

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

ΟΞΕΙΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΚΡΥΩΝ ΕΠΙΘΕΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ  
ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Γιώργος Αποστόλου

Επιβλέπων Καθηγητής : Δρ Ανδρέας Φλουρής  
Ακαδημαϊκός Σύμβουλος: Δρ Αντωνία Καλτσάτου

Μεταπτυχιακή Διατριβή που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για τη μερική εκπλήρωση  
των υποχρεώσεων απόκτησης του μεταπτυχιακού τίτλου του  
Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Άσκηση και Υγεία» του  
Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

2021

©Copyright 2021

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Αν. Καθηγητή κ. Ανδρέα Φλουρή που μου εμπιστεύτηκε το θέμα της διατριβής και με καθοδήγησε κατά την εκπόνηση της. Επίσης τα μέλη της τριμελούς επιτροπής μου τον Καθηγητή κ. Αθανάσιο Τζιαμούρτα και την Καθηγήτρια κ. Ευαγγελία Κουϊδή για τα εύστοχα σχολιά τους και την αμέριστη βοήθειά τους σε όλα τα στάδια της διατριβής. Η έρευνα αυτή πήρε τη μορφή που έχει χάρη στη συμβολή της Δρ Αντωνίας Καλτσάτου, η οποία επέβλεπε τα στάδια διεξαγωγής της έρευνας, την ομάδα του FAME Lab, και ιδιαίτερα την κυρία Βιβή Γκιάτα, για την υποστήριξη τους και τον εξοπλισμό που παρείχαν. Τον σύλλογο Πολλαπλής Σκλήρυνσης Καστοριάς και τη πρόεδρο Βερόνικα Αποστόλου, καθώς και όλους τους συμμετέχοντες, για την άμεση ενεργοποίηση και περάτωση της. Αλλά και κάποιων άλλων πολύ σημαντικών ανθρώπων, της οικογένειάς μου που με στήριξαν στη προσπάθειά μου. Και ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στη σύντροφο μου Λίνα που ήταν πάντα δίπλα μου. Τους ευχαριστώ.

Γιώργος Αποστόλου

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εκτιμάται ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) χαρακτηρίζονται από θερμο-ευαισθησία που επηρεάζει τη λειτουργική τους ικανότητα και περιορίζει την ποιότητα ζωής τους. Αυτή η μελέτη εξέτασε την αποτελεσματικότητα ενός καλύμματος ψύξης και περιτυλίγματος λαιμού για να αποτρέψει την αύξηση της θερμοκρασίας του πυρήνα κατά τη διάρκεια της άσκησης και να ενισχύσει την ανοχή στην άσκηση και τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών. Δέκα (3 αρσενικά και 7 γυναίκες  $46,1 \pm 11,6$  έτη) ασθενείς με υποτροπιάζουσα μετατόπιση MS συμφώνησαν να συμμετάσχουν σε αυτή τη μελέτη και πραγματοποίησαν προπόνηση άσκησης αποτελούμενη από συνεχή ποδηλασία 40 λεπτών υπό δύο διαφορετικές συνθήκες με ψύξη (10°C) ή χωρίς (24- 26°C). Πριν και στο τέλος κάθε συνεδρίας οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση λειτουργικής ικανότητας ενώ η θερμοκρασία του δέρματος και του πυρήνα τους καταγράφηκε κατά τη διάρκεια της άσκησης. Στην κατάσταση ψύξης, η θερμοκρασία του πυρήνα και του δέρματος ήταν σημαντικά χαμηλότερη κατά 3% ( $p < 0,05$ ) και κατά 4% ( $p < 0,05$ ) σε σύγκριση με τις συνθήκες ψύξης, αντίστοιχα. Οι συμμετέχοντες αύξησαν την απόσταση που μπορούν να περπατήσουν στη δοκιμή δύο λεπτών με τα πόδια κατά 19,7% και τον χρόνο άσκησης κατά 36,5% κατά τη διάρκεια της κατάστασης ψύξης. Η ψύξη κεφαλής και λαιμού είναι μια εύκολα εφαρμοζόμενη και αποτελεσματική μέθοδος που αποτρέπει την επιδείνωση της θερμοκρασίας του πυρήνα κατά τη φυσική εργασία και συνεπώς αυξάνει τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας.

## ABSTRACT

It is estimated that most of the multiple sclerosis (MS) patients characterized by thermosensitivity that affects their functional capacity and limits their quality of life. This study examined the efficiency of a cooling cap and neck wraps to prevent the increase of core temperature during exercise and to enhance patients' exercise tolerance and functional capacity. Ten (3 males and 7 females 46.1±11.6 years) patients with relapsing-remitting MS agreed to participate in this study and performed an exercise training session consisted of 40 min continuous cycling under two different conditions with cooling (10°C) or without (24-26°C). Before and at the end of each session participants underwent functional capacity evaluation while their skin and core temperature were recorded during exercise. In the cooling condition, core and skin temperature were significantly lower by 3% ( $p<0.05$ ) and by 4% ( $p<0.05$ ) compared to no cooling conditions, respectively. Participants increased the distance they can walk in the two-min walk test by 19.7% and the exercise time by 36.5% during the cooling condition. Head and neck cooling is an easily applied and efficient method that prevents core temperature exacerbation during physical working and accordingly enhances functional capacity of MS patients.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### Περιεχόμενα

<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι</u>	<u>8</u>
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
Έκθεση του προβλήματος	
Πολλαπλή Σκλήρυνση ή Σκλήρυνση κατά Πλάκας	
Σκοπός	
Σημασία της μελέτης	
Ερευνητική Υπόθεση	
Μηδενική Υπόθεση	
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ</u>	<u>13</u>
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	13
Λειτουργική Ικανότητα και ΠΣ	
Εφαρμογή κρύων επιθεμάτων σε ασθενείς με ΠΣ	
Εφαρμογή κρύων επιθεμάτων σε ασθενείς με ΠΣ	
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ</u>	<u>17</u>
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	17
Δείγμα- Μέθοδος	
Πειραματικό Πρωτόκολλο	
Στατιστική ανάλυση	
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙV</u>	<u>23</u>
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	23
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ V</u>	<u>29</u>
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	29
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

**Πίνακας 1.** Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

**Εικόνα 1.** Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS)

**Εικόνα 2.** Ανταπόκριση της καρδιακής συχνότητας (mean  $\pm$  standard deviation) κατά τη διάρκεια των διαφορετικών πρωτοκόλλων.

**Εικόνα 3.** Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις των αποτελεσμάτων της θερμοκρασίας πυρήνα κατά τις δύο διαφορετικές συνθήκες

**Εικόνα 4.** Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις των αποτελεσμάτων της θερμοκρασίας δέρματος κατά τις δύο διαφορετικές συνθήκες

**Εικόνα 5.** Αποτελέσματα των δοκιμασιών εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας στα οποία παρουσιάζονται οι ατομικές επιδόσεις και ο μέσος όρος των συμμετεχόντων κατά τις δύο διαφορετικές συνθήκες με κρύα επιθέματα (with cooling) και χωρίς (without cooling).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### Έκθεση του προβλήματος

Η πολλαπλή σκλήρυνση ή σκλήρυνση κατά πλάκας (ΠΣ) είναι μία αυτοάνοση νευροεκφυλιστική ασθένεια που προσβάλλει κυρίως νεαρά άτομα, ηλικίας 20 έως 40 ετών, στην πιο παραγωγική τους ηλικία. Η ΠΣ σταδιακά οδηγεί σε αναπηρία και επιφέρει σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις, καθώς οι ασθενείς λόγω των κινητικών προβλημάτων οδηγούνται σε απομόνωση, αδράνεια με άμεση επίπτωση στη λειτουργική τους ικανότητα και ως εκ τούτου εμφανίζουν υψηλά ποσοστά κατάθλιψης και χαμηλή ποιότητα ζωής. Η συμμετοχή των ασθενών με ΠΣ σε προγράμματα άσκησης είναι απαραίτητη, καθώς η συστηματική άσκηση δύναται να συμβάλλει στην βελτίωση της ποιότητας ζωής τους αποτρέποντας ή μειώνοντας τις επιπτώσεις της ασθένειας. Ωστόσο οι ασθενείς με ΠΣ για δεκαετίες αποτρέπονταν να συμμετέχουν σε προγράμματα συστηματικής άσκησης καθώς λόγω της θερμοευαισθησίας που τους χαρακτηρίζει, επικρατούσε η πεποίθηση πως με το σωματικό έργο η θερμοκρασία του πυρήνα τους θα αυξανόταν με αποτέλεσμα να βιώσουν επιδείνωση των νευρολογικών τους συμπτωμάτων. Το 60-80% των ασθενών με ΠΣ όταν αυξάνεται η θερμοκρασία πυρήνα έστω και κατά 0.5°C, βιώνουν επιδείνωση των νευρολογικών τους συμπτωμάτων και ιδιαίτερα του αισθήματος κόπωσης. Η κατάσταση αυτή δηλαδή το σύνολο των συμπτωμάτων που εμφανίζουν οι ασθενείς περιγράφεται και ως σύνδρομο Uthoff's στην βιβλιογραφία και έχει σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς ακόμα και ένα θερμό μπάνιο ή το στέγνωμα των μαλλιών με πιστολάκι μπορεί να επηρεάσει τα νευρολογικά συμπτώματα των ασθενών.

Τις τελευταίες δεκαετίες τα αποτελέσματα πολλών μελετών έχουν αποδείξει πως η άσκηση δύναται να επιφέρει σημαντικά θετικά αποτελέσματα στη λειτουργική ικανότητα των ασθενών και κατ' επέκτασιν στην ποιότητα ζωής τους και είναι ασφαλής εφόσον το πρόγραμμα είναι σωστά σχεδιασμένο, εξατομικευμένο και προσαρμοσμένο στις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς. Ωστόσο τα αποτελέσματα της πλειοψηφίας των μελετών έχουν διαπιστώσει βελτίωση στη λειτουργική ικανότητα των ασθενών μικρότερη του 20% που έχει χαρακτηριστεί ως το κατώφλι που δύναται πραγματικά να επιφέρει αλλαγή στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Πιθανολογείται πως λόγω της ανησυχίας μη αυξηθεί σημαντικά η θερμοκρασία πυρήνα κατά τη διάρκεια του σωματικού έργου, η ένταση της άσκησης ίσως δεν είναι η επιθυμητή ώστε να δημιουργήσει τις ανάλογες προσαρμογές που θα οδηγήσουν σε σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής τους.

Στην προσπάθεια εύρεσης μεθόδων που θα αποτρέψει την αύξηση της θερμοκρασίας πυρήνα κατά τη διάρκεια της άσκησης έχει προταθεί και η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων. Ωστόσο απαιτούνται περισσότερα ερευνητικά δεδομένα, ώστε να επιβεβαιωθεί η μέθοδος αυτή αλλά και να επικυρωθεί ο τρόπος με τον οποίο θα πρέπει να εφαρμόζεται.



## Πολλαπλή Σκλήρυνση ή Σκλήρυνση κατά Πλάκας

Η ΠΣ είναι μια χρόνια εκφυλιστική ασθένεια (Schwid et al., 2003) αυτοάνοσης αιτιολογίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), όπου το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και καταστρέφει τη μυελίνη των νευραξόνων (Tremlett et al., 2010). Η Πολλαπλή Σκλήρυνση αποτελεί μία από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ασθένειες τόσο σε παγκόσμιο επίπεδο (Browne et al., 2014) όσο και σε ευρωπαϊκό επίπεδο (Kurtzke, 2000), καθώς ο επιπολασμός της νόσου είναι 33 άτομα ασθενείς ανά 100.000 σε παγκόσμιο επίπεδο (Browne et al., 2014) και 30 άτομα ασθενείς ανά 100.000 σε ευρωπαϊκό επίπεδο (Kurtzke, 2000, 1980). Η ΠΣ φαίνεται να είναι ιδιαίτερα υψηλή σε γεωγραφικές περιοχές στις οποίες ζει καυκάσιος πληθυσμός, όπως για παράδειγμα σκανδιναβικής προέλευσης, και διαγιγνώσκεται κυρίως σε νεαρά άτομα ηλικίας 20 έως 40 ετών (Koch-Henriksen & Sorensen, 2010), ως επί τον πλείστον σε γυναίκες (Alonso & Herman, 2008). Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών, παρουσιάζει σχεδόν φυσιολογικό μέσο ορό ζωής, ωστόσο υπάρχουν πολλές περιπτώσεις οι οποίες καταλήγουν να έχουν συμπτώματα (έως και αναπηρία) μέσα σε μερικούς μήνες (Καστανιάς & Τοκμακίδης, 2008). Υπολογίζεται ότι νοσούν περισσότεροι από 250.000 Αμερικανοί, γύρω στους 80.000 έως 100.000 Βρετανοί και 8.000 έως 13.000 Έλληνες (βλ. Σπέγγος, 2017; Βοζίκης & Σωτηροπούλου, 2012; Ωρολογάς κ.ά., 2010).

Με βάση την εξέλιξη της φυσικής πορείας της νόσου και των ανάλογων κλινικών εκδηλώσεων η νόσος διακρίνεται σε:

(α) Ασυμπτωματικά - Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Relapsing - Remitting Multiple Sclerosis / RRMS), όπου προσδιορίζεται από συγκεκριμένες υποτροπές, με ολική ή μερική αποκατάσταση. Στο διάστημα αυτό η νόσος δεν περνά από διαδοχικές φάσεις. Μεγάλο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζουν αυτή τη μορφή, όμως πολλοί από αυτούς στη συνέχεια αναπτύσσουν την δευτεροπαθή προϊούσα μορφή.

