

## Νευρομυϊκοί παράγοντες κόπωσης στην πολλαπλή σκλήρυνση

Δημήτριος Πατίκας<sup>1</sup>, Βασιλική Γαροπούλου<sup>2</sup>, Ανθή Ξενοφώντος<sup>3</sup>, Αναστάσιος Ωρολογάς<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής, M.Sc., Ph.D., T.E.Φ.Α.Α. Σερρών, Α.Π.Θ.

<sup>2</sup> Καθηγήτρια Προσαρμοσμένης Φυσικής Αγωγής, M.Sc., Ph.D, T.E.Φ.Α.Α., Α.Π.Θ

<sup>3</sup> Καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής, M.Sc., T.E.Φ.Α.Α., Α.Π.Θ.

<sup>4</sup> Καθηγητής Νευρολογίας - Διευθυντής Α' Νευρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. - Πρόεδρος Δ.Σ. της Ελληνικής Εταιρίας για την ΣΚΠ

### Περίληψη

Η κόπωση αποτελεί από τα κυριότερα συμπτώματα που εμφανίζεται σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση και έχει σημαντικό αντίκτυπο στην καθημερινότητα των ασθενών. Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στην παρουσίαση κεντρικών και περιφερικών παραγόντων κόπωσης, καθώς επίσης και σε τρόπους – στρατηγικές αντιμετώπισής της. Ακόμη και όταν τα επίπεδα παραγωγής δύναμης στην πολλαπλή σκλήρυνση είναι παρόμοια με υγιή άτομα, η κόπωση εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις εντονότερη. Φαινόμενα κόπωσης παρουσιάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό στα κάτω άκρα, ενώ οι παράγοντες που αφορούν τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος και την παραγωγή – μεταφορά των ώσεων προς την περιφέρεια φαίνεται να παίζουν τον πιο καθοριστικό ρόλο στην εμφάνισή της. Ωστόσο, δεν υπάρχει απόλυτη συσχέτιση των διαγνωστικών ευρημάτων μαγνητικής τομογραφίας με την ένταση της κόπωσης που βιώνουν τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση. Επίσης, υπάρχουν και ερευνητικά δεδομένα παρουσίας μειωμένης απόδοσης λόγω μεταβολών που παρατηρούνται στους μύες, σε επίπεδο μεταβολικό και μηχανικό (λειτουργία σύζευξης διέγερσης-σύσπασης). Όσον αφορά την αντιμετώπιση της κόπωσης, απαιτείται εντατικότερη διερεύνηση των ιδιοτήτων της στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση ώστε να γίνει καλύτερα κατανοητή. Πέρα από τη φαρμακολογική αντιμετώπιση της κόπωσης, υπάρχουν ενδείξεις πως η σωματική άσκηση, πέρα από βελτίωση της φυσικής κατάστασης, θα μπορούσε να επιφέρει μεταβολές τόσο σε νευρικό όσο και μυϊκό επίπεδο. Ωστόσο, κάτι τέτοιο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

**Λέξεις κλειδιά:** Πολλαπλή σκλήρυνση, κόπωση, άσκηση.

## Neuromuscular factors of fatigue in Multiple Sclerosis

Dimitrios Patikas<sup>1</sup>, Vasiliki Garopoulou<sup>2</sup>, Anthi Xenofondos<sup>3</sup>, Anastasios Orologas<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Physical Education Teacher, M.Sc., Ph.D., Lecturer of D.P.E.S.S. Serres-A.U.Th.

<sup>2</sup> Special Physical Education Teacher, M.Sc., Ph.D, D.P.E.S.S. A.U.Th.

<sup>3</sup> Physical Education Teacher, M.Sc., D.P.E.S.S. A.U.Th.

<sup>4</sup> Professor of Neurology – Director of A' Department Neurology Clinic Aristotle University of Thessaloniki - President of the Multiple Sclerosis Society of Greece

### Abstract

Fatigue is one of the main symptoms for individuals with Multiple Sclerosis (MS) that has significant impact in daily life. This review focuses on central and peripheral factors related to fatigue and suggests strategies for fatigue management in MS. Even though the strength level in people with MS is similar to this of healthy people, fatigue phenomena are more pronounced in cases of MS. Fatigue symptoms are presented more often in the lower limbs, while factors responsible for the function of the central nervous system and the production-transmission of neural signals towards the periphery seem to play the most important role in fatigue occurrence. However, there is no perfect correlation between diagnostic findings of magnetic resonance imaging and the subjective fatigue feeling of people with MS. Scientific data reveal that reduce performance is attributed to deficits on muscular level, both due to metabolic factors or to the contractile properties (excitation-contraction coupling). More systematic research is required to illustrate and understand the particular nature of fatigue in people with MS. Apart from pharmacological treatment,

there is evidence that physical exercise could not only improve physical fitness, but also induce changes both in neural and muscular level. However, this issue needs further investigation.

