ομάδα των ασθενών εμφανίζει πτωτική τάση μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου, στη μέτρηση του οποίου καταγράφεται η χαμηλότερη βαθμολογία και στη συνέχεια καταγράφεται ήπια ανοδική τάση μέχρι την επόμενη μέτρηση του Μαΐου και στη συνέχεια διατηρεί σταθερά τα επίπεδα της κόπωσης κατά τους θερινούς μήνες. Η ομάδα των υγιών συμπεριφέρεται αρχικά παρόμοια με αυτή των ασθενών, δηλαδή καταγράφεται πτωτική τάση μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου, αλλά ηπιότερη από αυτή της ομάδας των ασθενών, αυτή η πτωτική τάση εμφανίζεται ισχυρότερη μεταξύ Φεβρουαρίου και Μαΐου, για να καταγράψει ανοδική τάση στο διάστημα του Μαΐου και Αυγούστου.

Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο κλιμάκων της FSS και MFIS διαπιστώνονται παρόμοια συμπεράσματα αλλά με κάποιες διαφοροποιήσεις. Συνοψίζοντας, η κόπωση στους ασθενείς με ΠΣ παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια του έτους, αλλά με την MFIS καταγράφεται πτωτική τάση μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου, (περίοδος του χειμώνα) εύρημα αναμενόμενο από τη βιβλιογραφία [28] που όμως δεν εμφανίζεται με την FSS. Πιθανή εξήγηση για αυτή τη διαφοροποίηση να είναι το γεγονός ότι η FSS καταγράφει τα χαρακτηριστικά της σωματικής διάστασης της κόπωσης (2,4,6) και την επίπτωση τους στις υποχρεώσεις του ασθενή στο οικογενειακό, εργασιακό και κοινωνικό περιβάλλον (4,7,9), ενώ η MFIS δίνει έμφαση στα συμπτώματα της σωματικής και νοητικής διάστασης της κόπωσης (4,13,14,17,21) και την επίπτωση τους στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενή όπως αυτές γίνονται αντιληπτές από αυτόν (6,7,10,20) [156]. Ανάλογες διαφοροποιήσεις παρουσιάζονται και στην ομάδα ελέγχου, δηλαδή, με την MFIS καταγράφεται πτωτική τάση από τον Νοέμβριο έως και τον Μάιο, τάση αντίστοιχη και με την FSS, και στη συνέχεια εντοπίζεται μια ανοδική τάση κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, όμως αυτή η τάση δεν καταγράφεται τόσο έντονα όσο με την FSS. Το εύρημα στους υγιείς, όπως προέκυψε από την μέτρηση με την FSS, θα μπορούσε να οφείλεται σε μεθοδολογικά ζητήματα: α) η FSS αναφέρεται στην κόπωση της τελευταίας εβδομάδας ενώ η MFIS στον τελευταίο μήνα, β) η χρονική μέτρηση στο τέλος Αυγούστου εμφανίζει κάποιες χαρακτηριστικές ιδιαιτερότητες, δηλαδή ο υγιής πληθυσμός επιστρέφει από τις διακοπές του μετά τις 20 Αυγούστου, σε μία πόλη, την

Αθήνα, με υψηλές θερμοκρασίες (35°C), με επιβαρυσμένους ατμοσφαιρικούς δείκτες (δείκτης δυσφορίας, ρύποι) και μετά από διακοπές στις επαγγελματικές, οικογενειακές και κοινωνικές υποχρεώσεις και γ) οι τρεις από τις εννέα ερωτήσεις της κλίμακας αναφέρονται στις ανωτέρω υποχρεώσεις, εν αντιθέσει με την MFIS. Αυτές οι διαφορές δικαιολογούνται απόλυτα από το γεγονός ότι οι ανωτέρω κλίμακες μετρούν διαφορετικές πτυχές της κόπωσης στην ΠΣ και ενδεχομένως η σύγκριση των δύο κλιμάκων ως προς τα συνολικά βαθμολογία τους να μην είναι απολύτως έγκυρη, δεδομένου ότι η MFIS έχει δύο παράγοντες: 1) τον σωματικό και 2) τον νοητικό, ενώ η FSS έχει μόνο ένα τον σωματικό.

Σύμφωνα με τον σωματικό παράγοντα της MFIS, προκύπτει ότι η ομάδα ελέγχου παρουσιάζει μια ήπια πτωτική τάση μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου, η οποία πτωτική τάση εμφανίζεται ισχυρότερη στη μέτρηση του Μαΐου και στη συνέχεια φαίνεται να σταθεροποιείται, χωρίς περαιτέρω διαφοροποίηση. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της συνολικής βαθμολογία της MFIS, με τα αποτελέσματα του σωματικού παράγοντα, δεν προκύπτουν διαφορές για τους υγιείς. Η διαφορά μεταξύ MFIS και FSS, στην ομάδα ελέγχου αφορά την περίοδο του καλοκαιριού. Πιθανότητα να οφείλεται στο γεγονός ότι η MFIS δεν καταγράφει την επίπτωση της κόπωσης στις οικογενειακές, εργασιακές και κοινωνικές δραστηριότητες των ατόμων που αυξάνονται όσο βελτιώνονται οι κλιματολογικές συνθήκες και κυρίως στην ιδιαιτερότητα της χρονικής μέτρησης του Αυγούστου.

Αντίθετα στην ομάδα των ασθενών, εμφανίζεται πτωτική τάση μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου και στη συνέχεια παρατηρείται ανοδική τάση στο διάστημα του Φεβρουαρίου-Μαΐου και σταθεροποίηση με ήπια ανοδική πορεία στο διάστημα μεταξύ του Μαΐου και Αυγούστου. Παρατηρείται ότι η διαχρονική πορεία της συνολικής βαθμολογίας της MFIS διαφοροποιείται σε σχέση με τη διαχρονική πορεία του σωματικού παράγοντα. Ο τελευταίος εμφανίζει διακυμάνσεις στο χρόνο που προσιδιάζουν περισσότερο σε εκείνες που αναφέρθηκαν στην ερευνητήρια από τους ίδιους τους ασθενείς κατά τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων και συμφωνούν με την κλινική της εμπειρία. Ο σωματικός παράγοντας της MFIS εστιάζει στα συμπτώματα της κόπωσης, και δεδομένου ότι η άνοδος της ατμοσφαιρικής θερμοκρασίας τα επηρεάζει αρνητικά [28], δικαιολογείται η εντονότερη ανοδική τάση της κόπωσης στους εαρινούς και θερινούς μήνες, σε σχέση με τον τρόπο καταγραφής της από τη συνολική βαθμολογία της MFIS. Ωστόσο, ο σωματικός

παράγοντας δεν επιβεβαιώνει το μέγεθος της κόπωσης κατά τους θερινούς μήνες όπως το περιγράφουν οι ασθενείς.

