



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ  
ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ  
ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΛΑΓΙΑ  
ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

**ΜΠΙΤΣΙΚΩΚΟΥ ΜΙΧΑΕΛΑ ΜΑΡΙΑ, Α.Μ. 2358**

**ΠΑΠΑΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ, Α.Μ. 2353**

Εποπτεύουσα καθηγήτρια: Λαμπροπούλου Σοφία, BSc, MSc (Neuro Rehab), BAPP, PhD,  
Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσικοθεραπείας

ΑΙΓΙΟ-2020

**PHYSIOTHERAPY ASSESSMENT AND  
EVIDENCE BASED PHYSIOTHERAPY  
INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH  
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS**

## Ευχαριστίες

*Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους συγγενείς και τους φίλους μας, που μας στήριξαν κατά την εκπόνηση της εργασίας μας, αλλά και την καθηγήτρια μας, κα Σοφία Λαμπροπούλου, για την καθοδήγηση της στην ολοκλήρωση του έργου μας.*

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ΠΑΣ) ανήκει στην κατηγορία των νόσων του κινητικού νευρώνα (Motor neuron diseases, MND). Είναι μία ταχέως εξελισσόμενη νευροεκφυλιστική νόσος που επηρεάζει τους ανώτερους και κατώτερους κινητικούς νευρώνες. Στην Ελλάδα τόσο η αξιολόγηση όσο και η προσέγγιση της θεραπείας, από την πλευρά του φυσικοθεραπευτή, δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Η κλίμακα λειτουργικότητας Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale–Revised (ALSFRS-R) και το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ζωής Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire – 40 (ALSAQ-40) είναι κύρια μέσα αξιολόγησης των ασθενών με ΠΑΣ και δεν έχουν υιοθετηθεί στην Ελληνική γλώσσα. Η φυσικοθεραπευτική προσέγγιση φαίνεται να είναι καταλύτης στη διατήρηση της μέγιστης δυνατής λειτουργικότητας, όμως, ζητήματα, που αφορούν στην έρευνα της πάθησης, αποτελούν πεδίο αδιερεύνητο.

**Σκοπός:** Για το λόγο αυτό, η παρούσα έρευνα επικεντρώθηκε στη διαπολιτισμική διασκευή των παραπάνω αξιολογητικών μέσων στα Ελληνικά αλλά και στην ανασκόπηση των πρόσφατων φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με ΠΑΣ.

**Μεθοδολογία:** Για το σκοπό της μετάφρασης, οι ερευνητές βασίστηκαν σε διεθνείς κανόνες διαπολιτισμικής προσαρμογής. Η έρευνα για τις μελέτες που πραγματοποιούνται τη φυσικοθεραπευτική παρέμβαση, θα γίνει στις εξής διεθνείς βάσεις δεδομένων: Pubmed, Google Scholar, Cochrane Library. Κριτήρια εισόδου για τα προς μελέτη άρθρα είναι η έκδοσή τους στην αγγλική γλώσσα, από το 2015 έως το 2020, με πρόσβαση σε full text και με δείγμα μελέτης ασθενείς με ΠΑΣ. Μελέτες που αφορούσαν τη χρήση παρεμβατικών και φαρμακευτικών μεθόδων ή δοκιμών σε ζώα απορρίφθηκαν, καθώς και δοκιμές μικρού δείγματος και απλές ανασκοπήσεις. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν συνδυάστηκαν με τη χρήση της σύνθετης αναζήτησης και ομαδοποιήθηκαν με βάση την πάθηση, τις φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις και το είδος της μελέτης.

**Αποτελέσματα:** Λόγω της πανδημίας του κορωνοϊού δεν πραγματοποιήθηκε η μετάφραση των μέσων αλλά ολοκληρώθηκε μόνο το 1<sup>ο</sup> στάδιο της διαπολιτισμικής διασκευής, από δύο δίγλωσσους μεταφραστές, χωρίς ιδιαίτερες δυσκολίες. Από την αναζήτηση για την ανασκόπηση των φυσικοθεραπευτικών μεθόδων οι μελετητές κατέληξαν σε 10 άρθρα, εκ των οποίων 4 αφορούσαν στην αναπνευστική φυσικοθεραπεία, 5 στη θεραπευτική άσκηση και ένα στη χρήση θεραπευτικών μέσων.

**Συζήτηση/Συμπεράσματα:** Στην παρούσα μελέτη οι ερευνητές έκθεσαν την έλλειψη αξιολογητικών εργαλείων που αφορούν την ΠΑΣ στην Ελλάδα. Επίσης, τόνισαν την απουσία ερευνητικών δεδομένων που αφορούν στη φυσικοθεραπεία και στην ανάγκη ανάδειξης ασφαλών πρωτοκόλλων παρέμβασης και διερεύνησης διαφόρων φυσικοθεραπευτικών μεθόδων.

**Λέξεις κλειδιά:** Amyotrophic lateral sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire, physical therapy, outcome measures, clinical trials, exercise

## Πίνακας Περιεχομένων

|  |      |
|--|------|
| PHYSIOTHERAPY ASSESSMENT AND EVIDENCE BASED PHYSIOTHERAPY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS ..... | i    |
| Ευχαριστίες.....   | ii   |
| Περίληψη.....  | iii  |
| Κατάλογος Εικόνων .....  | viii |
| Κατάλογος Σχημάτων.....  | ix   |
| Πίνακας Συντομογραφιών .....   | x    |
| Εισαγωγή.....  | 1    |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....  | 2    |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....  | 3    |
| Κεφάλαιο 1°.....   | 3    |
| 1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΛΑΓΙΑ ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΑΣ) ....   | 4    |
| 1.1. Τι είναι η αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση και ποιες οι μορφές της;.....   | 4    |
| 1.2 Η παθοφυσιολογία της Πλάγιας Αμυοτροφικής Σκλήρυνσης (ΠΑΣ).....  | 5    |
| 1.3 Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου .....   | 6    |
| 1.4 Κλινική εικόνα της Πλάγιας Αμυοτροφικής Σκλήρυνσης (ΠΑΣ).....  | 7    |
| 1.5 Διάγνωση.....  | 8    |
| 1.6 Φαρμακευτική αγωγή.....  | 9    |
| 1.7 Προγνωστικοί παράγοντες .....  | 10   |
| 1.8 Διεπιστημονική προσέγγιση .....  | 11   |
| Κεφάλαιο 2°.....   | 13   |
| 2. ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΤΗΝ ΠΛΑΓΙΑ ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΑΣ).....   | 14   |
| 2.1 Μέσα για την εκτίμηση του επιπέδου βλάβης.....   | 14   |
| 2.1.1 Μυϊκή δύναμη .....   | 14   |
| 2.1.2 Αξιολόγηση σπαστικότητας .....   | 16   |
| 2.1.3 Μέσα αξιολόγησης αναπνευστικής λειτουργίας .....   | 18   |
| 2.1.4 Πόνος και κόπωση.....  | 19   |
| 2.2. Μέσα για την εκτίμηση του επιπέδου δραστηριότητας.....  | 20   |
| 2.2.1. Μέτρα αξιολόγησης της βάδισης και της ισορροπίας .....  | 20   |
| 2.2.2 Μέσα αξιολόγησης λειτουργικότητας και αναπηρίας.....   | 21   |
| 2.3 Μέσα για την εκτίμηση του επιπέδου συμμετοχής .....  | 23   |

