

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Μόσχου Μ., Νώτας Κ., Κωνσταντινίδης Γ., Ορολόγας Α.
Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί μία χρόνια, φλεγμονώδη, απομυελινωτική νόσο, η οποία σχετίζεται με μεγάλο εύρος διαφορετικών συμπτωμάτων. Οι τροποποιητικές της νόσου θεραπείες είναι μόνο μερικώς αποτελεσματικές και δεν βελτιώνουν τη μη αναστρέψιμη αξονική βλάβη, στην οποία οφείλονται τα κυριότερα συμπτώματα της πάθησης. Η επιτυχής αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Το παρόν άρθρο προσπαθεί να συνοψίσει τις κυριότερες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της κόπωσης, της σπαστικότητας, του πόνου, του τρόμου και της αταξίας, των διαταραχών της βάδισης, των ψυχιατρικών διαταραχών και της γνωσιακής δυσλειτουργίας, των οφθαλμοκινητικών διαταραχών, των συμπτωμάτων από την προσβολή του στελέχους, της νευρογενούς δυσλειτουργίας της κύστης και του εντέρου και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Λέξεις ευρετηρίου: Πολλαπλή σκλήρυνση, κόπωση, σπαστικότητα, διαταραχές βάδισης, γνωσιακή δυσλειτουργία, νευρογενής δυσλειτουργία κύστης

SYMPTOMATIC MANAGEMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Moschou M., Notas K., Konstantinidis G., Orologas A.
1st Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Thessaloniki, Greece

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, demyelinating disease associated with a wide variety of different symptoms. The disease-modifying medications are only partially effective and do not ameliorate irreversible axonal injury, which produces the main symptoms of multiple sclerosis. Successful symptom management is a key determinant of quality of life for the patients with multiple sclerosis. The present article summarizes the main therapeutic options available for fatigue, spasticity, pain, tremor and ataxia, gait disorders, psychiatric disorders and cognitive impairment, oculomotor disorders, brainstem symptoms, neurogenic bladder disorder, neurogenic bowel dysfunction and sexual dysfunction.

Key words: Multiple sclerosis, fatigue, muscle spasticity, neurological gait disorders, cognition disorders, neurogenic bladder disorder

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί την πιο συχνή αιτία αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες. Παρά το γεγονός ότι αναπτύσσονται συνεχώς νέες φαρμακευτικές ουσίες για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, δεν παρατηρείται το ίδιο για τη συμπτωματική θεραπεία. Μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγες αποτελεσματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΠΣ, παρόλο που για πολλούς ασθενείς, όπως αυτούς με την προϊούσα μορφή, αποτελούν τη μοναδική διαθέσιμη θεραπεία. Την κύρια συνιστώσα της

συμπτωματικής θεραπείας αποτελεί η φαρμακοθεραπεία, ωστόσο σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι διάφορες μέθοδοι φυσικής αποκατάστασης και ψυχοκοινωνικής υποστήριξης. Τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα είχαν αναπτυχθεί πριν από δεκαετίες, όταν οι κλινικές μελέτες δεν ακολουθούσαν τα σημερινά αυστηρά πρότυπα. Τα τελευταία χρόνια, όμως, έχουν διενεργηθεί αρκετές μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, καθώς και μετά-αναλύσεις, αρκετές από τις οποίες θα αναφερθούν στο παρόν άρθρο, μαζί με τις κυριότερες διαθέσιμες θεραπείες. Θα γίνει προσπάθεια να συνοψιστούν οι θεραπευτικές

επιλογές για την αντιμετώπιση της κόπωσης, της σπαστικότητας, του πόνου, του τρόμου και της αταξίας, των διαταραχών βάρδους, των ψυχιατρικών διαταραχών και της γνωσιακής δυσλειτουργίας, των οφθαλμοκινητικών διαταραχών, των συμπτωμάτων από την προσβολή του σπληνίου, της νευρογενούς δυσλειτουργίας της κύστης και του εντέρου, καθώς και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας που συνοδεύουν την ΠΣ.

Κόπωση

Ο όρος κόπωση στην ΠΣ, περιγράφεται καλύτερα μέσα από τις κατευθυντήριες οδηγίες του Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice ως το υποκειμενικό ή παρατηρούμενο από τον φροντιστή αίσθημα έλλειψης ή ελάττωσης της φυσικής και νοητικής ενέργειας, που υπεισέρχεται ή επηρεάζει τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου (1). Παρουσιάζεται στο 75% περίπου των ασθενών, με αναφορές για αύξηση του ποσοστού έως και το 92% (2, 3). Αποτελεί ένα από τα πλέον συνθιζόμενα συμπτώματα, το οποίο επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τόσο την επαγγελματική όσο και την κοινωνική ζωή των ασθενών, ενώ συσχετίζεται με την παρουσία διαταραχών του ύπνου (4, 5). Η κόπωση συχνά εμφανίζεται πριν εκδηλωθούν τα νευρολογικά συμπτώματα μιας υποτροπής της νόσου, ενώ μπορεί να παραμείνει για αρκετό χρονικό διάστημα στη συνέχεια (6). Η συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης κόπωσης και της σοβαρότητας της νόσου είναι φτωχή.

Η κόπωση μπορεί να χαρακτηριστεί ως πρωτοπαθής, όταν εμφανίζεται και προοδευτικά επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας ή σε παρουσία ζεστού και υγρού περιβάλλοντος. Οι ασθενείς με αυτή τη μορφή κόπωσης θεωρείται ότι ανταποκρίνονται καλύτερα στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Αντίστοιχα, η κόπωση χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής, όταν προκαλείται και επιδεινώνεται από την παρουσία έτερων παραγόντων, οι οποίοι δυνητικά είναι θεραπεύσιμοι και περιλαμβάνουν την κατάθλιψη, τον περιορισμό της κινητικότητας, τις διαταραχές ύπνου λόγω μυϊκών σπασμών ή διαταραχών της ουροδόχου κύστης, την αναιμία, τις παθήσεις του θυρεοειδούς, την υπνική άπνοια, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και διάφορες φαρμακευτικές ουσίες (αντιισταμινικά, αντιφλεγμονώδη, αντιυπερτασικά, β-αποκλειστές, μυοχαλαρωτικά, ηρεμιστικά και αντιδιαβητικά).

Στα πλαίσια αντιμετώπισης της κόπωσης έχουν προταθεί διάφοροι φαρμακευτικοί και μη τρόποι αντιμετώπισης.

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Οι γενικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της κόπωσης στην πολλαπλή σκλήρυνση περιλαμβάνουν τη θετική σκέψη, τη διατήρηση της ενεργούς κοινωνικής ζωής, την τακτική σωματική άσκηση, τις προγραμματισμένες περιόδους ξεκούρασης κατά τη διάρκεια της ημέρας,

το φυσιολογικό πρόγραμμα ύπνου, την εξοικονόμηση ενέργειας, την αποφυγή περιόδων έντονης σωματικής δραστηριότητας, τη διατήρηση δροσερού περιβάλλοντος και την αντιμετώπιση τυχόν κατάθλιψης.

Οι μέθοδοι αποκατάστασης για την αντιμετώπιση της κόπωσης περιλαμβάνουν τεχνικές διατήρησης ενέργειας, φυσική άσκηση, συμπεριφορική και γνωσιακή ψυχοθεραπεία και πολυεπίπεδη αποκατάσταση.

Οι τεχνικές διατήρησης ενέργειας αποτελούν ένα πρόγραμμα εργοθεραπείας (εξατομικευμένο για κάθε ασθενή), σύμφωνα με το οποίο τροποποιούνται οι καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου με στόχο την ελάττωση της κόπωσης. Στις τεχνικές αυτές περιλαμβάνονται η εξισορρόπηση μεταξύ εργασίας και ανάπαυσης, η επικοινωνία των προσωπικών αναγκών του ασθενή στους άλλους, η ανάλυση και τροποποίηση των δραστηριοτήτων για μείωση των δαπανών ενέργειας, η ανάθεση δραστηριοτήτων, η εξέταση και τροποποίηση των προτεραιοτήτων, η αποτελεσματική χρήση των σωματικών δυνατοτήτων και η οργάνωση του εργασιακού χώρου. Σύμφωνα με πρόσφατη μετά-ανάλυση, οι τεχνικές διατήρησης ενέργειας είναι δυνατόν να εμφανίσουν βραχυπρόθεσμα θετικά αποτελέσματα στην ελάττωση της επίδρασης της κόπωσης και στη βελτίωση της σωματικής, κοινωνικής και ψυχικής υγείας των ασθενών με κόπωση λόγω ΠΣ, σε σύγκριση με τη μη χορήγηση αντίστοιχης θεραπείας (7). Ωστόσο, για την εκτίμηση της μακροπρόθεσμης επίδρασης της συγκεκριμένης μορφής εργοθεραπείας απαιτείται η διενέργεια περισσότερων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών.

Η σωματική άσκηση βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό την κόπωση στην ΠΣ, σύμφωνα με μετά-ανάλυση 17 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με 568 συμμετέχοντες (8). Αντίστοιχα, μια πρόσφατη μετά-ανάλυση από τον οργανισμό Cochrane αναφέρει ότι η σωματική άσκηση (συγκεκριμένα τα προγράμματα με ασκήσεις αντοχής, μικτές ασκήσεις ή εναλλακτικές μορφές άσκησης όπως η yoga) μπορεί να προταθεί στους ασθενείς με ΠΣ, καθώς οδηγεί σε βελτίωση του υποκειμενικού αισθήματος κόπωσης. Η σωματική άσκηση δρα ευεργετικά στο αίσθημα κόπωσης, επιφέροντας τόσο αλληλαγές στη φυσιολογία όσο και στη ψυχολογία των ασθενών. Ωστόσο, απαιτούνται καλύτερα μεθοδολογικά προγραμματισμένες μελέτες για να εξαχθούν ασφαλέστερα αποτελέσματα (9). Παράλληλα, ευεργετική επίδραση παρουσιάζουν οι ασκήσεις ενδυνάμωσης, οι οποίες οδηγούν σε σημαντική βελτίωση του αισθήματος κόπωσης μετά την άσκηση (10). Τέλος, πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τη φυσική δραστηριότητα των ασθενών με ΠΣ προτείνουν στους ασθενείς με μικρή έως μέτρια αναπηρία ένα πρόγραμμα άσκησης βελτίωσης της κόπωσης, το οποίο περιλαμβάνει τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης αεροβική γυμναστική και ασκήσεις ενδυνάμωσης για δύο κύριες ομάδες μυών, δυο φορές την εβδομάδα (11).