(β) Δευτεροπαθής Προοδευτική - Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Secondary - Progressive Multiple Sclerosis / SPMS), χαρακτηρίζεται από εξέλιξη με ή χωρίς την επανεμφάνιση συμπτωμάτων, με μικρότερες υφέσεις ή περιόδους σταθερότητας,

(γ) Πρωτοπαθής Προοδευτική - Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Progressive Relapsing Multiple Sclerosis / PPMS), χαρακτηρίζεται από εξέλιξη με περιορισμένη διάρκεια από περιόδους σταθερότητας ή ύφεσης. Την συναντάμε κυρίως στους άνδρες και σε αυτούς που εμφάνισαν πρόωρα την νόσο.

(δ) Υποτροπιάζουσα Προοδευτική - Οξεία Πολλαπλή Σκλήρυνση (Primary Progressive Multiple Sclerosis / PRMS), αποτελεί την μη συνήθη μορφή της νόσου και διαφοροποιείται από την πρωτοπαθή προϊούσα από την εμφάνιση συγκεκριμένων υποτροπών (Lublin, 2014).

Πέρα από την ιατρική παρέμβαση (Kalkers et al., 2002; Saccardi et al., 2006; O'Connor & Kini, 2011), την ψυχολογική υποστήριξη (Artemiadis et al., 2011; Jose Sa, 2008; Brown et al., 2006; Li et al., 2004), την φυσιοθεραπευτική αντιμετώπιση (Wiles et al.,

2001), την διατροφική προσέγγιση (Bagur et al., 2017; Esposito et al., 2017; Farinotti et al., 2012; Mao & Reddy, 2010; Miller et al., 2005; Schwarz & Leweling, 2005; Gilgun-Sherki et al., 2004; Smith et al., 1999; Swank & Dugan, 1990) και την φαρμακευτική αντιμετώπιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Leavitt et al., 2017; Frohman et al., 2011; Correale et al., 2008), τα τελευταία δεκαπέντε (15) χρόνια πλήθος μελετών (Dalgas et al., 2009a, Dalgas et al., 2009b, Khan et al., 2017; Donzé, 2015; Horowitz, 2011; O'Connor & Kini, 2011), έχει αποδείξει ότι και η άσκηση προκαλεί πολλαπλά ευεργετικά αποτελέσματα στη λειτουργική τους ικανότητα και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να μειώσει την κατάθλιψη και να καθυστερήσει ακόμη την εξέλιξη των διάφορων συμπτωμάτων της νόσου (Petajan et al., 1996; Petajan & White, 1999; Gallien et al., 2007; Motl & Pilutti, 2012; Sa, 2014). Πιο συγκεκριμένα, μερικά αποτελέσματα μελετών / ερευνών έδειξαν ότι η αερόβια άσκηση βοηθάει τους ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση στο βάδισμα (Newman et al., 2007; Pilutti et al., 2016), σε ορισμένες λειτουργικές ικανότητες (Pilutti et al., 2011), καθώς και στη κόπωση (Rampello et al., 2007; Khan et al., 2011; Pilutti et al., 2013; Swank et al., 2013) και στην αίσθηση ευεξίας (Khan et al., 2011; Prakash et al., 2010). Επίσης, θα πρέπει να γίνει αναφορά ότι πέρα από την αερόβια άσκηση, θετική επίδραση σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση έχουν και άλλα προγράμματα ασκήσεων (Vore et al., 2011; Στάθη κ.ά., 2008; Gallien et al., 2007;), όπως τα προγράμματα διατάσεων (Khan et al., 2011), προγράμματα ποδηλασίας (Sosnoff et al., 2009), ομαδικά προγράμματα άσκησης (Tarakci et al., 2013), καθώς και προπόνηση με αντιστάσεις (Dalgas et al., 2009a; Dalgas et al., 2009b; Smania et al., 2010) και έντασης (Collett et al., 2017).

Παρόλα αυτά, οι θεράποντες γιατροί για πολλά χρόνια συμβούλευαν τους ασθενείς με ΠΣ να μην συμμετέχουν σε προγράμματα άσκησης επειδή επικρατούσε η αντίληψη ότι η άσκηση θα μπορούσε να επιδεινώσει τα νευρολογικά συμπτώματα της νόσου λόγω της αύξησης της θερμοκρασίας του πυρήνα από τη σωματική δραστηριότητα (White et al., 2000, Freal et al., 1984; Heesen et al., 2006). Η αντίληψη αυτή, οδήγησε τους ασθενείς με ΠΣ να μην ασκούνται για πολλά χρόνια (βλ. Ploughman, 2017; Ploughman et al., 2015), γιατί το έβρισκαν απαράδεκτο (Davis et al., 2010). Πράγματι, το 60-80% των ασθενών με ΠΣ παρουσιάζουν επιδείνωση συμπτωμάτων (Flensner et al., 2011; Davis et al., 1985) ή και αρνητικά κλινικά συμπτώματα όταν η σωματική τους θερμοκρασία είναι αυξημένη όχι μόνο λόγω φυσικής εργασίας, αλλά και όταν βυθίζονται σε ζεστό νερό ή με έκθεση σε υπέρυθρους λαμπτήρες ή στον ήλιο (Guthrie & Nelson, 1995). Ωστόσο, ότι μερικά από τα συμπτώματα της ΠΣ, όπως είναι για παράδειγμα η μυϊκή αδυναμία θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως συνέπεια της αδράνειας και όχι ως αποτέλεσμα της νόσου καθαρής (Dalgas et al., 2008; Taylor et al., 2004; Enoka et al., 1992).

Οι ασθενείς με ΠΣ αντιμετωπίζουν πολλές επιπλοκές που τους οδηγούν σταδιακά σε αναπηρία. Με βάση τη βιβλιογραφία, η άσκηση θα μπορούσε να αποτρέψει και να βελτιώσει

τα συμπτώματα της ΠΣ σε ασθενείς (Καστανιάς & Τοκμακίδης, 2008), ωστόσο, φέρεται να επικρατεί ακόμη η άποψη ότι οι ασθενείς αυτοί δεν θα πρέπει να συμμετέχουν σε προγράμματα προπόνησης. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΠΣ βιώνει επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων, από την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος κατά τη διάρκεια της άσκησης (Uthoff's phenomenon). Στην προσπάθεια μείωσης αυτού του κινδύνου έχει προταθεί από διάφορους ερευνητές μετά από έρευνα / μελέτη η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων ως μία μέθοδος που μπορεί να συντελέσει στην πρόληψη της αύξησης της θερμοκρασίας του σώματος κατά τη διάρκεια της άσκησης στους ασθενείς με ΠΣ.

### **Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας ήταν η διερεύνηση των οξείων επιδράσεων της εφαρμογής κρύων επιθεμάτων στην λειτουργική ικανότητα ασθενών με ΠΣ. Πιο συγκεκριμένα, έχει ερευνηθεί μέσω ενός νέου πρωτόκολλου με κύρια άσκηση το κυκλοεργόμετρο (ποδήλατο) σε τυχαίο δείγμα δέκα (10) ατόμων ηλικίας 30 έως 60 χρονών με ΠΣ από το Σύλλογο Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας της Καστοριάς, με κύριο κριτήριο τη θερμοαισθησία.

### **Σημασία της μελέτης**

Η ΠΣ έχει σοβαρό οικονομικό αντίκτυπο, καθώς επηρεάζει κυρίως τους νεαρούς ενήλικες παραγωγικά έτη και οδηγεί σε απώλεια της εργασιακής ικανότητας (Stawowczyk et al., 2015). Η άσκηση έχει τη δυνατότητα να αποτρέψει ή να βελτιώσει αυτή την απώλεια και είναι ικανή να βελτιώσει την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών (Καστανιάς & Τοκμακίδης, 2008). Αυτή η μελέτη προτείνει μια νέα στρατηγική που θα μπορούσε να βοηθήσει τους ασθενείς με ΠΣ να ξεπεράσουν την θερμοαισθησία, την οποία μπορεί να έχουν κατά τη διάρκεια της φυσικής τους εργασίας. Πιο συγκεκριμένα, έχει ερευνηθεί μέσω ενός νέου πρωτόκολλου με κύρια άσκηση το κυκλοεργόμετρο (ποδήλατο), με κύριο κριτήριο τη θερμοαισθησία.

### **Ερευνητική Υπόθεση**

Στην παρούσα μελέτη η ερευνητική υπόθεση ήταν πως η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων με τη χρήση καπέλου και επιθέματα στον αυχένα δύνανται να αποτρέψει την αύξηση της θερμοκρασίας πυρήνα και να βελτιώσει τη λειτουργική ικανότητα ενώ αντίστοιχα να μειώσει την κόπωση που βιώνουν οι ασθενείς με ΠΣ.

### **Μηδενική Υπόθεση**

Στην παρούσα μελέτη η μηδενική υπόθεση ήταν πως η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων με τη χρήση καπέλου και επιθέματα στον αυχένα δεν δύνανται να αποτρέψει την αύξηση της

θερμοκρασίας πυρήνα και να βελτιώσει τη λειτουργική ικανότητα και να μειώσει την κόπωση που βιώνουν οι ασθενείς με ΠΣ.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

### ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

#### Λειτουργική Ικανότητα και ΠΣ

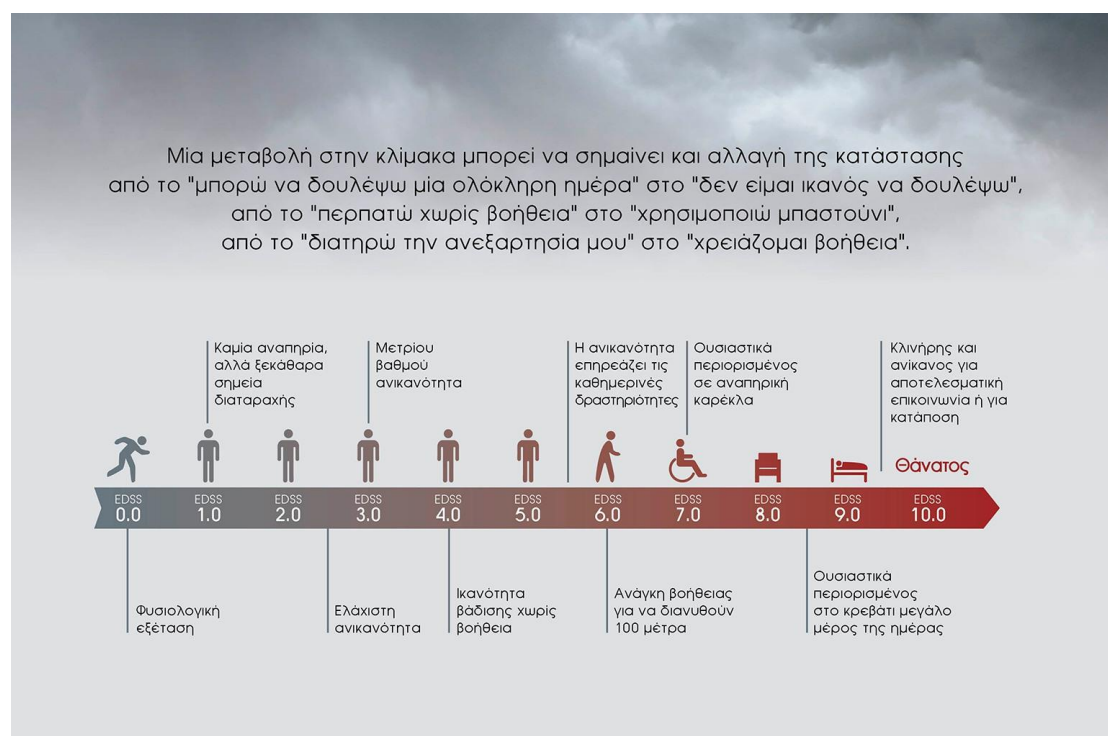
Η ΠΣ θεωρείται ασθένεια που σταδιακά οδηγεί σε ακινησία, εξασθένηση και αναπηρία (Trapp & Nave, 2008). Τα συμπτώματα που εμφανίζουν οι ασθενείς ποικίλλουν, κυρίως εμφανίζουν κινητικά συμπτώματα (Αθανασιάδης, 2000; Beer et al., 2012; Khan et al., 2017), προβλήματα όρασης (Kos et al., 2008), σπαστικότητα (βλ. Nilsagard et al., 2009), τρόμο (Alusi et al., 2001; Koch et al., 2007), αταξία, μούδιασμα ή και μυρμηγκιασμα συνήθως στα χέρια ή στα πόδια, ή ακόμα και στο κύριο μέρος του σώματος (κορμός), δυσμετρία, ζάλη ή και ίλιγγο κτλ που προκαλούν ως επί το πλείστον δυσκολία στο βάδισμα (βλ. και Μπάκας, 2012; Beer et al., 2012; Carr & Shepherd, 2004; Noseworthy et al., 2000). Εκτός από τις κινητικές δυσκολίες, οι ασθενείς με ΠΣ εμφανίζουν πολλαπλά φυσικά, αισθητικά, οπτικά, ακουστικά, αντιληπτικά, νοητικά ή και νευρολογικά συμπτώματα, καθώς και σεξουαλικά και κυστικά προβλήματα (βλ. Frohman et al., 2011; Αθανασιάδης, 2000; Carr & Sheppard, 2004; De Souza, 1997), τα οποία μειώνουν την ποιότητα ζωής τους (βλ. Noseworthy et al., 2000). τα οποία οφείλονται από κόπωση (βλ. Zifko, 2004; Vucic et al., 2010; Λαβδανίτη et al., 2014). Ωστόσο αναμφίβολα το αίσθημα της κόπωση θεωρείται από τα πιο ανασταλτικά και εξασθενητικά συμπτώματα (Bakshi, 2003).