|   |    |
|---|----|
| 2.3.1 Μέσα αξιολόγησης της ποιότητας ζωής και της λειτουργικότητας των ασθενών με Πλάγια Αμυατροφική Σκλήρυνση..... | 23 |
| 2.4 Περεταίρω κλίμακες αξιολόγησης Λειτουργικότητας και Ποιότητας Ζωής.....   | 24 |
| Κεφάλαιο 3°.....  | 28 |
| 3. ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΠΛΑΓΙΑ ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΑΣ) ΚΑΙ ΤΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΤΗΣ.....                  | 29 |
| 3.1 Ο ρόλος του φυσικοθεραπευτή.....  | 29 |
| 3.2 Τι γνωρίζουμε έως τώρα για τη φυσικοθεραπεία στην πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ΠΑΣ).....                       | 30 |
| 3.3 Οι περιορισμοί στην εφαρμογή φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων και ερευνητικών δοκιμών.....                        | 31 |
| Κεφάλαιο 4°.....  | 33 |
| 4. ΣΚΟΠΟΣ.....  | 34 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....   | 36 |
| Κεφάλαιο 5°.....  | 36 |
| 5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....   | 37 |
| 5.1 Διαπολιτισμική διασκευή.....  | 37 |
| 5.2. Ανασκόπηση και παρουσίαση νέων δεδομένων στην πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση.....                                | 40 |
| 5.2.1. Κριτήρια εισόδου μελετών.....  | 41 |
| 5.2.2. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη.....  | 42 |
| Κεφάλαιο 6°.....  | 43 |
| 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....  | 44 |
| 6.1 Αποτελέσματα μετάφρασης.....  | 44 |
| 6.2 Αποτελέσματα ανασκόπησης.....   | 45 |
| 6.2.1 Μελέτες στην αναπνευστική φυσικοθεραπεία.....   | 47 |
| 6.2.2. Μελέτες στη θεραπευτική άσκηση για τη βελτίωση της λειτουργικότητας....                                      | 51 |
| 6.2.3. Μελέτες που αφορούν τη χρήση φυσικών μέσων.....  | 57 |
| Κεφάλαιο 7°.....  | 59 |
| 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....  | 60 |
| Κεφάλαιο 8°.....  | 67 |
| 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....  | 68 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....   | 69 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....  | 81 |
| Παράρτημα Ι.....  | 81 |

Παράρτημα II ..... 83

## Κατάλογος Πινάκων

|  |    |
|--|----|
| 1.1. Συμπτώματα της Πλάγιας Αμυοτροφικής Σκλήρυνσης (ΠΑΣ) ανά ανατομική δομή που έχει επηρεάσει .....  | 8  |
| 5.1. Κατανομή λέξεων - κλειδιών.....   | 40 |
| 6.1. Τελική απόδοση όρων και φράσεων των Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R) και Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire – 40 (ALSAQ-40) στην προς τα εμπρός μετάφρασή τους στα Ελληνικά ..... | 45 |
| 6.2. Κλινικές δοκιμές στις αναπνευστικές παρεμβάσεις .....   | 50 |
| 6.3. Συστηματική ανασκόπηση στην αναπνευστική φυσικοθεραπεία .....   | 51 |
| 6.4. Μελέτες για την θεραπευτική άσκηση στη βελτίωση της λειτουργικότητας .....  | 65 |
| 6.5. Μελέτες για τη χρήση φυσικών μέσων.....   | 59 |



## Κατάλογος Εικόνων

|   |    |
|---|----|
| 1.1. Κριτήρια El Escorial για τη διάγνωση της Πλάγια Αμυοτροφικής Σκλήρυνσης (ΠΑΣ).....                             | 9  |
| 2.1. Κριτήρια βαθμολόγησης μυϊκής δύναμης με την κλίμακα της Οξφόρδης.....  | 16 |
| 2.2. Τροποποιημένη κλίμακα Ashworth (Modified Ashworth Scale – MAS) για την εκτίμηση της σπαστικότητας .....        | 17 |
| 2.3. Η κλίμακα Unified Parkinson's Disease Rating System (UPDRS) .....  | 17 |
| 5.1. Τύπος βαθμολόγησης ερωτηματολογίου Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire – 40 (ALSAQ-40)..... | 39 |

## **Κατάλογος Σχημάτων**

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 6.1. Πορεία αποκλεισμού μελετών..... | 42 |
|--------------------------------------|----|

## Πίνακας Συντομογραφιών

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>MND</b>       | Motor Neuron Disease  |
| <b>ALSFERS-R</b> | Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised |
| <b>ALSAQ-40</b>  | Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire - 40   |
| <b>IMT</b>       | Inspiratory Muscle Training                                   |
| <b>EMST</b>      | Expiratory Muscle Strength Training                           |
| <b>SMEP</b>      | Strictly Monitored Exercise Program                           |
| <b>LVRT</b>      | Lung Volume Recruitment Training                              |
| <b>MAC</b>       | Manual assist cough   |
| <b>DB</b>        | Diaphragmatic breathing                                       |
| <b>NIV</b>       | Non –invasive Ventilation                                     |
| <b>IER</b>       | Intensive Exercise Regimen                                    |
| <b>UER</b>       | Usual Exercise Regimen  |
| <b>PEEP</b>      | Positive End-Expiratory Pressure                              |
| <b>MI-E</b>      | Mechanical Insufflator-Exsufflator                            |
| <b>SVC</b>       | Slow Vital Capacity   |
| <b>FVC</b>       | Forced Vital Capacity   |
| <b>NMMS</b>      | Neuromuscular Magnetic Stimulation                            |
| <b>CPET</b>      | Cardio Palmonary Exercise Testing                             |
| <b>EFNS</b>      | European Federation of Neyrological Societies                 |