Παρατηρείται μια αντίφαση μεταξύ του σωματικού παράγοντα της MFIS και της FSS που αιτιολογείται από τη διαφορετική προσέγγιση του φαινομένου της κόπωσης από τις δύο κλίμακες. Η καταγραφή με την FSS εμφανίζει την κόπωση σταθερή ενώ η MFIS καταγράφει κάποιες διακυμάνσεις στη διάρκεια των εποχών.

Σχετικά με την νοητική διάσταση της κόπωσης, για το σύνολο του δείγματος, προέκυψε ότι παρουσιάζεται σημαντική πτωτική τάση μεταξύ Νοεμβρίου και Φεβρουαρίου, με τον μήνα Νοέμβριο να έχει τον υψηλότερο μέσο όρο, και αυτή η πτωτική τάση συνεχίζεται και την περίοδο της άνοιξης και σταθεροποιείται κατά τους θερινούς μήνες. Ειδικότερα η ομάδα των ασθενών εμφανίζει πτωτική πορεία μεταξύ Νοεμβρίου - Φεβρουαρίου και στη συνέχεια ήπια ανοδική πορεία η οποία σταθεροποιείται κατά τους θερινούς μήνες. Η πορεία της νοητικής διάστασης της κόπωσης φαίνεται να συμβαδίζει με την πορεία της κόπωσης της συνολικής βαθμολογίας της MFIS

Η ομάδα ελέγχου παρουσιάζει πτωτική πορεία στο διάστημα Νοεμβρίου – Φεβρουαρίου, συνεχίζεται πιο έντονα στο επόμενο διάστημα και εμφανίζει ήπια ανοδική πορεία στο διάστημα Μαΐου-Αυγούστου.

Αξιοσημείωτο θεωρείται το γεγονός ότι ο υγιής πληθυσμός κατά τους θερινούς μήνες καταγράφει ανοδική πορεία της κόπωσης, σωματικής και νοητικής και με τις δύο κλίμακες ανεξάρτητα με το μέγεθος της. Για την ομάδα των ασθενών, μόνο στο σωματικό παράγοντα της MFIS καταγράφεται κάτι ανάλογο.

Ενδιαφέρον θα μπορούσε να χαρακτηριστεί το αποτέλεσμα αναφορικά με την κατάθλιψη στο σύνολο του δείγματος. Σύμφωνα με τις πολυωνυμικές συγκρίσεις, παρατηρείται στη μέτρηση του Νοεμβρίου ο υψηλότερος μέσος όρος της κατάθλιψης και από το σημείο αυτό και μετά εμφανίζεται σημαντική πτωτική τάση στο διάστημα Νοεμβρίου - Φεβρουαρίου, η οποία πτωτική τάση δεν διαφοροποιήθηκε σημαντικά τόσο κατά τους εαρινούς μήνες όσο και κατά τους θερινούς. Ειδικότερα, για την ομάδα των ασθενών, παρά την πτωτική τάση που παρατηρείται κατά το χρονικό διάστημα Νοεμβρίου-Φεβρουαρίου δεν σημειώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία μέτρηση. Το εύρημα αυτό παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον διότι υποδηλώνει την απουσία της εποχικής διακύμανσης της κατάθλιψης και είναι σε πλήρη συμφωνία με το αποτέλεσμα του Wood [165]. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας ταυτίζονται με του Wood [165], σε δύο σημεία: πρώτον η κόπωση

εκτιμώμενη με την FSS δεν παρουσιάζει καμία εποχική διαφοροποίηση και δεύτερον η κατάθλιψη επίσης παραμένει σε σταθερά επίπεδα αν και έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικές κλίμακες, η BDI-II στην παρούσα μελέτη και η HADS στη μελέτη των Wood et al [165], ενώ διαφέρουν και ως προς το σχεδιασμό της έρευνας και τα χρονικά διαστήματα μέτρησης. Τα σταθερά επίπεδα κόπωσης, αλλά κυρίως της κατάθλιψης αποτελούν πρόκληση για περαιτέρω διερεύνηση, διότι φαίνεται να ανατρέπουν την αντίληψη ότι η κατάθλιψη συνδέεται με γεωγραφικούς, γενετικούς, περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς και με πλήθος άλλων παραμέτρων. Η συνύπαρξη σταθερών επιπέδων κόπωσης και κατάθλιψης στην πολλαπλή σκλήρυνση ενδεχομένως να συνδέεται με κλινικούς παράγοντες που είναι άγνωστοι προς το παρόν, ή η παθοφυσιολογία της νόσου ευθύνεται για την κοινή συμπεριφορά των δύο παραμέτρων.

Αναφορικά με την ομάδα ελέγχου, η κατάθλιψη εμφανίζει πτωτική πορεία από την μέτρηση του Νοεμβρίου-Φεβρουαρίου, η οποία συνεχίζεται μέχρι τον Μάιο και παρατηρείται μια ανοδική τάση στο διάστημα Μαΐου-Αυγούστου. Μεταξύ Νοεμβρίου και Μαΐου υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, αποτέλεσμα το οποίο θεωρείται αναμενόμενο.

Αναφορικά με τις υποκλίμακες VT, PF και SF του ερωτηματολογίου SF-36v2, επισημαίνεται ότι οι VT και SF δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις τέσσερις μετρήσεις και το ανωτέρω αποτέλεσμα αφορά και τις δύο ομάδες. Σχετικά με την υποκλίμακα PF, για την ομάδα των ασθενών δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά, αντιθέτως για την ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για το διάστημα Μαΐου-Αυγούστου, εύρημα που εξηγεί την ανοδική τάση της κόπωσης στους υγιείς στο ίδιο διάστημα. Μεταξύ όμως των δύο ομάδων υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά και για τις τρεις παραμέτρους του SF-36v. Σύμφωνα με τις νόρμες του υγιούς ελληνικού πληθυσμού [139] PF=74,8, VT=62,9 και SF=80,52, στο δείγμα των υγιών οι αντίστοιχες τιμές ήταν αρκετά υψηλότερες (PF κυμάνθηκε μεταξύ 85-92 και η VT μεταξύ 67-64,5), αλλά η SF κυμάνθηκε μεταξύ 64-67 πολύ χαμηλότερα από την τιμή του 80,52, επισημαίνοντας ότι η έρευνα διεξήχθη στην αιχμή της περιόδου της οικονομικής κρίσης της χώρας. Για τον ελληνικό πληθυσμό της ΠΣ δεν υπάρχουν αντίστοιχες νόρμες και επομένως δεν μπορεί να γίνει οποιαδήποτε αναφορά ή σύγκριση.