**Key Words:** Multiple sclerosis, fatigue, exercise.

## Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί την πιο συχνή για άτομα νεαρής ηλικίας χρόνια νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Η αιτιολογία της νόσου είναι κατά βάση άγνωστη και είναι κοινά αποδεκτό ότι πρόκειται για μία αυτοάνοση πάθηση, η οποία εκδηλώνεται εξαιτίας περιβαλλοντικών παραγόντων σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Οφείλεται στην καταστροφή των ολιγοδενδροκυττάρων, των οποίων ο ρόλος είναι να παράγουν μυελίνη και να σχηματίζουν τα έλκτρα μυελίνης γύρω από τους νευράξονες των κυττάρων. Το αποτέλεσμα της απώλειας ολιγοδενδροκυττάρων είναι η δημιουργία ουλών – πλάκων στους νευράξονες και έτσι μειώνεται η λειτουργικότητά τους και η δυνατότητα μετάδοσης των δυναμικών ενέργειας κατά μήκος του νευρικού κυττάρου. Συνέπεια αυτού είναι οι εκποιώσεις που συμβαίνουν να μην είναι ικανές να ενεργοποιήσουν τα κανάλια νατρίου στους κόμβους του Ranvier, με αποτέλεσμα να διακόπτεται η ομαλή ροή πληροφοριών και να προκαλούνται τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Η συμπτωματολογία σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση είναι ευρεία, ανάλογα με την περιοχή δημιουργίας των πλάκων και την έκτασή τους. Έτσι, παρατηρούνται διαταραχές της αισθητικότητας (π.χ. μούδιασμα, αιμωδίες, δυσαισθησίες, μυρμηγκιάσματα, προβλήματα στην όραση), στην κινητικότητα (π.χ. παρέσεις άκρων, κόπωση) και σε νοητικές λειτουργίες (π.χ. μειωμένη προσοχή και συγκέντρωση). Ανάμεσα στα παραπάνω, η κόπωση αποτελεί το πιο συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα (75-95%), που έχει σημαντικές επιπτώσεις στην καθημερινότητα (Bakshi 2003; Krupp et al. 1988), αποτελώντας τον πιο καθοριστικό παράγοντα αναπηρίας για το 15-40% των ασθενών (Bergamaschi et al. 1997; Kurtzke 1983; Murray 1985).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο ορισμός της κόπωσης σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση διαφοροποιείται μερικώς σε σχέση με αυτόν που χρησιμοποιείται στην έρευνα σε υγιή άτομα (The Canadian MS Research Group 1987). Αφορά περισσότερο τη γενικότερη κούραση και την έλλειψη ενέργειας που επηρεάζει τόσο σωματικές όσο και νοητικές λειτουργίες. Πιο συγκεκριμένα, ως κόπωση ορίζεται η υποκειμενική έλλειψη σωματικής ή/και ψυχικής ενέργειας που δεν επιτρέπει την εκτέλεση συνθησιμένων και επιθυμητών δραστηριοτήτων (MS Council for Clinical Practical Guidelines 1998). Σε κάθε περίπτωση, η κόπωση πρέπει να διαχωρίζεται από άλλα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης, όπως εί-

ναι η κατάθλιψη, αϋπνία και η αδυναμία, κάτι που πολλές φορές όμως είναι ιδιαίτερα δύσκολο (Bakshi et al. 2000).

Φαίνεται πως η κόπωση στην πολλαπλή σκλήρυνση είναι ιδιαίτερης μορφής και συνδέεται άμεσα με τη νόσο. Για παράδειγμα, όπως συμβαίνει και με άλλα συμπτώματα της νόσου, η εμφάνιση της κόπωσης εξαρτάται από τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος (Krupp et al. 1988), ενώ μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και πριν τα πρώτα σημάδια νευρολογικής φύσεως. Επίσης, μπορεί να αποτελεί κύριο σύμπτωμα κατά τη διάρκεια ώσεων ή ακόμα μπορεί να εμφανίζεται και μόνη της, ως μορφή ώσης χωρίς άλλα νευρολογικά συμπτώματα (Freal et al. 1984). Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά τη θερμοκρασία, η εμφάνιση της κόπωσης συνδέεται άμεσα με αυτή, αφού έχει βρεθεί πως αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος κατά 0,8°C προκαλεί κόπωση μέσω μείωσης της κινητικής αγωγιμότητας των νευρών και μείωσης της διεγερσιμότητας του κινητικού φλοιού (White et al. 2008). Η αλληλεπίδραση της κόπωσης με τη θερμοκρασία του σώματος και κατ' επέκταση του περιβάλλοντος αποκτά ιδιαίτερη σημασία όταν εμφανίζεται διαταραχή των κέντρων θερμορύθμισης του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Andersen and Nordenbo 1997).

Ανάλογα με την αιτία η κόπωση στην πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να καταταγεί σε πρωτογενή και δευτερογενή (MS Council for Clinical Practical Guidelines 1998). Οι πρωτογενείς αιτίες σχετίζονται άμεσα με τη νόσο και την πορεία της και είναι συνέπεια της αναποτελεσματικής λειτουργίας του ΚΝΣ. Από την άλλη μεριά, οι δευτερογενείς αιτίες κόπωσης μπορεί να αφορούν παράγοντες που είναι απόρροια της νόσου, όπως η λήψη κάποιων φαρμάκων, η καθιστική ζωή, η κακή φυσική κατάσταση, η κακή ποιότητα ύπνου και άλλα. Έτσι, η αντιμετώπιση της κόπωσης όταν κατατάσσεται σε δευτερογενή δε σχετίζεται με την καταπολέμηση της νόσου, αλλά με άλλους παράγοντες, εκτός νόσου. Παρά τον σαφή διαχωρισμό τους με βάση τον ορισμό τους, η πρωτογενής και δευτερογενής κόπωση είναι πολλές φορές δύσκολο να διαχωριστεί στην πράξη (Bakshi 2003).

Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μία περιγραφή της ικανότητας παραγωγής δύναμης και κόπωσης σε νευρομυϊκό επίπεδο, με παράθεση των πιο πρόσφατων ερευνών στον συγκεκριμένο τομέα. Αν και οι πλάκες στην πολλαπλή σκλήρυνση εντοπίζονται στο ΚΝΣ, η κόπωση μπορεί να εντοπιστεί σε περιφερικό

επίπεδο, στους μύες. Έτσι, γίνεται τοπογραφική διαίρεση της κόπωσης σε κεντρική και περιφερική, αναλύοντας τα μέχρι στιγμής πειραματικά δεδομένα για κάθε περίπτωση. Ως κεντρική κόπωση ορίζεται η αδυναμία του ΚΝΣ να διατηρήσει σε διέγερση τους κινητικούς νευρώνες (Gandevia et al. 1996), ενώ η περιφερική κόπωση εντοπίζεται σε μυϊκό επίπεδο, σε απώλεια δηλαδή της δυνατότητας του μυός να παράγει την επιθυμητή δύναμη (Merton 1954). Μέχρι σήμερα έχουν διερευνηθεί διάφοροι κεντρικοί και περιφερικοί μηχανισμοί κόπωσης στην πολλαπλή σκλήρυνση. Ωστόσο δεν έχουν δοθεί ακόμα ικανοποιητικές απαντήσεις για τις ιδιαιτερότητες που παρουσιάζονται σε αυτήν τη μορφή κόπωσης και στην κατανόηση των ακριβών μηχανισμών της, που θα βοηθούσαν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της.