Υπολογίζεται πως η πλειοψηφία των ασθενών με ΠΣ, κατά μέσο όρο δέκα (10) χρόνια μετά την εμφάνιση της νόσου, δεν είναι σε θέση να εκτελέσουν βασικές ανάγκες της καθημερινής ζωής που είναι απαραίτητες για την αυτονομία και την ανεξαρτησία τους, όπως π.χ. να διατηρήσουν την κατοικία / το νοικοκυριό ή και να εργαστούν ακόμη (Trapp & Nave, 2008), με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά κατάθλιψης (Siegert & Abernethy, 2005), η οποία μπορεί συνοδεύεται από διαταραχές ύπνου, ανορεξία, απομόνωση (Κουτσουράκη & Μπαλογιάννης, 2006) κατάχρηση αλκοόλ, διπολική διαταραχή, κατάχρηση ουσιών και διάφορες ψυχώσεις (Marrie et al., 2015), συναισθήματα φόβου και αβεβαιότητας (Dennison et al., 2009), καθώς και τάσεις αυτοκτονίας, με ποσοστό από 28,6% έως 2,5% (Scalfari et al., 2013). Πιο συγκεκριμένα, τα συνηθέστερα και επικρατέστερα συμπτώματα, τα οποία παρουσιάζονται στο μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων με ΠΣ είναι η μυϊκή αδυναμία, οι αισθητικές και αισθητικοκινητικές διαταραχές, οι διαταραχές ισορροπίας, οι διαταραχές συντονισμού και συγχρονισμού, οι οφθαλμοκινητικές διαταραχές, οι γαστρεντερικές διαταραχές, και τέλος οι διαταραχές νόησης (Carr & Shepherd, 2004).

Όλα τα πιο πάνω συμπτώματα μειώνουν την διάρκεια ζωής από επτά (7) έως δέκα (10) έτη, και συνήθως είναι απρόβλεπτα και δεν εμφανίζονται ταυτόχρονα κατά την εμφάνιση της νόσου, αφού μπορεί να αναπτύσσονται ή και να επιδεινώνονται σταθερά με την

πάροδο του χρόνου, ή να έρχονται και να φεύγουν (Trapp & Nave, 2008), ενώ σπάνια είναι οριστικά (Carr & Sheppard, 2004). Η περίοδος όταν τα συμπτώματα επιδεινώνονται είναι γνωστή ως υποτροπές (Trapp & Nave, 2008), και μπορεί να προκληθεί από συγκεκριμένα εξωγενή ή περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Ramagopalani et al., 2010), όπως π.χ. κάποια μόλυνση ή κάποιος ιός, συναισθηματικό ή σωματικό άγχος, το κλίμα, η διατροφή, η υπερϊώδης ακτινοβολία κτλ (Marric, 2004) ή και λοιμώξεις, όπως π.χ. άτομα με ιστορικό λοιμώδους μονοπυρήνωσης κατά την εφηβεία ή την ενηλικίωση (Ascherio & Munger, 2007), ενώ η περίοδος που τα συμπτώματα βελτιώνονται ή εξαφανίζονται είναι γνωστή ως ύφεση (Trapp & Nave, 2008). Αν τα συμπτώματα με την πάροδο του χρόνου επιδεινώνονται, ίσως να είναι μοιραία για την ζωή του ασθενή με ΠΣ, αφού μπορεί να οδηγηθεί σε αναπηρία (Lublin & Reingold, 1996; Confavreux et al., 2000; Amato et al., 2006; Tintore et al., 2015).

Η λειτουργική ικανότητα, η γενικότερη νευρολογική κατάσταση του ασθενή και η σοβαρότητα της νόσου αξιολογείται με την Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (Expanded Disability Status Scale / EDSS)(Kurtzke J.F., 1983). Η κλίμακα EDSS αποτελείται αξιολογείται απο μια κλίμακα η οποία κυμαίνεται από το 0 έως το 10. Η βαθμολογία 0 υποδηλώνει υγιή, κανονική λειτουργία, ενώ η υψηλότερη βαθμολογία αντανακλά αυξανόμενες διαταραχές και αναπηρία.



Εικόνα 1. Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) (Πηγή: <https://www.sanofi.gr/el/gnoriste-mas/therapeftikes-katigories/polapli-sklirinsi/parakolouthisi-klินิกis-eikonas>)

## Εφαρμογή κρύων επιθεμάτων σε ασθενείς με ΠΣ

Αρκετοί ερευνητές προτείνουν ότι η αποφυγή αύξησης της θερμοκρασίας του σώματος είναι ίσως η πιο πρακτική και αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με ΠΣ για τη μείωση των συνεπειών της προκαλούμενης θερμικής καταπόνησης λόγω του σωματικού έργου (Goldberger, 1993; White et al., 2000; Reynolds et al., 2011; Kaltsatou & Flouris, 2019). Η αποφυγή αύξησης της θερμοκρασίας πυρήνα έχει ερευνηθεί με ποικίλους τρόπους. Σε μελέτη των Grover και των συνεργατών του (2017) ερευνήθηκε η άσκηση σε ψυχρόμενο δωμάτιο, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι με αυτόν τον τρόπο περιορίζεται η κόπωση (Grover et al., 2017). Επίσης σε άλλη μελέτη των Chaseling και των συνεργατών του (2018), καθώς και των Schwid και των συνεργατών του (2003), η κρυοθεραπεία πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή κρύου νερού σε μέρος του σώματος. Τέλος, όπως η μελέτη των Leavitt και των συνεργατών του (2017), η χρήση απσιρίνης συνέβαλλε στην χαμηλότερη θερμοκρασία σώματος.

Η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων ως θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί σε πλήθος ερευνών στην βιβλιογραφία και έχει αποδειχτεί αποτελεσματική στην αποφυγή επικίνδυνης αύξησης της θερμοκρασίας πυρήνα (Gonzales et al., 2017; Bouzigon et al., 2016; Miller et al., 2016; Reynolds et al., 2011; Granh et al., 2008; Nilsagard et al., 2006; Schwind et al., 2003; White et al., 2000; Capello et al., 1995). Οι έρευνες αυτές, εφάρμοσαν διαφορετικά είδη κρύων επιθεμάτων σε διαφορετικά πρωτόκολλα άσκησης, τα αποτελέσματα τους συνηγορούν πως η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων πριν ή κατά τη διάρκεια της άσκησης αποτελεί μία ασφαλή προσέγγιση, με σημαντικά οφέλη που δύνανται να βελτιώσουν τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΠΣ και παράλληλα να αποτρέψουν την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος τους (Kaltsatou & Flouris, 2019; Apostolou et al., 2019; Higgins et al., 2015; Flouris & Cheung, 2006; White et al., 2000; Goldberger, 1993). Ειδικότερα η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων συντέλεσε στην βελτίωση της ικανότητας βαδίσματος (βλ. Nilsagård, 2006), στην κόπωση (βλ. Capello et al., 1995; Magnin et al., 2015) και φυσικά στη μη αύξηση της θερμοκρασίας του πυρήνα (Gonzales et al., 2017; Reynolds et al., 2011; Granh et al., 2008; Nilsagard et al., 2006; Schwind et al., 2003; Kinnman et al., 2000; White et al., 2000; Capello et al., 1995). Συγκεκριμένα, η μελέτη των Kinnman, Andersson και Andersson (2000) έδειξε σημαντική πτώση της θερμοκρασίας του σώματος των ασθενών με ΠΣ της τάξεως του 0,3 έως 0,7 °C (Kinnman et al., 2000), ενώ άλλες μελέτες έδειξαν ότι η θερμοκρασία του πυρήνα μειώθηκε σημαντικά από 0,5 έως 1°C (βλ. Reynolds et al., 2011; Granh et al., 2008; Nilsagard et al., 2006; Schwind et al., 2003; White et al., 2000; Capello et al., 1995), η οποία έχει κρατήσει μέχρι και μια (1) ώρα μετά την εφαρμογή της θεραπείας.

Μια άλλη χαρακτηριστική περίπτωση για την επίδραση της εφαρμογής κρύων επιθεμάτων στη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΠΣ κατά τη διάρκεια της άσκησης

είναι η έρευνα / μελέτη των White και των συνεργατών του (2000), η οποία έδειξε ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων οδήγησε σε βελτίωση της φυσικής απόδοσης και την λειτουργική ικανότητα των συμμετεχόντων (White et al., 2000). Οι συγγραφείς απέδωσαν αυτή τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας στη παρατεταμένη μείωση της θερμοκρασίας του πυρήνα κατά 1 °C, ενώ συμπερασματικά υπογραμμίζουν ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων ήταν αποτελεσματική και επιτρέπει στους ασθενείς με ΠΣ να ασκηθούν με μεγαλύτερη φυσική άνεση (White et al., 2000). Σε άλλη σχετική έρευνα / μελέτη των Grahn, Murray και Heller (2008) έδειξε ότι η διάρκεια της άσκησης με την εφαρμογή κρύων επιθεμάτων σε ασθενείς με ΠΣ, και συγκεκριμένα μόνο στο ένα άνω άκρο, αυξήθηκε κατά 33% σε ομαδοποιημένες δοκιμές και 35% αντίστοιχα βάσει μέσων τιμών (Grahn et al., 2008), ενώ σε μια άλλη μελέτη των Reynolds, Short, Westwood και Cheung (2011) έδειξε και πάλι ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων σε κεφάλι και λαιμό σε ασθενείς με ΠΣ χαμηλώνει την θερμοκρασία του πυρήνα κατά 0,37 °C (συγκεκριμένα  $36,97 \pm 0,21$  έως και  $36,60 \pm 0,23$  °C) κατά τη διάρκεια της άσκησης, με αποτέλεσμα να αυξήσει την διάρκεια της άσκησης (Reynolds et al., 2011). Τέλος, η έρευνα των Gonzales και των συνεργατών του (2017) έδειξε ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων, συγκεκριμένα γιλέκο, κατά τη διάρκεια της άσκησης σε ασθενείς με ΠΣ, βελτιώνει την απόδοση (Gonzales et al., 2017), όπως και η σχετική μελέτη των Reynolds και των συνεργατών του (2011). Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ενισχύουν την λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΠΣ κατά τις 30% περίπου (Gonzales et al., 2017). Επίσης, οι συγγραφείς αναφέρουν χαρακτηριστικά ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων θα μπορούσε να έχει σημαντική θετική επίδραση και στη γνωστική ικανότητα των ασθενών (Gonzales et al., 2017).

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα όλων των παραπάνω ερευνών αποδεικνύουν τη θετική επίδραση που έχει η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων στη λειτουργική ικανότητα των ασθενών και στην ικανότητα τους για άσκηση καθώς αποτρέπει την επικίνδυνη αύξηση της θερμοκρασίας του πυρήνα και τις επιπτώσεις που επέρχονται από αυτήν (βλ. και Bouzigon, 2016; Miller, 2016; Gossmann, 2014; Nilsagard et al., 2009; Nilsagard et al., 2006; Schwid et al., 2003; Kinnman, 2000; Capello, 1995).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### Δείγμα- Μέθοδος

Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από δέκα (10) ασθενείς (3 άντρες και 7 γυναίκες) με Ασυμπτωματικά - Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ (Relapsing - Remitting Multiple Sclerosis) και με σκορ αναπηρίας 3-5 με βάση την Διευρημένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (Expanded Disability Status Scale/EDSS). Η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν από 30 έως 60 έτη και οι συμμετέχοντες προέρχονταν από το Σύλλογο Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας της Καστοριάς. Όλοι ασθενείς χαρακτηρίζονταν από θερμοευαισθησία και δεν συμμετείχαν σε κάποιο άλλο πρόγραμμα συστηματικής άσκησης πριν και κατά την περίοδο που πραγματοποιήθηκε η μελέτη. Επιπλέον, λήφθηκε ενυπόγραφη συγκατάθεση από όλους τους συμμετέχοντες μετά την πλήρη επεξήγηση των διαδικασιών που εμπλέκονται, καθώς, επίσης, και ένα ιστορικό υγείας. Τέλος, πριν την έναρξη της μελέτης πάρθηκε η απαραίτητη έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής (Αριθμός Πρωτοκόλλου 1300). Επίσης το πρωτόκολλο της μελέτης έχει καταγραφεί και εγκριθεί στην [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); ID: NCT04040010.