# Εισαγωγή

---

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ΠΑΣ) είναι μια μη αναστρέψιμη νόσος του κινητικού νευρώνα και χαρακτηρίζεται από συμπτώματα εκφύλισης των ανώτερων κινητικών νευρώνων (AKN) στον κινητικό φλοιό, όπως και των κατώτερων κινητικών νευρώνων (KKN) στο νωτιαίο μυελό και στο εγκεφαλικό στέλεχος (Nichols - Larsen, 2016). Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα αναγράφουν πως η νόσος την τελευταία δεκαετία σημειώνει υψηλή συχνότητα εμφάνισης στο Δυτικό κόσμο, προσβάλλοντας 0.6-3.8 ανά 100.000 άτομα ετησίως, ενώ ο επιπολασμός είναι περίπου 6 περιπτώσεις προς 100.000 (Michael, 2016; Longinetti et al., 2019). Κατά μέσο όρο η ηλικία εμφάνισης της νόσου εντοπίζεται μεταξύ 51-66 ετών, όμως φαίνεται να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ηπείρους (Dorst et al., 2019). Ακόμη, η αναλογία γυναικών ανδρών είναι ένα προς δύο (1:2) και φαίνεται το ανδρικό φύλο να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα (Zhou et al., 2018). Όσον αφορά το μέσο όρο επιβίωσης μετά την εγκατάσταση των συμπτωμάτων, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν χρονικό διάστημα περίπου 24-50 μηνών (Benjaminsen et al., 2018). Η νόσος χαρακτηρίζεται από ποικιλόμορφη σημειολογία λόγω των διάφορων εστιών βλάβης, όμως κοινά συμπτώματα είναι η κόπωση, η μυϊκή αδυναμία, η έκπτωση των κινητικών λειτουργιών στα άνω και τα κάτω άκρα, η δυσαρθρία και η δυσκαταποσία (Stokes, 2011). Αιτία θανάτου αποτελεί κυρίως η αναπνευστική ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα της προοδευτικής μυϊκής αδυναμίας, καθώς και περαιτέρω συστηματικές επιπλοκές. Οι φαρμακευτικές επιλογές είναι περιορισμένες για τη νόσο και η αποκατάσταση των ασθενών στηρίζεται κυρίως στη συχνή επαναξιολόγησή τους, για την έγκαιρη διάγνωση των επιπλοκών, και στην παραϊατρική φροντίδα, με κύρια ειδικότητα τη φυσικοθεραπεία για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών και κινητικών διαταραχών (Majmudar et al., 2014).

Η βελτίωση της ποιότητας της συμπτωματικής περίθαλψης είναι ζωτικής σημασίας για τη διάρκεια και ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Για το λόγο αυτό απαιτείται ανάπτυξη αξιολογητικών εργαλείων, διαθέσιμα σε παγκόσμια κλίμακα και διεξαγωγή κλινικών δοκιμών για την τεκμηρίωση των παραϊατρικών και κυρίως των φυσικοθεραπευτικών προσεγγίσεων. Στην παρούσα πτυχιακή παρουσιάζονται τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα αξιολογητικά εργαλεία για την ΠΑΣ και ο ρόλος και η ερευνητική κατεύθυνση της φυσικοθεραπείας. Στα πλαίσια των παραπάνω, δύο κύρια αξιολογητικά μέσα μεταφράστηκαν προς τα ελληνικά, ενώ συγκεντρώθηκαν και πρόσφατες μελέτες που αφορούν φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις.

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>**

---

# 1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΛΑΓΙΑ ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΑΣ)

## 1.1. Τι είναι η αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση και ποιες οι μορφές της;

Η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ΠΑΣ) είναι η πιο συχνή μορφή νόσου του κινητικού νευρώνα σε ενήλικες και διακρίνεται σε δύο μορφές την **οικογενή**, που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο, και τη **σποραδική** που αποτελεί και την πλειονότητα των περιστατικών με ποσοστό 90-95% (Ajroud-Driss & Siddique, 2015). Η εκφύλιση των κινητικών νευρώνων εντοπίζεται σε διάφορα σημεία του κεντρικού νευρικού συστήματος, χωρίς συγκεκριμένη εστία έναρξης και εμφάνισης των συμπτωμάτων. Η κλινική εικόνα δεν είναι καθορισμένη, διότι κάθε άτομο έχει διαφορετική μείξη των συμπτωμάτων του ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα. Βέβαια, όλοι οι ασθενείς σε κάποιο στάδιο της νόσου θα εκδηλώσουν προμηκική προσβολή, όπως διαταραχές στη φώνηση και στην κατάποση (Ravits & La Spada, 2009).

Το 58-82% εμφανίζουν την **πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση με νωτιαία έναρξη**, δηλαδή τα σημεία αδυναμίας αρχίζουν από τα άνω ή κάτω άκρα και με την εξέλιξη της νόσου θα εμφανιστούν και τα στελεχιαία συμπτώματα. Δεύτερη είναι η **πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση με προμηκική έναρξη**, όπου έχουμε επιρροή των στελεχιαίων πυρήνων και διαταραχή της λειτουργίας των εγκεφαλικών συζυγιών, αποδίδοντας με αυτόν τον τρόπο σημεία όπως η δυσαρθρία και η δυσφαγία και προοδευτικά αντιστοίχως επηρεάζονται και τα άκρα. Αυτήν η κατηγορία έχει κακή πρόγνωση. Τέλος, έχει σημειωθεί ένα ποσοστό 8-23% που ανήκει σε άλλες μορφές έναρξης (Longinetti et al., 2019). Επίσης, τα τελευταία χρόνια εμφανίζονται

φαινότυποι ασθενών με πρωταρχικό σημείο την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, όπως είναι η ΠΑΣ που μιμείται την μετωποκροταφική άνοια.