### Ικανότητα παραγωγής δύναμης

Τα επίπεδα δύναμης των ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση είναι παρόμοια (de Haan et al. 2000; Perretti et al. 2004; Petajan and White 2000; Sheean et al. 1997), ή μικρότερα (Kent-Braun et al. 1994b; Rice et al. 1992; de Ruyter et al. 2001; Sharma et al. 1995; Thickbroom et al. 2006) σε σχέση με αυτά υγιών ατόμων. Αυτή η διαφοροποίηση μπορεί να οφείλεται σε κλινικά συμπτώματα που συνοδεύουν τη νόσο, αλλά και στην έλλειψη φυσικής δραστηριότητας.

Γενικότερα, σε ό,τι αφορά τη δύναμη φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερο έλλειμμα στα κάτω άκρα σε σχέση με τα άνω. Μάλιστα, ακόμη και στα πρώιμα στάδια της νόσου φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση σε μυϊκό επίπεδο, πιθανά λόγω καθιστικής ζωής (Ng and Kent-Braun 1997b). Έτσι, ακόμη και αν συνυπολογίσουμε την απώλεια δύναμης λόγω ελλιπούς διέγερσης των μυών από το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση υπολείπονται σε δύναμη κατά 15-40% (Rice et al. 1992). Τέτοιες ενδείξεις αντανakλούν μεταβολές που συμβαίνουν σε περιφερικό (μυϊκό) επίπεδο. Πιο συγκεκριμένα, μετά από μελέτες στον πρόσθιο κνημιαίο μυ, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έχουν 26% μικρότερες μυϊκές ίνες, 10% λιγότερες μυϊκές ίνες τύπου I (οξειδωτικές, βραδείας σύσπασης) και 40% έλλειμμα σε ένζυμα που σχετίζονται με τον αερόβιο μεταβολισμό (Kent-Braun et al. 1997). Όλα τα παραπάνω, πέρα από επιπτώσεις που μπορεί να έχουν στην παραγωγή δύναμης, μπορούν να προκαλέσουν γρηγορότερη κόπωση, αφού η παραγωγή ενέργειας θα βασιστεί περισσότερο σε αναερόβιους μηχανισμούς. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά από μελέτες που έγιναν μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού, διαπιστώθηκε ότι τέτοιες μεταβολές εμφανίζονται εντονότερα σε αντιβαρικούς μύες (εκτεινόμενες της ποδοκνημικής και γόνατος), παρά σε μη αντιβαρικούς (π.χ. πρόσθιος κνημιαίος, οπίσθιοι μηριαίοι) (Grimby et al. 1976).

Τα χαμηλότερα επίπεδα δύναμης μπορεί να επη-

ρέασουν την αντοχή στην κόπωση. Πιο συγκεκριμένα όταν η μέγιστη ενεργοποίηση απέχει από το πραγματικό μέγιστο που είναι διαθέσιμο (ελλιπής κεντρική ενεργοποίηση) τότε αναμένεται μεγαλύτερη αντοχή στην κόπωση, όπως έχει βρεθεί από συγκριτικές μελέτες μεταξύ γυναικών/ανδρών (Hunter and Enoka 2001) και παιδιών/ενηλίκων (Ratel et al. 2006). Έτσι, η μεγαλύτερη κόπωση σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση που έχουν ελλιπή κεντρική ενεργοποίηση, στην ουσία υποτιμάται. Όταν τα επίπεδα δύναμης είναι παρόμοια με τους υγιείς, τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση δείχνουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην κόπωση, αφού η δύναμή τους μειώνεται με ταχύτερο ρυθμό (Petajan and White 2000; Sheean et al. 1997). Από την άλλη μεριά, όταν η κόπωση προκαλείται από σύσπαση υπομέγιστης έντασης, τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση φαίνεται να είναι ικανά να αυξάνουν περισσότερο τα επίπεδα ενεργοποίησης προκειμένου να διατηρήσουν τη δύναμή τους στα επιθυμητά επίπεδα (Thickbroom et al. 2006). Φαίνεται λοιπόν, πως ακόμη και όταν τα επίπεδα δύναμης είναι παρόμοια, τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση διαφοροποιούνται ως προς την κόπωση, εμφανίζοντας εντονότερα συμπτώματα, γεγονός που μπορεί να αποδίδεται τόσο σε κεντρικούς όσο και σε περιφερικούς παράγοντες.

### Κεντρικοί παράγοντες κόπωσης

Όπως έχει προαναφερθεί, τα αίτια της πολλαπλής σκλήρυνσης εντοπίζονται στο ΚΝΣ. Λόγω της έλλειψης μυελίνης παρατηρείται μείωση της ταχύτητας αγωγής των νευρικών ώσεων και διακοπή μετάδοσης ώσεων (conduction block). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι νευρώνες να χάνουν την ικανότητά τους να μεταδίδουν νευρικές ώσεις με υψηλή συχνότητα, και αντί αυτού τις διαβιβάζουν είτε μεμονωμένα, είτε με πολύ χαμηλότερη συχνότητα (Bostock and Grafe 1985). Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι όταν η συχνότητα μειώνεται παρατηρείται ταυτόχρονα και μείωση της ταχύτητας αγωγής των ώσεων που έπονται (Rasminsky and Sears 1972).

Όλα τα παραπάνω συμβάλλουν στην εντονότερη βίωση της αίσθησης κόπωσης, αν και τα αποτελέσματα ηλεκτροφυσιολογικών εξετάσεων που σχετίζονται με τη λειτουργία το ΚΝΣ σε εργαστηριακές συνθήκες δεν συμβαδίζουν πάντα με την κλινική εικόνα του ασθενούς (Sheean et al. 1997). Επίσης, τα σκορ διαφόρων τεστ κόπωσης δε συσχετίζονται με την έκταση της βλάβης κατόπιν διάγνωσης με μαγνητική τομογραφία (van der Werf et al. 1998; Mainero et al. 1999). Επιπλέον, άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση που κούράζονται ευκολότερα, δεν παρουσιάζουν κάποια συστηματική διαφοροποίηση στην τοπογραφία και τον αριθμό των απομυελινωτικών εστιών σύμφωνα με δεδομένα μαγνητικών τομογραφιών (Colombo et al. 2000; Tartaglia et al. 2004), και δεν εμφανίζουν διαφοροποιημένη συμπεριφορά στη διεγερσιμότητα του