Η yoga, ως εναλλακτική μέθοδος σωματικής άσκησης, παρουσίασε βραχυπρόθεσμα θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της κόπωσης σε σύγκριση με τη συνηθισμένη φροντίδα, σύμφωνα με μια μετά-ανάλυση του 2014 (12). Ωστόσο, στην ίδια μελέτη, η yoga δεν παρουσίασε βραχυπρόθεσμα οφέλη σε σύγκριση με την κλασική σωματική άσκηση, παρουσίαζε όμως λιγότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω της μη σωστής μεθοδολογίας των περισσότερων μελετών που συμπεριλήφθησαν στην παραπάνω μετά-ανάλυση, δεν μπορεί να συσταθεί η yoga ως μέθοδος ρουτίνας αντιμετώπισης της κόπωσης στην ΠΣ, παρά μόνο ως εναλλακτική μέθοδος, στις περιπτώσεις ασθενών που δεν δύνανται να ακολουθήσουν τις κλασικές μεθόδους σωματικής άσκησης.

Παρά τα θετικά αποτελέσματα που παρουσιάζουν οι διάφορες μέθοδοι αποκατάστασης, είναι συχνά ανέφικτο οι ασθενείς να ενταχθούν στα αντίστοιχα προγράμματα, λόγω αδυναμίας μετακίνησης, υψηλού οικονομικού κόστους και ανάγκης μεταφοράς μακριά από τον τόπο κατοικίας τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να αποβεί χρήσιμη η εφαρμογή της τηλε-αποκατάστασης, η οποία αποτελεί μία έκφραση της τηλεϊατρικής και αφορά την παροχή υπηρεσιών αποκατάστασης από απόσταση μέσω των τηλεπικοινωνιών (13). Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετά-ανάλυση, η τηλε-αποκατάσταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική μέθοδος αποκατάστασης για την αντιμετώπιση της κόπωσης σε ασθενείς με ΠΣ, χωρίς να υπάρχει όμως επαρκής αριθμός μελετών που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της (14).

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες παρουσιάζουν ευεργετική επίδραση στη σχετιζόμενη με τη ΠΣ κόπωση.

Μία από τις πλέον συχνά χορηγούμενες ουσίες είναι η αμανταδίνη, η οποία εμφανίζει μονοαμινεργικές, χολινεργικές και γλυουταμινεργικές δράσεις, χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρος ο μηχανισμός δράσης της. Χορηγείται σε δόσεις 200-400 mg, με συνήθη δόση τα 100 mg δύο φορές την ημέρα. Στις παρενέργειες της περιλαμβάνονται το κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο, η ναυτία, η ζάλη και οι διαταραχές ύπνου. Η αποτελεσματικότητα της αμανταδίνης στην ελάττωση της σχετιζόμενης με την ΠΣ κόπωσης είναι ανεπαρκώς στοιχειοθετημένη, σύμφωνα με μετά-ανάλυση του οργανισμού Cochrane, στην οποία περιλαμβάνονται 5 μελέτες με 272 ασθενείς. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζονται και στην ανοχή της, καθώς παρενέργειες ανέφεραν το 10-57% των ασθενών (15).

Η μονταφινίλη αποτελεί την πιο συχνά συνταγογραφούμενη φαρμακευτική ουσία για την συμπτωματική θεραπεία της κόπωσης. Αποτελεί ένα α1-αδρενεργικό παράγοντα, ο οποίος χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ναρκοληψίας. Η δοσολογία της είναι 200 mg το πρωί, με συχνότερη παρενέργεια την κεφαλαλγία. Λιγότερο

συχνές παρενέργειες αποτελούν το εξάνθημα, η όπιμη δυσκινησία και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η μονταφινίλη λόγω της προκαλούμενης διέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), είναι πιθανώς αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της κόπωσης που σχετίζεται με την υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας (16). Παρά την ευρεία χρήση της, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να στοιχειοθετούν την αποτελεσματικότητά της, όπως προκύπτει από δύο μετά-αναλύσεις, καθώς όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν διέθεταν μικρό αριθμό ατόμων (17, 18).

Αντίστοιχα, για την θεραπευτική αντιμετώπιση της κόπωσης έχει προταθεί ο αποκλειστής καλίου 4-αμινοπυριδίνης (φαμπριδίνης) (19, 20), ο οποίος συνήθως χορηγείται για την βελτίωση της μυϊκής ισχύος και την μεγιστοποίηση της λειτουργικότητας. Ωστόσο, σε μία διπλά τυφλά τυχαίοποιημένη μελέτη υψηλής ποιότητας, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο αίσθημα της κόπωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη φαμπριδίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (21). Το φάρμακο μπορεί να παρουσιάσει ως παρενέργεια παραισθησίες, ζάλη, αστάθεια βάδισης και σε υψηλές δόσεις επιληπτικές κρίσεις.

Η L-καρνιτίνη θεωρείται ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής και το αίσθημα κόπωσης των ασθενών με πολίπληθη σκλήρυνση, ωστόσο σύμφωνα με μετά-ανάλυση του 2012 από τον οργανισμό Cochrane, δεν δύνανται να στοιχειοθετηθεί η πλεονεκτική επίδραση της καρνιτίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή την αμανταδίνη λόγω ανεπαρκών στοιχείων (22).

Η πεμολίνη, μια διεγερτική ουσία του ΚΝΣ, αποτελεί μία ακόμα φαρμακευτική ουσία, η οποία πιθανώς να βελτιώνει το αίσθημα της κόπωσης, όπως προτάθηκε από μια διπλά τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (23). Η πεμολίνη, σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη, δεν είναι καλά ανεκτή από τους περισσότερους ασθενείς λόγω των παρενεργειών που προκαλεί, με πιο συχνές την ανορεξία, τη διέγερση και την αϋπνία. Σε μετά-ανάλυση του 2015 από τον οργανισμό Cochrane δεν στοιχειοθετείται η ευεργετική επίδραση της πεμολίνης στη θεραπεία της κόπωσης, λόγω μη επαρκών στοιχείων (18), ενώ σε μία διπλά τυχαίοποιημένη μελέτη σύγκρισης της πεμολίνης με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (24).

Η ασπιρίνη, σύμφωνα με δύο τυχαίοποιημένες τυφλές δισταυρούμενες μελέτες παρουσίασε θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της κόπωσης (στη μία μάλιστα παρουσίαζε όμοια αποτελεσματικότητα με την αμανταδίνη) (25, 26), πιθανώς μέσω των αντιπυρετικών της ιδιοτήτων ή της δράσης της έναντι των προφλεγμονώδων κυτταροκινών (27). Όμως, λόγω των γνωστών παρενεργειών της ασπιρίνης, απαιτείται η διενέργεια περισσότερων μελετών, προκειμένου να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της και να ενταχθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την ΠΣ κόπωσης.

Τέλος, στη συμπτωματική θεραπεία της κόπωσης χρησιμοποιούνται συχνά αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης με θετικά αποτελέσματα, πιθανώς λόγω της στενής συσχέτισης της κόπωσης με την κατάθλιψη (28, 29).

Συνολικά, μία μετά-ανάλυση του 2014 έδειξε ότι μεγαλύτερη δράση στην ελάττωση της επίδρασης ή της σοβαρότητας της αναφερόμενης από τους ασθενείς κόπωσης παρουσιάζουν οι διάφορες μέθοδοι αποκατάστασης σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία (30). Οι πλέον πρόσφατες (2014) κατευθυντήριες οδηγίες για τη συμπτωματική θεραπεία της ΠΣ προέρχονται από το Εθνικού Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (NICE) του Ηνωμένου Βασιλείου συνοψίζουν όλα τα παραπάνω (31).

Σπαστικότητα

Οι ασθενείς με ΠΣ εμφανίζουν σπαστικότητα κατά τη διάρκεια της νόσου σε ποσοστό που κυμαίνεται μέχρι και το 90% (32). Η σπαστικότητα στην ΠΣ παρουσιάζεται συνεπεία της προσβολής των κατιόντων νωτιαίων δερμάτων, οδηγώντας σε δυσλειτουργία του ανασταλτικού δικτύου και επικράτηση των ευοδωτικών ώσεων. Πρόκειται για ένα επώδυνο σύμπτωμα, το οποίο επιδεινώνει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής του ασθενή. Η συμπτωματική θεραπεία της σπαστικότητας θέτει ως στόχο την ύφεση της δυσφορίας και του άλγους που προκαλείται στον ασθενή, τη βελτίωση της κινητικότητας, της στάσης και της εικόνας του σώματος και τη διατήρηση της υγιεινής (33), ενώ μακροπρόθεσμα αποφεύγονται οι μυϊκές συσπάσεις και τα δερματικά έλκη. Σημαντική παράλληλη είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ της σπαστικότητας και των συσπάσεων, καθώς η θεραπευτική αντιμετώπισή τους διαφέρει, με τις φαρμακευτικές θεραπείες να παρουσιάζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη σπαστικότητα και τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις στις συσπάσεις.

Η σπαστικότητα μπορεί να επιδεινωθεί από διάφορους εξωγενείς παράγοντες, οι οποίοι πρέπει να αναζητούνται και να θεραπεύονται. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν βλάβες του δέρματος (έλκη, εϊσφρυση όνυχος, δοθιήνες και δερματικές λοιμώξεις), διαταραχές των σπλάχνων (δυσκοιλιότητα, λοιμώξεις και λιθίαση του ουροποιητικού, δυσμνόρροια), κακή λειτουργία των βοηθημάτων και συσκευών (μη σωστή χρήση καθίσματος, μη σωστά τοποθετημένα ορθωτικά βοηθήματα, ανεπάρκεια αντλίας έγχυσης βακκλοφαίνης), ταχεία διακοπή των φαρμάκων έναντι της σπαστικότητας, διάφορες λοιμώξεις, τραύματα, εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις και διαταραχές άγχους (33).

Φαρμακευτική από του στόματος θεραπεία

Τα φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας ανήκουν σε τρεις κύριες κατηγορίες:

α) φάρμακα δρώντα στους GABA υποδοχείς (βακκλοφαίνη, γκαμπαπεντίνη, βενζοδιαζεπίνες), β) φάρμακα δρώντα στους α_2 αδρενεργικούς υποδοχείς (τιζανιδίνη) και γ) φάρμακα που αναστέλλουν την απελευθέρωση του ασβεστίου στους μύες (δαντρολένη). Η βακκλοφαίνη μαζί με την γκαμπαπεντίνη αποτελούν τις πιο συχνά χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες.