Συνοψίζοντας τα ευρήματα, προκύπτει η εξής ενδιαφέρουσα παρατήρηση: κόπωση, κατάθλιψη και δραστηριότητες (σωματικές, κοινωνικές) παραμένουν σταθερές κατά τη διάρκεια του έτους για τους ασθενείς. Ενισχύεται η άποψη ότι οι ασθενείς με χρόνια κόπωση οργανώνουν τη ζωή τους με τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγουν ότι νομίζουν ότι επιδεινώνει την κόπωση τους, δηλαδή περιορίζουν τη σωματική δραστηριότητα που κατά την προσωπική τους αντίληψη χειροτερεύει την κόπωση ενώ αποτελεί τον παράγοντα που μπορεί να την επηρεάσει θετικά, όπως προκύπτει από την ανάλυση των παρακάτω αποτελεσμάτων.

Από τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων (με το μοντέλο της παλινδρόμησης) διαπιστώνεται ότι οι παράγοντες που προλέγουν την κόπωση όπως αυτή καταγράφεται με την FSS, είναι οι BDI-II, PF και SF σε ποσοστό 60% για τη μέτρηση του Νοεμβρίου. Όμως από τους ανωτέρω παράγοντες μόνο η PF σχετίζεται ισχυρά στατιστικά σημαντικά και ανεξάρτητα από την FSS, που σημαίνει ότι για την ίδια βαθμολογία στην κλίμακα BDI-II και SF, το επίπεδο της κόπωσης καθορίζεται από την PF. Όσον αφορά τη μέτρηση του Φεβρουαρίου, οι ανωτέρω παράγοντες προλέγουν τη κόπωση σε ποσοστό 57% και η PF, εξακολουθεί να καθορίζει το επίπεδο της και να διαφαίνεται για την SF κάποιος μικρός ρόλος, χωρίς αυτός να είναι στατιστικά σημαντικός. Για τις επόμενες μετρήσεις Μάιου και Αυγούστου, με ποσοστό 57% και 61% αντίστοιχα, παρατηρείται ότι στατιστικά σημαντικές είναι οι BDI-II και PF που σημαίνει ότι για το ίδιο SF οι παράγοντες που προλέγουν την κόπωση είναι οι BDI-II και PF.

Από τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπως καταγράφονται με την κλίμακα MFIS, παρατηρείται ότι και στις τέσσερις μετρήσεις οι BDI-II, PF και SF σχετίζονται ισχυρά στατιστικά σημαντικά και έχουν προβλεπτική ισχύ και οι τρεις. Τα ποσοστά που προλέγουν είναι 77%, 65%, 78% και 82% αντίστοιχα. Το χαμηλότερο ποσοστό καταγράφεται στη μέτρηση του Φεβρουαρίου, που ενδεχομένως υπεισέρχονται και άλλες παράμετροι που δεν εξετάστηκαν.

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο κλιμάκων, οδηγεί στη διαπίστωση ότι οι τρεις παράγοντες προλέγουν την κόπωση με την κλίμακα FSS με σταθερά ποσοστά και στις τέσσερις εποχές και ενισχύει το εύρημα της παρούσας μελέτης ότι στοιχεία της κόπωσης όπως αυτά εκτιμώνται από την FSS παραμένουν αμετάβλητα στις τέσσερις εποχές. Ο παράγοντας που έχει την ισχυρότερη προβλεπτική ισχύ είναι

η PF σε όλες τις εποχές και η BDI-II τον Μάιο και Αύγουστο ενώ η SF δεν φαίνεται να έχει επίδραση.

Αντίθετα οι τρεις παράγοντες προλέγουν μεγαλύτερα ποσοστά της κόπωσης με την καταγραφή από την MFIS, τα οποία παρουσιάζουν κάποιες μεταβολές από εποχή σε εποχή και το πλέον ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι και τρεις παράμετροι έχουν προβλεπτική ισχύ της κόπωσης σε όλες τις εποχές.

Αναφορικά με την ομάδα ελέγχου, όταν η κόπωση εκτιμάται με τη FSS, διαπιστώνεται ότι στη μέτρηση του Νοεμβρίου, οι τρεις παράγοντες προλέγουν το 47,5% της κόπωσης και η BDI-II είναι ο μόνος παράγοντας που έχει προβλεπτική ισχύ. Στις μετρήσεις του Φεβρουαρίου και του Μαΐου κανείς από τους ανωτέρω δεν σχετίζεται σημαντικά και οι τρεις προλέγουν το 29% και 17% αντίστοιχα, που σημαίνει ότι στο ανωτέρω διάστημα υπεισέρχονται και άλλες παράμετροι που σχετίζονται με την κόπωση αλλά δεν μελετήθηκαν στην παρούσα έρευνα. Στη μέτρηση του Αυγούστου, προλέγουν το 37% αλλά μόνο οι BDI-II και SF καθορίζουν το επίπεδο της. Όταν η κόπωση εκτιμάται με την MFIS, στις μετρήσεις του Νοεμβρίου και του Αυγούστου, οι παραπάνω παράγοντες προλέγουν την κόπωση σε ποσοστό 61% και 60,7% αντίστοιχα, με τις BDI-II και SF να έχουν προβλεπτική ισχύ. Στις μετρήσεις του Φεβρουαρίου και του Μαΐου, οι παράγοντες προλέγουν το 58% και 39,6% αντίστοιχα, που σημαίνει ότι στο διάστημα Φεβρουαρίου-Μαΐου υπεισέρχονται άλλες παράμετροι που δεν εξετάστηκαν από την παρούσα μελέτη, με την PF να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά και στις δύο μετρήσεις και την BDI-II οριακά.

Καταλήγοντας, αξίζει να σημειωθεί ότι οι υγιείς και οι ασθενείς αντιλαμβάνονται την κόπωση με διαφορετικό τρόπο και είναι πεδίο προς διερεύνηση. Ειδικά για τους ασθενείς, στη διεθνή βιβλιογραφία, αναφέρονται οι ακόλουθοι χαρακτηρισμοί ως συνιστώσες της κόπωσης: γενικευμένη κόπωση, υπνηλία, έλλειψη ενέργειας, έλλειψη κινητοποίησης, νοητική και σωματική κόπωση, αίσθημα εξάντλησης, «ασθένεια»(κόπωση κατά την ανάπαυση), ατονία, κούραση. Οι Έλληνες ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα έρευνα, περιέγραψαν το σύμπτωμα ως κούραση στη συντριπτική τους πλειοψηφία, λιγότεροι ως ατονία και ένας περιορισμένος αριθμός ως «βαριεστιμάρα».