κινητικού φλοιού με μαγνητικό ερεθισμό τόσο κατά τη διάρκεια της κόπωσης όσο και κατά την αποκατάσταση (Perretti et al. 2004). Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ με τη μέθοδο της μαγνητικής τομογραφίας ανιχνεύονται οι περιοχές λευκής ουσίας όπου υφίσταται απώλεια μυελίνης, έχουν παρουσιαστεί πειραματικά δεδομένα που μαρτυρούν μεταβολές και στην φαιά ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση (Confavreux et al. 2000). Έτσι, το συγκεκριμένο θέμα παραμένει ανοικτό και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι έρευνες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας, όπου μπορεί να καταγραφεί ο τρόπος με τον οποίον ενεργοποιείται και προσαρμόζεται ο εγκέφαλος στις απαιτήσεις της κόπωσης. Οι διαφοροποιήσεις στην ενεργοποίηση έχουν παρατηρηθεί στον ομόπλευρο (σε σχέση με το ενεργό μέλος) αισθητικοκινητικό φλοιό, στον προκινητικό φλοιό και στον συμπληρωματικό κινητικό φλοιό (Filippi et al. 2002; Lee et al. 2000; Pantano et al. 2005). Σε μία τέτοιου είδους αυξημένη ενεργοποίηση, που παρατηρείται και μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, μπορεί να αποδοθεί και η δυσκολία εκτέλεσης διάφορων κινήσεων σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση, αφού για την εκτέλεση μιας κίνησης απαιτείται η συνεργασία περισσότερων κέντρων του εγκεφάλου. Παράδειγμα ενεργοποίησης αυτών των εγκεφαλικών κέντρων σε υγιείς αποτελούν περιπτώσεις όπου μαθαίνεται μία νέα δραστηριότητα και αντανάκλα τη δυσκολία στην εκτέλεση της κίνησης (Jenkins et al. 1994).

R.S.J. </author><author>Passingham, R. E. </author></authors></contributors>  
<titles><title>Motor sequence learning: a study with positron emission tomography</title><secondary-title>Journal of Neuroscience</secondary-title></titles></periodical><full-title>Journal of Neuroscience</full-title></periodical><pages>3775-3790</pages><volume>14</volume><number>6</number><dates><year>1994</year></dates><label>PET&#xD;</label><urls></urls><custom1>~</custom1></record></Cite></EndNote>.

Ωστόσο, η ενεργοποίηση ορισμένων περιοχών μπορεί να αποτελεί και θετικό στοιχείο προσαρμοστικότητας λόγω απώλειας λειτουργίας κάποιων άλλων περιοχών και φαίνεται να προσδίδουν πλεονέκτημα στα άτομα που υιοθετούν αυτήν τη στρατηγική. Αυτό υποστηρίζεται από μελέτες που έδειξαν πως τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση που κουράζονται περισσότερο ενεργοποιούν κυρίως αμφίπλευρες εγκεφαλικές περιοχές, ενώ αντίστοιχοι ασθενείς με μεγαλύτερη αντοχή στην κόπωση ενεργοποιούν και περιοχές του ομόπλευρου ημισφαιρίου (Filippi et al. 2002).

Υπάρχει πλήθος ερευνών που επιβεβαιώνει ότι τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση δεν είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν πλήρως τους κινητικούς τους νευρώνες κατά τη διάρκεια μίας μέγιστης βουλητικής σύσπασης, ακόμη και σε απουσία κόπωσης (de Haan

et al. 2000). Αυτό επιβεβαιώνεται με την τεχνική της παρεμβληθόμενης διέγερσης (twitch interpolation technique). Σύμφωνα με αυτήν την τεχνική κατά τη διάρκεια μίας μέγιστης βουλητικής σύσπασης καταγράφεται η επιπλέον δύναμη που προκαλείται μετά από ηλεκτρική διέγερση της μυϊκής ομάδας που βρίσκεται σε σύσπαση ή του νεύρου που νευρώνει τη συγκεκριμένη μυϊκή ομάδα. Όσο μεγαλύτερη είναι η επιπλέον δύναμη που καταγράφεται με την ηλεκτρική διέγερση, τόσο περισσότερο υπολείπεται της πλήρους ενεργοποίησης των κινητικών μονάδων (αριθμός και συχνότητα διέγερσης) κατά τη μέγιστη βουλητική σύσπαση του εξεταζόμενου (Allen et al. 1998).

Τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν σε μικρότερο βαθμό πλήρως τις κινητικές τους μονάδες σε σχέση με τους υγιείς για τον τετρακέφαλο μυ (de Haan et al. 2000; Rice et al. 1992). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί για τους καμπτήρες της ποδοκνημικής (86% έναντι 96%) (Ng et al. 2004), ενώ μη σημαντική διαφοροποίηση έχει καταγραφεί για τον προσαγωγό του αντίχειρα (94% έναντι 97%) (Sheean et al. 1997). Τα παραπάνω αποτελέσματα που αφορούν τον τετρακέφαλο, υποστηρίζονται και από την καταγραφή χαμηλότερης συχνότητας ενεργοποίησης των κινητικών μονάδων του κατά τη διάρκεια μέγιστης βουλητικής σύσπασης (Rice et al. 1992). Επιπλέον, η προκλητή δύναμη των ασθενών που παράχθηκε μετά από ηλεκτρική διέγερση στα 10 Hz υπολείπεται κατά 11% των υγιών, γεγονός που φανερώνει ότι η αδυναμία παραγωγής δύναμης οφείλεται κυρίως σε παράγοντες που αφορούν το ΚΝΣ (de Haan et al. 2000). Ομοίως, για τον προσαγωγό του αντίχειρα τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση δεν παρουσίασαν διαφορές στα χαρακτηριστικά της προκλητής ροπής (Sheean et al. 1997).

Κατά την κόπωση, υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ερευνών ότι η κεντρική ενεργοποίηση στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση μειώνεται δραματικά σε σχέση με τους υγιείς. Πιο συγκεκριμένα, στο τέλος μίας μέγιστης ισομετρικής σύσπασης διάρκειας 45 s, ακόμη και σε μύες των άνω άκρων όπως ο απαγωγός του αντίχειρα, όπου δεν παρατηρούνται τόσο έντονα τα φαινόμενα κόπωσης όπως στα κάτω άκρα, έχει καταγραφεί ενεργοποίηση 52% για τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση έναντι 91% για τους υγιείς (Sheean et al. 1997).