#### Πειραματικό Πρωτόκολλο

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε τον Ιούνιο του 2019 (10/06/2019 μέχρι 30/06/2019). Η έρευνα διεξάχθηκε στις εγκαταστάσεις του Συλλόγου Πολλαπλής Σκλήρυνσης Καστοριάς. Οι συμμετέχοντες της έρευνας πραγματοποίησαν δυο (2) επισκέψεις με τυχαία σειρά. Κατά τη διάρκεια της επίσκεψής τους στο χώρο του συλλόγου, στους συμμετέχοντες δόθηκε μια λεπτομερής λεκτική περιγραφή του πειραματικού πρωτοκόλλου με όλες τις διαδικασίες και τα μέσα συλλογής δεδομένων. Στη συνέχεια έγιναν ανθρωπομετρικές μετρήσεις και οι συμμετέχοντες εκτέλεσαν το πρωτόκολλο άσκησης χωρίς ή με την εφαρμογή κρύνων επιθεμάτων ενώ στην επόμενη επίσκεψη το πρωτόκολλο εφαρμόστηκε πάλι με διαφορεική συνθήκη από την πρώτη φορά δηλαδή με ή χωρίς κρυοθεραπεία. Η σειρά επιλογής ήταν τυχαία ώστε οι συμμετέχοντες να μη γνωρίζουν ποιο πρωτόκολλο εκτελούσαν. Το διάστημα που μεσολάβησε από την πρώτη μέχρι τη δεύτερη επίσκεψη ήταν 7 μέρες.

Παράλληλα κατά την πρώτη και τη δεύτερη συνάντηση οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν δύο ερωτηματολόγια κλειστού τύπου και ακολούθως γινόταν η εκτέλεση των τεσσάρων λειτουργικών τεστ. Κατά την άφιξη τους στο χώρο που πραγματοποιούνταν το πρωτόκολλο και πριν ξεκινήσει η αρχική εκτίμηση, ο ερευνητής τους έδινε την τηλεμετρική κάμυλα για την εκτίμηση της θερμοκρασίας πυρήνα και τους συνέδεε με τους ειδικούς επιδερμικούς αισθητήρες για μετρήσεις επιδερμικής θερμοκρασίας, καθώς και το πόλαρ για

παρακολούθηση των καρδιακών παλμών. Στη συνέχεια παρέμεναν στην ηρεμία για 30 λεπτά. Έπειτα συμπλήρωναν τα ερωτηματολόγια και ακολουθούσε η εκτέλεση των τεσσάρων (4) λειτουργικών τεστ. Εφόσον ολοκληρωνόνταν τα λειτουργικά τεστ, οι συμμετέχοντες προχωρούσαν στην κύρια άσκηση, η οποία ήταν αερόβια άσκηση σε καθιστή θέση σε κυκλοεργόμετρο (ποδήλατο) με αυξανόμενη δυσκολία/επιβάρυνση 20 έως 40 Watt το λεπτό (20-40 W/min-1), ενώ η ταχύτητα ήταν 55 έως 66 περιστροφές το λεπτό. Μόλις τελείωνε η κύρια άσκηση στο κυκλοεργόμετρο (ποδήλατο), επαναλαμβάνονταν όλα τα λειτουργικά τεστ και η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων.

Στην συνάντηση, όταν εφαρμόζονταν τα κρύα επιθέματα επαναλαμβάνονταν ακριβώς η ίδια διαδικασία με την πρώτη συνάντηση (συμπλήρωση ερωτηματολογίων, λειτουργικά τεστ, προθέρμανση, κύρια άσκηση κοκ). Και στις δύο συνάντησεις, οι συμμετέχοντες φορούσαν καπέλο και επίθεμα στο αυχένα από ειδικό ύφασμα (μάρκας Inuteq, <https://inuteq.com/>), τα οποία γεμίζονταν με νερό του οποίου η θερμοκρασία ήταν 10°C στη συνθήκη της ψύξης και 24-26°C στη συνθήκη άσκησης χωρίς ψύξη. Η θερμοκρασία του χώρου όπου πραγματοποιήθηκε το πρωτόκολλο ήταν 23°C και 50% σχετική υγρασία.

## **1. Εκτίμηση θερμοκρασίας δέρματος και πυρήνα**

### *Θερμοκρασία δέρματος*

Για την εκτίμηση της θερμοκρασίας του δέρματος χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί επιδερμικοί αισθητήρες (Mon-a-Therm, probe 400 TM), οι οποίοι μετρούν συνεχόμενα τη θερμοκρασία του δέρματος σε τέσσερα διαφορετικά σημεία του σώματος : 1. Γαστροκνήμιος, 2. Τετρακέφαλος, 3. Δικέφαλος και 4. Στήθος. Οι αισθητήρες εφαρμόζονταν προσωρινά στο δέρμα με χρήση  $\left[ \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$  κολλητικής ταινίας μιας όψεως. Οι θερμοκρασίες καταγράφονταν σε μια φορητή μονάδα και αποθηκεύονταν σε ένα υπολογιστή (Smart Reader 8 Plus, ACR Systems, Surrey, BC, Canada). Η μέση θερμοκρασία δέρματος υπολογίζεται ως εξής: δικέφαλος βραχιόνιος \* 0.3 + μείζων θωρακικός \* 0.3 + τετρακέφαλος \* 0.2 + γαστροκνήμιος \* 0.2 (Ramanathan 1964).

### *Θερμοκρασία πυρήνα*

Η σπλαχνική θερμοκρασία μετρήθηκε με την χρήση τηλεμετρικής κάψουλας (CorTemp, Human Technologies, Inc., St. Petersburg, USA) η οποία είναι αβλαβής και απομακρύνεται από το πεπτικό σύστημα εντός 48 ωρών από την στιγμή της κατάποσης. Η κάψουλα έχει μήκος 2 cm και διάμετρο 1.2 cm. Αποτελείται από ένα ευαίσθητο στην θερμοκρασία ταλαντωτή χαλαζία και μία ασημένια μπαταρία οξειδίου καλυπτόμενη με λάστιχο σιλικόνης. Αυτός ο αισθητήρας μεταδίδει συνεχόμενα χαμηλής συχνότητας ραδιοκύματα, τα οποία μεταβάλλονται με την θερμοκρασία. Τα σήματα αυτά λαμβάνονται και αποθηκεύονται στον

δέκτη δεδομένων και εν συνεχεία μεταφέρονται στον υπολογιστή (McKenzie, J.E. and D.W. Osgood [1998], 2004, O'Brien et al 1998).

## **2. Έλεγχος λειτουργικής ικανότητας**

Για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν έγκυρες και αξιόπιστες δοκιμασίες πεδίου. Συγκεκριμένα οι ασθενείς υποβλήθηκαν στις παρακάτω δοκιμασίες:

### **■ 2-Λεπτή δοκιμασία βαδίσματος (2 minutes walk test)**

Η 2-λεπτή δοκιμασία βαδίσματος (2min-Walk Test) σε απόσταση 20 μέτρων ευθεία. Η 2-λεπτή δοκιμασία βαδίσματος αποτελεί μια εύχρηστη και αξιόπιστη δοκιμασία εκτίμησης λειτουργικής ικανότητας, που ελέγχει την αντοχή στην κόπωση. Χρησιμοποιείται ευρέως και θεωρείται ιδανική για ασθενείς με αναπνευστικές, καρδιαγγειακές και άλλες παθήσεις, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από μειωμένη φυσική επάρκεια (Lipkin και συν. 1986, Redelmeier και συν. 1997, Enright & Sherrill 1998, Solway και συν. 2001, Enright 2003). Είναι απλή στην εκτέλεση, γίνεται εύκολα κατανοητή από τους ασθενείς και αντιστακτικά την ικανότητα των ασθενών να ανταπεξέλθουν στις καθημερινές τους δραστηριότητες, για τις οποίες απαιτείται ως επί το πλείστον εκτέλεση υπομέγιστου έργου. Οι ασθενείς καλούνται να βαδίσουν, όσο το δυνατόν μεγαλύτερη απόσταση στη χρονική διάρκεια των 2 λεπτών σε ένα διάδρομο 20 μέτρων. Κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης της δοκιμασίας υπήρχε παρακίνηση από τον εξεταστή και οι ασθενείς ενημερώνονταν κάθε ένα λεπτό για το χρόνο που απέμενε μέχρι την ολοκλήρωση της δοκιμασίας.

### **■ Κάθισμα-όρθια θέση-κάθισμα (Sit- to- Stant test)**

Η δοκιμασία κάθισμα-όρθια θέση-κάθισμα χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση της δύναμης των κάτω άκρων και της ισοροπίας (Lord και συν. 2002). Ο δοκιμαζόμενος αρχικά καθισμένος σε μια καρέκλα ύψους περίπου 50 εκ., έπρεπε να έρθει στην όρθια θέση, έπειτα να επιστρέψει στην καθιστή και αυτό να επαναληφθεί δέκα φορές, χωρίς τη βοήθεια των χεριών (Csuka & McCarty 1985, Bohannon και συν. 1995). Έχει διαπιστωθεί πως η τιμή του χρόνου που απαιτείται, για να εκτελέσει τη δοκιμασία ο εξεταζόμενος, όταν είναι αυξημένη συνδέεται και αποτελεί πρόβλεψη για επακόλουθη αναπηρία (Gill και συν. 1995, Guralnik και συν. 1995), εμφάνιση πτώσεων (Nevitt και συν. 1989, Campbell και συν. 1989) και καταγμάτων (Guralnik και συν. 1995). Στην συγκεκριμένη δοκιμασία αξιολογείται ο χρόνος που χρειάζεται ο δοκιμαζόμενος, για να εκτελέσει τις 5 επαναλήψεις. Ο λιγότερος χρόνος σημαίνει καλύτερη επίδοση.

### **■ Χρονομετρούμενος περίπατος μήκους 25 πόδια (Timed 25-Foot Walk test (T25-FW))**

Το T25-FW τεστ αποτελεί μία δοκιμασία που αξιολογεί την κινητικότητα και τη λειτουργικότητα των κάτω άκρων. Ο ασθενής πρέπει να περπατήσει απόσταση μήκους 25 πόδια (7,62 μέτρα), με ρυθμό όσο πιο γρήγορα μπορεί αλλά με ασφάλεια. Αφού διανύσει την απόσταση του ζητείται να επιστρέψει δηλαδή η διαδρομή πραγματοποιείται δύο φορές (συνολικά διανύει 15,24 μέτρα). Αξιολογείται ο χρόνος που απαιτείται για να διανύσει την απόσταση ο ασθενής σε δευτερόλεπτα. Η δοκιμασία δεν απαιτεί πολύ χρόνο για την πραγματοποίησή της και είναι ανεκτή από τους ασθενείς με ΠΣ.

### ■ **Κλίμακα Ισορροπίας του Berg**

Η κλίμακα ισορροπίας του Berg αξιολογεί την ικανότητα ισορροπίας των εξεταζόμενων μέσα από την εκτέλεση απλών δοκιμασιών, οι οποίες απαιτούν καλή ισορροπία (Berg και συν. 1989, Berg και συν. 1992). Αποτελείται από 14 απλές δοκιμασίες οι οποίες συχνά εκτελούνται στις καθημερινές δραστηριότητες και είναι: 1. να σταθούν όρθιοι χωρίς βοήθεια, 2. να σηκωθούν όρθιοι από καθιστή θέση, 3. να καθίσουν από όρθια θέση, 4. να παραμείνουν καθιστοί χωρίς βοήθεια, 5. να μετακινηθούν από το κρεβάτι στην καρέκλα, 6. να σηκωθούν και να σταθούν στην όρθια θέση χωρίς βοήθεια, 7. να παραμείνουν στην όρθια θέση με τα μάτια κλειστά, 8. να σταθούν με τα πόδια ενωμένα, 9. να σταθούν σε σειρά, 10. να σταθούν στο ένα πόδι, 11. να εκτελέσουν την ανύψωση ενός αντικειμένου από το έδαφος, 12. να εκτελέσουν εναλλαγή ποδιού σε υποπόδιο, 13. να κοιτάξουν πάνω από τους ώμους, 14. να εκτελέσουν περιστροφή (360 μοιρών). Οι εξεταζόμενοι βαθμολογούνταν με βάση μια κλίμακα από 0-4 ανάλογα με την ικανότητα τους να εκτελούν τις απαιτούμενες δοκιμασίες. Με 0 βαθμολογείται ο εξεταζόμενος όταν δεν μπορεί να εκτελέσει μια δοκιμασία και με 4 όταν την εκτελεί με επιτυχία χωρίς καμία βοήθεια. Η βαθμολογία από 45 και κάτω ισοδυναμεί με μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης πτώσεων (Whitney και συν. 1998, Miyamoto και συν. 2004).

### **3. Ερωτηματολόγια**

Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών επιλέχθηκαν 2 ερωτηματολόγια, που συμπληρώθηκαν από τον ίδιο τον ασθενή μετά από λεπτομερή επεξήγηση τους (παραρτήματα ερωτηματολογίων ελέγχου ποιότητας ζωής). Παράλληλα, συμπληρώθηκαν και δυο (2) έντυπα προσωπικού χαρακτήρα, δύο (2) έντυπα ερωτηματολόγια κλειστού τύπου. Τα δυο (2) έντυπα προσωπικού χαρακτήρα είναι : (α) το έντυπο συναίνεσης δοκιμαζόμενου σε μελέτη (Παράρτημα 1) και το (β) έντυπο δημογραφικών στοιχείων (και λοιπών στοιχείων) (Παράρτημα 2). Τα δύο ερωτηματολόγια κλειστού τύπου είναι :

- **Η Κλίμακα Σοβαρότητας Κόπωσης ή Κλίμακα Δριμύτητας Κόπωσης (Fatigue Severity Scale / FSS)**

Αποτελεί ερωτηματολόγιο με 9-ερωτήσεις που διερευνούν τη σοβαρότητα της κόπωσης σε διαφορετικές καταστάσεις κατά την τελευταία εβδομάδα. Η βαθμολογία κάθε στοιχείου κυμαίνεται από 1 έως 7, όπου το 1 δείχνει έντονη διαφωνία και 7 ισχυρή συμφωνία, και το τελικό σκορ αντιπροσωπεύει τη μέση τιμή των 9 στοιχείων και οι υψηλότερες βαθμολογίες δείχνουν χειρότερη κόπωση. Η ελληνική έκδοση του FFS χρησιμοποιήθηκε καθώς έχει μεταφραστεί και επικυρωθεί για τον ελληνικό πληθυσμό (Krupp et al., 1989 με στάθμιση από Κατσαρού et al., 2007 - βλ. και Κατσαρού et al., 2016).