7.3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Οι περιορισμοί της ανωτέρω έρευνας αφορούν το μικρό αριθμό του δείγματος των ασθενών που οφείλεται στο γεγονός ότι αρκετοί ασθενείς εγκατέλειψαν εξαιτίας των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και αρκετοί εξαιτίας των υποτροπών που υπέστησαν κατά τη διάρκεια της έρευνας. Δεν υπήρξε μέτρηση κατά τη διάρκεια του Ιουλίου, μήνα με ιδιαίτερες υψηλές θερμοκρασίες, διότι πολλοί είχαν προγραμματίσει τις καλοκαιρινές διακοπές τους. Οι μήνες που επιλέχθηκαν ως αντιπροσωπευτικοί των αντίστοιχων εποχών, είχαν σταθερές ατμοσφαιρικές θερμοκρασίες χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές, δηλαδή ο μήνας Νοέμβριος αντιπροσωπεύει το φθινόπωρο και δεν παρουσιάζει σημαντικές αυξομειώσεις της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια του, εν αντιθέσει με τον Οκτώβριο που οι μεταβολές της είναι αξιοσημείωτες όπως και του Απριλίου. Θα είχε ενδιαφέρον, αν η καταγραφή της κόπωσης γινόταν Οκτώβριο και Απρίλιο αντί για Νοέμβριο και Μάιο. Ο σχεδιασμός της έρευνας δεν επέτρεπε κάτι τέτοιο διότι οι κλίμακες αναφέρονται στο παρελθόν και ιδιαίτερα η MFIS στον περασμένο μήνα.

Αναφορικά με τη στάθμιση της FSS υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί: α) ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν ήταν περιορισμένος παρά το γεγονός ότι ήταν ο ενδεδειγμένος σύμφωνα με τη θεωρία [140] και αντιπροσωπευτικός ως προς την ηλικία, β) δεν χρησιμοποιήθηκε ως golden standard κάποια άλλη κλίμακα κόπωσης για τους έλληνας ασθενείς με ΠΣ προκειμένου να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης, γ) δεν υπήρξε εξωτερική εγκυρότητα και εκτεταμένη συγκλίνουσα εγκυρότητα με άλλες κλίμακες κόπωσης εκτός από τις υποκλίμακες του SF-36v2. Επίσης δεν διερευνήθηκε η ανταπόκριση της στις κλινικές αλλαγές, θέμα το οποίο παραμένει ανοικτό για μελλοντική έρευνα από τους ερευνητές.

Στη στάθμιση της MFIS, υπήρξαν αρκετοί περιορισμοί. Δεν έγινε εξωτερική εγκυρότητα καθώς και εκτεταμένη συγκλίνουσα εγκυρότητα. Σχετικά με την συγκλίνουσα δεν ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθεί διότι εκτός της FSS, καμία άλλη κλίμακα κόπωσης δεν έχει σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό και ιδιαίτερα στον πληθυσμό της ΠΣ. Επίσης δεν εξετάστηκε η ανταπόκριση της σε κλινικές αλλαγές, θέμα το οποίο παρουσιάζει ενδιαφέρον στο μέλλον.

7.4 ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, οι υγιείς εκδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διακυμάνσεις της κόπωσης κατά τη διάρκεια των τεσσάρων εποχών, ενώ η κόπωση στους ασθενείς παραμένει πρακτικά σταθερή. Για τους υγιείς επιβεβαιώνεται η επίδραση των ορισμένων ατμοσφαιρικών παραμέτρων στην κόπωση, των οποίων η επίδραση πιθανό να ασκείται διαμέσου της σωματικής λειτουργικότητας, της ζωτικότητας και της κοινωνικής δραστηριότητας. Το ενδιαφέρον στοιχείο που προέκυψε για τους ασθενείς, είναι ότι εκτός της κόπωσης, η κατάθλιψη, η σωματική λειτουργικότητα και η κοινωνική δραστηριότητα παραμένουν σταθερές παράμετροι κατά τη διάρκεια του έτους. Οι ανωτέρω παράγοντες εκδηλώνουν συμπεριφορά που εκ πρώτης όψεως εμφανίζει το φαινόμενο της κόπωσης ως στατικό παρά ως δυναμικό. Ενδεχομένως να εμφανίζονται διακυμάνσεις σε χρονικά διαστήματα μικρότερα του τριμήνου ή πιθανόν να υπάρχουν δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραμέτρων που εξετάστηκαν, οι οποίες όμως να οδηγούν σε σταθερά επίπεδα κόπωσης στη διάρκεια του χρόνου. Αν ισχύει η τελευταία υπόθεση, τότε το ερευνητικό ενδιαφέρον προσανατολίζεται στον τρόπο και στο είδος της αλληλοεπίδρασης των εξετασμένων παραγόντων μεταξύ τους, ώστε οι οποιοσδήποτε αυξομειώσεις τους να μην μεταβάλλουν τα επίπεδα της κόπωσης κατά τη διάρκεια των εποχών. Επίσης, προβληματίζει η απάντηση στο ερώτημα «πως είναι δυνατό οι ασθενείς να αντιλαμβάνονται οι ίδιοι την επιδείνωση της κόπωσης από τις ατμοσφαιρικές συνθήκες αλλά αυτό να μην καταγράφεται από τα εργαλεία μέτρησης της, τα οποία όμως κατέγραψαν τις διακυμάνσεις της στον υγιή πληθυσμό. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται συνήθως για την εκτίμηση της κόπωσης στοχεύουν στην έμμεση αξιολόγησή της, μέσω των επιπτώσεων της στις διάφορες δραστηριότητες του ατόμου και ελάχιστα στα σωματικά συμπτώματα, τα οποία και απηχούν την υποκειμενική αίσθηση του ατόμου. Άλλωστε μόνο η σωματική διάσταση της MFIS έδειξε ανοδική τάση στην ομάδα των ασθενών (άνοιξη –μήνας Μάιος). Ο σωματικός παράγοντας της MFIS εμπεριέχει σε ικανό ποσοστό ερωτήσεις σχετικές με τα συμπτώματα, γεγονός που δε συμβαίνει με τις άλλες κλίμακες. Ενδεχομένως ένα εργαλείο που θα στόχευε καθ' υπερβολή στα σωματικά συμπτώματα να αποτύπωνε πολύ καλύτερα του τι πραγματικά αισθάνονται οι ασθενείς κατά την Άνοιξη και το Καλοκαίρι και να συνέβαλε στην καλύτερη κλινική εκτίμηση της κόπωσης. Επίσης, επιβεβαιώθηκε ότι μόνο μία κλίμακα εκτίμησης δεν οδηγεί σε ασφαλή και αξιόπιστα συμπεράσματα και

πιθανότατα απομακρύνεται το ενδεχόμενο να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά μία και μοναδική κλίμακα που θα καλύπτει όλο το φάσμα της κόπωσης.