Με τη βοήθεια του διακρνιακού μαγνητικού ερεθισμού είναι δυνατό να μελετήσουμε τη λειτουργία της κινητικής οδού στην πληρότητά της. Έτσι έχει βρεθεί ότι στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ο φανθάνων χρόνος αυξάνεται, και η κινητική ανταπόκριση μετά από μαγνητικό ερεθισμό του κινητικού φλοιού μειώνεται, γεγονός που φανερώνει στην πρώτη περίπτωση τη μείωση της ταχύτητας αγωγής και στη δεύτερη τη μερική διακοπή μετάδοσης ώσεων (van der Kamp et al. 1991; Perretti et al. 2004; Thickbroom et al. 2006). Κατά την κόπωση, το χαμηλό δυναμικό ενέργειας (muscle compound action potential) που

καταγράφηκε στον προσαγωγό του δείκτη, αυξήθηκε περισσότερο στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση (167%) σε σχέση με του υγείς (134%) (Thickbroom et al. 2006). Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και άλλες μελέτες όπου παρουσιάστηκε μεγαλύτερη αύξηση στο δυναμικό ενέργειας για τους μύες του θέναρως κατά την κόπωση μετά από επαναλαμβανόμενες λαβές του αντίχειρα με τον δείκτη για 30" στο 50% της μέγιστης βουλητικής δύναμης (Perretti et al. 2004).

Μετά την κόπωση δεν υπάρχει ομοφωνία στα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά το εύρος του δυναμικού ενέργειας. Δέκα λεπτά μετά την άσκηση το δυναμικό ενέργειας σε σχέση με τις τιμές πριν την κόπωση μειώνεται περισσότερο στους ασθενείς (83% έναντι 95%) (Thickbroom et al. 2006), ενώ ο χρόνος αποκατάστασης διαρκεί περισσότερο στους ασθενείς (Liepert et al. 1996). Ωστόσο, σε άλλες έρευνες δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του εύρους δυναμικού μετά την κόπωση (Liepert et al. 2005; Petajan and White 2000; Sheean et al. 1997), ενώ το δυναμικό στους υγείς παρουσιάζεται μειωμένο (Perretti et al. 2004). Αυτό φανερώνει πως η πάθηση μπορεί να επιφέρει αδυναμία αναστολής του κινητικού φλοιού σε καταστάσεις κόπωσης (Leocani et al. 2001). Επίσης, αξίζει να σημειωθεί πως με τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό διεγείρεται ο φλοιός του εγκεφάλου, ενώ στη δημιουργία της κίνησης μπορεί να εμπλέκονται και υποφλοιώδη κέντρα, η συμπεριφορά των οποίων μπορεί να ήταν διαφοροποιημένη στις παραπάνω έρευνες και έτσι να ερμηνεύονται τα διαφορετικά αποτελέσματα.

### Περιφερικοί παράγοντες κόπωσης

Οι έρευνες που ασχολήθηκαν με την κόπωση στην περιφέρεια σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση είναι περιορισμένες σε αριθμό. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η αιτία της νόσου εντοπίζεται στο ΚΝΣ και όχι στην περιφέρεια (μυες). Πάραυτα, η χρόνια απουσία από φυσική δραστηριότητα ως απόρροια της νόσου, μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στον μυ που να συμβάλλουν και αυτές με τη σειρά τους επιπρόσθετα στην εντονότερη εμφάνιση κόπωσης (Ng and Kent-Braun 1997a). Ακόμη και η παροδική απουσία φυσικής δραστηριότητας, όπως συμβαίνει για παράδειγμα με την ακινητοποίηση μετά από τραυματισμό στο γόνατο, έχει ως επίπτωση τη μυϊκή ατροφία (Haggmark et al. 1986), και αλληλαγές στα ένζυμα του οξειδωτικού μεταβολισμού (Jansson et al. 1988). Σε ό,τι αφορά την πολλαπλή σκλήρυνση έχουν αναφερθεί ορισμένες έρευνες που επικεντρώνονται σε μυϊκές δυσλειτουργίες, όπως μειωμένη αναπνευστική ικανότητα και ελλιπής χρήση του διαθέσιμου οξυγόνου στους μύες (Kent-Braun et al. 1994a; Vaz Fragoso et al. 1995) ή ατελής διαβίβαση των ερεθισμάτων από τα νεύρα στους μύες (Patten et al. 1972).

Η μελέτη της κόπωσης σε περιφερικό επίπεδο μπο-

ρεί να γίνει με τη βοήθεια της ηλεκτρικής διέγερσης του κινητικού νεύρου μέχρι εξάντλησης. Αυτό παρακάμπτει τη λειτουργία του ΚΝΣ. Έτσι, οποιαδήποτε διαφορά εντοπιστεί θα αφορά την οδό από το σημείο ερεθισμού μέχρι τον μυ. Σε μελέτη που έγινε στον προσαγωγό του αντίχειρα μετά από ηλεκτρική διέγερση στο μέσο νεύρο δεν βρέθηκε καμία διαφοροποίηση στην κόπωση (de Ruyter et al. 2001). Επιπλέον τα επίπεδα ρυθμού μείωσης φωσφοκρεατίνης στον μυ μετά από μέγιστη ισομετρική λαβή χεριού δεν παρουσίασαν σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση και υγιών (Petajan and White 2000).

Ωστόσο, μελέτες που αφορούσαν τα κάτω άκρα έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν εντονότερα συμπτώματα περιφερικής κόπωσης. Πιο συγκεκριμένα, μετά από διακοπτόμενη ηλεκτρική διέγερση του πρόσθιου κνημιαίου για 9 λεπτά, τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στην τετανική δύναμη, όπως και μείωση στα επίπεδα φωσφοκρεατίνης και pH (Sharma et al. 1995). Στη συγκεκριμένη έρευνα μάλιστα παρουσιάστηκε αύξηση το Μ-κύμα στους ασθενείς, γεγονός που φανερώνει ότι η νευρομυϊκή σύναψη δεν αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα στην επίδοσή τους, ενώ αντίθετα η λειτουργία της αντλίας νατρίου-καλίου εμφανίζει αυξημένη δραστηριοποίηση (Hicks et al. 1989). Από την άλλη μεριά, η παρουσία μειωμένης παραγωγής δύναμης συνεχίζεται και μετά τη διακοπή των τετανικών συσπάσεων κόπωσης παρά την σε μεγάλο βαθμό αποκατάσταση των προαναφερθέντων μεταβολικών παραγόντων. Κάτι τέτοιο υποδηλώνει ότι στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση μετά από τέτοιου είδους πρωτόκολλα κόπωσης παρατηρείται δυσλειτουργία και στη σύζευξη διέγερσης-σύσπασης (excitation-contraction coupling) (Moussavi et al. 1989). Βάσιμες ενδείξεις για τέτοιες διαφοροποιήσεις στην περιφέρεια κατά την κόπωση σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση είναι:

