

Multipl Sklerozda Yaşam Kalitesi

Ferhan Soyuer¹, Meral Mirza², Ünal Erkorkmaz³

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halil Bayraktar SHMYO, KAYSERİ

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

³Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı⁽¹⁾ Multipl Skleroz (MS)'lu hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda yaşam kalitesini değerlendirmek ve karşılaştırmak;⁽²⁾ seçilmiş hastalık karakterleri ile yaşam kalite skorları arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada 62 MS'li ve 30 sağlıklı kontrolün yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesi, Multipl Skleroz'a özgü Fonksiyonel Değerlendirme Skalası (FAMS) ile değerlendirilmiştir. Yetersizliği değerlendirmek için, Genişletilmiş Yetersizlik Durum Skalası (EDSS) kullanılmıştır.

Bulgular: Kontrollerin yaşam kalitesi MS grubundan çok daha iyi olarak bulunmuştur. Yaşam kalitesi total skoru ve alt grupları üzerine yaşın ve cinsiyetin önemli bir etkisi bulunmamıştır. Bununla birlikte, hastalık süresinin yaşam kalitesi total skor ve yorgunluk alt skoru üzerine etkisi vardır. EDSS skoru ile yaşam kalitesinin total ve herbir alt grup skoru arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Yaşam kalitesinde en fazla etkilenen gruplar, yorgunluk ve genel durum alt grupları olmuştur.

Sonuç: Multipl Skleroz'un hastanın yaşam kalitesi üzerine büyük bir etkisi olduğu belirlendi ve FAMS'nın kullanımının, hastalığın progresyonunu ve tedavinin etkisini değerlendirmede uygun bir ölçüm olduğu görüldü.

ABSTRACT

Quality of Life in Multiple Sclerosis

Aims: Specific aims of this study were to⁽¹⁾ compare and assess quality of life (QoL) scores in patients with Multiple Sclerosis (MS) with scores from healthy controls; and to⁽²⁾ determine correlates between selected disease characteristics and QoL score in patients with MS.

Materials and methods: We analyzed QoL in 62 patients with MS and 30 controls with health. QoL was assessed using the Functional Assessment of MS (FAMS). Disease severity was assessed according to the expanded disability severity scale (EDSS).

Results: The QoL of controls was systematically higher than that of patients with MS. There was no significant of age or gender on the QoL total scale and subscale scores. There were significant effects of duration of disease for total score and fatigue subscale score of the FAMS. However, the correlation between the EDSS score and QoL scale total score and each subscale score was significant. The aspects of QoL that were mostly affected were fatigue and general contentment subscale.

Conclusions: We found that MS had a great impact on QoL. FAMS showed that this could be a relevant measurement in assessing the effect of treatment and progression of disease.

Anahtar Kelimeler: yaşam kalitesi, multipl skleroz, FAMS

Keywords: quality of life, multiple sclerosis, FAMS

Yazışma Adresi: Ferhan Soyuer

Erciyes Üniversitesi Halil Bayraktar SHMYO, Kayseri
soyuerf@erciyes.edu.tr Cep Tel: 0542 235 40 62

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 13.05.2004

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 22.06.2004/28.07.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 16.08.2004

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), değişken oranlarda progresyon gösteren, çeşitli ve sıklıkla önceden belirlenemeyen semptomlar oluşturan nörolojik bir hastalıktır⁽¹⁾. Bugüne kadar, belirlenmiş bir tedavisi olmadığı için temel amaçlardan biri, yaşam kalitesini en iyi durumda tutmaktır. Yaşam kalitesi, yaşamdan subjektif memnuniyet olarak tanımlanmaktadır⁽²⁾ ve multipl sklerozdan muzdarip hastalar ve ailelerince yaşanan yaşam kalitesini çarpıcı şekilde etkileyebildiği bilinmektedir⁽³⁾.

Bu çalışmanın amacı,⁽¹⁾ MS'in yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştırmak ve bu hastalardaki yaşam kalitesini sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırmak,⁽²⁾ MS olgularındaki, yaş, cinsiyet, eğitim, hastalık süresi ve yetersizlik oranının yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yatan, Poser ve McDonald tanı kriterleri kombine edilerek kesin MS tanısı alan 62 olgu ve herhangi bir tıbbi rahatsızlığı olmayan 30 sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirilmiştir^(4,5).

