

MULTİPLE SKLEROZ ve YORGUNLUK

Nur Yüceyar*, Ayşe Sağduyu**

Multiple Skleroz' da yorgunluk oldukça sık tanımlanmakta ve günlük yaşam aktivitelerini sınırlayabilmektedir. Yorgunluk tanımlayan olguların % 55-75' inde en fazla özürülük oluşturan 3 semptomdan birini oluşturmuştur. MS yorgunluğu, depresyon veya nörolojik özürülükten bağımsız ayrı bir klinik durum olarak ele alınmalıdır. Kanıtlanmış tek bir neden belirlenememesine karşın, immun fonksiyon bozukluğu, motor sürüm ve kas oksidatif kapasitesindeki bozukluklar öne sürülen mekanizmalardır. Uyku bozuklukları ve psikolojik faktörler yorgunluğa katkıda bulunabilmektedir. MS yorgunluğunda tedavi multidisipliner yaklaşım gerektirir. MS yorgunluğunun daha iyi anlaşılmasına yönelik çalışmalar daha etkili sağaltım olanağı sağlayacaktır.

Anabtar Kelimeler: multiple skleroz, yorgunluk

Multiple Sclerosis and Fatigue

Fatigue; is a frequent symptom in multiple sclerosis (MS) interfering with activities of daily life. Fifty-five to 75 per cent of MS patients who experience fatigue consider it one of the three most debilitating symptoms. Multiple sclerosis fatigue appears to be a distinct clinical entity which is generally unrelated to either depression and neurological impairment. There is no proven definite etiology for MS fatigue and immune dysfunction with release of pro-inflammatory cytokines, observed impairments in motor drive and in muscular oxidative capacity are pathogenetic mechanisms proposed. Disturbed sleep and psychological factors can exacerbate MS fatigue. Because of various influencing factors, treatment requires a multidisciplinary approach. The progress in understanding MS fatigue will lead to more effective drug therapies.

Key Words: multiple sclerosis, fatigue

Multiple Skleroz (MS)'de depresif semptomlar ve kas güçsüzlüğü ile her zaman ilişkili olmayan bitkinlik, enerji yoksunluğu şeklindeki yorgunluk oldukça sık tanımlanmakta, bazı hastalar için önde gelen yakınmayı oluşturmakta ve yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (7,10,14,16,26). MS'li olgularda % 76 ile % 92 oranında oldukça sık olarak tanımlanmaktadır (9,15,31,32). % 55-75 'inde en fazla özürülük oluşturan ilk 3 semptomdan birisini oluşturmuş ve % 20-25'inde en ciddi sorun olarak belirtilmiştir (7,14,31). MS'de yorgunluğu tanımlamak, test etmek ve patojenik mekanizmaları belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar yorgunluk sağaltımına katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

MS'de yorgunluk genel ve mental sağlık ile yakından ilişkili olmasına karşın (7), başlangıç yaşı, hastalık süresi, yaş, cinsiyet, EDSS (Expanded Disability Status Scale), ve Ambulasyon İndeksi ile belirlenen nörolojik özürülük ile çok yakın ilişkili olmadığı gösterilmiştir (7,9,10,14). Ancak daha sonraki çalışmalarda hastalık süresinden bağımsız olarak yaş, EDSS skoru ve motor semptomlar ile yorgunluk şiddeti arasında doğrusal ilişki olabileceğinden söz edilmiştir (1,31). Özellikle progresif seyirli olgularda relapsing-remitting formdan daha ağır görülebile

de (1,7,31) tüm MS formlarında ve tüm nörolojik özürülük seviyelerinde yorgunluğun görülebildiği bildirilmektedir (9,14-16).

Yeni başlayan yorgunluk, relapsın ilk bulgusu veya yorgunluğa eşlik edebilecek ağrı, uyku bozukluğu ve depresyon gibi diğer semptomların habercisi olması bakımından önemlidir. MS'de yorgunluğun bazı karakteristik özelliklerinden söz edilmektedir (14). Normal sağlıklı bireylere benzer şekilde MS'de yorgunluk egzersiz, stres, depresyon, uzamış fiziksel aktivite ile artarken, dinlenme, uyku, iyi haber alma ile azalır (14). Yorgunluğun eşlik ettiği SLE' li olgular ve sağlıklı bireylerden farklı olarak MS'de % 90 dan daha fazla olguda yorgunluğun sıcaklık ile artması, soğuk veya serin hava ile kaybolması karakteristik bir özelliktir (14). MS' de yorgunluk nedeniyle yaşam kalitesi, psikososyal işlevler diğer kronik hastalıklardan daha fazla etkilenir. Bu olgular sıklıkla günlük aktivitelerini yerine getirememekten yakınır (14,16,26). Fiziksel aktivite ile yakın ilişkilidir, genellikle fiziksel aktivitelere eşlik eder ve mental aktiviteden ziyade fiziksel aktiviteyi etkilemektedir (14,16).