▪ **Τροποποιημένη Κλίμακα Αντίκτυπου Κόπωσης (Modified Fatigue Impact Scale / MFIS) (Fisk et al., 1994; Guidelines, 1998)**

Αποτελεί ένα ευρέως εργαλείο εκτίμησης της κόπωσης. Αποτελείται από 20 σημεία και οι απαντήσεις βαθμολογούνται σε κλίμακα επτά πόντων όπου 1 = διαφωνούν έντονα και 7 = συμφωνούν απόλυτα. Η συνολική βαθμολογία του MFIS κυμαίνεται από 0 έως 84. Τα εύρη των βαθμολογιών για κάθε υποκλίμακα έχουν ως εξής: φυσικό, 0 έως 36; γνωστική, 0 έως 40; και ψυχοκοινωνικές, 0 έως 8. Ορισμένες μελέτες χρησιμοποιούν συνολική βαθμολογία 38 ως αποκοπή για τη διάκριση κουρασμένων από μη κουρασμένα άτομα.

## Στατιστική ανάλυση

Μετά από την συλλογή των στοιχείων από την εφαρμογή του προτεινόμενου πρωτοκόλλου, πραγματοποιήθηκε η επεξεργασία τους. Για την ανάλυση και την παρουσίαση των στοιχείων χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία της περιγραφικής στατιστικής (Παπαναστασίου & Παπαναστασίου, 2005; Λουκαΐδης, 2011; Παπαϊωάννου & Ζουρπάνος, 2014) και έγινε με την χρήση του Στατιστικού Πακέτου για τις Κοινωνικές Επιστήμες το Statistical Package for Social Sciences (version 21.0, IBM Inc, Chicago, IL, USA), των προγραμμάτων / λογισμικών Word και Excel της Microsoft Office, καθώς και μέσω του Survs.com. Τα στοιχεία από τα δύο (2) ερωτηματολόγια περάστηκαν χειροκίνητα στο Survs.com, σε ηλεκτρονική εκδοχή των ερωτηματολογίων, ενώ όλα τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε πίνακες και με γραφικές αναπαραστάσεις (διαγράμματα / γραφήματα) για καλύτερη κατανόηση (Fink, 1995), χρησιμοποιώντας τα αναφερόμενα προγράμματα και λογισμικά.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

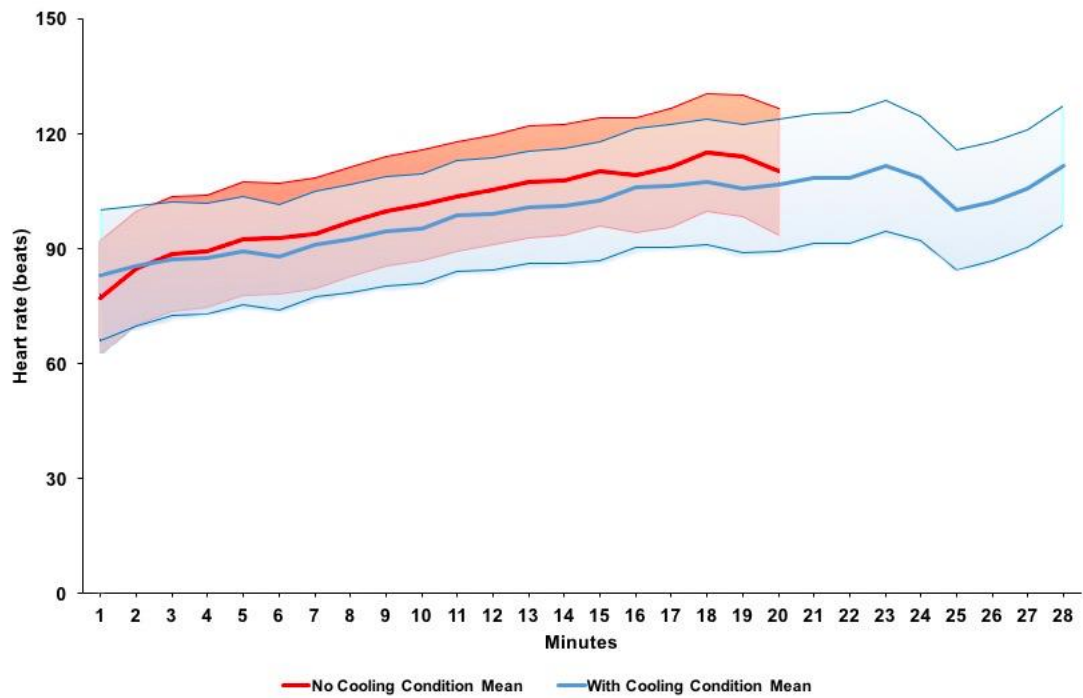
Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η απόκριση του καρδιακού ρυθμού κατά τις δύο (2) διαφορετικές συνθήκες άσκησης (με κρύα επιθέματα και χωρίς) απεικονίζεται στο Σχήμα 1. Στην συνθήκη άσκησης με την εφαρμογή κρύων επιθεμάτων, η θερμοκρασία του πυρήνα ήταν σημαντικά χαμηλότερη κατά τη διάρκεια των τριών διαφορετικών χρονικών σημείων των 10 λεπτών, 20 λεπτών και 30 λεπτών κατά 2 έως 3% ( $p < 0,05$ ) σε σύγκριση με τη συνθήκη χωρίς εφαρμογή κρύων επιθεμάτων, αντίστοιχα (Σχήμα 2). Παρομοίως, η θερμοκρασία του δέρματος που εκτιμήθηκε σε τέσσερις διαφορετικές θέσεις (στήθος, τετρακέφαλος, δικέφαλος, γαστροκνήμιο) ήταν σημαντικά χαμηλότερη ( $p < 0,05$ ) στην συνθήκη άσκησης που συνδύαζε την εφαρμογή κρύων επιθεμάτων (Σχήμα 4).

**Πίνακας 1.** Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετοχόντων (mean±SD).

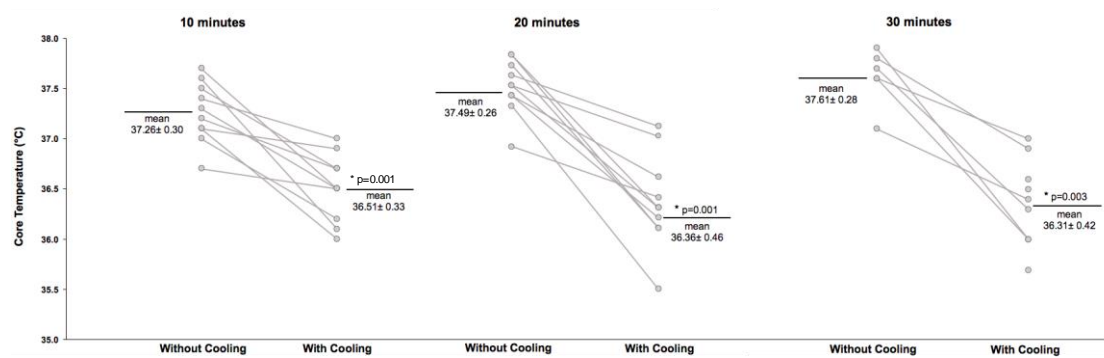
	Ασθενείς με ΠΣ
Ηλικία (έτη)	46.1±11.6
Ύψος (εκ.)	168.1±0.1
Βάρος (χιλιόγραμμα)	71.8±12.3
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)	25.2±2.3
Χρόνια Νόσησης	10.3±7.5
EDSS	5.1±0.3

Επεξήγηση: EDSS= Expanded Disability Status Scale.

**Εικόνα 2.** Ανταπόκριση της καρδιακής συχνότητας (μέσοι όροι  $\pm$  τυπική απόκλιση/mean  $\pm$  standard deviation) κατά τη διάρκεια των διαφορετικών πρωτοκόλλων.



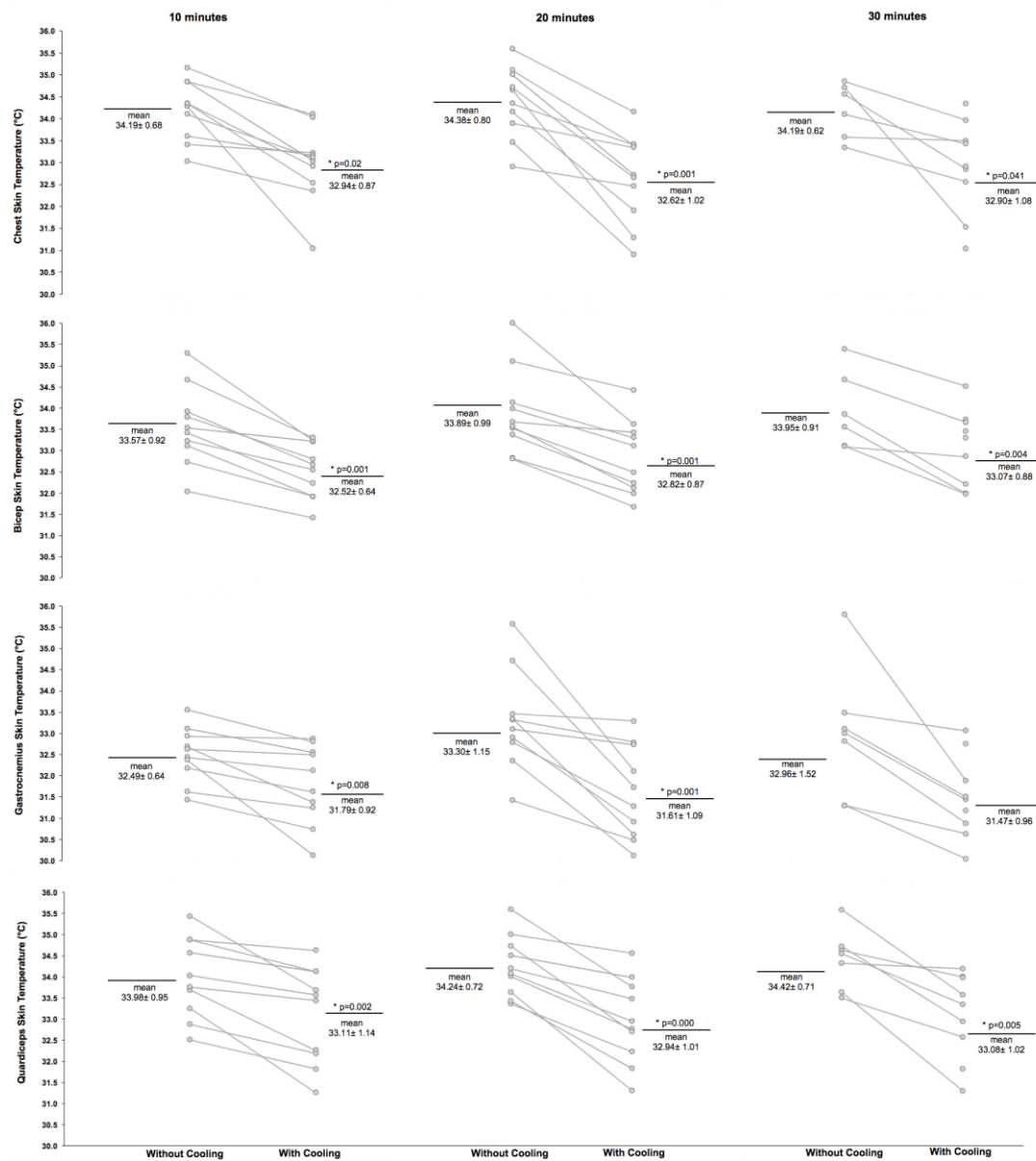
**Εικόνα 3.** Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις των αποτελεσμάτων της θερμοκρασίας πυρήνα κατά τις δύο διαφορετικές συνθήκες



Σημείωση: \* = στατιστικά σημαντική ( $p \leq 0.05$ ) διαφορά ανάμεσα στις δύο συνθήκες με επιθέματα ψύξης και χωρίς