MS olgularında yetersizliği değerlendirmek için Kurtzke'ye ait olan Genişletilmiş Yetersizlik Durum Skalası (EDSS) kullanılmıştır⁽⁶⁾. Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülmekte ve fonksiyonel sistemdeki puanların çoğu 0-6 arasında değerlendirilmektedir. Bu skalada 0, normal nörolojik muayeneyi gösterirken, 10, MS'e bağlı ölümü temsil etmektedir.

Yaşam kalitesini değerlendirmek için MS'nin Fonksiyonel Değerlendirmesi (FAMS) kullanılmıştır⁽⁷⁾. FAMS MS'ye özel bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Altı alt skaladan oluşmaktadır (mobilité, semptomlar, emosyonel durum, genel durum, düşünme ve yorgunluk, aile/sosyal durum). FAMS'ın maksimum skoru 176'dır.

İstatistiksel değerlendirmelerde; tüm sürekli değişkenler normal dağılım gösterdiğinden dolayı (Shapiro Wilk's, $p>0.05$); FAMS yaşam kalitesi ve yaş yönünden, MS ve kontrol grupları arasındaki farkların incelenmesinde student-t testi, aynı değişkenler yönünden eğitim düzeyleri ve cinsiyetler arasındaki farkın incelenmesinde ANOVA, MS ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve eğitim yönünden farkın incelenmesinde Ki-kare testi, değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson's korelasyon analizi

kullanılmıştır. FAMS alt grup skorlarının kendi aralarında karşılaştırılmasında Repeated Measures ANOVA kullanılmıştır. (Post Hoc karşılaştırmalarda LSD kullanılmıştır). Tüm hesaplamalar SPSS 11,5 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm karşılaştırmalarda α (alfa) yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

MS grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve eğitim yönünden fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1, 2, 3).

MS grubunda hastalık süresi 6.19 ± 4.05 yıl, EDSS 3.07 ± 1.75 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. MS ve Kontrol Gruplarının Yaş Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması

	MS (n=62)	Kontrol (n=30)	t	p
Yaş	34.90±9.55	31.96±11,4	1.239	>0.05

Tablo 2. MS ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Cinsiyet	MS Grubu		Kontrol	
	n	%	n	%
Kadın	37	59.7	20	66.7
Erkek	25	40.3	10	33.3

$\chi^2 = 0.175$, $p>0.05$

Tablo 3. MS ve Kontrol Gruplarının Eğitim Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Eğitim	MS Grubu		Kontrol	
	n	%	n	%
Okur-Yazar	24	38.7	11	36.7
Ortaokul-Lise	24	38.7	13	43.3
Yüksek Okul	14	22.6	6	20.0

$\chi^2 = 0.909$, $p>0.05$

FAMS yaşam kalitesi ölçüm değerleri MS ve kontrol grubunda farklılık göstermiştir ($p<0.05$) (Tablo 4). MS grubunda kadınların oranı literatürle uyumlu olarak (%66,7), erkeklerden (%33,3) daha yüksek bulunmuştur.

Yaşam kalitesi skorları kadınlarda erkeklere göre daha kötü değerler göstermekle birlikte, istatistiksel açıdan aralarında fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 5).

Yaşam kalitesi skorları ile yaş ve cinsiyet arasında önemli bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 6).

FAMS total ve yorgunluk skoru ile hastalık süresi arasında anlamlı zayıf ilişki görülmüştür ($p<0.05$) ($r = 0.270$). EDSS ve yaşam kalite skorları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) ($r = 0.527$).

Tablo 4 . MS ve Kontrol Gruplarının Yaşam Kalitesi Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	MS (n=62)	Kontrol (n=30)	t	p
FAMS Mobilite	14.59±3,55	2.20±1,39	23.92	<0.05
FAMS Semptomlar	9.54±4.66	2.06±0.90	12.15	<0.05
FAMS Emosyonel	12.09±5.33	2.53±1.22	13.40	<0.05
FAMS Genel Durum	16.80±3,78	6.63±3,03	12.86	<0.05
FAMS Yorgunluk	18.79±6.83	3.10±1.26	17.46	<0.05
FAMS Sosyalite	12.75±3.72	4.60±0.96	16.14	<0.05
FAMS Total	83.96±18.75	21.06±4.44	24.99	<0.05

Tablo 5. Cinsiyete Göre FAMS Değerlerinin Karşılaştırılması

	MS (n=37)	Kontrol (n=25)	t	p
Mobilite	14.29±3.93	13.04±2.90	0.85	>0.05
Semptomlar	9.86±4.78	9.08±4.54	0.65	>0.05
Emosyonel	12.35±5.14	11.72±5.68	0.45	>0.05
Genel Durum	17.05±3.86	16.44±3.69	0.62	>0.05
Yorgunluk	19.16±6.97	18.24±6.72	0.51	>0.05
Sosyalite	12.97±3.74	12.44±3.75	0.54	>0.05
FAMS Total	84.86±18.78	82.64±19.03	0.45	>0.05