Παρά την ευρεία και μακρόχρονη χρήση των συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών, δεν έχει στοιχειοθετηθεί επαρκώς η αποτελεσματικότητά τους. Μια παλαιότερη συστηματική ανασκόπηση σε 101 μελέτες συνέκρινε τις από του στόματος χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας μεταξύ τους και σε σχέση με εικονικό φάρμακο, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι δεν υφίστανται επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της βακκλοφαίνης, της τιζανιδίνης και της δαντρολένης στη σπαστικότητα (34). Σύμφωνα με την προαναφερθείσα μελέτη, η βακκλοφαίνη και η τιζανιδίνη παρουσιάζουν όμοια αποτελεσματικότητα, ενώ η δαντρολένη δεν μπόρεσε να συγκριθεί λόγω ανεπαρκών στοιχείων. Ως προς τις παρενέργειες, η βακκλοφαίνη φαίνεται να σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας και η τιζανιδίνη με ξηροστομία. Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν από μια συστηματική ανασκόπηση του 2003 από τον οργανισμό Cochrane (35), ενώ μεταγενέστερη συστηματική ανασκόπηση από τον ίδιο οργανισμό για την αποτελεσματικότητα των προαναφερόμενων ουσιών στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας μετά από βλάβη του νωτιαίου μυελού, κατέδειξε τη τιζανιδίνη ως τη μόνη ουσία η οποία οδήγησε σε ελάττωση της ευρέως χρησιμοποιούμενης κλίμακας ελέγχου της σπαστικότητας Ashworth, εμφανίζοντας όμως και τις περισσότερες παρενέργειες (36). Στην ως άνω μελέτη, καμία από τις φαρμακευτικές ουσίες για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας δεν βελτίωσε τη λειτουργικότητα των ασθενών. Όμοια συμπεράσματα προέκυψαν από μια ακόμη συστηματική ανασκόπηση 12 τυχαίοποιημένων μελετών με συνολικά 469 ασθενείς (37). Η γκαμπαπεντίνη, σε μία μικρή προοπτική, διπλά τυφή, δισταυρούμενη μελέτη οδήγησε σε βελτίωση της σπαστικότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (38).

Οι βενζοδιαζεπίνες παρουσιάζουν όμοια αποτελεσματικότητα με τα προαναφερθέντα φάρμακα, όμως οι παρενέργειές τους, όπως ο κίνδυνος εθισμού και η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, περιορίζει τη χρήση τους. Η κλιοναζεπάμη είναι χρήσιμη στη θεραπεία των νυχτερινών σπασμών.

Η φαρμακευτική μείωση της σπαστικότητας δεν οδηγεί απαραίτητα σε βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών με ΠΣ, καθώς συχνά αποκαλύπτει την υποκείμενη μυϊκή αδυναμία λόγω βλάβης του ανώτερου κινητικού νευρώνα ή την εξάρτηση των ασθενών από τη σπαστικότητα προκειμένου να επιτευχθεί η όρθια στάση τους. Ο ασθενής οφείλει να ενημερωθεί τον

θεράποντα ιατρό σε περιπτώσεις αυξανόμενων πτώσεων ή αδυναμίας. Οι φαρμακευτικές ουσίες πρέπει να χορηγούνται αρχικά σε μικρές δόσεις, με βαθμιαία αύξηση, ενώ σε περίπτωση μη αποτελεσματικότητας, η διακοπή τους πρέπει να είναι σταδιακή, λόγω του φαινομένου ταχείας ανάδρομης αύξησης (rebound) της σπαστικότητας που εμφανίζεται σε απότομη διακοπή (39). Η ώρα χορήγησης της φαρμακευτικής ουσίας εξατομικεύεται για κάθε ασθενή, ανάλογα με τις ανάγκες του. Σε ασθενείς που είναι περιπατητικοί προτιμάται η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς η σπαστικότητα διευκολύνει συνήθως τη στάση και τη βάρδιση, ενώ χορηγείται μια δόση πριν τη νυχτερινή κατάκλιση, καθώς η σπαστικότητα αυξάνει με την αλληλαγή θέσης, και μια δόση ακριβώς μετά την πρωινή αφύπνιση, για την ελάττωση του αυξημένου τόνου, ώστε να διευκολυνθούν οι διεργασίες για την πρωινή τους φροντίδα (33).

Κανναβινοειδή

Η τετραϋδροκανναβινόλη και η κανναβιδιόλη αποτελούν τις κυριότερες φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες δρουν στους υποδοχείς των κανναβινοειδών στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Μία συστηματική ανασκόπηση από την Αμερικάνικη Ακαδημία Νευρολογίας (AAN) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα χορηγούμενα από του στόματος εκχυλίσματα κάνναβης βελτιώνουν την υποκειμενική σπαστικότητα στους ασθενείς με ΠΣ, αλλά όχι την αντικειμενική (40). Το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο σκεύασμα (στοματικό εκνέφωμα, με συνδυασμό Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλης και κανναβιδιόλης) έχει λάβει έγκριση σε αρκετές χώρες για τη θεραπεία της σπαστικότητας σε ασθενείς με ΠΣ, με μια μετά-ανάλυση του 2010 να αναφέρει καλή ανοχή και αποτελεσματικότητα ως προς την υποκειμενική σπαστικότητα (41). Μία πλέον πρόσφατη μετά-ανάλυση (2015) των μελετών χορήγησης κανναβινοειδών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υφίστανται μέτριας ποιότητας στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους στην θεραπεία της σπαστικότητας (42). Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν την εμφάνιση διαταραχών της γεύσης, ξηροστομίας, στοματικών ελκών, ζάλης, κατάθλιψης, διαταραχών της διάθεσης, γνωσιακών διαταραχών, υπνηλίας, δυσαρθρίας και θόλωσης της όρασης. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις στις νοτικές λειτουργίες, τη συμπεριφορά και τη ψυχική υγεία παραμένουν ασαφείς.

Έγχυση βοτουλινικής τοξίνης

Η τοπική έγχυση βοτουλινικής τοξίνης προκαλεί εκλεκτική αδυναμία ενός συγκεκριμένου μυός και οδηγεί σε βελτίωση της σπαστικότητας, χωρίς να προκαλεί γενικευμένη αδυναμία ή καταστολή. Προς το παρόν, η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης συστήνεται για τη θεραπεία της εστιακής σπαστικότητας των άνω άκρων μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στο

Ηνωμένο Βασίλειο, τις Η.Π.Α και την Ευρώπη, ενώ μένει να αποδειχθεί η χρησιμότητά της στην ΠΣ. Δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες χρήσης της βοτουλινικής τοξίνης σε ασθενείς με σπαστικότητα του άνω άκρου λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έδειξαν βελτίωση της ευρέως χρησιμοποιούμενης κλίμακας σπαστικότητας Ashworth, χωρίς όμως σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητάς τους (43, 44). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα από την έγχυση της τοξίνης εμφανίζεται 7-10 ημέρες αργότερα, με κορύφωση της δράσης της στις 4-6 εβδομάδες, ενώ υποχωρεί μετά από 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς οφείλουν να επανεξετάζονται σε 4 περίπου εβδομάδες, προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (45). Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται: ξηροστομία, άλγος στην περιοχή της έγχυσης, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, μυϊκή αδυναμία, ακράτεια ούρων, πτώσεις, πυρετός και άλγος, ενώ εξαιρετικά σπάνια μπορεί να προκαλέσει δυσφαγία.

Ενδοθηκική έγχυση βακλοφαίνης

Η ενδοθηκική έγχυση βακλοφαίνης αποτελεί μία επεμβατική θεραπευτική μέθοδο για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας. Η συγκεκριμένη μέθοδος πετυχαίνει την παρουσία υψηλών επιπέδων βακλοφαίνης εντός του νωτιαίου μυελού, με τη χορήγηση σχετικά μικρών δόσεων του φαρμάκου, οδηγώντας σε μιοχάλαση χωρίς την παρουσία συστηματικών παρενεργειών. Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σπαστικότητας συνεπεία παθήσεων του νωτιαίου μυελού, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και ΠΣ (46-48). Σε μία συστηματική ανασκόπηση σε 8 μη ελεγχόμενες μελέτες, η ενδοθηκική έγχυση βακλοφαίνης σε 162 ασθενείς με βλάβη του νωτιαίου μυελού οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της σπαστικότητας, χρησιμοποιώντας την κλίμακα Ashworth (49). Η μέθοδος ενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού σπαστικότητα, η οποία είναι ανθεκτική στην από του στόματος χορηγούμενη αγωγή. Η ενδοθηκική έγχυση παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα στην ελάττωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των σπασμών σε ασθενείς με σπαστικότητα λόγω ΠΣ, σε σύγκριση με την από του στόματος χορηγούμενη αγωγή (50). Οι επιπλοκές της μεθόδου περιλαμβάνουν την πιθανότητα λοιμώξης, τις διαβρώσεις του δέρματος, τη διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού και τον σχηματισμό ορώδους συλλογής γύρω από την αντήλια. Ακόμα, η απότομη διακοπή της ενδοθηκικής έγχυσης βακλοφαίνης λόγω ανεπάρκειας της αντήλιας ή της μπαταρίας, απόφραξης του καθετήρα ή μη συμμόρφωσης του ασθενούς μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση μίας κλινικά επείγουσας κατάστασης, με παρόμοια χαρακτηριστικά με το κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο (υψηλός πυρετός, σύγχυση, ταχεία ανάδρομη αύξηση της σπαστικότητας και μυϊκή δυσκαμψία) (51). Η θεραπεία συνίσταται στην επαναχορήγηση της βακλοφαίνης με εξωτερικό καθετήρα.

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Στις μη φαρμακευτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας στην ΠΣ περιλαμβάνονται οι διατάσεις, η τοποθέτηση νάρθηκα, η χρήση ορθοστατών, οι ασκήσεις εξαναγκασμένης κινητοποίησης του πάσχοντος μέλους και ο διάδρομος γυμναστικής. Οι τακτικές διατάσεις αποτελούσαν για πολλά χρόνια μία μέθοδο αντιμετώπισης της σπαστικότητας, αλλά πρόσφατη μετά-ανάλυση του 2010 από τον οργανισμό Cochrane δεν ανέδειξε κάποιο όφελος των διατάσεων στη βελτίωση της σπαστικότητας (52). Η χρήση νάρθηκα στο άνω άκρο έχει βρεθεί σε μελέτες ότι βελτιώνει την σπαστικότητα των δακτύλων και του καρπού (53, 54). Η διατήρηση της όρθιας στάσης για παρατεταμένες περιόδους με τη χρήση ορθοστατών δρα αντίστοιχα ευνοϊκά στη σπαστικότητα, σύμφωνα με δύο μικρού μεγέθους μελέτες (55, 56). Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης σύμφωνα με μετά-ανάλυση του 2006 βελτιώνουν τη μυϊκή ισχύ και δραστηριότητα, χωρίς να επιδεινώνουν τη σπαστικότητα, όπως θεωρούνταν παλαιότερα (57). Οι ασκήσεις εξαναγκασμένης κινητοποίησης του πάσχοντος μέλους, όπως και ο διάδρομος γυμναστικής μπορούν να παρουσιάσουν οφέλη στη μείωση της σπαστικότητας (56, 58). Τέλος, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της εξωσωματικής θεραπείας κρουστικών κυμάτων, της θεραπείας με δονήσεις ολόκληρου του σώματος, της διαδερμικής ηλεκτρικής διέγερσης, του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού και της ηλεκτρομαγνητικής θεραπείας, σύμφωνα με πρόσφατη μετά-ανάλυση από τον οργανισμό Cochrane (59). Εξάιρεση αποτελεί η περίπτωση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού, όπου ανευρέθηκαν χαμηλού επιπέδου θετικά στοιχεία.