η χαμηλότερη μετατετανική διευκόλυνση (post-tetanic potentiation), που αποδίδεται στη φωσφορυλίωση των ελαφρών αλυσίδων μυοσίνης και στη δράση της κινάσης ελαφρών αλυσίδων μυοσίνης (Moore and Stull 1984; Sweeney et al. 1993; Zhi 2005), ο χαμηλότερος ρυθμός ανάπτυξης προκλήτης ροπής, που σχετίζεται με τον ρυθμό απελευθέρωσης  $Ca^{2+}$  από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας χάλιασης, που φανερώνει λιγότερο αποτελεσματική επαναφορά  $Ca^{2+}$  στο σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσω των αντλιών  $Ca^{2+}$  (Dawson et al. 1980; Kim et al. 1982).

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και άλλη έρευνα όπου παρατηρήθηκε στους ασθενείς πολλαπλής σκλήρυνσης μεγαλύτερη μείωση στην παραγωγή προκλήτης δύναμης στον τετρακέφαλο μετά από ηλεκτρική διέγερση διάρκειας 90 δευτερολέπτων, παρότι πριν την κόπωση τα χαρακτηριστικά της προκλήτης ροπής δεν παρουσίασαν σημαντική διαφοροποίηση (de Haan et al. 2000). Επιπλέον, μετά την κόπω-

ση μειώθηκε περισσότερο ο ρυθμός ανάπτυξης δύναμης καθώς και ο ρυθμός ημίσειας χάλιασης μετά από τετανική σύσπαση. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στη χαμηλότερη οξειδωτική ικανότητα των ασθενών, που είναι ένδειξη μειωμένης φυσικής δραστηριότητας σε μυϊκό επίπεδο μετά από απουσία από άσκηση (Lieber et al. 1986a; Lieber et al. 1986b; Roy et al. 1984).

Αν και μετά από χρόνιες παθήσεις όπως κακώσεις νωτιαίου μυελού παράλληλα με τη μυϊκή ατροφία και τις μεταβολικές αλλαγές στον μυ παρατηρούνται και μετατροπές των μυϊκών ινών σε πιο γρήγορες (τύπου IIx) (Grimby et al. 1976), στην ποληλαπήλη σκλήρυνση παρατηρήθηκε μόνο μία μικρή μεταβολή από αργές ίνες τύπου I σε γρήγορες τύπου IIa (Kent-Braun et al. 1997). Εκτός από βιοψίες, υπάρχουν και έμμεσοι τρόποι για να ανιχνευτούν μεταβολές στη σύσταση των μυϊκών ινών. Ένας τέτοιος τρόπος είναι η μελέτη των συστατικών ιδιοτήτων του μυός μετά από προκλητή σύσπαση. Έτσι, όταν ένας μυς, αποτελούμενος ουσιαστικά από ένα μείγμα μυϊκών ινών όλων των τύπων, αποκτήσει περισσότερες ίνες με χαρακτηριστικά γρήγορων μυϊκών ινών τότε ο ρυθμός ανάπτυξης δύναμης θα αυξηθεί, ο χρόνος σύσπασης και ημίσειας χάλιασης θα μειωθεί και η αυξομείωση δύναμης που καταγράφεται με ηλεκτρικό ερεθισμό στα 10 Hz θα αυξηθεί. Το αντίστροφο θα συμβεί όταν αυξηθεί το ποσοστό αργών μυϊκών ινών. Ενώ έχουν τεκμηριωθεί αλλαγές στον χρόνο ημίσειας χάλιασης και στην αυξομείωση δύναμης στα 10 Hz σε ασθενείς με κάκωση στον νωτιαίο μυελό δίνοντας στον μυ χαρακτηριστικά με λιγότερες αργές μυϊκές ίνες (Gerrits et al. 1999), άτομα με ποληλαπήλη σκλήρυνση δεν παρουσίασαν τέτοιες μεταβολές (de Haan et al. 2000; Sharma et al. 1995). Μάλιστα, σε μία εργασία φαίνεται παραδόξως να μειώνεται ο ρυθμός ανάπτυξης δύναμης σε άτομα με ποληλαπήλη σκλήρυνση (Sharma et al. 1995), γεγονός που δεν συνάδει με την αναμενόμενη μετατροπή αργών σε γρήγορες μυϊκές ίνες. Έτσι, η συγκεκριμένη συμπεριφορά χρήζει παραπέρα διερεύνησης.

### Αντιμετώπιση κόπωσης

Μέχρι σήμερα οι τρόποι αντιμετώπισης της κόπωσης στην ποληλαπήλη σκλήρυνση είναι κυρίως φαρμακευτικής φύσεως (μονταφυλίνη, αμανταδίνη, ΕΦ Μεθυληρεδνιζολόνη, αντικαταθλιπτικά).

Σε ό,τι αφορά την άσκηση, υπάρχει ερευνητικό κενό στην επίδρασή της στο ΚΝΣ. Όπως προαναφέρθηκε, οι ασθενείς με ποληλαπήλη σκλήρυνση, οι οποίοι δε δείχνουν έντονα συμπτώματα κόπωσης, ενεργοποιούν τον εγκέφαλό τους σε περισσότερες περιοχές ως ένδειξη προσαρμογής (Filippi et al. 2002). Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να είναι και αποτέλεσμα συστηματικής εξάσκησης που στοχεύει στην πλαστικότητα του ΚΝΣ. Η μοναδική έρευνα που υπάρχει σε αυτόν τον τομέα δεν είχε τα επιθυμητά αποτελέσματα (Morgen et al. 2004). Συγκεκριμένα μετά από εξάσκηση στην

κάμψη-έκταση του αντίχειρα, τα άτομα με ποληλαπήλη σκλήρυνση δεν ανταποκρίθηκαν στις ίδιες μεταβολές στην ενεργοποίηση των εγκεφαλικών περιοχών που παρατηρήθηκαν σε αντίστοιχα υγιή άτομα. Παρά τα όχι ενθαρρυντικά αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας, το συγκεκριμένο πεδίο διερεύνησης δεν βρήκε συνεχιστές με χρήση διαφορετικών πρωτοκόλλων άσκησης σε άλλες μυϊκές ομάδες.