MS'de yorgunluk mekanizmalarını açıklamaya yönelik olarak yorgunluğun gelişiminde bazı ilişkiler üzerinde durulmaktadır:

*Uzm. Dr.

**Doç Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

MS'de Yorgunluk ve Motor Fonksiyon: EDSS ile

yorgunluk arasında kesin bir ilişki bildirilmemesine karşın yapılan çalışmalarda yorgunluk, motor fonksiyon bozukluğu ile en fazla ilişkili bulunmuştur (1,6,28). Normal ve kronik yorgunluk sendromlu (KYS) olgularla karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada, MS'li olgularda özellikle piramidal trakt bulguları olanlarda egzersiz sırasında kantitatif olarak belirlenen yorgunluk indeksi yüksek bulunmuştur (6). Transkraniyal magnetik stimülasyon (TKMS) ile yürüme sonrasında motor evoked potansiyeller (MEP)'de saptanan bozukluk nedeniyle kortikospinal sistemde veya ilişkili nöronlarda ortaya çıkan değişikliklerin santral yorgunluk oluşumunda etkili oldukları düşünülmektedir (25). MS'de yorgunluk ile ilişkili olarak motor unit ateşleme hızında azalma, yetersiz motor unit rekrutmanı gösterilmiş (20,27), frekansa bağlı kondüksiyon bloğu olmaksızın motor korteksden sürümün azalması yorgunluk mekanizması olarak öne sürülmüştür. (29). Tüm bu defisitler istemli kas gücü oluşumunu engelleyerek kondüksiyon bozukluğu meydana getirmekte ve motor yorgunluk oluşumuna katkılabilmektedir (12).

MS'li olgularda musküller defektler hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Yorgunluk tanımlayan MS olgularında myofibriler actomyosin Ca^{2+} ATP'ase aktivitesi normal bulunmuş ve kas kontraksiyonu için artmış enerji gereksinimini olmadığı sonucuna varılmıştır (3). Fosfor MR-Spektroskopi ile yapılan çalışmalarda egzersiz sırasında fosfokreatinin resentezinde defektler, musküller oksidatif kapasitedeki yetersizliği göstermiş ve MS'de kas yorgunluğunu ve kondüsyonsuzluğu kısmen açıklar görülmektedir (13). İskelet kasının fonksiyonel, biyokimyasal ve morfolojik karakteristiklerini belirlemeye yönelik bir başka çalışmada MS'de kullanılmamaya bağlı olarak tip 1 liflerinde ve süksinik dehidrogenaz (SDH) aktivitelerinde azalma, periferal yorgunluğun santral yorgunluğa katkısı olabileceğini düşündürmektedir (12).

Yorgunluk ve İmmün Fonksiyon Bozukluğu: MS yorgunluğunun patogenezi içinde öne sürülen mekanizmalardan biri proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile birlikte immün fonksiyon bozukluğudur. Sitokinlerle özellikle INF- γ ve INF- α tedavisi ile hastalarda belirgin yorgunluk ortaya çıkması, proinflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktör (TNF) ve interlökin (IL)-1'in yorgunluk oluşturması, MS'deki yorgunluğun otoimmün hastalıklardaki yorgunluk ile benzer özellikler taşıması, bazı olgularda atak habercisi olma özelliği immunolojik faktörlerin patogeneze düşünülmesini sağlamıştır (2). Ancak immün sistem bozuklukları ve yorgunluk arasındaki sabit ilişkinin varlığı yeterince açık değildir.

Yorgunluk ve Kognitif Kayıp: MS'de yorgunluğun bazı kognitif etkileri bildirilmiştir. Uzun süreli dikkat gerektiren testlerde normallere kıyasla giderek perfor-

manlarının düşmesi, reaksiyon sürelerinin uzaması yorgunluk ile ilişkili bulunmuştur (5,17,24). Ancak daha standard nöropsikolojik testlerde bellek ve vüziöspasyal fonksiyonlar ile yorgunluk arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (11,26). Uzun süreli dikkat ve mental işlev hızını değerlendiren testler mental yorgunluğun kognitif fonksiyonlara etkisini belirlemede yardımcı olacaktır.