Συνοδικά, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες Ινστιτούτου NICE του Ηνωμένου Βασιλείου συστήνουν ως προς την αντιμετώπιση της σπαστικότητας στην ΠΣ: α) αναγνώριση και θεραπεία των παραγόντων που μπορεί να επιδεινώνουν τη σπαστικότητα, όπως δυσκοιλιότητα, λοιμώξεις του ουροποιητικού ή άλλων συστημάτων, μη κατάλληλη εφαρμογή των βοηθημάτων κινητικότητας, παρουσία έλκων πίεσης και η μη σωστή στάση σώματος, β) ως θεραπεία πρώτης επιλογής συστήνεται η βακλοφαίνη ή η γκαμπαπεντίνη και ο συνδυασμός τους σε περιπτώσεις αναποτελεσματικότητας του ενός ή εμφάνισης παρενεργειών σε υψηλότερη δοσολογία, γ) ως θεραπεία δεύτερης γραμμής συστήνεται η τιζανιδίνη ή η δαντρολένη, δ) ως θεραπεία τρίτης γραμμής συστήνονται οι βενζοδιαζεπίνες, λαμβάνοντας υπόψη την αποτελεσματικότητα τους στην αντιμετώπιση των νυχτερινών σπασμών, ε) στις μη φαρμακευτικές μεθόδους, λόγω των μη επαρκών στοιχείων, δεν συστήνεται κάποια συγκεκριμένη μέθοδος (31).

Πόνος

Ο πόνος αποτελεί συχνό σύμπτωμα των ασθενών με ΠΣ, με συχνότητα εμφάνισης περίπου στο 63%, σύμφωνα με μετά-ανάλυση του 2013(60). Ο πόνος επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΠΣ και σχετίζεται με την ηλικία, το βαθμό αναπηρίας, τη διάρκεια της νόσου, την παρουσία συνυπάρχουσας κατάθλιψης και την κόπωση (61).

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται διάφορες ταξινομήσεις των κατηγοριών του πόνου, με πιο πρόσφατη αυτή του Truini et al.(62). Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή, ο πόνος διακρίνεται ανάλογα με το μηχανισμό του στις εξής κατηγορίες: α) νευροπαθητικός πόνος, όπου υπάγονται η χρόνια επώδυνη δυσαισθησία των άκρων, η νευραλγία τριδύμου και το σημείο Lhermitte, β) αλγαισθητικός πόνος, όπου υπάγονται ο πόνος που σχετίζεται με την οπτική νευρίτιδα, ο μυοσκελετικός πόνος, η οσφυαλγία, η ημικρανία, η κεφαλαλγία τάσης και ο πόνος σχετιζόμενος με θεραπεία με ιντερφερόνες (γριππώδες σύνδρομο, μυαλγίες και κεφαλαλγία), με οξική γλιτιραμέρη (πόνος στο σημείο έγχυσης) και με κορτικοστεροειδή (οστεοπόρωση και δευτεροπαθές άλγος), γ) μεικτός πόνος, όπου υπάγονται οι επώδυνοι τοπικοί σπασμοί και ο σχετιζόμενος με τη σπαστικότητα πόνος, και δ) άλλος πόνος, όπου υπάγονται ο ψυχογενής και επικαλυπτόμενος πόνος, καθώς και ο πόνος που δεν σχετίζεται με την ΠΣ.

Η χρόνια επώδυνη δυσαισθησία των άκρων παρουσιάζεται αρκετά συχνά σε ασθενείς με ΠΣ, με την επίπτωση να κυμαίνεται από 17-26% μέχρι 45% (63-66). Ο πόνος είναι τυπικά αμφοτερόπλευρος, προσβάλλει συχνότερα τα κάτω άκρα, παρουσιάζει μεγαλύτερη ένταση κατά τις βραδινές ώρες και επιδεινώνεται από τη σωματική άσκηση. Λόγω του νευροπαθητικού της χαρακτήρα, η θεραπεία της συγκεκριμένης μορφής πόνου συνίσταται στη χρήση αντιεπιληπτικών και αντικαταθλιπτικών. Θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελούν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ειδικότερα η αμιτριπτυλίνη, όπως και η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη (67-70). Σε περιπτώσεις εμφάνισης παρενεργειών από τη χρήση αμιτριπτυλίνης, μπορεί να χορηγηθεί νοτριπτυλίνη (67). Στη θεραπεία της χρόνιας επώδυνης δυσαισθησίας έχουν δοκιμασθεί με επιτυχία και με λιγότερες παρενέργειες μερικά από τα νεότερης γενιάς αντικαταθλιπτικά, και ειδικότερα η ντουλοξετίνη και η βενλαφαξίνη (71). Στη κατηγορία των αντιεπιληπτικών, αποτελεσματικότητα παρουσιάζουν τα νεότερης γενιάς και κυρίως η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη, όπως και η λαμοτριγίνη και η τοπιραμάτη (67-71). Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στις ως άνω θεραπείες, συστήνεται από την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών (EFNS) η χορήγηση οπιοειδών, παρά το γεγονός ότι απουσιάζουν οι μελέτες που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με την ΠΣ πόνου (71). Τα κανναβινοειδή παρουσιάζονται

αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του χρόνιου και παροξυσμικού πόνου, ειδικότερα στις επώδυνες δυσαισθησίες, αποτελώντας τη θεραπεία δεύτερης επιλογής σε μερικές περιπτώσεις ανθεκτικού στα φάρμακα πόνου (72-74). Τέλος, σε ακραίες περιπτώσεις που η φαρμακοθεραπεία αποτύχει, μπορεί να εφαρμοσθούν διάφορες χειρουργικές μέθοδοι, με πιο σύγχρονη τη διέγερση ειδικών δομών του νευρικού συστήματος.

Το σημείο Lhermitte αποτελεί ένα είδος νευροπαθητικού πόνου, το οποίο περιγράφεται ως αίσθημα ηλεκτρικού ρεύματος, δόνησης και αιμαδιών κατά μήκος του αυχένα, της ράχης ή και άλλων σημείων του σώματος, εμφανιζόμενο με την κάμψη της κεφαλής (75). Παρουσιάζεται συνήθως στα αρχικά στάδια της νόσου ή στην πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, ενώ θεωρείται ότι σχετίζεται με βλάβες των οπίσθιων δεσμών της αυχενικής μοίρας του νωτιαίου μυελού. Παρατηρείται περίπου στο 26% των ασθενών με ΠΣ (66). Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων είναι όμοια με την προαναφερθείσα για τη χρόνια επώδυνη δυσαισθησία των άκρων αγωγή.

Οι επώδυνοι τονικοί σπασμοί αποτελούν ακούσιους δυστονικούς σπασμούς, οι οποίοι πυροδοτούνται συνήθως από την κίνηση, την αφή, τον υπεραερισμό και τις συναισθηματικές μεταπτώσεις των ασθενών με ΠΣ (65, 66, 76, 77). Εμφανίζονται στο 11-15% των ασθενών και η θεραπεία τους συνίσταται στη χορήγηση αντιεπιληπτικών (καρβαμαζεπίνη, φαινοϊόνη, γκαμπαπεντίνη), στην ενδοφλέβια έγχυση λιδοκαΐνης και στην έγχυση βοτουλινικής τοξίνης (67, 68, 70, 71).

Ο μυοσκελετικός πόνος αποτελεί την πλέον συχνή κατηγορία πόνου στην ΠΣ. Είναι συνήθως δευτεροπαθής, προκαλούμενος από τη μυϊκή αδυναμία, τους σπασμούς, τη σπαστικότητα και την αστάθεια των ασθενών. Αντίστοιχα, ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να αποτελέσουν αίτιο πρόκλησης μυοσκελετικού άλγους σε ασθενείς με ΠΣ. Στις ουσίες αυτές περιλαμβάνονται η ιντερφερόνη-β, που προκαλεί συχνά μυαλγίες, και η μακρόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών, η οποία οδηγεί σε οστεοπόρωση με επακόλουθα κατάγματα (76, 78). Η θεραπεία του μυοσκελετικού άλγους συνίσταται στη φυσικοθεραπεία, η οποία στοχεύει σε βελτίωση της σταθερότητας των κεντρομελικών μυών και διατήρηση σωστής στάσης του ασθενή κατά την όρθια και καθιστή θέση, όπως και στην εφαρμογή ηλεκτροθεραπείας, κρυοθεραπείας, μαγνητοθεραπείας και υδροθεραπείας (79, 80).

Η νευραλγία τριδύμου εμφανίζεται με έως και 20 φορές μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς με ΠΣ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (81). Ο επιπολασμός της συγκεκριμένης πάθησης σε ασθενείς με ΠΣ ποικίλλει από 1,9% έως 6,3% (65, 78). Η θεραπεία πρώτη γραμμής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες από την AAN και την EFNS συνίσταται στη χορήγηση καρβαμαζεπίνης (82), αν και μπορεί να οδηγήσει σε αναστρέψιμη επιδείνωση των συμπτωμάτων της ΠΣ (83-85). Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί οξκαρβαζεπίνη,

λαμοτριγίνη και γκαμπαπεντίνη (70, 71). Σε περίπτωση ανθεκτικής στη θεραπεία νευραλγίας τριδύμου συστήνεται η χειρουργική αντιμετώπιση, όπου περιλαμβάνονται η επέμβαση με Gamma Knife, οι υποδόριες επεμβάσεις στο γασσέριο γάγγλιο και η χειρουργική μικροαγγειακή αποσυμπίεση. Η τελευταία μέθοδος παρέχει το μεγαλύτερο διάστημα ελευθερίας από πόνο.

Η κεφαλαλγία τάσης, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες παρουσιάζει τον ίδιο επιπολασμό στους ασθενείς με ΠΣ και στην ομάδα ελέγχου (86, 87). Ωστόσο, η ημικρανία, σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες εμφανίζεται περίπου στο 21% των ασθενών με ΠΣ σε σύγκριση με 10% που παρουσιάζεται σε άλλες νευρολογικές νόσους, ενώ η έναρξή της μπορεί να προηγείται των συμπτωμάτων της ΠΣ κατά μέσο όρο 7 έτη (86-89). Η θεραπεία των δύο μορφών κεφαλαλγίας είναι τυπική όπως και στο γενικό πληθυσμό.