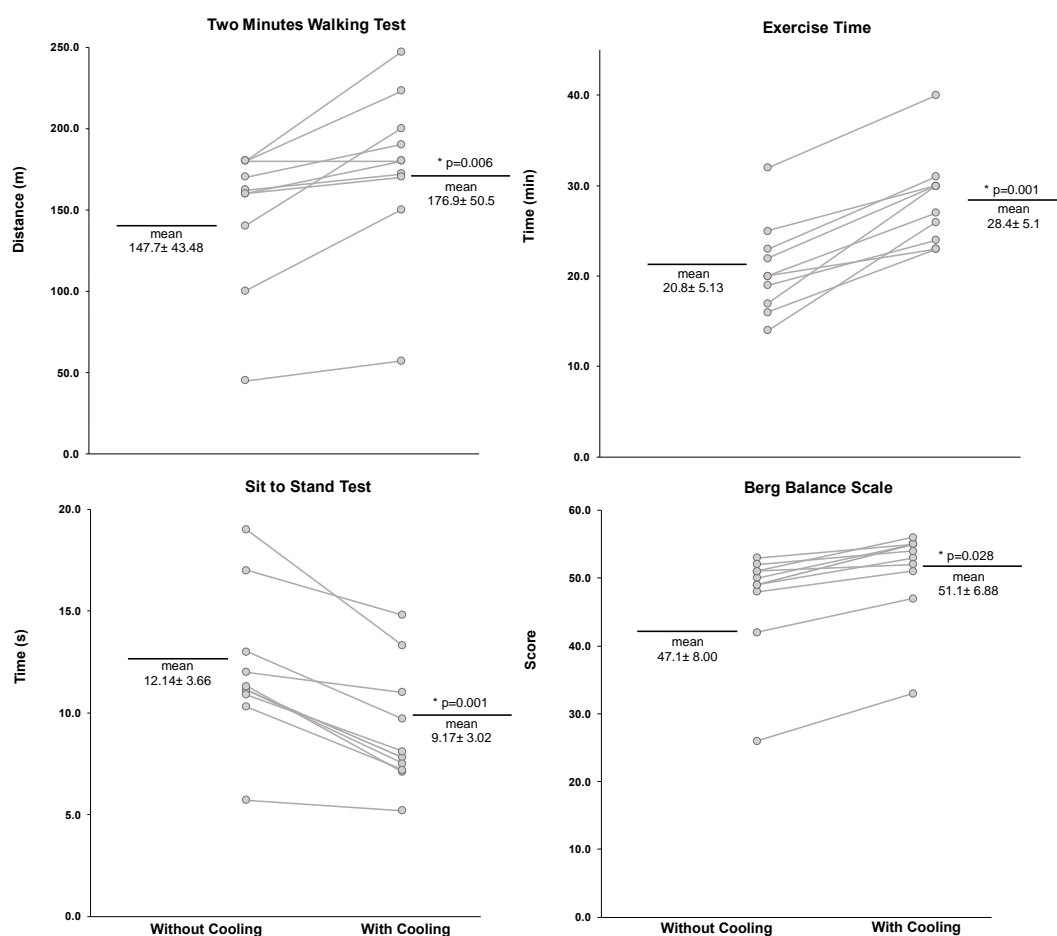
**Εικόνα 4.** Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις των αποτελεσμάτων της θερμοκρασίας δέρματος κατά τις δύο διαφορετικές συνθήκες



Σημείωση: \* = στατιστικά σημαντική ( $p \leq 0.05$ ) διαφορά ανάμεσα στις δύο συνθήκες με επιθέματα ψύξης και χωρίς

Οι συμμετέχοντες παρουσίασαν βελτιωμένα αποτελέσματα στις δοκιμασίες που εκτιμούσαν τη λειτουργική ικανότητα μετά τη συνθήκη όπου σε συνδυασμό με την άσκηση συνδυαζόταν και η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων (Σχήμα 4). Πιο συγκεκριμένα, κατά τη συνθήκη όπου σε συνδυασμό με την άσκηση εφαρμόζονταν και τα κρύα επιθέματα, οι συμμετέχοντες αύξησαν την απόσταση που μπορούσαν να περπατήσουν στη δοκιμασία βαδίσματος των δύο (2) λεπτών κατά 19,7%, ενώ μείωσαν τον απαιτούμενο χρόνο για τη δοκιμή STS κατά 2,5% σε σύγκριση με τη συνθήκη χωρίς την εφαρμογή κρύων επιθεμάτων. Επιπλέον, παρατηρήθηκε βελτίωση στην ικανότητα ισορροπίας που δοκιμάστηκε με το BBS κατά 13,5% ( $p < 0,05$ ) στην κατάσταση ψύξης. Τέλος, όλοι οι συμμετέχοντες αύξησαν το χρόνο άσκησης κατά 36,5% στην συνθήκη με τα επιθέματα ψύξης σε σύγκριση με τη συνθήκη μη ψύξης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντική διαφορά για τη δοκιμασία T25-FW ( $p > 0,05$ ). Τέλος, το επίπεδο κόπωσης, το οποίο εξετάστηκε με τα ερωτηματολόγια των MFIS και FSS δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο διαφορετικών συνθηκών ( $p > 0,05$ ).

**Εικόνα 5.** Αποτελέσματα των δοκιμασιών εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας στα οποία παρουσιάζονται οι ατομικές επιδόσεις και ο μέσος όρος των συμμετεχόντων κατά τις δύο διαφορετικές συνθήκες με κρύα επιθέματα (with cooling) και χωρίς (without cooling).



Σημείωση: \* = στατιστικά σημαντική ( $p \leq 0.05$ ) διαφορά ανάμεσα στις δύο συνθήκες με επιθέματα ψύξης και χωρίς

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων κατά τη διάρκεια της άσκησης συντέλεσαν στην αποτροπή της αύξησης της θερμοκρασίας του πυρήνα και του δέρματος και στην βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της αντοχής στην κόπωση σε ασθενείς με ΠΣ. Κατά συνέπεια, αυτά τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων κατά τη διάρκεια παραγωγής σωματικού έργου είτε με τη μορφή άσκησης είτε με τη μορφή κάποιας άλλης δραστηριότητας είναι εύκολη στη χρήση, ασφαλής, αποτελεσματική και προστατεύει τους ασθενείς με ΠΣ απο το να βιώσουν επιδείνωση των νευρολογικών τους συμπτωμάτων λόγω θερμοευαισθησίας. Υιοθετώντας μία ανάλογη στρατηγική ψύξης οι ασθενείς με ΠΣ πιθανότατα θα οφελούσαν την ποιότητα ζωής τους, καθώς θα μπορούσαν να εκπληρώνουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες με μεγαλύτερη ευκολία χωρίς άγχος για αρνητικές επιπτώσεις σε περίπτωση υπερθερμίας.

Συγκεκριμένα τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων δύναται να αποτρέψει και να διατηρήσει τη θερμοκρασία του πυρήνα σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της άσκησης. Στη διάρκεια της άσκησης η θερμοκρασία πυρήνα ήταν περίπου κατά 3% μειωμένη στους ασθενείς συγκριτικά με τη συνθήκη όπου δεν υπήρχε εφαρμογή κρύων επιθεμάτων. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι κατά τη διάρκεια της κατάστασης ψύξης η θερμοκρασία του δέρματος μειώθηκε κατά 4% στις τέσσερις διαφορετικές θέσεις του δικέφαλου, του θώρακα, των τετρακέφαλων και του γαστροκνήμιου. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δείξει και άλλες μελέτες που απέδειξαν ότι οι στρατηγικές ψύξης δύναται να μειώσουν τη θερμοκρασία του σώματος κατά 0,5-2,0°C πριν από την έναρξη του προγράμματος άσκησης (Whitney και συν. 2005, Reynolds και συν. 2011). Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε ότι η άσκηση σε συνδυασμό με κρύα επιθέματα για τον κορμό οδήγησε σε χαμηλότερη θερμοκρασία του πυρήνα κατά περίπου 4°C (Buoite και συν. 2020).

Οι ακριβείς μηχανισμοί για την εξασθενημένη νευρική λειτουργία των απομυελινωμένων αξόνων που παρατηρούνται στην ΠΣ που επιδεινώνεται όταν αυξάνεται η θερμοκρασία του πυρήνα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Ωστόσο, πιθανότατα οφείλονται στον συνδυασμό δομικών και φυσιολογικών μεταβολών εντός των αξόνων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Τα πειραματικά μοντέλα νευρώνων καταδεικνύουν πως όταν η θερμοκρασία πυρήνα αυξάνεται σε ένα φυσιολογικό εύρος, εμποδίζεται η αγωγιμότητα των απομυελινωμένων νευρών. Αντίθετα, έχει παρατηρηθεί πως με τη μείωση της θερμοκρασίας του πυρήνα βελτιώνεται η αγωγή *in vitro* και τα προκαλούμενα δυναμικά και ως εκ τούτου οι ασθενείς δε βιώνουν επιδείνωση των συμπτωμάτων τους. Επομένως η εφαρμογή κρύων

επιθεμάτων δύναται να προστετεύσει τους ασθενείς με ΠΣ απο τις επιπτώσεις της υπερθερμίας.

Μετά την άσκηση με την εφαρμογή κρύων επιθεμάτων, οι ασθενείς με ΠΣ παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην επίδοση που επέδειξαν στην πλειοψηφία των δοκιμασιών λειτουργικής ικανότητας. Συγκεκριμένα, η απόσταση που διένυσαν κατά τη 2-λεπτη δοκιμασία βαδίσματος αυξήθηκε κατά 19,7%, ενώ οι συμμετέχοντες αύξησαν το χρόνο που μπορούσαν να ασκηθούν κατά 36,5% σε σύγκριση με τη συνθήκη χωρίς επιθέματα ψύξης. Ανάλογες βελτιώσεις στην διανυόμενη απόσταση βαδίσματος έχουν αναφερθεί σε άλλες μελέτες (Buoite και συν 2020). Επίσης, οι Buoite και συν. (Buoite και συν. 2020) διαπίστωσαν ανάλογη αύξηση κατά 36% στο χρόνο άσκησης ασθενών με ΠΣ και κατά 46% στην 6-λεπτη δοκιμασία βαδίσματος κατά τη διάρκεια της άσκησης σε συνδυασμό με επίθεμα ψύξης του κορμού. Επίσης, οι Grahn και συν. (Grahn και συν 2008) που έκαναν εφάρμοσαν δοκιμασία βαδίσματος σε διάδρομο, έδειξαν ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων οδήγησε σε αυξημένο χρόνο άσκησης κατά 33%. Επιπλέον, τα αποτελέσματά μας έδειξαν βελτιώσεις στη δοκιμή STS κατά 2,5% και στο BBS κατά 13,5%. Αυτά τα αποτελέσματα αποδίδονται στο γεγονός ότι οι ασθενείς με ΠΣ μετά την άσκηση με εφαρμογή κρύων επιθεμάτων πιθανόν να αισθανόντουσαν λιγότερο κούραση. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων επιτρέπει στους θερμοευαίσθητους ασθενείς με ΠΣ να συμμετέχουν σε προγράμματα αποκατάστασης άσκησης με περισσότερη άνεση και με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της αυξημένης θερμοκρασίας του σώματος δημιουργώντας αρνητική αποθήκευση θερμότητας (Whitney και συν. 2005, Grahn και συν 2008, Reynolds και συν. 2011, Buoite και συν. 2020).

Οι ασθενείς με ΠΣ γενικότερα αντιμετωπίζουν περιορισμούς στην καθημερινότητα τους που περιορίζουν σημαντικά την ανεξαρτησία τους και τη λειτουργική τους ικανότητα λόγω της θερμοευαισθησίας που τους χαρακτηρίζει. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων στην καφαλή και στον αυχένα είναι μια ασφαλής, εύκολα εφαρμοζόμενη και αποτελεσματική μέθοδος που αποτρέπει την επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων των ασθενών λόγω της αυξημένης θερμοκρασίας του πυρήνα κατά τη παραγωγή έργου και συνεπώς προστατεύει τους ασθενείς με ΠΣ από τις δυσμενείς επιπτώσεις της υπερθερμίας. Τις επόμενες δεκαετίες που λόγω της υπερθέμανσης του πλανήτη αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά η περιβαλλοντική θερμοκρασία ανάλογες στρατηγικές θα συμβάλλουν σημαντικά στην προστασία πληθυσμών όπως οι ασθενείς με ΠΣ που χαρακτηρίζονται απο θερμοευαισθησία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Ξενόγλωσση

- Alonso, A. & Hernan, M. A. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 71(2), 129-135. DOI: 10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34
- Alusi, S. H., Worthington, J., Glickman, S. & Bain, P. G. (2001). A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain, A Journal of Neurology*, 124(4), 720-730. DOI: 10.1093/brain/124.4.720
- Amato, M. P., Zipoli, V. & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of Neurological Sciences*, 245(1-5), 41-46. DOI : 10.1016/j.jns.2005.08.019
- Artemiadis, A. K., Anagnostouli, M. C. & Alexopoulos, E. C. (2011). Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology*, 36(2), 109-120. DOI: 10.1159/000323953
- Apostolou, G., Kaltsatou, A. & Flouris, A. D. (2019). Acute effects of cooling therapy on functional ability and quality of life in patients with multiple sclerosis. *ICEE2019: International Conference Of Environmental Ergonomics*, Amsterdam, July 7<sup>th</sup>-12<sup>th</sup> 2019.
- Ascherio, A. & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of Neurology*, 61(4), 288-299. DOI: 10.1002/ana.21117
- Bagur, J. M., Murcia, A. M., Jimenez-Monreal, A. M., A Tur, J., Bibiloni, M. M., L Alonso, G. & Martinez-Tome, M. (2017). Influence of Diet in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*, 8(3), 463-472. DOI: 10.3945/an.116.014191
- Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler*, 9(3), 219-27. DOI: 10.1191/1352458503ms904oa
- Beer, S., Khan, F. & Kesselring, J. (2012). Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *J. Neurol.*, 259, 1994. DOI: 10.1007/s00415-012-6577-4
- Bouzigon, R., Grappe, F., Ravier, G. & Dugué, B. (2016). Whole- and partial-body cryostimulation / cryotherapy: current technologies and practical applications. *Journal of Thermal Biology*, 61, 67-81. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2016.08.009
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V. & Thompson, A. J. (2014). Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 83(11), 1022-1024. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000768
- Brown, R. F., Tennant, C. C., Sharrock, M., Hodgkinson, S., Dunn, S. M. & Pollard, J. D. (2006). Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part II. Direct and indirect relationships. *Multiple Sclerosis*, 12(4), 465-475. DOI: 10.1191/1352458506ms1296oa