Yorgunluk ve Depresyon: Yapılan çalışmalarda yorgunluk ve depresyon arasında kesin bir ilişkinin olmamasından (18) veya orta-düşük derecede bir korelasyondan söz edilmektedir (2,9). Ancak ciddi yorgunluğu olan olguların % 20'si klinik olarak depresedir ve depresyon derecesi ile yorgunluk derecesi bazı olgularda korele gitmektedir (26). Özellikle mental yorgunluk skalası depresyon ve anksiyete skorları ile yakın ilişkili bulunmuş, fiziksel yorgunluk ile aynı ilişki bulunmamıştır (9). Bu bulgular her iki semptomun bazı olgularda ilişkili olabileceğini, ancak çoğunda iki ayrı fenomen olarak ele alınması gerekliliğini göstermektedir.

Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları: MS'de uyku bozuklukları siktir ve yorgunluğun bir nedeni olarak gözden kaçabilmektedir. Az sayıdaki çalışmada uyku bozukluğu ve yorgunluk arasında direkt bir ilişki gösterilememiş, aktinografi ve multiple uyku latansı testi ile yapılan çalışmalarda sirkadien ritim bozukluğu veya yorgunluğa neden olabilecek spesifik uyku saptanmamıştır (30). MS yorgunluğu ile uyku kalite ve yeterliliği arasındaki ilişkiyi belirleyecek ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Yorgunluk ve Lezyon Lokalizasyonu: Sınırlı sayıda yapılan çalışmada nonspesifik bulgular saptanmıştır. 18-F fluorodeoksiglukoz kullanılarak yapılan PET çalışmasında MS'de yorgunluğun frontal korteks ve bazal gangliondaki glikoz metabolizmasındaki azalma ile ilişkili olabileceği bildirilirken (21), MRI ile yapılan bir çalışmada yorgunluğun beyin sapı ve orta beyindeki hiperintens değişiklikler ile ilişkisi üzerinde durulmuştur (18).

Görülüyor ki; MS yorgunluğu multifaktoriyeldir, henüz kanıtlanmış tek bir neden gösterilememiştir. Emosyonel durum, kas güçsüzlüğü ve özürülük ile tam olarak açıklanamamaktadır. Motor defisit ve motor sürümdeki bozukluklar, immün fonksiyon bozukluğu öne sürülen mekanizmalardır. Uyku bozukluğu ve psikolojik faktörler yorgunluk oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

MS'de Yorgunluk Ölçümü ve Değerlendirmesi: MS'deki yorgunluğu değerlendirme amacı ile çeşitli skala ve değerlendirme formları geliştirilmiştir. Yorgunluğu objektif olarak ölçebilen, şiddetini belirleyen objektif bir laboratuvar testi mevcut değildir. Ağrıya analog bir duyum olması nedeni ile semptomların en uygun ölçümü, kişinin kendinin verdiği öyküye dayanarak olmaktadır. Bu amaçla geliştirilen skalaların birtakım avantaj ve dezavantajları mevcuttur:

1-Rand canlılık indeksi (Rand index of vitality):4 sorudan oluşur, kısa ve skorlaması kolaydır. Ancak günlük yaşamda yorgunluğun etkisini ve etkileyen faktörleri belirlemez.

2-Yorgunluk Etki Skalası (Fatigue Impact Scale): 40 sorudan oluşur, fiziksel, emosyonel ve sosyal açımları değerlendirir. Tedavi izleminde yararlılığı klinik çalışmalarla belirlenecektir (8).

3-Yorgunluk Şiddet Skalası (Fatigue Severity Scale):Kısa, uygulanışı kolay ve geçerli 9 sorudan oluşan bir testtir. Günlük yaşamdaki aktiviteler üzerine yorgunluğun etkisini değerlendirir. MS' yorgunluğuna özgü özellikleri içerir, hastaların klasifikasyonunda yararlıdır. Ancak tedavideki değişikliklere duyarlı değildir (16).

4-Çokboyutlu Yorgunluk Değerlendirmesi (Multidimensional Assesment of Fatigue):16 sorudan oluşur, yorgunluğun sıklık, şiddet, yoğunluk, değişkenliğini belirler ve 14 günlük aktivite ile ilişkiyi değerlendirir.