Συνοδικά, οι πρόσφατες (2014) κατευθυντήριες οδηγίες του Ινστιτούτου NICE του Ηνωμένου Βασιλείου για το νευροπαθητικό άλγος στην ΠΣ περιλαμβάνει τη χορήγηση αμιτριπτυλίνης, ντουλοξετίνης, γκαμπαπεντίνης ή πρεγκαμπαλίνης ως θεραπεία πρώτης επιλογής (εκτός της νευραλγίας τριδύμου). Σε περιπτώσεις που η θεραπεία πρώτης επιλογής είναι αναποτελεσματική ή μη καλά ανεκτή συστήνεται η εναλλαγή σε μία από τις υπόλοιπες τρεις φαρμακευτικές ουσίες. Παράλληλα συστήνεται η χορήγηση τραμαδόλης μόνο σε οξείες καταστάσεις και η εφαρμογή τοπικής κρέμας καψαϊκίνης σε ασθενείς με εντοπισμένο νευροπαθητικό άλγος. Η καρβαμαζεπίνη συστήνεται ως θεραπεία πρώτης επιλογής για τη νευραλγία τριδύμου (31).

Αταξία και τρόμος

Ο τρόμος εμφανίζεται περίπου στο 25-60% των ασθενών με ΠΣ (90), ενώ το 80% μπορεί να παρουσιάσει τρόμο ή αταξία (91). Ο σχετιζόμενος με την ΠΣ τρόμος είναι συνήθως θέσης ή κινητικός και αντιμετωπίζεται δύσκολα. Η ριμιδόνη, η προπρανολόλη, η καρβαμαζεπίνη, η ενδοθηκική έγχυση βακλοφαίνης, οι υψηλές δόσεις ισονιαζίδης, η 4-αμινοπυριδίνη και η τοπιραμάτη παρουσιάζουν σε κάποιο βαθμό ευεργετική επίδραση στο τρόμο (90, 92-98), με τις περισσότερες μελέτες, ωστόσο, να είναι χαμηλής στατιστικής ισχύος, με αποτέλεσμα να μη μπορούν να εξαχθούν ασφαλή αποτελέσματα. Στη θεραπεία του σχετιζόμενου με την ΠΣ τρόμου δοκιμάσθηκε αρχικά σε ζωικό μοντέλο η Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη, με θετικά αποτελέσματα, τα οποία όμως δεν επαληθεύτηκαν σε καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (99-101). Στις κατευθυντήριες οδηγίες της AAN για τις εναλλακτικές μεθόδους θεραπείας στην ΠΣ η Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη αναφέρεται ως πιθανώς μη αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του τρόμου (102). Σε περίπτωση ανθεκτικού τρόμου σοβαρής μορφής έχουν δοκιμασθεί με κάποιοι βαθμοί επιτυχία η στερεοτακτική χειρουργική επέμβαση με εν τω βάθει

εγκεφαλική διέγερση του κοιλιακού ενδιάμεσου θαλαμικού πυρήνα (VIM) ή η VIM θαλαμοτομή (103). Από τις μη φαρμακευτικές μεθόδους, η φυσικοθεραπεία (104) και η τοπική εφαρμογή ψυχρών επιθεμάτων μπορεί να είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της αταξίας και του τρόμου αντίστοιχα (105).

Συνολικά, σύμφωνα με ανασκόπηση του 2007 από τον οργανισμό Cochrane, η θεραπεία της σχετιζόμενης με την ΠΣ αταξίας είναι μόνο υποστηρικτική, αφού δεν υφίστανται επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν την χορήγηση κάποιας συγκεκριμένης φαρμακευτικής ουσίας (91). Αντίστοιχα, το Ινστιτούτο NICE του Ηνωμένου Βασιλείου δεν εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία του τρόμου και της αταξίας λόγω μη επαρκών στοιχείων (31).

Γνωσιακή δυσλειτουργία και ψυχιατρικές παθήσεις

Οι ασθενείς με ΠΣ εμφανίζουν σε ποσοστό 40-65% διαταραχή των γνωσιακών τους λειτουργιών (106). Η μνήμη, η προσοχή, η επεξεργασία της πληροφορίας και η νοητική ευελιξία επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό. Η γνωσιακή δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστεί ήδη από το ακτινολογικό μεμονωμένο επεισόδιο, ενώ φαίνεται να σχετίζεται με τον όγκο των βλαβών και την ατροφία του εγκέφαλου, όπως απεικονίζεται στη μαγνητική τομογραφία (106). Σχεδόν το 50% των ασθενών θα παρουσιάσουν διαταραχή των γνωσιακών τους λειτουργιών εντός 5 ετών από την εμφάνιση του μεμονωμένου κλινικού συνδρόμου, ενώ ο επιπολασμός αυξάνεται με την εξέλιξη της νόσου (107).

Η πρώτη θεραπεία με ιντερφερόνη β-1α, σύμφωνα με μελέτη παρατήρησης, μπορεί πιθανώς να αναστρέψει τη διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών (108), ενώ η ναταλιζουμάμπη, σύμφωνα με δύο μελέτες παρατήρησης, πιθανώς να οδηγεί σε βελτίωση των γνωσιακών λειτουργιών στην ΠΣ (109, 110). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και παρά ταύτα, λόγω της έλλειψης επαρκών στοιχείων, δεν τεκμηριώνεται η χορήγηση κάποιας συγκεκριμένης φαρμακευτικής θεραπείας για την βελτίωση της γνωσιακής δυσλειτουργίας στην ΠΣ (111). Η εντατική νευροψυχολογική αποκατάσταση μπορεί να αποβεί χρήσιμη ή σε ασθενείς με μικρού βαθμού γνωσιακή δυσλειτουργία (112), χωρίς όμως συνολικά να υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα κάποιας συγκεκριμένης μεθόδου αποκατάστασης (113).

Ορισμένες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η μείζων κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή, το ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και η ψύχωση παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό στους ασθενείς με ΠΣ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (114-116). Καθώς δεν υφίστανται σαφή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών ή τεχνικών ψυχοθεραπειών, η αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών στην ΠΣ γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της γενικής ψυχιατρικής.

Η κατάθλιψη είναι δυνατόν να επιδεινώσει τη γνωσιακή δυσλειτουργία στην ΠΣ (117). Η μοναδική πιθανώς αποτελεσματική μορφή ψυχοθεραπείας, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με ΠΣ, είναι η γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (ΓΣΨ), όπως προκύπτει από δυο μετά-αναλύσεις σε 23 συνολικά μελέτες (118, 119). Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε η AAN για την αντιμετώπιση των ψυχιατρικών παθήσεων στην ΠΣ αναφέρουν ότι η εφαρμογή τηλεφωνικά ενός ατομικού προγράμματος ΓΣΨ, διάρκειας 16 εβδομάδων, οδηγεί πιθανώς σε θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Παράλληλα καταγράφει την απουσία επαρκών στοιχείων που να υποστηρίζουν τη χορήγηση σερτραλίνης, δεσιπραμίνης ή παροξετίνης ή την εφαρμογή της ατομικής ΓΣΨ, της ατομικής ΓΣΨ σε συνδυασμό με τεχνικές χαλάρωσης ή της ομαδικής ΓΣΨ και των ομαδικών τεχνικών χαλάρωσης για την αντιμετώπιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και του άγχους. Επομένως, για την θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους προτείνονται οι οδηγίες που αφορούν το γενικό πληθυσμό (120).

Θετική επίδραση στο ψευδοπρομηκικό συναίσθημα σε ασθενείς με ΠΣ φαίνεται να παρουσιάζουν η δεξτρομεθορφάνη και η κινιδίνη (121, 122). Αυτό επιβεβαιώνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της AAN, όπου η χορήγηση δεξτρομεθορφάνης και κινιδίνης προτείνεται ως πιθανώς αποτελεσματική και ασφαλή επιλογή, σε αντίθεση με τις οδηγίες του Ινστιτούτου NICE του Ηνωμένου Βασιλείου όπου συστήνεται η αμιτριπτυλίνη ως θεραπεία πρώτης επιλογής για το ψευδοπρομηκικό συναίσθημα (31).

Διαταραχές βάδισης

Οι ασθενείς με ΠΣ παρουσιάζουν διαταραχές βάδισης, στα πλαίσια εμφάνισης μυϊκής αδυναμίας και σπαστικότητας των κάτω άκρων, αταξίας και απώλειας της αισθητικότητας. Η αντιμετώπιση του άλγους και της σπαστικότητας των άκρων, η φυσικοθεραπεία (123), η αεροβική άσκηση (124), η ελάττωση της θερμοκρασίας του σώματος (125) και η χρήση κατάλληλων ορθώσεων των άκρων ποδών μπορούν να βελτιώσουν τη βάρδια των ασθενών. Αντίστοιχα, η χορήγηση φαρμιδίνης (10 mg, δυο φορές ημερησίως) αποτελεί τη μόνη εγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία που οδηγεί σε βελτίωση της βάρδισης, σύμφωνα και με πρόσφατες μελέτες (126). Οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Ινστιτούτου NICE του Ηνωμένου Βασιλείου για την αντιμετώπιση των διαταραχών κινητικότητας στους ασθενείς με ΠΣ αποφεύγουν να συστήσουν τη χορήγηση φαρμιδίνης, ως οικονομικά μη αποδοτική θεραπεία, ενώ για τη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση συστήνουν τα παρακάτω: α) οι ασθενείς με προβλήματα κινητικότητας μπορεί να ακολουθήσουν εποπτευόμενα προγράμματα άσκησης στα οποία περιλαμβάνονται μέτριοι βαθμοί προοδευτικές ασκήσεις αντοχής

και αεροβική εκγύμναση, β) σε ασθενείς με κόπωση ή κινητικά προβλήματα και περιορισμένη ισορροπία μπορεί να εφαρμοστεί αισθουσία αποκατάσταση, γ) συστήνεται η ενθάρρυνση των ασθενών να συνεχίζουν να ασκούνται και μετά το τέλος των θεραπευτικών προγραμμάτων για πιο μακροπρόθεσμα οφέλη και δ) στην περίπτωση που είναι κατάλληλος για τον ασθενή περισσότερες από μία από τις παραπάνω μεθόδους, μπορεί να επιλεγεί αυτή που προτιμά ο ασθενής και την δραστηριότητα που μπορεί να συνεχίσει και μετά το τέλος του προγράμματος [31].