- Chaseling, G. K., Filingeri, D., Barnett, M., Hoang, P., Davis, S. L. & Jay, O. (2018). Cold Water Ingestion Improves Exercise Tolerance of Heat-Sensitive People with MS. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 50(4), 643-648. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001496
- Collaboration, T. C. (2008). *Cochrane Handbook For Systematic Reviews Of Interventions* (v.5.0.2). <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.0.2/>
- Collett, J., Meaney, A., Howells, K. & Dawes, H. (2017). Acute recovery from exercise in people with multiple sclerosis: An exploratory study on the effect of exercise intensities. *Disabil Rehabil*, 39(6), 551-558. DOI: 10.3109/09638288.2016.1152604
- Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T. & Adeleine, P. (2000). Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343(20), 1430-1438. DOI: 10.1056/NEJM200011163432001
- Capello, E., Gardella, M., Leandri, M., Abbruzzese, G., Minatel, C., Tartaglione, A., Battaglia, M. & Mancardi, G. L. (1995). Lowering body temperature with a cooling suit as symptomatic treatment for thermosensitive multiple sclerosis patients. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 16, 533-539. DOI: 10.1007/BF02282911
- Correale, J., Farez, M. & Gilmore, W. (2008). Vaccines for multiple sclerosis: progress to date. *CNS Drugs*, 22(3), 175-198. DOI: 10.2165/00023210-200822030-00001
- Dalgas, U., Stenager, E. & Ingermann-Hansen, T. (2008). Multiple sclerosis and physical exercise: Recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Multiple Sclerosis*, 14(1), 35-53. DOI: 10.1177/1352458507079445
- Dalgas, U., Ingemann-Hansen, T. & Stenager, E. (2009a). Physical exercise and MS recommendations. *International MS Journal*, 16(1), 5-11.
- Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Hansen, H., Knudsen, C., Overgaard, K. & Ingemann-Hansen, T. (2009b). Resistance training improves muscle strength and functional capacity in MS. *Neurology*, 73(8), 1478-1484. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98b4
- Davis, S. L., Wilson, T. E., White, A. T. & Frogman, E. M. (2010). Thermoregulation in multiple sclerosis. *Journal of Applied Physiology*; 109(5), 1531-1537. DOI: 10.1152/jappphysiol.00460.2010
- Davis, S. L., Wilson, T. E. & Frohman, E. M. (1985). Thermoregulation in multiple sclerosis. *Journal Applied Physiology*, 109(5), 1531-1537. DOI: 10.1152/jappphysiol.00460.2010
- Dennison, L., Moss-Morris, R. & Chalder, T. (2009). A review of psychological correlates of adjustment in patients with multiple sclerosis. *Clinical Psychology Review*, 29(2), 141-153. DOI: 10.1016/j.cpr.2008.12.001

- Ding, H., Hu, G. L., Zheng, X. Y., Chen, Q., Threapleton, D. E. & Zhou, Z. H. (2015) The Method Quality of Cross-Over Studies Involved in Cochrane Systematic Reviews. *PLoS ONE*, 10(4), e0120519. DOI: 10.1371/journal.pone.0120519
- Donzé, C. (2015). Update on rehabilitation in multiple sclerosis, *La Presse Médicale*, 44(4), Part 2, e169-e176. ISSN 0755-4982, DOI: 10.1016/j.lpm.2014.10.019
- Enoka, R. M. & Stuart, D. G. (1992). Neurobiology of muscle fatigue. *Journal of Applied Physiology*, 72(5), 1631-1648. DOI: 10.1152/jappl.1992.72.5.1631
- Esposito, S., Bonavita, S., Sparaco, M., Gallo, A. & Tedeschi, G. (2017). The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutritional Neuroscience*, 21(6), 377-390. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1303016
- Farinotti, M., Vacchi, L., Simi, S., Di Pietrantonio, C., Brait, L. & Filippini, G. (2012). Dietary interventions in multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD004192. DOI: 10.1002/14651858.CD004192.pub3
- Flensner, G., EK, A.-C., Söderhamn, O. & Landtblom, A.-M. (2011). Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology - an explorative survey. *BMC Neurol.* 11, 27. DOI: 10.1186/1471-2377-11-27
- Flouris, A. D. & Cheung, S. S. (2006). Design and control optimization of microclimate liquid cooling systems underneath protective clothing. *Ann. Biomed. Eng.*, 34(3), 359–372. DOI: 10.1007/s10439-005-9061-9
- Freal, J. E., Kraft, G. H. & Coryell, J. K. (1984). Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 65(3), 135-138.
- Frohman, T. C., Castro, W., Shah, A., Courtney, A., Ortstadt, J., Davis, S. L., Logan, D., Abraham, T., Abraham, J., Remington, G., Treadaway, K., Graves, D., Hart, J., Stuve, O., Lemack, G., Greenberg, B. & Frohman, E. M. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 4(2), 83-98. DOI: 10.1177/1756285611400658
- Gallien, P., Nicolas, B., Robineau, S. Pétrilli, S., Houedakor, J. & Durufle, A. (2007). Physical training and multiple sclerosis. *Ann. Readapt. Med. Phys.*, 50(6), 373-376, 369-372. DOI: 10.1016/j.annrmp.2007.04.004
- Gilgun-Sherki, Y., Melamed, E. & Offen, D. (2004). The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *Journal of Neurology*, 251(3), 261-268. DOI: 10.1007/s00415-004-0348-9
- Goldberger, R. F. (1993). Bridging the gap between patient and physician: reflections of a scientistpatient on outcomes in MS. *J. Neurol. Rehab.*, 7, 105-108. DOI: 10.1177/154596839300700404
- Gonzales, B., Chopard, G., Charry, B., Berger, E., Tripart, J., Megnin, E. & Gros Lambert, A. (2017). Effects of a Training Program Involving Body Cooling on Physical and



- Cognitive Capacities and Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *Eur. Neurol.*, 79, 71-77. DOI: 10.1159/000477580
- Gossmann, A., Eling, P., Kastrup, A. & Hildebrandt, H. (2014). No effect of cooling on cognitive fatigue, vigilance and autonomic functioning in multiple sclerosis. *J Mult Scler*, 1(2), 112. DOI: 10.4172/jmso.1000112
- Grahn, D. A., Murray, J. V. & Heller, H. C. (2008). Cooling via one hand improves physical performance in heat-sensitive individuals with multiple sclerosis: A preliminary study. *BMC Neurol.*, 8, 14. DOI: 10.1186/1471-2377-8-14
- Grover, G., Ploughman, M., Philpott, D. T., Kelly, L. P., Devasahayam, A. J., Wadden, K., Power, K. E. & Button, D. C. (2017). Environmental temperature and exercise modality independently impact central and muscle fatigue among people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 1-9. DOI: 10.1177/2055217317747625
- Guthrie, T. C. & Nelson, D. A. (1995). Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J. Neurol. Sci.* 129(1), 1-8. DOI: 10.1016/0022-510x(94)00248-m
- Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian M.A, Abolhasani M. (2017). Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurology*, 17:185.
- Heesen, C., Romberg, A., Gold, S., & Schulz, K. H. (2006). Physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease - modifying treatment. *Expert Rev Neurother*, 6(3), 347-355. DOI: 10.1586/14737175.6.3.347
- Higgins, M., Sosowsky, E. & Zinberg, E. (2015). The Effects of Cooling During Gait on Gait Endurance in Persons with Multiple Sclerosis Using the Six Minute Walk Test. *CUNY Academic Works*. [https://academicworks.cuny.edu/gc\\_etds/816](https://academicworks.cuny.edu/gc_etds/816)
- Horowitz, S. (2011). CAM Interventions for Multiple Sclerosis: Part 2 - Integrative Nondietary Approaches. *Alternative and Complementary Therapies*, 17(4), 214-219. DOI: 10.1089/act.2011.17404
- Jose Sa, M. (2008). Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 110(9), 868-877. DOI: 10.1016/j.clineuro.2007.10.001
- Kalkers, N. F., Ameziane, N., Bot, J. C., Minneboo, A., Polman, C. H. & Barkhof, F. (2002). Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Archives of Neurology*, 59(10), 1572-1576. DOI: 10.1001/archneur.59.10.1572
- Kaltsatou, A. & Flouris, A. D. (2019). Impact of pre-cooling therapy on the physical performance and functional capacity of multiple sclerosis patients: A systematic

- review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27, 419-423. DOI: 10.1016/j.msard.2018.11.013
- Khan, F., Amatya, B. & Turner-Stokes, L. (2011). Review Article: Symptomatic Therapy and Rehabilitation in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology Research International*, 740505, 22. DOI: 10.1155/2011/740505
- Khan, F., Amatya, B., Galea, M. P., Gonzenbach, R. & Kesselring, J. (2017). Neurorehabilitation: applied neuroplasticity. *J Neurol*, 264(3), 603-615. DOI: 10.1007/s00415-016-8307-9
- Kileff, J. & Ashburn, A. (2005). A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderate disability multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, 19(2), 165-9. DOI: 10.1191/0269215505cr839oa
- Kinnman, J., Andersson, T. & Andersson, G. (2000). Effect of cooling suit treatment in patients with multiple sclerosis evaluated by evoked potentials. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, 32(1), 16-19. DOI: 10.1080/003655000750045686
- Koch-Henriksen, N. & Sorensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*, 9(5), 520-532. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8
- Koch, M., Mostert, J., Heersema, D. & De Keyser, J. (2007). Tremor in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254(2), 133-145. DOI: 10.1007/s00415-006-0296-7
- Kos, D., Kerkchofs, E., Nagels, G., D'hooghe, M. B. & Ilsbrouckx, S. (2008). Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 22(1), 91-100. DOI: 10.1177/1545968306298934
- Kurtzke J. F. (2000). Multiple sclerosis in the time and space-geographic clues to cause. *J Neurovirol*, 6(2), S134-140.
- Kurtzke, J. F. (1980). Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurologica Scandinavica*, 62(2), 65-80. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1980.tb03006.x
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
- Leavitt, V. M., Blanchard, A. R., Guo, C.-Y., Gelernt, E., Sumowski, J. F. & Stein, J. (2017). Aspirin is an effective pretreatment for exercise in multiple sclerosis: A double-blind randomized controlled pilot trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 1-3, DOI: 10.1177/1352458517739138
- Li, J., Johansen, C., Bronnum-Hansen, H., Stenager, E., Koch-Henriksen, N. & Olsen, J. (2004). The risk of multiple sclerosis in bereaved parents: A nationwide cohort study in Denmark. *Neurology*, 62(5), 726-729. DOI: 10.1212/01.wnl.0000113766.21896.b1

- Lublin, F. D. (2014). New multiple sclerosis phenotypic classification. *European Neurology*, 72(1), 1-5. DOI: 10.1159/000367614
- Lublin, F. D. & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907-911. DOI: 10.1212/wnl.46.4.907
- Magnin, E., Sagawa, Jr. Y., Chamard, L., Berger, E., Moulin, T. & Decavel, P. (2015). Verbal fluencies and Fampridine treatment in multiple sclerosis. *European Neurology*, 74, 243-250. DOI: 10.1159/000442348
- Mao, P. & Reddy, P. H. (2010). Is multiple sclerosis a mitochondrial disease? *Biochimica et Biophysica Acta*, 1802(1), 68-79. DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.07.002
- Marrie, R. A. (2004). Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology*, 3(12), 709-718. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00933-0
- Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P. S. & Reiden, N. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Sclerosis*, 21(3), 305-317. DOI: 10.1177/1352458514564487
- McKenzie, J.E. and D.W. Osgood, Validation of a new telemetric core <sup>[[SEP]]</sup>temperature monitor. *Journal of Thermal Biology*, 2004. 29(7-8): p. 605-611 <sup>[[SEP]]</sup>
- Miller, A, Korem, M., Almog, R. & Galboiz, Y. (2005). Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 233(1-2), 93-97. DOI: 10.1016/j.jns.2005.03.009
- Miller, E., Kostka, J., Wlodarczyk, T. & Dugué, B. (2016). Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients. A casecontrol study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134, 420-426. DOI: 10.1111/ane.12557
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G. & The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, 6(7), e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Motl, R. W. & Sandroff, B. M. (2015). Benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Current Neurology Neuroscience Reports*, 15, 62. DOI: 10.1007/s11910-015-0585-6
- Motl, R. W. & Pilutti, L. A. (2012). The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nature Review Neurology*, 8(9), 487-497. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.136
- Newman, M., Dawes, H., van den Berg, M., Wade, D. T., Burridge, J. & Izadi, H. (2007). Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult. Scler.*, 13(1), 113-119. DOI: 10.1177/1352458506071169