MS'de yorgunluğun değerlendirilmesi Tablo-1 de özetlenmiştir. MS'li olgu yorgunluk yakınması ile başvurduğunda öncelikle alınacak ayrıntılı öykü ve nörolojik bakı ile hastalık aktivitesindeki artışın değerlendirilmesi, yorgunluk yaratabilecek antispastik, antidepresan ve IFN gibi ilaçların belirlenmesi, ağrı, uyku bozukluğu, psikolojik stres gibi eşlik edebilecek semptomların sorgulanması gerekmektedir. Yorgunluk şiddet skalaları yorgunluk seviyesini ölçerken, depresyon skalaları hastaların major depresyon açısından riskde olup olmadıklarını belirler.Yorgunluk yaratabilecek sistemik bozuklukları ekarte etmek amacı ile laboratuvar tarama gereklidir. İleri radyolojik ve elektrofizyolojik tetkikler sırasıyla atağı ve eşlik edebilecek otoimmün myasteniyi dışlamak amacı ile yapılabilir.

MS'de Yorgunluk Sağaltımı: Değişik faktörlerin katkıda bulunması nedeni ile MS'de yorgunluk ile mücadele multidisipliner yaklaşım gerektirir. Sağaltım yaklaşımları farmakolojik olmayan ve farmakolojik olarak ikiye ayrılabilir (Tablo-2). Bireysel olarak hastaya en uygun kombine tedavi seçilir.

1-Farmakolojik Olmayan Yaklaşım: Eğitim ve destek önemlidir. Hastalar yakınmalarının ele alınması ve bilgilendirilmesi ve güven verilmesi şeklindeki yaklaşımdan bile yarar görebilirler. Dereceli egzersiz programları kondüsyonsuzluk ile mücadelede ve güven sağlamada yorgunluk üzerinde oldukça olumlu bulunmuştur. Aşırı egzersiz ve sıcak ortamlardan kaçınılmalıdır. Davranış terapisi bazı olgularda olumlu sonuç vermesi nedeniyle denenebilir.

2-Farmakolojik Yaklaşım: MS'de yorgunluk nedeniyle çok çeşitli ilaçlar denenmiştir (Tablo-2). Son yapılan

Tablo-1: MS'de Yorgunluğa Klinik Yaklaşım

Öykü

- Hastalık aktivitesindeki artışın değerlendirilmesi
- Kullanılan İlaçlar(anti-spastik, anti-depresan, antikonvülzan, INF)
- İlişkili semptom sorgulanması (ağrı, uyku bozukluğu, depresyon)

Nörolojik Bakı:

- Yeni defisit belirleme
- Mental durum
- Yorgunluk ve depresyon ölçümleri

Laboratuvar Tarama

Total kan sayımı, glukoz, elektrolit, karaciğer fonksiyon testleri, ANA, ESR,TSH,

Diğer Çalışmalar

MRI (+C), Nörofizyolojik testler, Polisomnografi, Psikiyatrik danışma

Tablo-2: MS'de Yorgunluk Tedavi Yaklaşımları

Farmakolojik Olmayan Tedavi

- Davranış Modifikasyonu-biofeedback
- Dereceli egzersiz programları
- Emosyonel destek
- Destekleyici psikoterapi

Farmakolojik Tedavi

- SSS Stimulanları (Pemoline, Metilfenidat)
- Dopaminerjik (Amantadine, Selegiline)
- Antidepresan (Desipramine, Sertraline, Fluoxetine)
- 4-aminopyridine

randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar santral sinir sistemi stümülanı magnezyum pemoline ve dopaminerjik özellikleri olan antiviral ajan amantadini öne çıkarmıştır (4,22,33). Plasebo ile karşılaştırıldıkları ayrı çalışmalarda günde iki kez alınan 100 mg amantadine 'in plaseboya belirgin üstünlüğü saptanırken, pemoline ile plaseboya kıyasla anlamlı olmayan bir fark görülebilmiş, % 25' inde tolere edilemeyen yan etkiler oluşturmuştur. Amantadine, pemoline ve plasebonun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada amantadin ile belirgin yarar sağlanmış, her iki ajana ait yan etki bildirilmemiştir (15). Amantadine'in relatif yararı ve düşük yan etki profili MS yorgunluğunda ilk seçenek olarak belirmesini sağlamıştır. Yorgunluk tedavisinde etki mekanizması tam açıklanamamış, yarar görenlerde saptanan yüksek β-endorfin ve β-lipotropin seviyeleri ilacın direkt etkisi ve yorgunluğun azalmasına bağlı metabolik yanıt olarak değerlendirilmiştir (22). Sandyk tarafından zayıf elektromanyetik alanla yapılan magnetik tedavi MS'li olgularda yorgunluk ve kognitif fonksiyonlar dahil tüm fonksiyonlarda anlamlı iyilik hali sağlamış; serotonin başta olmak üzere