Tablo 6. Yaşam Kalitesi Değerleri ile Hasta Karakterleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları (r)

Hasta Karakterleri	FAMS Yaşam Kalitesi Değerleri						
	Mobilite	Semptomlar	Emosyonel	Genel Durum	Yorgunluk	Sosyalite	Total
Yaş	0.223	0.324	0.548	0.354	0.417	0.420	0.460
Cinsiyet	0.365	0.342	0.256	0.242	0.526	0.445	0.456
EDSS	0.447*	0.322*	0.544*	-0.269*	0.377*	0.522*	0.527*
Hastalık Süresi	0.251	0.261	0.387	0.257	0.246*	0.321	0.270*
Eğitim	0.274	-0.486*	-0.470*	0.156	0.418*	0.238	-0.421*

* p<0.05

Tablo 7. Eğitim Durumlarına Göre FAMS Değerlerinin Karşılaştırılması

	Eğitim			F	p
	Okur- Yazar (n=24)	Ortaokul-Lise (n=24)	Yüksekokul (n=14)		
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS		
FAMS Mobilite	15.16±2.97	13.91±4.49	14.78±2.51	0.763	>0.05
FAMS Semptomlar	11.91±4.23	9.00±4.71	6.42±3.13	7.804	<0.05*
FAMS Emosyonel	15.04±4.50	10.54±5.05	9.71±5.07	7.337	<0.05*
FAMS Genel Durum	17.08±2.55	16.58±4.63	16.71±4.15	0.107	>0.05
FAMS Yorgunluk	22.20±5.60	17.45±6.92	15.21±6.33	6.306	<0.05*
FAMS Sosyalite	13.37±3.39	12.33±3.67	12.42±4.43	0.531	>0.05
FAMS Total	93.33 ± 15.44	79.50 ± 19.72	75.57 ± 16.33	5.887	<0.05*

* ANOVA sonucunda anlamlı fark bulunan değişkenler için Post hoc ikili karşılaştırmalar sonucunda (Tukey HSD); Okur – yazar olan hastalar diğer eğitim gruplarından farklı olarak bulundu (<0.05).

FAMS total, semptomlar, emosyonel durum ve yorgunluk skorları ile eğitim arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p<0.05$) ($r=-0.421$) (Tablo 6). Eğitim düzeyi arttıkça, yaşam kalitesi artmıştır ($p>0.05$) (Tablo 7).

FAMS alt grup skorlarından, genel durum ve yorgunluk, yaşam kalitesi olarak en fazla etkilenen gruplar olmuştur (Tablo 8).

TARTIŞMA

Sonuçlarımız, multipl skleroz'un yaşam kalitesi üzerine olumsuz yönde etki yaptığını göstermektedir. Bu bulgu, Wells ve ark., Richard ve ark., Murphy ve ark. gibi araştırmacıların sonuçları ile de uyumludur.^(8,9,10) MS, motor, duyu, görme, üriner sistem, kognitif bozukluk gibi çok yönlü farklı problemler oluşturmaktadır. Bu durum, hastanın kendini iyi hissetmesi üzerine yıkıcı etkiler oluşturabilmektedir.

Yaşlanmanın fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkileri hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir.⁽¹¹⁾ Çalışmamızda MS olgularında yaş faktörünün yaşam kalitesi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Bu sonuç

Richard ve ark.⁽⁹⁾ ve Öksüz ve ark.⁽¹²⁾ çalışmaları ile paraleldir. Olgularımızın henüz yaşlanma sürecinde olmamaları, bu sonucu doğurmuş olabilir.