## **1.2 Η παθοφυσιολογία της Πλάγιας Αμυοτροφικής Σκλήρυνσης (ΠΑΣ)**

Η ανάπτυξη της νευροεκφύλισης από τη στιγμή που έχει ανακαλυφθεί η ΠΑΣ έως σήμερα παραμένει άγνωστη, και οι ερευνητές το αποδίδουν στο γεγονός ότι κρύβονται πολλοί και περίπλοκοι μηχανισμοί πίσω από την αιτιοπαθογένειά της. Το 1993 ταυτοποιήθηκε το πρώτο γονίδιο που σχετίστηκε με την ΠΑΣ, το υπεροξειδίου της δισμουτάσης 1 – SOD1, και από τότε έχουν βρεθεί και άλλα γονίδια, όπως το C9ORF72, TARBP και FUS, που έχουν συνδεθεί με την νόσο, επηρεάζοντας το μεταβολισμό του RNA, γεγονός που οδηγεί σε ανωμαλίες στη μετάφραση και στη μορφοποίηση ενδοκυτταρικών νευρωνικών συσσωματωμάτων (Mejzini et al., 2019). Η εκφύλιση των κινητικών νευρώνων πυροδοτείται από σημάδια οξειδωτικού στρες, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, εγκλείσεις σωμάτων και επερχόμενη καταστροφή της διαδικασίας μεταβολισμού του RNA, συσσωμάτωση των νευροϊνιδίων, αξονική απομυελίνωση και απώλεια αξονικής μεταφοράς, καθώς και διάσπαση της νευρομυϊκής σύναψης, που συνεπάγονται τη μετάφραση των μεταλλαγμένων πρωτεϊνών (Rothstein, 2009; Mejzini et al., 2019). Τα παραπάνω σημεία εμφανίζονται σε διάφορα στάδια της νόσου και τύπους κυτταρικών νευρώνων, με αποτέλεσμα να μην έχει καθοριστεί ποια πορεία γεγονότων οδηγεί στη νευροεκφύλιση.

Τα γονίδια των οποίων οι μεταλλάξεις πυροδοτούν τη νόσο εκφράζονται σε πολλαπλούς κυτταρικούς τύπους, οπότε η ασθένεια φαίνεται να δημιουργείται από συνδυαστική καταστροφή των κινητικών νευρώνων και των γλοιοκυττάρων-συνοδών. Τα γλοιοκύτταρα, τα τελευταία χρόνια, αποτελούν μία ανακάλυψη κλειδί και μελετούνται διεξοδικά. Οι ερευνητές έχουν ανακαλύψει πως στην παθογένεια της ΠΑΣ υφίστανται και μη αυτόνομοι κυτταρικοί μηχανισμοί, οι οποίοι



διασταυρώνονται μεταξύ τους, συνεισφέροντας στη νευροεκφύλιση (Brites & Vaz, 2014).

Η σχέση μεταξύ της δυσλειτουργίας των ανώτερων και κατώτερων κινητικών νευρώνων θεωρείται κρίσιμο σημείο για την κατανόηση της ασθένειας και πάνω σε αυτήν τη λογική έχουν σχηματιστεί τρεις διαφορετικές θεωρίες. Στην πρώτη υπόθεση, «**dying forward**», προτείνεται ότι η ΠΑΣ προέρχεται από βλάβη σε φλοιϊκό επίπεδο με μεσολάβηση υπερδιεγερσιμότητας των κινητικών νευρώνων, που συνεπάγει την νευροεκφύλιση αυτών (Eisen et al., 1992; Eisen et al., 2017). Η δεύτερη θεωρία, «**dying back**», υποστηρίζει το ακριβώς αντίθετο, δηλαδή πως η δυσλειτουργία των κατώτερων κινητικών νευρώνων αποτελεί πρώιμο γεγονός, το οποίο αρχικά λαμβάνει χώρα στους μύες ή στις συνάψεις και τοξικοί παράγοντες μεταφέρονται από την περιφέρεια στον άξονα και το κυτταρικό σώμα (Lindsey et al., 2004). Τέλος, η τρίτη υπόθεση, «**τυχαίο γεγονός**», θέτει πως η αιτία της εκφύλισης των ανώτερων και κατώτερων κινητικών νευρώνων είναι ένα ανεξάρτητο και τυχαίο γεγονός (Ravits et al., 2007). Βέβαια, δεν έχει καθοριστεί ο παθογόνος μηχανισμός, όμως με το πέρασ του χρόνου συνθέτονται αρκετά μέρη αυτού του πολύπλοκου μωσαϊκού.

### 1.3 Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου

Η ΠΑΣ φαίνεται να αποτελεί μία περίπλοκη διασταύρωση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, που οδηγούν σε δυσλειτουργία κύριων μοριακών οδών και σε ολοκληρωτική νευροεκφύλιση (Al-Chalabi et al., 2014). Προσφάτως γενετικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα γονίδια C9ORF72, SOD1, TARDBP και FUS είναι τα πιο κοινώς μεταλλαγμένα, σε διαφορετικά ποσοστά το καθένα, και στους δύο τύπους της ασθένειας (Zou et al., 2017). Πολλοί ερευνητές συσχέτισαν τη νόσο με υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα και με διάφορες διατροφικές συνήθειες ενοχοποιώντας έτσι μερικές τροφές και ουσίες, όπως επεξεργασμένο κρέας, ζωική πρωτεΐνη, νάτριο, ψευδάργυρο και γλουταμινικό οξύ (Zeng & Zhou, 2019; Pupillo et al., 2018). Ακόμη, μελέτες έχουν συνδέσει την εμφάνιση της ΠΑΣ με το κάπνισμα,

την έντονη φυσική δραστηριότητα, τη χειρωνακτική εργασία, την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και το μορφωτικό επίπεδο (Ingre et al., 2015; Bandres-Ciga et al., 2019).

Άλλοι τοξικοί παράγοντες αποτελούν το διοξείδιο του πυριτίου, καυσαέρια, οργανική σκόνη, μαγνητικά πεδία χαμηλής συχνότητας και ηλεκτροσόκ (Bandres-Ciga et al., 2019). Ωστόσο, η πιθανότητα έκθεσης των ατόμων στους προαναφερθέντες τοξικούς παράγοντες, μπορεί να έχει εσφαλμένη ταξινόμηση, γεγονός που επηρεάζει τη στατιστική ακρίβεια αξιολόγησης του ρίσκου εμφάνισης και υπάρχουν αρκετές ασάφειες σχετικά με τους μηχανισμούς που θεμελιώνουν την πιθανή σύνδεση των παραγόντων αυτών με το ρίσκο πάθησης (Filippini et al., 2020).