Επίσης, έχει αναφερθεί ότι ένας παράγοντας αυξημένης κόπωσης μπορεί να είναι η μυϊκή αδυναμία (Thomas and Zijdwind 2006). Ως εκ τούτου, η ενδυνάμωση των μυών με προπόνηση δύναμης σε ασθενείς με ποληλαπήλη σκλήρυνση που υπολείπονται σε μυϊκή δύναμη, μπορεί ενδεχομένως να έχει θετική επίδραση στην αντοχή στην κόπωση. Κάτι τέτοιο μπορεί να είναι πιο εμφανές για τα κάτω άκρα και ιδίως για τους αντιβαρικούς μύες, που εμφανίζουν μεγαλύτερο έλλειμμα σε μυϊκή δύναμη (Grimby et al. 1976). Ωστόσο, η πλειονότητα των προγραμμάτων άσκησης που ήταν κυρίως αερόβιου χαρακτήρα, ή προπόνηση δύναμης, μπορεί να βελτίωσε διάφορες καταστάσεις καθημερινότητας, είχε όμως ελάχιστες ή μηδαμινές επιδράσεις στην αντοχή στην κόπωση. Παρόλα αυτά, αν και η φυσική δραστηριότητα δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την κόπωση (Bakshi et al. 2000), και εδώ το πεδίο έρευνας δεν έχει εξαντληθεί. Υπάρχουν μεγάλα περιθώρια εφαρμογής πιο εντατικών και εξειδικευμένων πρωτοκόλλων άσκησης που να στοχεύουν την αύξηση του ορίου εξάντλησης σε διάφορες δραστηριότητες όπως το περπάτημα, η όρθια στάση και το ανέβασμα σκαλιών. Κάτι τέτοιο είναι ιδιαίτερα σημαντικό και χρήζει διερεύνησης ιδίως για άτομα που είναι στο μεταίχμιο της περιπατητικής ή καθιστικής ζωής.

Από τη στιγμή που μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί τρόπος πρόληψης ή θεραπείας της ποληλαπήλης σκλήρυνσης, είναι σημαντικό να εξαντληθεί κάθε δυνατότητα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών. Από τη στιγμή που η κόπωση είναι από τα πρωταρχικά συμπτώματα της ποληλαπήλης σκλήρυνσης (Kurtzke 1983; Murray 1985), η μελέτη της αντιμετώπισής της είναι ιδιαίτερης σημασίας. Από την άλλη μεριά, κάθε ασθενής έχει τις ιδιαιτερότητές του και ως αποτέλεσμα είναι δύσκολη η ομαδοποίησή τους για τη διεξαγωγή μελετών. Γι' αυτό τον λόγο, είναι σημαντική η διεξαγωγή ερευνών σε ποληλαπήλη κέντρα (multi-center studies) για την καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού της κόπωσης, αλλά και στην ανάπτυξη μεθόδων και τεχνικών ως προς την αντιμετώπισή της.

### Βιβλιογραφία

1. Allen GM, McKenzie DK, Gandevia SC (1998) Twitch interpolation of the elbow flexor muscles at high forces. *Muscle & Nerve* 21: 318-328
2. Andersen EB, Nordenbo AM (1997) Sympathetic vasoconstrictor responses in multiple sclerosis with thermo-regulatory dysfunction. *Clinical*

- Autonomic Research 7: 13-16
3. Bakshi R (2003) Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 9
  4. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dimochiwsky J, Henschel K, Janardhan V, Dubey N, Kinkel PR (2000) Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 6: 181-185
  5. Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V (1997) Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Functional Neurology* 12: 247-251
  6. Bostock H, Grafe P (1985) Activity-dependent excitability changes in normal and demyelinated rat spinal root axons. *Journal of Physiology (London)* 365: 239-257
  7. Colombo B, Martinelli BF, Rossi P, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, Comi G (2000) MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol* 247: 506-509
  8. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P (2000) Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 343: 1430-1438
  9. Dawson MJ, Gadian DG, Wilkie DR (1980) Studies of the biochemistry of contracting and relaxing muscle by the use of <sup>31</sup>P NMR in conjunction with other techniques. *Phil Trans R Soc Lond B* 289: 445-455
  10. van der Kamp W, Maertens de Noordhout A, Thompson PD, Rothwell JC (1991) Correlation of phasic muscle strength and corticomotoneuron conduction time in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 29: 6-12
  11. van der Werf SP, Jongen PJ, G.J. N, Barkhof F, Hommes OR, Bleijenberg G (1998) Fatigue in multiple sclerosis: interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 160: 164-170
  12. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G (2002) Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage* 15: 559-567
  13. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK (1984) Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 65: 135-138
  14. Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL (1996) Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *Journal of Physiology (London)* 490: 529-536
  15. Gerrits HE, De Haan A, Hopman MTE, van der Woude LHV, Jones DA, Sargeant AJ (1999) Contractile properties of the quadriceps muscle in individuals with spinal cord injury. *Muscle & Nerve* 22: 1249-1256
  16. Grimby G, Broberg C, Krotkiewska I, Krotkiewska M (1976) Muscle fiber composition in patients with traumatic cord lesion. *Scandinavian Journal of Rehabilitation and Medicine* 8: 37-42
  17. de Haan A, de Ruyter CJ, van der Woude LHV, Jongen P, J.H. (2000) Contractile properties and fatigue of quadriceps muscle in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 23: 1534-1541
  18. Haggmark T, Eriksson E, Jansson E (1986) Muscle fiber type changes in human skeletal muscle after injuries and immobilization. *Orthopedics* 9: 181-185
  19. Hicks A, Fenton J, Garner SH, McComas AJ (1989) M wave potentiation during and after muscle activity. *J Appl Physiol* 66: 2606-2610
  20. Hunter SK, Enoka RM (2001) Sex differences in the fatigability of arm muscles depends on absolute force during isometric contractions. *J Appl Physiol* 91: 2686-2694
  21. Jansson E, Sylven C, Arvidsson I, Eriksson E (1988) Increase in myoglobin content and decrease in oxidative enzyme activities by leg muscle immobilization in man. *Acta Physiologica Scandinavica* 132: 515-517
  22. Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackonwaik RSJ, Passingham RE (1994) Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *Journal of Neuroscience* 14: 3775-3790
  23. Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M, Weiner MW, Gelinas D, Dudley GA, Miller RG (1997) Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 83: 1998-2004
  24. Kent-Braun JA, Sharma KR, Miller RG, Weiner MW (1994a) Postexercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 17: 835-841
  25. Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, Miller RG (1994b) Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 17: 1162-1169
  26. Kim DH, Witzmann FA, Fitts RH (1982) Effect of disuse on sarcoplasmic reticulum in fast and slow skeletal muscle. *American Journal of Physiology* 243: C156-C160
  27. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC (1988) Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 45: 435-437
  28. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444-1452
  29. Lee M, Reddy H, Johansen-Berg H, Pendlebury S, Jenkinson M, Smith S, Palace J, Matthews PM (2000) The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 47: 606-613
  30. Leocani L, Colombo B, Magnani G, Marinelli-