Cinsiyetin etkisi, kronik hastalıklı kişiler için yaşam kalitesi değerlendirilmesinde ayrı bir öneme sahiptir.⁽¹³⁾ Bizim bulgularımızda cinsiyet yönünden yaşam kalitesi üzerine bir etki görülmemekle birlikte, diğer çalışmalarda da olduğu gibi^(9,14), kadınların skorları erkeklerden daha kötü çıkmıştır. Genel popülasyonda da kadınlar genel olarak erkeklerden daha düşük yaşam kalitesi göstermektedirler⁽¹⁴⁾. Bu sonuç, multipl skleroz türü

Tablo 8. FAMS Alt Grupların Kendi Aralarında Karşılaştırılması

FAMS Alt Grupları	Ort±SS
FAMS mobilite	14.60±3.55
FAMS semptom	9.54±4.67
FAMS emosyonel	12.10±5.33
FAMS genel	16.81±3.78
FAMS yorgunluk	18.79±6.84
FAMS sosyalite	12.76±3.73
F: 60.390	p<0.05*

*Alt gruplar arasında fark bulunduğundan dolayı yapılan post hoc karşılaştırmada (LSD) FAMS genel durum ve yorgunluk skorları arasında, FAMS emosyonel ve sosyalite arasında fark bulunmadı (p>0.05). Diğer tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulundu (p<0.05).

hastalık gruplarında, çalışmamızda da olduğu gibi kadınların oranının daha fazla olmasının, yaşam kalite skorlarını hastalık faktörleri kadar etkileyebileceğini göstermektedir.

Demyelinize ve nörodejeneratif kronik bir hastalık olan MS'de, tanı konulmasından itibaren geçen süre olan hastalık süresi ile yaşam kalitesi arasında, Richard ve ark⁽⁹⁾ 68 MS olgusunda hiçbir ilişki görmemişlerdir. Çalışmamızda ise hastalık süresi sadece FAMS total ve yorgunluk alt grup skorları ile pozitif yönde kuvvetsiz bir ilişki göstermiştir.

Bununla birlikte FAMS total ve 6 alt grup skoru EDSS ile güçlü ilişki göstermektedir. Richard ve ark⁽⁹⁾ Farmer yaşam kalite indeksinin sadece 2 alt grubu olan fonksiyonel-ekonomik ve tıbbi problemler skalaları ile EDSS arasında ilişki görmüşlerdir. Murphy ve ark⁽¹⁰⁾ ise EDSS ile yaşam kalitesinin fiziksel ve genel durum skorları arasında ilişki görürlerken, psikolojik fonksiyonla ilişki saptayamamışlardır. Jonsson ve ark⁽¹⁵⁾, EDSS ve Laman&Lankhorst yaşam kalitesi ölçeği arasında hiçbir ilişki bulamamışlardır. MS hastalarında EDSS ile bozulmuş yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi anlamlı bulan çalışmalar, bu ilişkide değişen oranlar göstermektedir. Henriksson⁽¹⁶⁾ ve ark. bu ilişkiyi güçlü olarak nitelerken, Janardhan⁽¹⁷⁾ orta, O'Connor⁽¹⁸⁾ ise zayıf olarak belirtmektedir. Çalışmamızda, yetersizlik ve yaşam kalitesi arasındaki bu ilişki FAMS total değeri için r=0,527'dir. İlişkinin derecesindeki bu farklılıklar, yaşam kalitesini değerlendirmek üzere kullanılan ölçeklerdeki farklılıklardan olabileceği gibi eğitim ve sosyo-kültürel seviyenin etkisiyle de olabilir. Çalışmamızda kullandığımız MS'e özel FAMS skalasını Nicholl⁽¹⁹⁾ ve ark bir çalışmada, The EuroQol, SF-54 ve FAMS'ı karşılaştırarak araştırmışlar ve FAMS yaşam kalite ölçeğini MS hastaları için diğer skalalardan daha geçerli bulmuşlardır. FAMS gibi özel bir yaşam kalite ölçeğinin kullanımı, MS'nin progresyonunun, yaşam kalitesinde bir azalmaya rehberlik ettiğini göstermiştir ve hastalığın

progresyonunu ve tedavinin etkisini değerlendirmede uygun bir ölçüm olarak kullanılabilirliği görülmüştür. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgulara dayanarak biz MS olgularında yaşam kalitesini değerlendirmede FAMS kullanımının olguların izlenmesinde pratik yarar sağlayacağını savunuyor ve öneriyoruz.

Yaşam kalitesi ve yetersizlik arasındaki ilişkideki farklılıkların diğer bir açıklaması da; klinik yetersizliğin mevcut ölçümlerinin ekstremit ve yürüyüş bozukluğundan fazlaca etkilenmiş olmasıdır. Bu ölçümler üst ekstremit ve nöropsikolojik fonksiyon gibi yaşam kalitesini etkilemeye eğilim gösteren, MS'in sebep olduğu diğer önemli klinik defisitleri belirlemede yetersiz kalabilir.