#### **1.4 Κλινική εικόνα της Πλάγιας Αμυοτροφικής Σκλήρυνσης (ΠΑΣ)**

Στην ΠΑΣ τα κύτταρα των πρόσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού, οι πυραμιδικοί νευρώνες Betz στον κινητικό φλοιό, το φλοιονωτιαίο και φλοιοπρομηκικό δεμάτιο και οι πυρήνες των τριδύμου, προσωπικού, γλωσσοφαρυγγικού, πνευμονογαστρικού και υπογλωσσίου κρανιακών νεύρων του εγκεφαλικού στελέχους εκφυλίζονται, με αποτέλεσμα μια ποικιλία σημείων και συμπτωμάτων (Dal Bello-Haas et al., 1998; Nichols-Larsen, 2016) (Αναλυτικά Πίνακας 1.1). Η κλινική εικόνα της πάθησης περιγράφηκε, αρχικά, και με αρκετή ακρίβεια από τον Charcot, πριν από 135 χρόνια, και αποτελείται από γενικευμένους μυϊκούς σπασμούς, προοδευτική ατροφία και αδυναμία των σκελετικών μυών και προμηκικά σημεία όπως δυσαρθρία, δυσφαγία και δύσπνοια (Borasio & Miller, 2001). Βέβαια, το αρχικό σύμπτωμα είναι η αδυναμία σε μία τουλάχιστον περιοχή και η κόπωση. Δευτερογενώς, επέρχεται η μυϊκή ατροφία, ο πόνος, η σοβαρή απώλεια βάρους και οι μυοσκελετικές αλλοιώσεις. Παρότι τα κινητικά συμπτώματα ξεκάθαρα κυριαρχούν στην κλινική εικόνα, υφίστανται και διαταραχές όπως η γνωστική απώλεια, οι ψυχιατρικές διαταραχές, ενώ τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζονται εξωπυραμιδικά, αισθητικά και αυτόνομα σημεία, όπως άνοια, παραισθησίες, αυξομείωση μυϊκού τόνου, διαταραχές στη λειτουργία του εντέρου και της ουροδόχου κύστης. Καθώς η νόσος έχει εξελισσόμενο χαρακτήρα, η αδυναμία

και η ατροφία επιδεινώνονται επηρεάζοντας τους αναπνευστικούς μύες, και κατ' επέκταση την αναπνευστική λειτουργία. Τα συμπτώματα της μυϊκής αδυναμίας και ατροφίας, τα ελλείμματα της κίνησης, η διαταραχή του τόνου, οι μυοσκελετικές παραμορφώσεις, ο πόνος και οι αναπνευστικές επιπλοκές επιβάλλουν την παρέμβαση της φυσικοθεραπείας που θα αναλυθεί και στη συνέχεια.

«Πίνακας 1.1. Συμπτώματα της Πλάγιας Αμυοτροφικής Σκλήρυνσης (ΠΑΣ) ανά ανατομική δομή που έχει επηρεάσει».

|   |   |
|---|---|
| <b>Σημεία από βλάβη ανώτερου κινητικού νευρώνα</b>  | Σπαστικότητα, Υπορρεφλεξία, Παθολογικά αντανακλαστικά Σπαστική δυσαρθρία  |
| <b>Σημεία από βλάβη κατώτερου κινητικού νευρώνα</b> | Μυϊκή αδυναμία, Ατροφία, Μυϊκοί σπασμοί, Δεσμιδώσεις, Υπορρεφλεξία, Υποτονία  |
| <b>Προμηκικά σημεία</b>                             | Χαλαρή δυσαρθρία, Δυσφαγία, Σιελόρροια, Ψευδοπρομηκική παράλυση, <b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ:</b> Νυχτερινή αναπνευστική δυσχέρεια, Δύσπνοια καταπόνησης, Χρήση επικουρικών μυών, Παράδοξος τύπος αναπνοής |

## 1.5 Διάγνωση

Η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική για την αποκατάσταση, μιας και η καθυστέρησή της συνδέεται με κακή πρόγνωση. Σε πρώιμα στάδια, η λανθασμένη διάγνωση είναι σύνηθες φαινόμενο και η καθυστέρηση στη διάγνωση κυμαίνεται από 9 έως 24 μήνες και οφείλεται σε ομοιότητες της νόσου με άλλες νευρομυϊκές παθήσεις (Longinetti, 2019). Η διάγνωση γίνεται κυρίως με τη μέθοδο της διαφορικής διάγνωσης με τη χρήση κλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων και μελετών νευροαγωγιμότητας/ ηλεκτρομυογραφίας νεύρων. Για το λόγο αυτό έχει αναπτυχθεί ένα διευρυμένο ερευνητικό πεδίο για την ανακάλυψη βιολογικών δεικτών (Halinz., 2018; Medhi et al., 2019).

Για την ταχύτερη διάγνωση έχουν αναπτυχθεί κριτήρια, τα El Escorial και Awaji (Brooks., 1994; Nodera et al., 2007). Συγκεκριμένα, τα πρώτα έχουν προσφάτως αναθεωρηθεί (Brooks et al., 2000; Ludolph et al., 2015). Σε συστηματική ανασκόπηση φάνηκε ότι τα Awaji κριτήρια προάγουν την πρόιμη διάγνωση, ενώ, σε άλλη έρευνα, διαπιστώθηκε πως τα Awaji κριτήρια έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ΠΑΣ με προμηκική έναρξη σε σχέση με τα El Escorial (Costa et al, 2012; Noto et al., 2012 ). Μολονότι τα παραπάνω κριτήρια διευκολύνουν εν μέρει τη διαδικασία, δε παύουν να έχουν μικρή ευαισθησία για τον εντοπισμό της νόσου (Geevasinga et al., 2016).

| ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΑΓΣ                   | ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ   |
|---|--|
| Βέβαιη ΑΓΣ                                  | Σημεία ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα στο στέλεχος και σε 2 μυελότομια ή σε 3 μυελότομια.  |
| Βέβαιη οικογενής ΑΓΣ                        | Σημεία ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα σε μία περιοχή του σώματος και εργαστηριακή επιβεβαίωση γονιδιακής μετάλλαξης που σχετίζεται με την ΑΓΣ.   |
| Πιθανή ΑΓΣ                                  | Σημεία ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα τουλάχιστον σε 2 περιοχές με ορισμένα σημεία ανώτερου κινητικού νευρώνα κεφαλικά των σημείων κατώτερου κινητικού νευρώνα.  |
| Πιθανή ΑΓΣ (που υποστηρίζεται εργαστηριακά) | Σημεία ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα μόνο σε μία περιοχή του σώματος ή μόνο σημεία ανώτερου κινητικού νευρώνα σε μία περιοχή σε συνδυασμό με ηλεκτρομυογραφικά στοιχεία όξιας απονεύρωσης σε $\geq 2$ μύες δύο ή περισσότερων μελών.  |
| Διυητική ΑΓΣ                                | Σημεία ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα μόνο σε μία περιοχή του σώματος ή σημεία ανώτερου κινητικού νευρώνα και μόνο σε $\geq 2$ περιοχές ή σημεία κατώτερου κινητικού νευρώνα κεφαλικά των σημείων ανώτερου κινητικού νευρώνα σε συνδυασμό με την αδυναμία επιβεβαίωσης της πιθανής ΑΓΣ (που υποστηρίζεται εργαστηριακά). |

«**Εικόνα 1.1.** Κριτήρια El Escorial για τη διάγνωση της Πλάγια Αμυοτροφικής Σκλήρυνσης (ΠΑΣ). Τροποποιημένη από "Νευρολογική Αποκατάσταση", Nichols-Larsen, S.D. et al. (2016), σελ. 434. Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρα».

## 1.6 Φαρμακευτική αγωγή

Μέχρι και σήμερα δεν υφίστανται αγωγές και παρεμβάσεις που να τροποποιούν τη νόσο και η μοναδική φαρμακευτική θεραπεία που συνίσταται είναι η ριλουζόλη με δόση 50mg δύο φορές την ημέρα (Miller et al., 2012). Βέβαια, το 2017 ο US FDA βάσει μιας μελέτης ενέκρινε την εδαραβόνη, που φαίνεται αποτελεσματική κατά τα πρώιμα στάδια (Bhandari et al., 2018). Με την εξέλιξη των ερευνητικών εργασιών πλαισιώνονται νέες θεραπείες, όπως η γονιδιακή θεραπεία

και θεραπείες βασισμένες σε κύτταρα (αστροκύτταρα, κύτταρα του ανοσοποιητικού, βλαστοκύτταρα) (Pehar et al., 2017; Filipi et al., 2020).

Άλλες θεραπευτικές αγωγές απευθύνονται στα συμπτώματα της νόσου και με βάση την Ευρωπαϊκή οργάνωση των Νευρολογικών κοινοτήτων (EFNS) είναι τα αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη για τον πόνο, η βαλκοφένη και η τιζανιδίνη για την σπαστικότητα, επίσης, προτείνεται η αμινοτριπτιλίνη και ο εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) για την αντιμετώπιση των ψυχοσυναισθηματικών συμπτωμάτων, ενώ, τα κανναβινοειδή βρίσκονται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο (Andersen et al., 2005; Dorst et al., 2017).

## **1.7 Προγνωστικοί παράγοντες**

Η νόσος σε κάθε ασθενή δεν έχει τον ίδιο ρυθμό εξέλιξης. Για το λόγο αυτό, βάσει επιδημιολογικών καταγράφων έχουν εντοπιστεί κάποια χαρακτηριστικά των ασθενών ή της αποκατάστασής τους που σχετίζονται με την πορεία της νόσου. Οι δείκτες αυτοί συμβάλουν στην καλύτερη προσέγγιση των ασθενών και στο σχεδιασμό μιας έρευνας ή ενός προγράμματος αποκατάστασης.

Αρνητικοί προγνωστικοί δείκτες :

- >80 ετών ασθενείς
- Προμηκική έναρξη
- Καθυστερημένη διάγνωση
- Ψυχικές διαταραχές και άνοια
- Απώλεια βάρους
- Χαμηλή FVC

Θετικοί προγνωστικοί δείκτες:

- < 40 ετών ασθενείς
- Νωτιαία έναρξη
- Χρήση μη επεμβατικού αερισμού
- Γαστροστομία
- Πρόωρη διάγνωση
- Περίθαλψη σε κλινικές ΠΑΣ (Chio et al., 2012)

## **1.8 Διεπιστημονική προσέγγιση**

Οι κύριοι στόχοι στην αποκατάσταση των ασθενών με ΠΑΣ είναι η ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας και η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Αυτό επιτυγχάνεται με μία ολιστική προσέγγιση στην συμπτωματολογία του ασθενούς, όπου κάθε ανάγκη του θα επιλύεται έγκαιρα. Σημαντική κρίνεται, λοιπόν, η διεπιστημονική προσέγγιση στην αποκατάσταση των ασθενών και αυτό επιτυγχάνεται μέσω των πολυεπιστημονικών και εξειδικευμένων κλινικών. Πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα φανερώνουν ότι ασθενείς που παραπέμπονται σε κλινικές αποκατάστασης έχουν καλύτερη ποιότητα και διάρκεια ζωής σε σχέση με την οικιακή φροντίδα (Soofi et al., 2018). Η παρουσία συμπτωμάτων σε πολλά λειτουργικά συστήματα όπως της ομιλίας, της κατάποσης, της κίνησης, της αναπνοής, καθώς και η ψυχολογική επίπτωση που έχει η νέα πραγματικότητα για τον ασθενή και την οικογένειά του και οι αλλαγές που απαιτούνται να γίνουν στο χώρο του, δεν δύναται να πλαισιωθούν από μία ή δύο ειδικότητες. Μέλη μιας ολοκληρωμένης ομάδας αποτελούν: ο ειδικός νευρολόγος και ο πνευμονολόγος, το νοσηλευτικό προσωπικό, ο φυσικοθεραπευτής, ο λογοθεραπευτής, ο εργοθεραπευτής, ο διατροφολόγος, ο κοινωνικός λειτουργός, ο ψυχολόγος/ ψυχίατρος, καθώς και άλλες ειδικότητες που μπορεί να απαιτηθούν (Hobson &

McDermott, 2016). Οι ειδικότητες αυτές μοιράζονται μία πλειάδα αξιολογητικών εργαλείων που προσεγγίζουν πολλές πτυχές της ποιότητας ζωής και της λειτουργικότητας, ενημερώνοντας συνεχώς τους θεραπευτές για βελτιώσεις ή επιπλοκές στην κατάσταση του ασθενούς. Επειδή στην αποκατάσταση της πάθησης περιλαμβάνονται αρκετές ειδικότητες, δεν υφίσταται κάποιο αμιγώς φυσικοθεραπευτικό αξιολογητικό εργαλείο για τη νόσο. Επιπλέον, ενώ η αξιολόγηση και οι βασικές παρεμβάσεις των φυσικοθεραπευτών αφορούν την αποκατάσταση των μυοσκελετικών διαταραχών και της αναπνευστικής λειτουργίας, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές για την προσέγγιση αυτών των ασθενών.