Οφθαλμοκινητικά συμπτώματα

Οι διαταραχές της οφθαλμοκίνησης, παρότι συνηθισμένες στην ΠΣ, παραμένουν συχνά αδιάγνωστες (127). Οφείλονται συνήθως σε βλάβες στο στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα, και περιλαμβάνουν τη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία, το σύνδρομο ένα και μισό, την πάρεση της έκτης εγκεφαλικής συζυγίας και λιγότερο συχνά της τρίτης και τέταρτης συζυγίας. Οι σακκαδικές εισβολές και ο νυσταγμός μπορεί να προκαλέσουν ελάττωση της οπτικής οξύτητας και ταλланτοψία. Η προσβολή του αισθουσιού συστήματος προκαλεί παρέκκλιση του βλήματος, οδηγώντας στην εμφάνιση κάθετης διπλωπίας και αταξίας. Η ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση των οφθαλμοκινητικών διαταραχών περιλαμβάνει πρώτα τη λεπτομερή κλινική εξέταση των οφθαλμικών κινήσεων, προκειμένου να εντοπιστεί το σημείο της βλάβης. Η θεραπεία των σακκαδικών εισβολών περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών ουσιών. Ο νυσταγμός θεραπεύεται δυσκολότερα, με διάφορα φάρμακα (βακλοφαίνη, γκαμπαπεντίνη, μεμαντίνη, 3,4-διαμινοπυριδίνη, φαμπριδίνη, έγχυση βοτουλινικής τοξίνης) να έχουν δοκιμασθεί με κάποιο όφελος (111). Η μεμαντίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθώς είναι δυνατόν να επιδεινώσει προσωρινά τα συμπτώματα της ΠΣ (128). Σε κατάλληλες περιπτώσεις μπορεί να εφαρμοστεί οφθαλμικός επιπωματισμός για την αποφυγή της διπλωπίας. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Ινστιτούτου NICE του Ηνωμένου Βασιλείου για τη θεραπεία της ταλланτοψίας σε ασθενείς με ΠΣ περιλαμβάνουν τη χορήγηση γκαμπαπεντίνης ως θεραπεία πρώτης επιλογής και μεμαντίνης ως θεραπεία δεύτερης επιλογής (31).

Συμπτώματα σχετιζόμενα με βλάβη του στελέχους

Η προσβολή του στελέχους στην ΠΣ περιλαμβάνει συμπτώματα όπως δυσφαγία, δυσφωνία, δυσαρθρία, διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας και κεντρικής αιτιολογίας ίλιγγο, τα οποία εμφανίζονται συχνότερα σε προχωρημένη νόσο.

Η δυσαρθρία και η δυσφωνία εμφανίζονται στο 20-65% των ασθενών με ΠΣ, συνηθέστερα ως σύνθετη διαταραχή (δυσαρθροφωνία) (129). Οι συχνότερες

μορφές δυσαρθρίας στην ΠΣ είναι η σπαστική και η αταξική, με κυριότερα χαρακτηριστικά την αδυναμία ελέγχου της έντασης της φωνής, την εμφάνιση βράγχους φωνής και τη διαταραχή του «χρωματισμού» της, ενώ ο βαθμός της δυσαρθρίας εξαρτάται από το εγκατεστημένο νευρολογικό έλλειμμα και τη διάρκεια της νόσου. Η θεραπεία της ήπιας μορφής δυσαρθρίας συνιστάται στη διενέργεια λογοθεραπειών, ενώ σε σοβαρότερες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται βοηθήματα επικοινωνίας.

Η δυσφαγία εμφανίζεται στο 24-55% των ασθενών με ΠΣ και επιδεινώνεται βαθμιαία παράλληλα με την εξέλιξη της νόσου (130). Τα κύρια συμπτώματα που προκαλεί είναι βήχας, δυσφορία και σιελόρροια κατά τη σίτιση, ενώ σε πλέον προχωρημένα στάδια ο ασθενής εμφανίζει αφυδάτωση, υποθρεψία και κίνδυνο εισρόφησης. Η θεραπεία των ήπιων μορφών δυσφαγίας συνιστάται στη λειτουργική αντιμετώπιση, η οποία προσανατολίζεται στην εκμάθηση ασκήσεων κατάποσης και στην προσαρμογή των διατροφικών συνθηκών του ασθενούς σε μικρά και μαλακά γεύματα, δημιουργώντας μαλακού βλήμους. Σε σοβαρές μορφές δυσφαγίας, όπου υφίσταται αυξημένος κίνδυνος εισρόφησης και μη επαρκούς λήψης τροφής, ίσως απαιτηθεί η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα και η διενέργεια γαστροστομίας.

Οι ασθενείς με ΠΣ μπορεί να παρουσιάζουν διαταραχή της αναπνευστικής τους λειτουργίας, με μείωση της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων τους, ακόμα και αν δεν εμφανίζουν κάποιο συγκεκριμένο σύμπτωμα (131). Σε περιπτώσεις ήπιας ή μέτριας αναπνευστικής δυσχέρειας, οι αναπνευστικές ασκήσεις μπορεί να αποβούν χρήσιμες στη βελτίωση της μυϊκής ισχύος των εισπνευστικών και των εκπνευστικών μυών (132, 133).

Ο ίλιγγος που εμφανίζεται στην ΠΣ είναι συνήθως καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος θέσεως, ενώ δευτερευόντως παρουσιάζεται κεντρικής αιτιολογίας ίλιγγος, που οφείλεται σε βλάβη του στελέχους. Η θεραπεία είναι η ίδια που εφαρμόζεται στον γενικό πληθυσμό, καθώς δεν υφίστανται επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν τη χορήγηση συγκεκριμένης φαρμακευτικής ή μη θεραπείας για την αντιμετώπιση του ίλιγγου σε ασθενείς με ΠΣ.

Νευρογενής δυσλειτουργία της κύστης

Το 75% των ασθενών με ΠΣ εμφανίζουν συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη, τα οποία επιδεινώνονται βαθμιαία με την εξέλιξη της νόσου (134, 135). Η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης στην ΠΣ μπορεί να οφείλεται: α) σε υπεραντακλαστικό εξωστήρα μυ (έπειξη για ούρηση, συχνοουρία, επιτακτική ακράτεια), β) σε υποσυστολικό εξωστήρα μυ (ατελής κένωση, υπόλειμμα ούρων, συχνοουρία), γ) σε δυσενέργεια του εξωστήρα μυ με τον σφιγκτήρα (δυσχέρεια έναρξης, διακεκομμένη ροή ούρησης, ατελής κένωση κύ-

σπης), και δ) σε συνδυασμό των παραπάνω (111). Στη διερεύνηση των ασθενών με δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως, είναι αναγκαίος ο ακριβής προσδιορισμός του αίτιου των συμπτωμάτων, καθώς η θεραπεία είναι διαφορετική. Στα πλαίσια αυτά, στην αρχική εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών βοηθά η δημιουργία ενός διαγράμματος ούρησης και η διενέργεια ενός υπερηχογραφήματος κύστεως προ και μετά της ούρησης, για τη μέτρηση του υπολειπόμενου όγκου ούρων. Σε περιπτώσεις ανεύρεσης όγκου ούρων περισσότερο από 100 ml ή πάνω από το ένα τρίτο του όγκου της κύστης, υποδηλώνεται η διαταραχή της κένωσής της. Παράλληλα, απαραίτητος είναι ο αποκλεισμός τυχόν λοίμωξης του ουροποιητικού.

Οι συμπτωματικοί ασθενείς μπορούν αρχικά να αντιμετωπιστούν με τη λήψη συντηρητικών μέτρων, όπως ελάττωση της κατανάλωσης καφεϊνούχων ποτών, αποφυγή λήψης υγρών πριν τη νυχτερινή κατάκλιση και συνολική λήψη 1-2 λίτρων υγρών την ημέρα.

Σε ασθενείς με υπεραντανακλαστικό εξωστήρα μυ (υπερδραστήρια κύστη), η ελάττωση της συνολικής λήψης υγρών κατά 25 % βελτιώνει την έπειξη για ούρηση, τη συχνουρία και τη νυκτουρία (136). Οι ασκήσεις εκγύμνασης του πυελικού εδάφους και η συμπεριφορική θεραπεία παρουσιάζουν αντίστοιχα θετικά αποτελέσματα (137, 138). Οι διάφορες αντιχολινεργικές ουσίες, παρά την απουσία ισχυρών ενδείξεων από κλινικές μελέτες, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπερδραστήριας κύστης στην ΠΣ (139). Στις ουσίες αυτές περιλαμβάνονται η οξυβουτινίνη, η τολτεροδίνη, η προπιβερίνη, η σολιφενασίνη, η δαριφενασίνη και η μιραβεργόνη (β3 αδρενεργικός αγωνιστής, με λιγότερες παρενέργειες από τις υπόλοιπες ουσίες) (140). Σε περιπτώσεις που εξετάζεται η χορήγηση φαρμακοθεραπείας, είναι απαραίτητος ο αποκλεισμός διαταραχών κενώσεων της κύστης, καθώς η χορήγηση αντιχολινεργικών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε επίσχεση ούρων. Η δεσμοπρεσσίνη συμβάλλει στην αντιμετώπιση της νυκτουρίας και συχνουρίας, όμως λόγω του σοβαρού βαθμού υπονατριαιμίας που μπορεί να προκαλέσει η μακροχρόνια λήψη της, η χορήγηση της πρέπει να παρακολουθείται στενά (141). Ο συνδυασμός κανναβιδιόλης και Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλης αποδεικνύεται πιθανώς αποτελεσματικός στην ελάττωση των αριθμών κενώσεων της κύστης κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ αντίθετα τα χορηγούμενα από του στόματος εκχυλίσματα κάνναβης αποδείχθηκαν αναποτελεσματικά (40). Η ενδοκυστική έγχυση καψαϊκίνης χρησιμοποιείται ως πιθανή εναλλακτική μέθοδος αντιμετώπισης της υπερδραστήριας κύστης, σύμφωνα με ενδείξεις χαμηλής στατιστικής ισχύος (139). Τέλος, οι ασθενείς με ανθεκτικά συμπτώματα τόσο στη συμπεριφορική, όσο και στη φαρμακευτική θεραπεία παρουσιάζουν ένδειξη για έγχυση βοτουλινικής τοξίνης (142) ή μόνιμου καθετηριασμού της ουροδόχου κύστης.

Θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ατελή κένωση της

κύστης λόγω υποσυστολικού εξωστήρα μυ αποτελεί ο διαλείπων καθετηριασμός. Σε περιπτώσεις που τα συμπτώματα δεν ελέγχονται με τον παραπάνω τρόπο, μπορεί να τοποθετηθεί μόνιμος καθετήρας, ενώ απαραίτητη πριν τη διενέργεια οποιασδήποτε παρέμβασης είναι η διεξαγωγή ουροδυναμικού ελέγχου, για τον ακριβή προσδιορισμό του ελλείμματος. Η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης, τέλος, μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο σε ασθενείς με δυσενέργεια του εξωστήρα μυ με το σφιγκτήρα.