Ως τελικό συμπέρασμα, η παρούσα μελέτη ανατρέπει την αντίληψη ότι η κόπωση στους ασθενείς με ΠΣ εμφανίζει διακυμάνσεις μεταξύ των εποχών και επιβεβαιώνει ότι επιβάλλεται η ταυτόχρονη χρήση περισσότερων της μιας κλίμακας εκτίμησης κόπωσης. Οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει ίσως να προσανατολιστούν στο πεδίο της αλληλεπίδρασης των παραμέτρων που συνυπάρχουν με την κόπωση, καθώς και στην περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της ατμοσφαιρικής θερμοκρασίας, αλλά με διαφορετικό ερευνητικό σχεδιασμό και αντίληψη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια νόσος που ταλαιπωρεί πολύ κόσμο, κυρίως γυναίκες, και χωρίς αποτελεσματική θεραπεία. Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η κόπωση. Την τελευταία δεκαετία υπάρχει ιδιαίτερα αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με την προέλευση της και τη σχέση της με άλλες παραμέτρους της νόσου.

Σκοπός: Ο σκοπός της προοπτικής αυτής έρευνας ήταν να διερευνήσει την επίδραση των ατμοσφαιρικών παραμέτρων (ατμοσφαιρική θερμοκρασία, δείκτης δυσφορίας) στην κόπωση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΠΣ.

Υλικό και μέθοδος: Χρησιμοποιήθηκαν δύο κλίμακες μέτρησης για την κόπωση, η FSS και η MFIS. Για την εκτίμηση της κατάθλιψης χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Beck Depression Inventory (BDI-II). Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής έγινε με την ελληνική διασκευή του ερωτηματολογίου SF-36v2. Οι μετρήσεις, τέσσερις στον αριθμό, διεξήχθησαν στο τέλος της κάθε εποχής, δηλαδή, την τελευταία ημέρα του Νοεμβρίου, του Φεβρουαρίου, του Μαΐου, του Αυγούστου. Σε κάθε μέτρηση οι ασθενείς και υγιείς συμπλήρωναν τα ερωτηματολόγια της FSS, MFIS, BDI-II και SF-36V2. Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από τους συμμετέχοντες ασθενείς (N=99) και υγιείς (N=75) που στρατολογήθηκαν από τα εξωτερικά ιατρεία των Νευρολογικών κλινικών της ιατρικής σχολής των Πανεπιστημίων Ιωαννίνων και Αθηνών.

Αποτελέσματα: Η στάθμιση της FSS επιβεβαίωσε ότι πρόκειται για μονοδιάστατη κλίμακα, ενώ η στάθμιση της MFIS αποκάλυψε δύο παράγοντες, γνωστικό και σωματικό. Και οι δύο κλίμακες παρουσίασαν εξαιρετική εσωτερική αξιοπιστία (Cronbach $\alpha > 0,90$). Οι υγιείς εκδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διακυμάνσεις της κόπωσης κατά τη διάρκεια των τεσσάρων εποχών, ενώ η κόπωση στους ασθενείς παραμένει πρακτικά σταθερή. Εκτός της κόπωσης, η κατάθλιψη, η σωματική λειτουργικότητα και κοινωνική δραστηριότητα παραμένουν επίσης σταθερές παράμετροι κατά τη διάρκεια του έτους. Τα μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι και οι τρεις παράγοντες (κοινωνική λειτουργικότητα, σωματική λειτουργικότητα και κατάθλιψη) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της κόπωσης και η συνεισφορά τους εξαρτάται από τη χρησιμοποιούμενη κλίμακα και την εποχή. Όταν χρησιμοποιείται η MFIS και οι τρεις παράγοντες σχετίζονται ανεξάρτητα με την κόπωση όλους τους μήνες, με την ποσοστιαία συμβολή του καθενός ξεχωριστά στην κόπωση να κυμαίνεται από 30%-66%, με το

υψηλότερο ποσοστό να αφορά την κατάθλιψη κατά το μήνα Αύγουστο. Στην περίπτωση της FSS, μόνον η σωματική λειτουργικότητα αποτέλεσε προβλεπτικό παράγοντα της κόπωσης σε όλες τις εποχές.

Συμπέρασμα: Η παρούσα μελέτη αμφισβητεί την αντίληψη ότι η κόπωση στους ασθενείς με ΠΣ εμφανίζει διακυμάνσεις μεταξύ των εποχών και επιβεβαιώνει ότι επιβάλλεται η ταυτόχρονη χρήση περισσότερων της μιας κλίμακας εκτίμησης κόπωσης. Οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει ίσως να προσανατολιστούν στο πεδίο της αλληλεπίδρασης των παραμέτρων που συνυπάρχουν με την κόπωση, καθώς και στην περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της ατμοσφαιρικής θερμοκρασίας, αλλά με διαφορετικό ερευνητικό σχεδιασμό και αντίληψη.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a disease that plagues many people, especially women and an effective treatment does not exist. Fatigue is a hallmark of the disease. During the last decade there is an intense research focusing on the origin of fatigue and its relationship with other aspects of the disease.

Purpose: The purpose of this prospective study was to investigate the influence of atmospheric parameters (ambient temperature, the discomfort index) to fatigue and quality of life of patients with MS.

Material and Methods: Two scales for fatigue, the FSS and MFIS were used. For the assessment of depression, the Beck Depression Inventory (BDI-II) was used. The assessment of quality of life was made by the Greek adaptation of the questionnaire SF-36v2. Four fatigue measurements were performed at the end of each season: the day of November, February, May and August. In each measurement the patients and the controls filled the questionnaires FSS, MFIS, BDI-II and SF-36V2. The study sample composed of patients (N = 99) and healthy controls (N = 75) who were recruited from the outpatient clinics of Neurological Medical School of the Universities of Ioannina and Athens.

Results: The FSS validation study confirmed that this is a one-dimensional scale, while the analysis MFIS revealed two factors, cognitive and physical. Both scales had excellent internal reliability (Cronbach $\alpha > 0.90$) Healthy controls exhibited statistically significant fluctuations of fatigue during the four seasons, while fatigue in patients remains practically constant. Besides fatigue, depression, physical functioning and social activity parameters also remain stable during the year. The multiple linear regression models showed that all three factors (social functioning, physical functioning and depression) were independent predictors of fatigue and their contribution depends on the scale used and the season. When the MFIS was applied, the three factors independently associated with fatigue regardless of season, the percentage contribution of each one separately to the fatigue ranging between 30% - 66 %, with the highest rate regarding depression in August. In the case of FSS, only the physical functioning was predictor of fatigue in all seasons.