## **Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>**

---



## 2. ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΤΗΝ ΠΛΑΓΙΑ ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΑΣ)

Στην ΠΑΣ η εξονυχιστική και ολιστική εξέταση είναι απαραίτητη για την κατανόηση του φαινοτύπου της νόσου και την ταυτοποίηση όλων των κλινικών αλλαγών. Η καταγραφή των ελλειμμάτων που οφείλονται στη νόσο αξιολογούνται με αντικειμενικά ή υποκειμενικά εργαλεία. Το μοντέλο του WHO (2001) είναι ένας αξιολογητικός σκελετός που κατανέμει τα εργαλεία αξιολόγησης με βάση το επίπεδο βλάβης, δραστηριότητας και συμμετοχής. Πληθώρα μέσων, τα οποία αντιστοιχούν στο επίπεδο της βλάβης, διατίθενται στους φυσικοθεραπευτές για την αξιολόγηση ασθενών με ΠΑΣ. Παρόλ' αυτά, δεν υπάρχουν αμιγώς φυσικοθεραπευτικές κλίμακες αξιολόγησης λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής και, επιπλέον, καμία από αυτές που αφορούν στον πληθυσμό με ΠΑΣ, δεν είναι σταθμισμένη στα Ελληνικά. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τα πιο ευρέως διαδεδομένα αξιολογητικά εργαλεία ως προς τα μέτρα έκβασης της νόσου, που αντιστοιχούν στο επίπεδο της βλάβης και εν συνεχεία μέσα που πλαισιώνουν τις αλλαγές στη δραστηριοποίηση και τη συμμετοχή του ασθενούς.

### 2.1 Μέσα για την εκτίμηση του επιπέδου βλάβης

#### 2.1.1 Μυϊκή δύναμη

Η μυϊκή αδυναμία εμφανίζεται ήδη από τα πρώτα κιάλας στάδια της νόσου και είναι ένα από τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της. Ποιοτικά αξιολογείται με τον διαχειρός έλεγχο των μυών από τον εξεταστή με τη χρήση της κλίμακας **Medical Research Council (MRC)** (Εικόνα 2.1). Αξιολογεί μεμονωμένα κάθε μυ, αποτελεί

ένα αξιόπιστο μέσο αξιολόγησης δύναμης και έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες ΠΑΣ. Εν τούτοις, δεν εκφράζει ευαισθησία καθώς δεν ανιχνεύει μικρές αλλαγές στη μυϊκή δύναμη και, επιπλέον, υπάρχει μεγάλη υποκειμενικότητα μεταξύ των εξεταστών (Andres et al., 1986). Ποσοτικά η μυϊκή δύναμη ελέγχεται με τη **μέγιστη εθελούσια ισομετρική συστολή (Maximum Voluntary Isometric Contraction – MVIC)** και συχνά χρησιμοποιείται σε μελέτες ΠΑΣ (Miller et al., 2001; Cudkowicz et al., 2006). Εργαλείο αξιολόγησης της MVIC είναι η **μέτρηση δύναμης λαβής (Hand-held dynamometry – HHD)**. Επιλέγεται για χρήση σε ερευνητικές μελέτες της ΠΑΣ, ενώ είναι εύκολο εφαρμόσιμο και αξιόπιστο μέσο αξιολόγησης (Shefner et al., 2008; Andres et al., 2017). Με τη μέτρηση της δύναμης λαβής υπολογίζεται ο μέσος όρος των μυϊκών ομάδων των άνω και κάτω άκρων και βασικό μειονέκτημά του είναι το πιθανό σφάλμα από την εφαρμοζόμενη δύναμη του εξεταστή (Andres et al., 1996). Η μυϊκή αδυναμία ποσοτικά μπορεί να αξιολογηθεί και με το **Accurate Test of Limb Isometric Strength (ATLIS)**, ένα σχετικά πρόσφατα επικυρωμένο μέσο (Andres et al., 2012). Το ATLIS είναι ικανό να αξιολογήσει με ακρίβεια τις μυϊκές ομάδες ανεξάρτητα από τη δύναμη που τις χαρακτηρίζει και σε σχέση με το HHD προκαλεί λιγότερη κόπωση στον ασθενή. Βασικό πλεονέκτημά του είναι η ευαισθησία ανίχνευσης μεταβολών της μυϊκής δύναμης πριν ακόμα η πτώση της αρχίσει να επηρεάζει τις λειτουργικές δραστηριότητες (Andres et al., 2017). Ως εκ τούτου, η μέτρηση της μυϊκής αδυναμίας κατέχει μία σημαντική θέση στην αξιολόγηση τέτοιων ασθενών, καθώς η απώλειά της εκφράζει τη μείωση των κινητικών νευρώνων, γεγονός που πληροφορεί τον κλινικό εξεταστή για την εξέλιξη της νόσου αλλά και για την αποτελεσματικότητα των θεραπειών.

|   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | ➔ | Καθόλου   |
| 1 | ➔ | Ορατή μυϊκή σύσπαση                                   |
| 2 | ➔ | Πλήρες εύρος με εξουδετερωμένη τη βαρύτητα            |
| 3 | ➔ | Πλήρες εύρος ενάντια στη βαρύτητα                     |
| 4 | ➔ | Πλήρες εύρος ενάντια στη βαρύτητα και μικρή αντίσταση |
| 5 | ➔ | Πλήρες εύρος και μέγιστη αντίσταση                    |

Clarkson (2000)

ΕΣΤ/ΕΠ/ΝΜΣ 1 2010-11

«**Εικόνα 2.1.** Κριτήρια βαθμολόγησης μυϊκής δύναμης με την κλίμακα της Οξφόρδης. Τροποποιημένη από <https://slideplayer.gr/slide/2794640/>».