Νευρογενής δυσλειτουργία του εντέρου

Η νευρογενής δυσλειτουργία του εντέρου εμφανίζεται στο 50% των ασθενών με ΠΣ και εκδηλώνεται με δυσκοιλιότητα και ακράτεια κοπράνων (143). Η βαθμιαία επιδείνωση των διαταραχών του εντέρου επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργικότητα και επιβαρύνει σημαντικά τη λοιπή σημειολογία των ασθενών με ΠΣ. Αντιμετωπίζεται αρχικά με συντηρητικά μέτρα, τα οποία αφορούν τη διατροφή και την κινητικότητα του εντέρου (αύξηση της κατανάλωσης υγρών και φυτικών ινών), ενώ παράλληλα διακόπτεται τυχόν φαρμακευτική αγωγή, η οποία ως παρενέργεια μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του εντέρου. Αντίστοιχα χορηγούνται ουσίες που αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων (διεγείρουν την περίσταση του εντέρου), μαλακτικά κοπράνων και ωσμωτικά καθαρτικά. Οι συγκεκριμένες ουσίες, καθώς αυξάνουν την κινητικότητα του εντέρου χωρίς να προκαλούν ακράτεια, αποτελούν συχνά τη θεραπεία πρώτης επιλογής (144). Η αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας περιλαμβάνει παράλληλα τη χορήγηση διεγερτικών υπακτικών (όπως υπόθετα γλυκερόλης) (145), τη μέθοδο της βιοανάδρασης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια αναπηρία (146), ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις, όπου τα παραπάνω μέτρα αποτύχουν, επόμενη επιλογή αποτελεί η χειρουργική επέμβαση και η διέγερση του ισχιακού νεύρου (147). Η θεραπεία της ακράτειας κοπράνων είναι αρκετά δύσκολη. Οι παράγοντες που ελαττώνουν την κινητικότητα του εντέρου (όπως η φωσφορική κωδεΐνη και η λοπεραμίδη) και τα διεγερτικά υπακτικά, παρόλο που δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΣ, αποτελούν την κυριότερη θεραπεία. Σε περιπτώσεις που απαιτείται προγραμματισμός των κενώσεων προτιμάται η χορήγηση διεγερτικών υπακτικών, ενώ χρήσιμη μπορεί να αποβεί και η μέθοδος της βιοανάδρασης (146). Τέλος, διάφορες χειρουργικές τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της ακράτειας κοπράνων, όπως η δημιουργία τεχνητού σφιγκτήρα, η επισκευή του σφιγκτήρα κι η διέγερση του ισχιακού νεύρου (σε περιπτώσεις δομικής βλάβης του πρωκτικού σφιγκτήρα) (148, 149).

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Η σεξουαλική δυσλειτουργία αποτελεί ένα συχνό σύμπτωμα στην ΠΣ, με το 90% των ασθενών να ανα-

φέρει κάποιου βαθμού διαταραχή (150). Οι γυναίκες εμφανίζουν απώλεια της αισθητικότητας, ελαττωμένη επιθυμία, δυσπαρευνία και ανοργασμία (151). Οι άντρες παρουσιάζουν στυτική δυσλειτουργία, έλλειψη σεξουαλικής διάθεσης και ανοργασμία (152). Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να σχετίζονται με τη λήψη συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών, όπως αντικαταθλιπτικών, αντιχολινεργικών και αντιεπιληπτικών. Δεν υφίστανται επαρκή στοιχεία για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας συγκεκριμένων θεραπειών για την αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Σημαντική είναι η αναζήτηση και διακοπή τυχόν συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν αρνητικά την σεξουαλική λειτουργία του ασθενή και η θεραπεία τυχόν συνυπάρχουσας κατάθλιψης και κόπωσης. Στις γυναίκες τα λιπαντικά του κόλπου δείχνουν να βελτιώνουν τη δυσπαρευνία, ενώ οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 συμβάλλουν στη βελτίωση της στυτικής δυσλειτουργίας στους άντρες και του οργασμού στις γυναίκες (153). Για τη στυτική δυσλειτουργία στους άντρες μπορεί να χρησιμοποιηθούν διάφορες φαρμακευτικές ουσίες και η ενδοσπραγγώδης έγχυση αλπροσταδίνης.

Βιβλιογραφία

- Guidelines MSCfCP. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1998.
- Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2007;14(12):1338-43.
- Krupp L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006;12(4):367-8.
- Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2004;61(4):525-8.
- Carnicka Z, Kollar B, Siarnik P, Krizova L, Klobucnikova K, Turcani P. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(5):553-7.
- Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, et al. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology*. 1999;53(5):1151-3.
- Blikman LJ, Huisstede BM, Kooijmans H, Stam HJ, Bussmann JB, van Meeteren J. Effectiveness of energy conservation treatment in reducing fatigue in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(7):1360-76.
- Pilutti LA, Greenlee TA, Motl RW, Nickrent MS, Petruzzello SJ. Effects of exercise training on fatigue in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2013;75(6):575-80.
- Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;9:Cd009956.
- Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine*. 2015;94(4):e411.
- Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(9):1829-36.e7.
- Cramer H, Lauche R, Azizi H, Dobos G, Langhorst J. Yoga for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(11):e112414.
- Brennan DM, Mawson S, Brownsell S. Telerhabilitation: enabling the remote delivery of healthcare, rehabilitation, and self management. *Studies in health technology and informatics*. 2009;145:231-48.
- Khan F, Amatya B, Kesselring J, Galea M. Telerhabilitation for persons with multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;4:Cd010508.
- Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd002818.
- Littleton ET, Hobart JC, Palace J. Modafinil for multiple sclerosis fatigue: does it work? *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112(1):29-31.
- Sheng P, Hou L, Wang X, Wang X, Huang C, Yu M, et al. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(12):e81802.
- Mucke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;5:Cd006788.
- Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, Grasso MG, Millefiorini E, Graceffa A, et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001;7(6):354-8.

20. Polman CH, Bertelsmann FW, van Loenen AC, Koetsier JC. 4-aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Long-term efficacy and safety. *Archives of neurology*. 1994;51(3):292-6.
21. Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, et al. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007;13(3):357-68.
22. Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, Rowell G, Nathwani S. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;5:Cd007280.
23. Weinshenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GP. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology*. 1992;42(8):1468-71.
24. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*. 1995;45(11):1956-61.
25. Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(7):1267-9.
26. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zakeri H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, blinded, crossover study. *Neurological research*. 2012;34(9):854-8.
27. Sumowski JF, Leavitt VM. Body temperature is elevated and linked to fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis, even without heat exposure. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2014;95(7):1298-302.
28. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000;6(3):181-5.
29. Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosomatic medicine*. 2003;65(4):542-7.
30. Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Multiple sclerosis international*. 2014;2014:798285.
31. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. *Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.
32. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004;10(5):589-95.
33. Nair KP, Marsden J. The management of spasticity in adults. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g4737.
34. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal of pain and symptom management*. 2004;28(2):140-75.
35. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Antispasticity agents for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4):Cd001332.
36. Taricco M, Pagliacci MC, Telaro E, Adone R. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury: results of a Cochrane systematic review. *Europa medicophysica*. 2006;42(1):5-15.
37. Montane E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology*. 2004;63(8):1357-63.
38. Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2000;81(2):164-9.
39. Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2010;46(3):401-10.
40. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(17):1556-63.
41. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(6):707-14.
42. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2015;313(24):2456-73.
43. Shaw L, Rodgers H, Price C, van Wijck F, Shackley P, Steen N, et al. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2010;14(26):1-113, iii-iv.

44. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Sandanam J, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009;41(7):536-44.
45. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009;41(1):13-25.
46. Zahavi A, Geertzen JH, Middel B, Staal M, Rietman JS. Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(11):1553-7.
47. Schiess MC, Oh IJ, Stimming EF, Lucke J, Acosta F, Fisher S, et al. Prospective 12-month study of intrathecal baclofen therapy for poststroke spastic upper and lower extremity motor control and functional improvement. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society*. 2011;14(1):38-45; discussion
48. Ben Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiebaut I, Bussel B. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006;12(1):101-3.
49. McIntyre A, Mays R, Mehta S, Janzen S, Townson A, Hsieh J, et al. Examining the effectiveness of intrathecal baclofen on spasticity in individuals with chronic spinal cord injury: a systematic review. *The journal of spinal cord medicine*. 2014;37(1):11-8.
50. McCormick ZL, Chu SK, Binler D, Neudorf D, Mathur SN, Lee J, et al. Intrathecal Versus Oral Baclofen: A Matched Cohort Study of Spasticity, Pain, Sleep, Fatigue, and Quality of Life. *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2015.
51. Ross JC, Cook AM, Stewart GL, Fahy BG. Acute intrathecal baclofen withdrawal: a brief review of treatment options. *Neurocritical care*. 2011;14(1):103-8.
52. Katalinic OM, Harvey LA, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(9):Cd007455.
53. Jo HM, Song JC, Jang SH. Improvements in spasticity and motor function using a static stretching device for people with chronic hemiparesis following stroke. *NeuroRehabilitation*. 2013;32(2):369-75.
54. Kim EH, Chang MC, Seo JP, Jang SH, Song JC, Jo HM. The effect of a hand-stretching device during the management of spasticity in chronic hemiparetic stroke patients. *Annals of rehabilitation medicine*. 2013;37(2):235-40.
55. Baker K, Cassidy E, Rone-Adams S. Therapeutic standing for people with multiple sclerosis. *International Journal of Therapy and Rehabilitation*. 2007;14(3):104-9.
56. Manella KJ, Field-Fote EC. Modulatory effects of locomotor training on extensor spasticity in individuals with motor-incomplete spinal cord injury. *Restorative neurology and neuroscience*. 2013;31(5):633-46.
57. Ada L, Dorsch S, Canning CG. Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review. *The Australian journal of physiotherapy*. 2006;52(4):241-8.
58. Kagawa S, Koyama T, Hosomi M, Takebayashi T, Hanada K, Hashimoto F, et al. Effects of constraint-induced movement therapy on spasticity in patients with hemiparesis after stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. 2013;22(4):364-70.
59. Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2:Cd009974.
60. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *PAIN®*. 2013;154(5):632-42.
61. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *PAIN®*. 2008;137(1):96-111.
62. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2013;260(2):351-67.
63. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurology*. 2004;63(5):919-21.
64. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008;137(1):96-111.
65. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurology*. 2004;63(5):919-21.
66. Fryze W, Zaborski J, Członkowska A. Pain in the course of multiple sclerosis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2002;36(2):275-84.
67. Solaro C, Messmer Uccelli M. Management of pain in multiple sclerosis: A pharmaco-