Conclusion: This study challenges the concept that fatigue in patients with MS fluctuates between seasons and confirms that more than one scale should be used in assessing fatigue. Future studies may be directed to the field of interaction of parameters coexisting with fatigue, as well as to further investigation of the role of ambient temperature, but with a different research concept and design.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*.1999; 122:625-639.
2. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The lancet Neurology*. 2004; 3:709-718. <http://neurology.thelancet.com>
3. Lucchinetti C, Breuck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000; 47(6): 707-717.
4. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008; 7:268-277.
5. Nagi SZ. An epidemiology of disability among adults in the United States. *Milbank Quarterly* 1976; 54: 439-467.
6. Verbrugge L M & Jette AM. The disablement process. *Social Science in Medicine*. 1994; 38: 1-14.
7. Keysor JJ. Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disability? A critical review of the scientific evidence. *American journal of Preventive Medicine*.2003; 25(Suppl.ii) 129-136.
8. Jette A M. & Keysor, JJ. Disability models: Implications for arthritis exercise and physical activity interventions. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 49: 114-120.
9. Stewart A L. Conceptual challenges in linking physical activity and disability research. *American Journal of Preventive Medicine*. 2003; 25(Suppl. Ii) 137-140.
10. Oken B, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M. et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 62: 2058-2064.

11. Petajan J H, Gappmaier E, White A T, Spencer M, Mino L, & Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1996; 39: 432-441.
12. Gulick E E, & Goodman S. Physical activity among people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*. 2006; 8: 121-129.
13. Stuifbergen A.K, Blozis SA, Harrison T C & Becker H A. Exercise, functional limitation and quality of life: A longitudinal study of persons with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006; 87: 935-943.
14. Molt R W, Snook EM, McAley E, Scoot J A & Gliottoni R C. Are physical activity and symptoms correlates of functional limitations and disability in multiple sclerosis? *Rehabilitation Psychology*. 2007; 52(4); 463-469.
15. Molt R W, Arnett P A, Smith MM, Barwick FH, and Ahlstrom B & Stover E J. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. *Mult scler*. 2008; 14(1):140-142.
16. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001; 248: 174-179.
17. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2003; 17: 225-234.
18. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis; diagnosis, impact and management. *Mult Scler*. 2003; 9: 219-227.
19. Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehab Res Dev*. 2002; 39:211-224.
20. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross, AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004; 61:525-528.

21. Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM, Sullivan M, Bowen JD, Bomdarbier CH, et al. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *J Psychosom Res.* 2005; 59:291-298.
22. Strober LB, Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Arch Clin Neurolpsychol.* 2005; 20:631-646.
23. Rosenberg JH, Shafor R. Fatigue in multiple sclerosis: a rational approach to evaluation and treatment. *Curr Neurol Rep.* 2005; 5:140-146.
24. Crayton H, Heyman RA, Rossman HS, et al. A multimodal approach to managing the symptoms of the multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 63:S12-8.
25. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol.* 1996; 53; 642-649.
26. Skerrett TN, Moss-Morris R. fatigue and social impairment in multiple sclerosis: the role of patients' cognitive and behavioral responses to their symptoms. *J Psychosom Res.*2006; 61:587-593.
27. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: The impact of fatigue and depression. *Journal of Neurological Sciences.*2002; 205:51-58.
28. Freal JE, kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehab.* 1984; 65:135-138.
29. DeLuca J. Fatigue, cognition and mental effort. In: DeLuca J, editor. *Fatigue as a window to the Brain.* Cambridge: The MIT Press, 2005; pp3 7-57.
30. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. *Fatigue and multiple sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis.* Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1998.
31. Devanur L.D, Kerr J.R. Chronic fatigue syndrome. Review. *Journal of Clinical Virology.*2006; 37:139-150.

32. Chaudhuri A, Behan P. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004; 363: 978-988.
33. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46:1121-1123.
34. Benito- Leon J, Martin MP, Frades B, Gines M.L. de Andres G, Meca- Lallana JE. Impact of fatigue in multiple sclerosis: The fatigue impact scale for Daily Use (D-FIS). *Mult Scler*. 2007; 13:645-651.
35. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of the Fatigue Impact Scale. *Clinical Infectious Diseases*. 1994; 18(Suppl 1): S79-S83
36. Iriate J, Katsamakis G, de Castro P. The fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult scler*. 1999; 5:10-16.
37. Paul RH, Beatty WW, Schneider R. Cognitive and Physical Fatigue in Multiple Sclerosis: Relations between self-report and objective performance. *Applied Neuropsychology*. 1998; 5(3):143-148.
38. Flachenecker P, Muller G, Konig H, Meissner H, Tokya KV, Rieckmann P. "Fatigue" in multiple sclerosis: development and validation of the "Wurzburger fatigue Inventory for MS"[IN German]. *Nervenarzt*. 2006; 77:165-166, 168-170. 172-174.
39. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: A new instrument. *Journal of Psychosomatic Research*. 1993; 37(7): 753-762.
40. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP. Quantifying fatigue severity with a visual analogue diary. *Mult Scler*. 1999; 5:S38
41. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis. *Int MS J*. 1996; 3(1): 9-17.
42. Iriate J, Subrina ML & Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: Correlation with clinical and biological factors. *Multiple Sclerosis*. 2000; 6:124-130.

43. Aaronson LS, Teel CS, Sassmeyer V, Neuberger GB, Pallikkathayil L, Pierce J, et al. Defining and measuring fatigue. *Image: Journal of Nursing Scholarship*. 1999; 1(31): 45-50.
44. Tops M, Lorist MM, Wijers AA, Meijman TE. To stress or relax: neurochemical aspects of activity and rest. *Gedrag en Organisatie*. 2004; 17:32-42.
45. Schreurs KMG, de Ridder DT, Bensing JM. Fatigue in multiple sclerosis. Reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002; 53: 775-781.
46. Vucic S, Burke D, Kiernan MC. Fatigue in multiple sclerosis: Mechanisms and management. *Clinical Neurophysiology*. 2010; 121: 809-817.
47. Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen J W, Verhey FR. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis. A review. *Journal of psychosomatic research*. 2009; 66:3-11.
48. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe B, & Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2008; 22: 91-100.
49. Mainero C, Faroni, J Gasperini C et al. Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999; 246(6): 454-458.
50. Van der Werf SP, Jongen PJ, Nijeholt GJ, Barkhof F, Hommes OR, Bleeijenberg G. Fatigue in multiple sclerosis: interrelations between fatigue complains, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci*. 1998; 160:164-170.
51. Bakshi R, Miletich SR, Henschen K, et al. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology*. 1999; 53; 1151-1153.
52. Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, et al. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004; 61:201-207.

53. Tellez N, Alonso J, Rio J et al. The basal ganglia: A substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neuroradiology*. 2008; 50: 17-23.
54. Pellicano C, Gallo A, Li X et al. Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010; 67:447-453.
55. Colombo B, Martinelli BF, Rossi P, et al. MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol*. 2000; 247: 506-509.
56. Marrie RA, Fisher E, Miller DM, Lee JC, Rudick RA. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005; 228: 161-166.
57. Codella M, Rocca MA, Colombo B et al. A preliminary study of magnetization transfer and diffusion tensor MRI of multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol*. 2002; 249:535-537.
58. Leocani L, Colombo B, Magnani G, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence. *Neuroimage*. 2001; 13: 1186-1192.
59. Rocca MA, Matthews PM, Caputo D, et al. Evidence for widespread movement-associated functional MRI changes in patients with PPMS. *Neurology*. 2002; 58:866-872.
60. Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R, et al. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain*. 2000; 123(pt 11): 2314-2320.
61. Tartaglia MC, Narayanan S, Arnold DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *European journal of Neurology*. 2008; 15:413-419.
62. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2002; 15: 559-567.