- Boneschi F, Cursi M, Rossi P, Martinelli V, Comi G (2001) Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence. *NeuroImage* 13: 1186-1192
31. Lieber RL, Friden JO, Hargens AR, Ferigna ER (1986a) Long-term effects of spinal cord transection on fast and slow rat skeletal muscle. II. Morphometric properties. *Experimental Neurology* 91: 435-448
  32. Lieber RL, Johansson CB, Vahlsing HL, Hargens AR, Ferigna ER (1986b) Long-term effects of spinal cord transection on fast and slow rat skeletal muscle. I. Contractile properties. *Experimental Neurology* 91: 423-434
  33. Liepert J, Kotterba S, Tegenthoff M, Malin J-P (1996) Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation. *Muscle & Nerve* 19: 1429-1434
  34. Liepert J, Mingers D, Heesen C, Bäumer T, Weiller C (2005) Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Mult Scler* 11: 316-321
  35. Mainero C, Faroni J, Gasperini C, Filippi M, Giugni E, Ciccarelli O, Rovaris M, Bastianello S, Comi G, Pozzilli C (1999) Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 246: 454-458
  36. Merton PA (1954) Voluntary strength and fatigue. *Journal of Physiology (London)* 123: 553-564
  37. Moore RL, Stull JT (1984) Myosin light chain phosphorylation in fast and slow skeletal muscles in situ. *American Journal of Physiology* 275: C462-C471
  38. Morgen K., Kadom N, Sawaki L, Tessitore A, Ohayon J, McFarland H, Frank J, Martin R, Cohen LG (2004) Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 127: 2506-2517
  39. Moussavi RS, Carson PJ, Boska MD, Weiner MW, Miller RG (1989) Nonmetabolic fatigue in exercising human muscle. *Neurology* 39: 1222-1226
  40. MS Council for Clinical Practical Guidelines (ed) (1998) *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Paralyzed Veterans of America, Washington
  41. Murray TJ (1985) Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Science* 12: 251-254
  42. Ng AV, Kent-Braun JA (1997a) Physical activity is reduced in multiple sclerosis. *Medicine and Science in Sports* 29: 517-523
  43. Ng AV, Kent-Braun JA (1997b) Quantification of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 29: 517-523
  44. Ng AV, Miller RG, Gelinas D, Kent-Braun JA (2004) Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 29: 843-852
  45. Pantano P, Mainero C, Lenzi D, Caramia F, Iannetti GD, Piattella MC, Pestalozza I, Di LS, Bozzao L, Pozzilli C (2005) A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 128: 2146-2153
  46. Patten BM, Hart A, Lovelace R (1972) Multiple sclerosis associated with defects in neuromuscular transmission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35: 385-394
  47. Perretti A, Balbi P, Orefice G, Trojano L, Marcantonio L, Brescia-Morra V, Ascione S, Manganelli F, Conte G, Santoro L (2004) Post-exercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation: a study in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 115: 2128-2133
  48. Petajan JH, White AT (2000) Motor-evoked potentials in response to fatiguing grip exercise in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 111: 2188-2195
  49. Rasminsky M, Sears TA (1972) Internodal conduction in undissected demyelinated nerve fibres. *Journal of Physiology (London)* 227: 323-350
  50. Ratel S, Duché P, Williams CA (2006) Muscle fatigue during high-intensity exercise in children. *Sports Medicine* 36: 1031-1065
  51. Rice CL, Volmer TL, Bigland-Ritchie BR (1992) Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 15: 1123-1132
  52. Roy RR, Sacks RD, Baldwin KM, Short M, Edgerton VR (1984) Interrelationships of contraction time, Vmax, and myosin ATPase after spinal transection. *J Appl Physiol* 56: 1594-1601
  53. de Ruyter CJ, Jongen PJ, Van der Woude LH, de Haan A (2001) Contractile speed and fatigue of adductor pollicis muscle in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 24: 1173-1180
  54. Sharma KR, Kent-Braun JA, Mynhier MA, Weiner MW, Miller RG (1995) Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 18: 1403-1411
  55. Sheean GL, Murray NMF, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ (1997) An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 120: 299-315
  56. Sweeney HL, Bowman BF, Stull JT (1993) Myosin light chain phosphorylation in vertebrate striated muscle: regulation and function. *American Journal of Physiology* 264: C1085-C1095
  57. Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos



- AC, de Stefano N, Lapierre Y, Arnold DL (2004) The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 61: 201-207
58. The Canadian MS Research Group (1987) A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Science* 14: 273-278
59. Thickbroom GW, Sacco P, Kermode AG, Archer SA, Byrnes ML, Guilfoyle A, Mastaglia FL (2006) Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 253: 1048-1053
60. Thomas CK, Zijdwind I (2006) Fatigue of muscles weakened by death of motoneurons. *Muscle & Nerve* 33: 21-41
61. Vaz Fragoso CA, Wirz D, Mashman J (1995) Establishing a physiological basis to multiple sclerosis-related fatigue: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 76: 583-586
62. White AT, Davis SL, Vener JM, Wendt L (2008) Effect of increased core temperature on cortical excitability and fatigue in multiple sclerosis patients (Abstract). *Medicine and Science in Sports and Exercise* 40: S300
63. Zhi G (2005) Myosin light chain kinase and myosin phosphorylation effect frequency-dependent potentiation of skeletal muscle contraction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102: 17519-17524