- Nilsagard, Y., Lundholm, C., Denison, E. & Gunnarsson, L. G. (2009). Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis - a longitudinal study. *Clinical Rehabilitation*, 23(3), 259-269. DOI: 10.1177/0269215508095087
- Nilsagård, Y., Denison, E. & Gunnarsson, L.-G.. (2006). Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis: a randomized trial. *Disability Rehabilitation: Assistive Technology*, 1(4), 225-233. DOI: 10.1080/09638280500493696
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 343(13), 938-952. DOI: 10.1056/NEJM200009283431307
- O'Brien, C., et al., Telemetry pill measurement of core temperature in humans during active heating and cooling. *Med Sci Sports Exerc*, 1998. 30(3): p. 468- 72.
- O'Connor, R. J. & Kini, M. U. (2011). Non-pharmacological and non-surgical interventions for tremor: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(7), 509-515. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.12.016
- Petajan, J. H., Cappmaier, E., White, A. T., Spencer, M. K., Mino, L. & Hicks, R. W. (1996). Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 39(4), 432-441. DOI: 10.1002/ana.410390405
- Petajan, J. H. & White, A. T. (1999). Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports Med*, 27(3), 179-191. DOI: 10.2165/00007256-199927030-00004
- Pilutti, L. A., Lelli, D. A., Pailseth, J. E., Crome, M., Jiang, S., Rathbone, M. P. & Hicks, A. L. (2011). Effects of 12 weeks of supported treadmill training on functional ability and quality of life in progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 92(1), 31-36. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.08.027
- Pilutti, L. A., Greenlee, T. A., Motl, R. W., Nickrent, M. S. & Petruzzello, S. J. (2013). Effects of exercise training on fatigue in multiple sclerosis: a metaanalysis. *Psychosomatic Medicine*, 75(6), 575-580. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31829b4525
- Pilutti, L. A., Paulseth, J. E., Dove, C., Jiang, S., Rathbone, M. P. & Hicks, A. L. (2016). Exercise training in progressive multiple sclerosis: A comparison of recumbent stepping and body weight-supported treadmill training. *Int. J. MS Care*, 18(5), 221-229. DOI: 10.7224/1537-2073.2015-067
- Ploughman, M., Harris, C., Wallack, E. M., Drodge, O., Beaulieu, S., Mayo, N. & Health Lifestyle and Aging with MS Canadian Consortium. (2015). Predictors of exercise participation in ambulatory and non-ambulatory older people with multiple sclerosis. *PeerJ*, 3, e1158. DOI: 10.7717/peerj.1158

- Ploughman, M. (2017). Breaking down the barriers to physical activity among people with multiple sclerosis – a narrative review. *Physical Therapy Reviews*, 22(3-4), 124-132. DOI: 10.1080/10833196.2017.1315212
- Prakash, R. S., Snook, E. M., Motl, R. W. & Kramer, A. F. (2010). Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res*, 1341, 41-51. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.06.063
- Ramanathan N. L. A new weighting system for mean surface temperature of the human body. *Journal of Applied Physiology*, 1964. 19(3): 531-533.
- Ramagopalan, S. V., Dobson, R., Meier, U. C. & Giobannoni, G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*, 9(7), 727-739. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70094-6
- Rampello, A., Franceschini, M., Piepoli, M., Antenucci, R., Lenti, G., Olivieri, D. & Chetta, A. (2007). Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys. Ther.*, 87(5), 545-555. DOI: 10.2522/ptj.20060085
- Reynolds, L. F., Short, C. A., Westwood, D. A. & Cheung, S. S. (2011). Head pre-cooling improves symptoms of heat-sensitive multiple sclerosis patients. *Can. J. Neurol. Sci.*, 38(1), 106-111. DOI: 10.1017/s0317167100011136
- Sa, M. J. (2014). Exercise therapy and multiple sclerosis: a systematic review. *J. Neurol.*, 261(9), 1651-1661. DOI: 10.1007/s00415-013-7183-9
- Saccardi, R., Kozak, T., Bocelli-Tyndall, C., Fassas, A., Kazis, A., Havrdova, E., Carreras, E., Saiz, A., Lowenberg, B., te Boekhorst, P.A., Gualandio, F., Openshaw, H., Longo, G., Pagliai, F., Massacesi, L., Deconink, E., Quyang, J., Naqore, F. J., Besalduch, J., Lisukov, I. A., Bonini, A., Merelli, E., Slavino, S., Gratwohl, A., Passweg, J., Tyndall, A., Steck, A. J., Andolina, M., Capobianco, M., Martin, J. L., Luqaresi, A., Meucci, G., Saez, R. A., Clark, R. E., Fernandez, M. N., Fouillard, L., Hersteinstein, B., Koza, V., Cocco, E., Baurmann, H., Mancardi, G. L. & Autoimmune Diseases Working Party of EBMT. (2006). Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(6), 814-823. DOI: 10.1177/1352458506071301
- Scalfari, A., Knappertz, V., Cutter, G., Goodin, D. S., Ashton, R. & Ebers, G. C. (2013). Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 81(2), 184-192. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829a3388
- Schwid, S. R., Petrie, M. D., Murray, R., Leitch, J., Bowen, J., Alquist, A., Pelligrino, R., Roberts, A., Harper-Bennie, J., Milan, M. D., Guisado, R., Luna, B., Montgomery, L., Lamparter, R., Ku, Y. T., Lee, H., Goldwater, D., Cutter, G., Webbon,

- B., NASA/MS Cooling Study Group. (2003). A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology*, 60(12), 1955-1960. DOI: 10.1212/01.wnl.0000070183.30517.2f
- Schwarz, S. & Leweling, H. (2005). Multiple sclerosis and nutrition. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(1), 24-32. DOI: 10.1191/1352458505ms1119oa
- Schwid, S. R., Petrie, M. D., Murray, R., Leitch, J., Bowen, J., Alquist, A., Pelligrino, R., Roberts, A., Harper-Bennie, J., Milan, M. D., Guisado, R., Luna, B., Montgomery, L., Lamparter, R., Ku, Y. T., Lee, H., Goldwater, D., Cutter, G., Webbon, B., NASA/MS Cooling Study Group. (2003). A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology*, 2003. 60(12), 1955-1960. DOI: 10.1212/01.wnl.0000070183.30517.2f
- Siegert, R. J. & Abernethy, D. A. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(4), 469-475. DOI: 10.1136/jnnp.2004.054635
- Smania, N., Picelli, A., Munari, D., Geroin, C., Ianes, P., Waldner, A. & Gandolfi, M. (2010). Rehabilitation procedures in the management of spasticity. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 46(3), 423-438.
- Smith, K. J., Kapoor, R. & Felts, P. A. (1999). Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathology*, 9(1), 69-92. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1999.tb00212.x
- Sosnoff, J., Motl, R. W., Snook, E. M. & Wynn, D. (2009). Effect of a 4-week period of unloaded leg cycling on spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 24(4), 327-331. DOI: 10.3233/NRE-2009-0486
- Stawowczyk, E., Malinowski, K. P., Kawalec, P. & Moćko, P. (2015). The indirect costs of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 15(5), 759-786, DOI: 10.1586/14737167.2015.1067141
- Swank, C., Thompson, M. & Medley, A. (2013). Aerobic Exercise in People with Multiple Sclerosis: Its Feasibility and Secondary Benefits. *International Journal of Multiple Sclerosis Care*, 15(3), 138-145. DOI: 10.7224/1537-2073.2012-037
- Swank, R. L. & Dugan, B. B. (1990). Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet*, 336(8706), 37-39. DOI: 10.1016/0140-6736(90)91533-g
- Tarakci, E., Yeldan, I., Huseyinsoglu, B. E., Zenginier, Y. & Eraksoy, M. (2013). Group exercise training for balance, functional status, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 27(9), 813-822. DOI: 10.1177/0269215513481047

- Taylor, J. L. & Gandevia, S. C. (2004). Noninvasive stimulation of the human corticospinal tract. *Journal of Applied Physiology*, 96(4), 1496-1503. DOI: 10.1152/jappphysiol.01116.2003
- Tremlett, H., Zhao, Y., Riekmann, P. & Hutchinson, M. (2010). New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*, 74(24), 2004-2015. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e3973f
- Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., Otero-Romero, S., Arrambide, G., Tur, C., Comabella, M., Nos, C., Arevalo, M. J., Negrotto, L., Galan, I., Vidal-Jordana, A., Castillo, J., Palavra, F., Simon, E., Mitjana, R., Auger, C., Sastre-Carriga, J. & Montalban, X. (2015). Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain, A Journal of Neurology*, 138(7), 1863-1874. DOI: 10.1093/brain/awv105
- Trapp, B. D. & Nave, K. A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci.*, 31, 247-269. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313
- Vore, E. M., Elgelid, S., Bolger, S., Parsons, C., Quashnoc, R. & Raymor, J. (2011). Impact of a 10-Week Individualized Exercise Program on Physical Function and Fatigue of People with Multiple Sclerosis. *International Journal of Multiple Sclerosis Care*, 13(3), 121-126. DOI: 10.7224/1537-2073-13.3.121
- Vucic, S., Burke, D. & Kiernan, M. C. (2010). Fatigue in multiple sclerosis: Mechanisms and Management. *Clin Neurophysiol*, 121(6), 809-817. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.12.013
- Wiles, C. M., Newcombe, R. G., Fuller, K. J., Shaw, S., Furnival-Doran, J., Pickersgill, T. P. & Morgan, A. (2001). Controlled randomized crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(2), 174-179. DOI: 10.1136/jnnp.70.2.174
- White, A. T., Wilson, T. E., Davis, S. L. & Petajan, J. H. (2000). Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 6(3), 176-180. DOI: 10.1177/135245850000600307
- Zifko, U. A. (2004). Management of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Drugs*, 64(12), 1295-1304. DOI: 10.2165/00003495-200464120-00003

Ξενόγλωσση μεταφρασμένη στα ελληνικά

Carr, J. & Shepherd, R. (2004). *Νευρολογική Αποκατάσταση : Βελτιστοποίηση των Κινητικών Επιδόσεων*. Αθήνα : Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισσιανού Α. Ε.. ISBN 9789603943181

De Souza, L. (1997). *Θεραπευτική προσέγγιση στη σκλήρυνση κατά πλάκας*. Αθήνα : Εκδόσεις Έλλην. ISBN 9789602861684

Ελληνόγλωσση

- Αθανασιάδης, Σ. (2000). *Θεραπευτική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας*. Θεσσαλονίκη : Εκδόσεις Προμηθεύς. ISBN 978960759271
- Αποστόλου, Γ. & Καλτσάτου, Α. (2018). Οξείες και χρόνιες επιδράσεις της εφαρμογής κρύων επιθεμάτων στη λειτουργική ικανότητα ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση. *Πρακτικά 9<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου με διεθνή Συμμετοχή με θέμα «Ιατρική της Άθλησης στον 21<sup>ο</sup> Αιώνα»*.
- Βοζίκης, Α. & Σωτηροπούλου, Ε. (2012). Πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας στην Ελλάδα. Ανάλυση των ιδίων πληρωμών. *Αρχεία Ελληνική Ιατρικής*, 29(4), 448-453. <http://www.mednet.gr/archives/2012-4/448per.html>
- Καστανιάς, Θ. & Τοκμακίδης, Σ. (2008). Η άσκηση ως μέσο προαγωγής της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 25(6), 720-728. <https://www.mednet.gr/archives/2008-6/pdf/720.pdf>
- Κουτσουράκη, Ε. & Μπαλογιάννης, Σ. Ι. (2006). Η συμβίωση με τη σκλήρυνση κατά πλάκας - επιπτώσεις στην οικογένεια. *Εγκέφαλος*, 43(2). <http://www.encephalos.gr/43-2-05g.htm>
- Λαβδανίτη, Μ., Ανδριωτάκη, Κ. & Μουστάκα, Κ. (2014). Η κόπωση σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. *Επιστημονικά Χρονικά*, 19(2), 144-151. [http://www.tzaneio.gr/wp-content/uploads/epistimonika\\_xronika/p14-2-6.pdf](http://www.tzaneio.gr/wp-content/uploads/epistimonika_xronika/p14-2-6.pdf)
- Μπάκας, Ε. Η. (2012). *Αποκατάσταση Ασθενών με Βλάβη ή Κάκωση του Νωτιαίου Μυελού (Α+Β) : Από τη βλάβη ως την επανένταξη*. Αθήνα : Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας. ISBN 9789606802348
- Σπέγγος, Κ. (2017). Σκλήρυνση κατά πλάκας: ολοένα και λιγότεροι ασθενείς με αναπηρία. *Νευρολογία*. <https://www.hygeia.gr/sklirynsi-kata-plakas-oloena-kai-ligoteroi-astheneis-me-anapiria/>
- Στάθη, Κ., Σιδέρη, Α. & Πάντου, Δ. (2008). Σκλήρυνση κατά Πλάκας : Κόπωση Κατά την διάρκεια της άσκησης και Μυϊκή Ισχύς. *Ιατρικά Χρονικά*, ΚΑ'(4), 206-208. <http://hyatia.teiath.gr/xmlui/bitstream/handle/11400/614/%CE%9A%CE%91%204%20MAY2008.pdf?sequence=1>
- Ωρολογάς, Α., Θωμαΐδης, Γ., Μπαλογιάννη, Ε., Καλπατσανίδης, Α., Δαγκλής, Ι. & Τσαντάκη, Ε. (2010). Κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας στην Ελλάδα–Πιλοτική Μελέτη. *24ο Πανελλήνιο Συνέδριο των Ελλήνων Νευρολόγων*, Ελλάδα, Κως.