Nortvedt⁽²⁰⁾ ve ark. nörolojik yetersizliğin bir belirleyisi olarak yaşam kalitesini tanımlamışlar ve yaşam kalitesi ve EDSS arasındaki ilişkinin MRI'daki aktif lezyonlar ve EDSS arasındaki ilişkiden daha güçlü olduğunu tespit etmişlerdir. EDSS; T1 hypointense lezyonlarla⁽²¹⁾, kortikal ve beyin sapı atrofi ile önemli oranda ilişkilidir⁽²²⁾. Bu durum da, MS hastalarında, EDSS, beyin lezyonlarının yeri ve atrofi ile ilişkili olan yaygın mekanizmalara bağlı olarak bozuk yaşam kalitesi ile ilişkili olabileceğinin göstergesidir.

Yorgunluk MS'nin tipik bir semptomudur, santral orijinli olduğu bilinmekte ve %70-80 MS hastasında yorgunluğun görüldüğü bildirilmektedir^(23,24,25,26). Yorgunluğun yaşam kalitesi üzerine olumsuz yönde etkisi olduğu bilinmektedir. Janardhan ve ark⁽²⁷⁾ bu etkiyi bağımsız olarak ilişkilendirirken, Merkelbach ve ark⁽²⁸⁾ yorgunluğun hem fiziksel SF-36 hemde mental SF-36 yaşam kalitesi üzerine etkisini belirlemişlerdir. Çalışmamızda da yaşam kalitesi alt grupları içinde en fazla etkilenen grup yorgunluk olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Nicholl CR, Lincoln NB, Francis VM. Assessing quality of life in people with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation* 2001; 23(14): 597-603.
2. Pfenning LE, Polman CH, Van der Ploeg HM. Quality of life in multiple sclerosis. *MS Management* 1995; 2: 25-30.
3. Murphy N, Confavreux C, Haas J. Quality of life multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 460-466.
4. Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
5. McDonald WI, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel

-
- on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
 7. Cella DF, Dineen K, Arnason B. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996; 47: 129-139.
 8. Wells KB, Stewart AL, Hays RD. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: results from the medical outcomes study. *JAMA* 1989; 262: 907-913.
 9. Richard AR, Deborah ML, John DC. Quality of life in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 1237-1242.
 10. Murphy N, Confavreux C, Haas J, König N. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998; 65: 460-466.
 11. Horst RK, Girardi M, Helfert R. Balance and aging. *Laryngoscope* 1999; 109: 1454-1460.
 12. Öksüz E, Malhan S, Demirezen H, Ersoy K. Multiple skleroz hastalarında performans ve yaşam kalitesi. I. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu özet kitabı. 8-10 Nisan 2004; 56, İzmir.
 13. Halfrom JL, Schram VR. Chronic illness in couples: selected characteristics, including wife's satisfaction with and perception of marital relationships. *Fam Relation* 1984; 33: 195-203.
 14. Saatlı G, Eser E, Pala T. Hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi. 8. Halk Sağlığı Günleri Bildiri Özetleri. 23-25 Haziran 2003; 235, Sivas.
 15. Jonsson A, Dock J, Ravnborg MH. Quality of life as a measure of rehabilitation outcome in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 229-235.
 16. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jonsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol* 2001; 8: 27-35.
 17. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life and its relationship to brain lesions and atrophy on magnetic resonance images in 60 patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 1485-91.
 18. O'Connor P, Lee L, Ng PT, Narayana P, Wolinsky JS. Determinants of overall quality of life in secondary progressive MS: a longitudinal study. *Neurology* 2001; 57: 889-91.
 19. Nicholl CR, Lincoln NB, Francis VM. Assessing quality of life in people with multiple sclerosis. *Disability and Rehab* 2001; 23: 597-603.
 20. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology* 1999; 53: 1098-103.
 21. Truyen L, van Waesbeghe JHTM, van Walderveen, et al. Accumulation of hypointense lesions on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469-76.
 22. Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA, Jacobs L. Regional brain atrophy is associated with physical disability in multiple sclerosis: semiquantitative magnetic resonance imaging and relationship to clinical findings. *J Neuroimaging* 2001; 11: 129-36.
 23. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 353-355.
 24. Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2002; 39: 211-225.
 25. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *The Lancet* 2004; 363: 978-989.
 26. Latash M, Kalugina E, Nicholas J. Myogenic and central neurogenic factors in fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996; 1: 236-241.
 27. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurological Science* 2002; 205: 51-58.
 28. Merkelbach S, Sittinger H, Koenig J. Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis? *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 388-393.
-