nörotransmitterlerde artış, sellüler kalsiyum metabolizmasındaki değişiklik ile demyelinize plaklarda aksonal iletiyi kolaylaştırma, magnetosensör olan pineal bezden melatonin hormonunun salgılanması etki mekanizmaları olarak öne sürülmektedir (23). Son yıllarda K kanal blokleri olan 4-aminopyridine ile yapılan uzun süreli çalışmalarda ilacın etkili ve güvenilir olduğu düşünülmüştür (19). Bir başka çalışmada sınırlı sayıda olguda 3-4di-aminopyridine'den klinik yarar görülürken motor fonksiyonu ölçen elektrofizyolojik testlerde değişiklik saptanmamış, yorgunluk üzerine etki mekanizması açıklanamamıştır (28). INF- β 1b ile immun terapinin yorgunluk üzerindeki etkisi ise ileri çalışmalarda belirlenecektir.

Kaynaklar:

- 1- Bergamaschi R, Romani A, Versino M et al. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1997;12:247-251.
- 2- Bertolone K, Coyle PK, Krupp LB et al. Cytokine correlates of fatigue in MS. *Neurology* 1993; 43:769S.
- 3- Castro MJ, Kent-Braun JA, Miller RG, Dudley GA. Muscle fiber type-specific myofibrillar actomyosin Ca²⁺ ATPase activity in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1998;21:547-549.
- 4- Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46:676-680.
- 5- De Luca J, Johnson SK, Beldowicz D et al. Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:38-63.
- 6- Djaldetti R, Ziv I, Achiron A et al. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: a quantitative assessment. *Neurology* 1996;46:632-635.
- 7- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG et al. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21:9-14.
- 8- Fisk JD, Ritvo PG, Ross L et al. Measuring the functional impact of fatigue: Initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical Infectious Diseases* 1994;18 (Suppl 1):79-83.
- 9- Ford H, Trigwell P, Jonson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45:33-38.
- 10- Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 135-138.
- 11- Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK et al. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53:185-188.
- 12- Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M et al. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 1997;83:1998-2004.
- 13- Kent-Braun JA, Sharma KR, Miller RG et al. Postexercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1994; 17:835-841.
- 14- Krupp LB, Alvarez La, La Rocca NG et al. Clinical characteristics of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45:435-437.
- 15- Krupp LB, Coyle PK, Doscher C et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind randomized parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45:1956-1961.
- 16- Krupp LB, LaRocca NC, Muir-Nash J et al. The fatigue severity scale applied to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1988; 46:1121-1123.
- 17- Krupp LB, Sliwinski M, Masur D et al. Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51:705-710.
- 18- Moller A, Wiedemann G, Rohde U et al. Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:117-121.
- 19- Polman CH, Bertelsmann FW, van Loenen AC et al. 4-Aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis: long term efficacy and safety. *Arch Neurol* 1994;51:292-296.
- 20- Rice CL, Vollmer TL, Bigland-Ritchie B. Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1992; 15:1123-1132.
- 21- Roelcke U, kappos L, Lechner J et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurology* 1997;48:1566-1571.
- 22- Rosenberg GA, Appenzeller O. Amantadine, fatigue and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45:1104-1106.
- 23- Sadyk R. Immediate recovery of cognitive functions and resolution of fatigue by treatment with weak electromagnetic fields in a patient with multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 1997;90:59-74.
- 24- Sandroni P, Walker C, Starr A. "Fatigue" in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:517-524.
- 25- Schubert M, Wöhlfarth K, Rollnik JD, Dengler R. Walking and fatigue in multiple sclerosis: the role of the corticospinal system. *Muscle Nerve* 1998;21:1068-1070.
- 26- Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:165-170.
- 27- Sharma KR, Kent-Braun J, Mynhier MA et al. Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1995; 18:1403-1411.
- 28- Sheean G, Murray N, Rothwell J et al. An opel labelled clinical electrophysiological study of 3,4-Diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121:967-975.
- 29- Sheean GL, Murray MF, Rothwell JC et al. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120:299-315
- 30- Taphoorn MJ, van Someren E, Snoek FJ et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol* 1993;240:446-448.
- 31- Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez R. Impact of fatigue in multiple sclerosis: study of a population-based series in Valladolid. *Rev Neurol* 1998;26(154):930-933.
- 32- Vercoulen J, Hommes OR, Swainink C et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis: A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol* 1996; 53:642-649.
- 33- Weinschenker BG, Penman M, Bass B. A double-blind randomized crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42:1468-1471.