- logical approach. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7(9):519-27.
68. Truini A, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011;12(15):2355-68.
69. Solaro C, Uccelli MM, Guglieri P, Uccelli A, Mancardi GL. Gabapentin is effective in treating nocturnal painful spasms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2000;6(3):192-3.
70. Finnerup NB, Gottrup H, Jensen TS. Anticonvulsants in central pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2002;3(10):1411-20.
71. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
72. Podda G, Constantinescu CS. Nabiximols in the treatment of spasticity, pain and urinary symptoms due to multiple sclerosis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2012;12(11):1517-31.
73. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG. Multiple sclerosis and extract of cannabis: Results of the MUSEC trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2012;83(11):1125-32.
74. Zajicek JP, Apostu VI. Role of cannabinoids in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25(3):187-201.
75. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005;11(4):398-402.
76. Hadjimichael O, Kerns RD, Rizzo MA, Cutter G, Vollmer T. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*. 2007;127(1-2):35-41.
77. Spissu A, Cannas A, Ferrigno P, Pelaghi AE, Spissu M. Anatomic correlates of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Movement Disorders*. 1999;14(2):331-5.
78. Österberg A, Boivie J, Thuomas KÅ. Central pain in multiple sclerosis - Prevalence and clinical characteristics. *European Journal of Pain*. 2005;9(5):531-42.
79. Castro-Sanchez AM, Mataran-Penarrocha GA, Lara-Palomo I, Saavedra-Hernandez M, Arroyo-Morales M, Moreno-Lorenzo C. Hydrotherapy for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*. 2012;2012:473963.
80. Miller L, Mattison P, Paul L, Wood L. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007;13(4):527-33.
81. Katusic S, Williams DB, Beard CM, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: Similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984¹. *Neuroepidemiology*. 1991;10(5-6):276-81.
82. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *European journal of neurology*. 2008;15(10):1013-28.
83. Gass A, Kitchen N, MacManus DG, Moseley IF, Hennerici MG, Miller DH. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: Lesion localization with magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1997;49(4):1142-4.
84. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology*. 1995;45(7):1294-6.
85. Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *British Medical Journal*. 2000;320(7242):1113.
86. Kister I, Caminero AB, Herbert J, Lipton RB. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Current pain and headache reports*. 2010;14(6):441-8.
87. La Mantia L, Prone V. Headache in multiple sclerosis and autoimmune disorders. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2015;36 Suppl 1:75-8.
88. Rolak LA, Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *Journal of neurology*. 1990;237(5):300-2.
89. Freedman MS, Gray TA. Vascular headache: A presenting symptom of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1989;16(1):63-6.
90. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2007;254(2):133-45.
91. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd005029.
92. Weiss N, North RB, Ohara S, Lenz FA. Attenuation of cerebellar tremor with implantation of an intrathecal baclofen pump: the role of gamma-aminobutyric acidergic pathways. *Case report. Journal of neurosurgery*. 2003;99(4):768-71.
93. Koller WC. Pharmacologic Trials in the Treatment of Cerebellar Tremor. *Archives of neurology*. 1984;41(3):280-1.
94. Hallett M, Lindsey JW, Adelstein BD, Riley PO. Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis. *Neurology*. 1985;35(9):1374-7.
95. Bozek CB, Kastrukoff LF, Wright JM, Perry TL, Larsen TA. A controlled trial of isoniazid therapy for action tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 1987;234(1):36-9.
96. Sechi GP, Zuddas M, Piredda M, Agnetti V, Sau G, Piras ML, et al. Treatment of cerebellar tremors

- with carbamazepine: a controlled trial with long-term follow-up. *Neurology*. 1989;39(8):1113-5.
97. Schroeder A, Linker RA, Lukas C, Kraus PH, Gold R. Successful treatment of cerebellar ataxia and tremor in multiple sclerosis with topiramate: a case report. *Clinical neuropharmacology*. 2010;33(6):317-8.
 98. Schniepp R, Jakl V, Wuehr M, Havla J, Kumpfel T, Dieterich M, et al. Treatment with 4-aminopyridine improves upper limb tremor of a patient with multiple sclerosis: a video case report. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013;19(4):506-8.
 99. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*. 2000;404(6773):84-7.
 100. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395):1517-26.
 101. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(7):1105-9.
 102. Yadav V, Bever C, Jr., Bowen J, Bowling A, Weinstein-Guttman B, Cameron M, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(12):1083-92.
 103. Torres CV, Moro E, Lopez-Rios AL, Hodaie M, Chen R, Laxton AW, et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurosurgery*. 2010;67(3):646-51; discussion 51.
 104. Fonteyn EM, Keus SH, Verstappen CC, Schols L, de Groot IJ, van de Warrenburg BP. The effectiveness of allied health care in patients with ataxia: a systematic review. *Journal of neurology*. 2014;261(2):251-8.
 105. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2007;254(2):133-45.
 106. Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva medica*. 2012;103(2):73-96.
 107. Reuter F, Zaaoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(10):1157-9.
 108. Mori F, Kusayanagi H, Buttari F, Centini B, Monteleone F, Nicoletti CG, et al. Early treatment with high-dose interferon beta-1a reverses cognitive and cortical plasticity deficits in multiple sclerosis. *Functional neurology*. 2012;27(3):163-8.
 109. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Scarpazza C, Capra R. Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings. *PloS one*. 2015;10(7):e0131803.
 110. Iaffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, Lucchese G, Portaccio E, Goretti B, et al. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PloS one*. 2012;7(4):e35843.
 111. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *The Lancet Neurology*. 2010;9(12):1182-99.
 112. Mattioli F, Stampatori C, Scarpazza C, Parrinello G, Capra R. Persistence of the effects of attention and executive functions intensive rehabilitation in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2012;1(4):168-73.
 113. Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharrack B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of the neurological sciences*. 2015;354(1-2):1-9.
 114. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbu C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: A population-based perspective. *Neurology*. 2003;61(11):1524-7.
 115. Schiffer RB, Wineman NM, Weitkamp LR. Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*. 1986;143(1):94-5.
 116. Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: Population-based evidence of an association. *Neurology*. 2005;65(7):1123-5.
 117. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the neurological sciences*. 2006;245(1-2):63-6.
 118. Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R. Psychological interventions for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):Cd004431.
 119. Hind D, Cotter J, Thake A, Bradburn M, Cooper C, Isaac C, et al. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*. 2014;14:5.
 120. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al. Evidence-based guideline:

- assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(2):174-81.
121. Panitch HS, Thisted RA, Smith RA, Wynn DR, Wymer JP, Achiron A, et al. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2006;59(5):780-7.
 122. Piore EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Annals of Neurology*. 2010;68(5):693-702.
 123. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015;96(7):1339-48.e7.
 124. Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):194-207.
 125. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology*. 2003;60(12):1955-60.
 126. Goodman AD, Brown TR, Schapiro RT, Klingler M, Cohen R, Blight AR. A pooled analysis of two phase 3 clinical trials of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *International journal of MS care*. 2014;16(3):153-60.
 127. Rougier MB, Tilikete C. [Ocular motor disorders in multiple sclerosis]. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2008;31(7):717-21.
 128. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, Alegre M, Artieda J. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology*. 2009;72(19):1630-3.
 129. Guan XL, Wang H, Huang HS, Meng L. Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2015;36(5):671-81.
 130. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *European neurology*. 2006;56(2):78-105.
 131. Altintas A, Demir T, Ikitimur HD, Yildirim N. Pulmonary function in multiple sclerosis without any respiratory complaints. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007;109(3):242-6.
 132. Fry DK, Pfalzer LA, Chokshi AR, Wagner MT, Jackson ES. Randomized control trial of effects of a 10-week inspiratory muscle training program on measures of pulmonary function in persons with multiple sclerosis. *Journal of neurologic physical therapy: JNPT*. 2007;31(4):162-72.
 133. Chiara T, Martin AD, Davenport PW, Bolser DC. Expiratory muscle strength training in persons with multiple sclerosis having mild to moderate disability: Effect on maximal expiratory pressure, pulmonary function, and maximal voluntary cough. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2006;87(4):468-73.
 134. de Seze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007;13(7):915-28.
 135. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: Management strategies. *Drugs*. 2003;63(2):153-66.
 136. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU International*. 2008;102(1):62-6.
 137. Lucio AC, Perissinoto MC, Natalin RA, Prudente A, Damasceno BP, D'Ancona C A. A comparative study of pelvic floor muscle training in women with multiple sclerosis: its impact on lower urinary tract symptoms and quality of life. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2011;66(9):1563-8.
 138. Ferreira AP, Pegorare AB, Salgado PR, Casafus FS, Christofolletti G. Impact of a Pelvic Floor Training Program Among Women with Multiple Sclerosis: A Controlled Clinical Trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2016;95(1):1-8.
 139. Fowler CJ. Systematic review of therapy for neurogenic detrusor overactivity. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2011;5(5 Suppl 2):S146-8.
 140. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziere K, Neine ME, Siddiqui E, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *European urology*. 2014;65(4):755-65.
 141. Bosma R, Wynia K, Havlikova E, De Keyser J, Middel B. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2005;112(1):1-5.
 142. Cox L, Cameron AP. OnabotulinumtoxinA for the treatment of overactive bladder. *Research and reports in urology*. 2014;6:79-89.

143. Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *Journal of neurology*. 1995;242(2):105-8.
144. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, Kamm MA. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001;13(4):441-8.
145. House JG, Stiens SA. Pharmacologically initiated defecation for persons with spinal cord injury: Effectiveness of three agents. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1997;78(10):1062-5.
146. Wiesel PH, Norton C, Roy AJ, Storrie JB, Bowers J, Kamm MA. Gut focused behavioural treatment (biofeedback) for constipation and faecal incontinence in multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2000;69(2):240-3.
147. Maeda Y, O'Connell PR, Lehur PA, Matzel KE, Laurberg S. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation: a European consensus statement. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2015;17(4):O74-87.
148. Tan EK, Vaizey C, Cornish J, Darzi A, Tekkis PP. Surgical strategies for faecal incontinence - A decision analysis between dynamic graciloplasty, artificial bowel sphincter and end stoma. *Colorectal Disease*. 2008;10(6):577-86.
149. Jarrett MED, Dudding TC, Nicholls RJ, Vaizey CJ, Cohen CRG, Kamm MA. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence related to obstetric anal sphincter damage. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2008;51(5):531-7.
150. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics. 2009;9(3):341-50.
151. Cordeau D, Courtois F. Sexual disorders in women with MS: assessment and management. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2014;57(5):337-47.
152. Previnaire JG, Lecourt G, Soler JM, Denys P. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: evaluation and management. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2014;57(5):329-36.
153. Dachille G, Ludovico GM, Pagliarulo G, Vestita G. Sexual dysfunctions in multiple sclerosis. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2008;60(2):77-9.