63. Niepel G, Tench CR, Morgan PS, Evangelou N, Auer DP, Constantinescu CS. Deep gray matter and fatigue in MS: a T1 relaxation time study, *J Neurol*. 2006; 253: 896-902.
64. Petajan JH, White AT. Motor- evoked potentials in response to fatiguing grip exercise in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol*. 2000; 111:2188-2195.
65. Morris ME, Cantwell C, Vowels L, Dodd K. Changes in gait and fatigue from morning to afternoon in people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72:361-365.
66. Leocani L, Colombo B, Comi G. Physiology of fatigue in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2008; 29:S241-S243.
67. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Schott J et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a F-18- flurodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*. 1997; 48: 1566-1571.
68. Codella M, Rocca MA, Colombo B, et al. Cerebral grey matter pathology and fatigue in patients with multiple sclerosis: a preliminary study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002; 194: 71-74.
69. Krupp LB. *Fatigue*. Philadelphia: Elsevier Science; 2003.
70. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis- definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2003; 17:225-234.
71. Goebel MU, Baase J, Pithan V et al. Acute interferon {beta} - 1b administration alters hypothalamic- pituitary- adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 2002; 27:881-892.
72. Iriarte J, de Castro P. Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 1998; 5:579-585.

73. Ng AV, Miller RG, Gelinas D, Kent-Braun JA. Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle Nerve*. 2004; 29:843-852.
74. Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, et al. Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. *Muscle Nerve*. 1994; 17:1162-1169.
75. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 177(S1) 37-41.
76. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, et al. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1991; 41:1193-1196.
77. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2002; 59:674-678.
78. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. 2011; 17:1276-1281.
79. Kern S, Schrempf W, Schneider H, et al. Neurological disability, psychological distress and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Mult Scler*. 2009; 15:752-758.
80. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:469-475.
81. Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, et al. Structural correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain*. 1986; 109:585-597.
82. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol*. 2001; 248:416-421.
83. Pujol J, Bello J, Deus J, et al. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptom in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997; 49:1105-1110.

84. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*. 2004; 62: 586-590.
85. Smith SJ, Young CA. The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2000; 14:50-54.
86. Janssens ACJW, van Doorn PA, de Boer JB, et al. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta neurol Scand*. 2003; 108:389-395.
87. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca Ng, et al. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988; 45:435-437.
88. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Qi Zeng MS. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996; 77:165-170.
89. Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res*. 1998; 45:33-38.
90. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler*. 2000; 6:181-185.
91. Penner k, Bechtel N, Raselli C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Mult Scler*. 2007; 13:1161-1167.
92. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1995; 8:216-220.
93. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1986; 8:503-542.
94. Deluca J, Gaudino EA, Diamond BJ, et al. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Neuropsychol*. 1998; 20:376-390.

95. Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cogn Neuropsychiatry*. 2003; 8:161-171.
96. Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001; 7:665-674.
97. Siepman TM, Janssens AC, Koning I, et al. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol*. 2008; 255:910-916.
98. Bagert B, Camplair P, bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2002; 16:445-455.
99. Marrie RA, Chelune GJ, Miller DM, Cohen JA et al. Subjective cognitive complaints relate to mild impairment of cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005; 11:69-75.
100. Middleton LS, Denney DR, Lynch SG, et al. The relationship between perceived and objective cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006; 21; 487-494.
101. Bailey A, Channon S, Beaumont JG. The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007; 13:73-80.
102. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006; 12:481-486.
103. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP et al. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004; 61:525-528.
104. Gottberg K, Gardulf A, Fredrikson S. Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perceptions of the side effects. *Mult Scler*. 2000; 6:349-354.

105. Neilly LK, Goodkin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology*. 1996; 46:552-554.
106. Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, bDubas F, Garre JB. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry*. 2006; 21:186-193.
107. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatric*. 2004; 75:1045-1047.
108. Ziemssen T, Hoffmann J, Apfel R, kern S. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing- remitting multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6:67-73.
109. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin H, et al. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci*. 2006; 243:39-45.
110. Lerdal A, Gulowsen C, Krupp L and Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2007; 14:1338-1343.
111. Bol Y, Smolders J, Duits A, et al. Fatigue and heat sensitivity in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2012.01660.x
112. Merkelbach S, Sittinger H, Koenig J. Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2002; 190:388-393.
113. Johansson S, Ytterberg C, Hillert J, et al. A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:454-457.

114. Beatty WW, Blanco CR, Wilbanks SI, et al. Demographic, clinical and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehabil.* 1995; 9:167-173.
115. Larocca N, Kalb R, Scheinberg L, et al. Factors associated with unemployment of patients with multiple sclerosis. *J Chronic Dis.* 1985; 38:203-210.
116. Smith MM, Arnett P. Factors related to employment status in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005; 11:602-609.
117. Lerdal A, Celius EG, Moum T. Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2003; 9:509-514.
118. Molt RW, McAuley E, Snook EM and Clifton R. Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support. *Psychology, Health & Medicine.* 2009; 14:111-124.
119. Molt RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2005; 11:459-463.
120. Beckerman H, de Groot V, Scholten MA et al. Physical activity behavior of people with multiple sclerosis: understanding how they can become more physically active. *Physical therapy.* 2010; 7:1001-1013.
121. Frago YD, Santana DL, Pinto RC. The positive effects of a physical activity program for multiple sclerosis patients with fatigue. *NeuroRehabilitation.* 2008; 23: 153-157.
122. Plow MA, Resnik L, Allen S. Exploring physical activity behavior of persons with multiple sclerosis: a qualitative pilot study. *Disability and Rehabilitation.* 2009; 31:1652-1665.
123. Stroud N, Minahan C, Sabarathy S. The perceived benefits and barriers to exercise participation in persons with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation.* 2009; 31:2216-2222.

124. Kasser S. Exercising with multiple sclerosis: Insights into meaning and motivation. *Physical Activity Quarterly*. 2009; 26:274-289
125. Molt RW, Snook EM, McAuley E, et al. Demographic correlates of physical activity in individuals with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2007; 29(16): 1301-1304.
126. Watson D, Pennebaker JW. Health complaints, stress and distress: exploring the central role of negative affectivity. *Psychol Rev*. 1989; 96:234-254.
127. Van Geelen SM, Sinnema G, Hermans HJ, Kuis W. Personality and chronic fatigue syndrome: Methodological and conceptual issues. *Clin Psychol Rev*. 2007; 27:885-903.
128. Merkelbach S, Koning J, Sittinger H. Personality traits in multiple sclerosis (MS) patients with and without fatigue experience. *Acta Neurol Scand*. 2003; 107:195-201.
129. De Ridder D, Fournier M, Bensing J. Does optimism affect symptom report in chronic disease? What are its consequences for self-care behavior and physical functioning? *J Psychosom Res*. 2004; 56:341-350.
130. Griens AM, Jonker K, Spinhoven P, Blom MB. The influence of depressive states features on trait measurement. *J Affect Disord*. 2002; 70:95-99.
131. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2004; 14:36S-45S.
132. Besharat M, Pourhosein R, Rostami R, et al. Perfectionism and fatigue in multiple sclerosis. *Psychology and Health*. 2010; iFirst: 1-14.
133. Jopson NM, Moss-Morris R. The role of illness severity and illness representations in adjusting to multiple sclerosis. *J Psychosom Res*. 2003; 54:503-511.
134. Van Kessel K, Moss-Morris R. Understanding multiple sclerosis fatigue: A synthesis of biological and psychological factors. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006; 61: 583-585.

135. Amato MP, Ponziani G, Liedl CL et al. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler.* 2001; 7:340.
136. Forbes A, While A, Mathes L et al. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil.* 2006; 20; 67-78.
137. Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler.* 2002; 8:523. DOI:10.1191/1352458502ms839oa
138. Beck AT, Steer RA, & Brown G. Manual for the Beck Depression Inventory-II. New York: Psychological Corp; 1996
139. Pappa E, Kontodimopoulos NK, Niakas D. Validating and norming of the Greek SF-36 Health Survey. *Quality of Life Research.* 2005; 14:1433-1438.
140. Yun J & Ulrich D. Estimating measurements validity. A tutorial. *Adapted Physical Activity Quarterly.* 2002; 19:32-47.
141. Sherrill C, & O' Connor. Guidelines for improving adapted physical activity research. *Adapted Physical Activity Quarterly.* 1999; 16:1-8.
142. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 20011; 69:292-302. Doi: 10.1002/ana.22366.
143. Valko P, Bassetti C, Bloch K, Held U, Baumann C. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep.* 2008; 31(11):1601-1607.
144. Rietberg MB, Van Wegen EE, Kwakkel G. Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. *Disabil Rehab.* 2010; 32(22): 1870-1876.
145. Millis RJ, Young CA, Nicolas RS, Pallant JF and Tennant A. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009; 15:81-87.

146. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, Karabudac R. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil.*2008; 30(1) 81-85.
147. Azimian M, Farahani SA, Dadkhah A, Fallahpour M, Karimlu M. Fatigue Severity Scale: The Psychometric Properties of the Persian-Version in Patients with Multiple Sclerosis. *Research Journal of Biological Sciences.*2009; 4(9): 974-977.
148. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Peitsidou E, Kourtesi G, Tsipropoulou V, Kafantari A, Karachristianou S. Fatigue assessment in Parkinson's disease. *Encephalos Archives of Neurology and Psychiatry.*2007; 44(3).
149. Mattsson M, Moller B, Lunberg Ie, Gard G, Bostrom C. Reliability and validity of the Fatigue Severity Scale in Swedish for patients with Systematic Lupus Erythematosus. *Scand J Rheumatol.*2008; 37(4): 269-277.
150. Kleinman L, Zodet MW, Hakim Z, Aledort J, Barker C, Chan K, Krupp L, Revicki D. Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Quality of life Research.*2000; 9:499-508.
151. Ferentinos P, Kontaxakis V, Havaki-Kontaxaki B, Dikeos D, Lykouras L. Psychometric evaluation of the Fatigue Severity Scale in patients with major depression. *Quality Life Research.*2010; 20(3): 457-465.
152. Lerdal A, Johansson S, Kottorp A, von Koch L. Psychometric properties of the Fatigue severity Scale: Rasch analyses of responses in a Norwegian and Swedish MS cohort. *Mult Scler.*2010; 16:733
153. Bakalidou D, Skordilis E, Giannopoulos S, Stamboulis E, Voumvourakis K. Validity and reliability of the FSS in Greek MS patients. *SpringerPlus.*2013;2:304. DOI: 10.1186/2193-1801-2-304.
154. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M and Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler.* 2005; 11:76-80.

155. Mills RJ, Young CA, Pallant JF, Tennant A. Rasch analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in Multiple Sclerosis. *J Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:1049-1051.
156. Amtmann D, Bamer AM, Noonan V, Lng N and Kim J. Comparison of the Psychometric Properties of Two Fatigue Scales in Multiple Sclerosis. *Rehabilitation Psychology*. 2012; Vol 57. No.2, 159-166.
157. Bakalidou D, Voumvourakis K, Papageorgiou E, Poullos A, Giannopoulos S. Validity and reliability of the Greek version of the Modified Fatigue Impact Scale in MS patients. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2014; (in press)
158. Elbers R G, Rietberg M B, Van Wegen EH, Verhoef J Kramer S F, Terwee C B, Kwakkel G. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke; a systematic review of measurement properties. *Qual life Res*. 2012; 21, 925-944.
159. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe B D, Duquet W. Assessing fatigue in multiple sclerosis: Dutch Modified fatigue Impact Scale. *Acta neurol belg*. 2003; 103, 185-191.
160. Pavan K, Schmidt K, Marangoni B, Mendes M F, Tilbery C P, Lianza S. Multiple sclerosis: cross-cultural adaption and validation of the modified fatigue impact scale. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65(3-A), 669-673.
161. Gruszczak A, Bartosik-Psujek H, Pocinska K, Stelmasiak Z. Validation analysis of selected psychometric features of Polish version of Modified Fatigue Impact Scale—preliminary findings. *Neurol Neurochir Pol*. 2009; 43, 148-154.
162. Penner IK, Raselli C, Stocklin M, Opwis K, Kappos L and Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*. 2009 ; 15:1509-1517. DOI: 10.1177/13524585509348519.

163. Doward L, Meads D, Fisk J et al. International Development of the Fatigue Impact Scale (U-FIS). International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISROP). 2010 ; 463-468. 1098-3015/10/463.
164. Tellez N, Rio J, Tintore M, et al. Fatigue in multiple sclerosis persists over time. A longitudinal study. *J Neurol.* 2006; 253: 1566-1470.
165. Wood B, van der Mei I, Ponsonby AL, et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013; 19(2): 217-24. doi: 10.1177/1352458512450351.
166. Bakalidou D, Giannopoulos S, Stamboulis E, Voumvourakis K. "The effect of ambient temperature during the year in Multiple Sclerosis patients living in Attica, Greece. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2013; Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.09.029>.