## 2.1.2 Αξιολόγηση σπαστικότητας

Η ΠΑΣ είναι μία πολυπαραγοντική νόσος που επηρεάζει πολλές δομές του νευρικού συστήματος. Ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου εμφανίζονται αλλαγές στο μυϊκό τόνο που δεν οφείλονται μόνο σε εκφυλίσεις των κινητικών νευρώνων των πυραμιδικών οδών αλλά συνοδεύονται και από αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια. Στην ΠΑΣ ο διαχωρισμός της πυραμιδικής δυσκαμψίας (σπαστικότητα) και της εξωπυραμιδικής δυσκαμψίας (δυσκαμψίας) είναι δυσδιάκριτος, ωστόσο η δια χειρός εφαρμογή διάτασης είναι μία απλή δοκιμή διάκρισης αυτών των σημείων. Η αυξημένη ταχύτητα κατά τη διάταση ενός μυ εκκλύει τη σπαστικότητα ενώ, η εμφάνιση της δυσκαμψίας είναι ανεξάρτητη από την ταχύτητα διάτασης (Webster 1966; Adams & Victor, 1993). Άλλα εργαλεία αξιολόγησης της υπερτονίας είναι η τροποποιημένη κλίμακα **Ashworth (Modified Ashworth Scale – MAS)** (Εικόνα 2.1) και η **Unified Parkinson's Disease Rating System (UPDRS) Rigidity Scale** (Εικόνα 2.2), οι οποίες εκτιμούν τη σπαστικότητα και τη δυσκαμψία αντίστοιχα. Η βαθμολογία τους κυμαίνεται από 0 (φυσιολογικός μυϊκός τόνος) - 4, ενώ και οι δύο βασίζονται στην κρίση του εξεταστή με αποτέλεσμα να μην έχουν υψηλή αξιοπιστία (Patrick et al., 2001; Meseguer-Henarejos et al., 2018).

| <b>Grade</b> | <b>Description</b>  |
|--------------|---|
| 0            | No increase in muscle tone  |
| 1            | Slight increase in muscle tone, manifested by a catch or by minimal resistance at the end of the range of motion (ROM) when the affected part(s) is moved in flexion or extension |
| 1+           | Slight increase in muscle tone, manifested by a catch, followed by minimal resistance throughout the remainder (less than half) of the ROM  |
| 2            | More marked increase in muscle tone through most of the ROM, but affected part(s) easily moved  |
| 3            | Considerable increase in muscle tone, passive movement difficult  |
| 4            | Affected part(s) rigid in flexion or extension  |
| 9            | Unable to test  |

«**Εικόνα 2.2.** Τροποποιημένη κλίμακα Ashworth (Modified Ashworth Scale – MAS) για την εκτίμηση της σπαστικότητας. Τροποποιημένη από [https://www.google.com/url?sa=i&source=imgres&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwieq5yS9qfqAhXK0KQKHxTsDiUQjRx6BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.pinterest.com%2Fpin%2F419186677788523186%2F&psig=AOvVaw1HoZIA\\_pr6WU3aXzIQJ0hB&ust=1593550772888163](https://www.google.com/url?sa=i&source=imgres&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwieq5yS9qfqAhXK0KQKHxTsDiUQjRx6BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.pinterest.com%2Fpin%2F419186677788523186%2F&psig=AOvVaw1HoZIA_pr6WU3aXzIQJ0hB&ust=1593550772888163)».

|   |  |
|---|--|
| 0 | Rigidity absent  |
| 1 | Rigidity slight or detectable only when activated by mirror or other movements |
| 2 | Rigidity mild to moderate  |
| 3 | Rigidity marked, but full range of motion easily achieved                      |
| 4 | Rigidity severe; range of motion achieved with difficulty                      |

«**Εικόνα 2.3.** Η κλίμακα Unified Parkinson's Disease Rating System (UPDRS) Rigidity Scale. Τροποποιημένη από A. E. T. Lang and S. Fahn, “Assessment of Parkinson’s disease”, in Quantification of Neurological Deficit, T. L. Munsat, Ed. Boston, MA: Butterworths, 1989, pp. 285–309».

### 2.1.3 Μέσα αξιολόγησης αναπνευστικής λειτουργίας

Τα συμπτώματα της αναπνευστικής δυσχέρειας δεν εμφανίζονται στα αρχικά στάδια της νόσου, παρά τη συνεχόμενη πτώση της μυϊκής δύναμης. Η παρέμβαση στην αναπνευστική λειτουργία είναι μείζονος σημασίας καθώς επηρεάζει την ποιότητα και τη διάρκεια ζωής του ασθενή. Η αξιολόγησή της, συνεπώς, συμβάλλει στην ορθή λήψη αποφάσεων για την επιτέλεση των φυσικοθεραπευτικών προγραμμάτων αποκατάστασης. Η αναπνευστική λειτουργία στην ΠΑΣ, συχνά αξιολογείται με τη δοκιμασία της **εξαναγκασμένης ζωτικής χωρητικότητας (Forced vital capacity – FVC)** και της **βραδέως εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας (Slow Vital Capacity – SVC)**. Η εξαναγκασμένη ζωτική χωρητικότητα ισούται με τον μέγιστο όγκο αέρα, μετά από μέγιστη εισπνοή, που εκβάλλεται κατά τη βίαιη εκπνοή, συνοδευόμενη από μέγιστη προσπάθεια, ενώ, η βραδέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα ισούται με το μέγιστο όγκο αέρα που εκβάλλεται βραδέως μετά από μέγιστη, αλλά βραδέως εκτελούμενη εισπνοή. Έχει αποδειχθεί ότι η εξαναγκασμένη ζωτική χωρητικότητα είναι προγνωστικός δείκτης επιβίωσης και, επιπλέον, φαίνεται η μείωσή της να σχετίζεται με την προϊούσα επιδείνωση της νόσου (Traynor et al., 2004; Czaplinski et al., 2006). Περιορισμός της εξαναγκασμένης ζωτικής χωρητικότητας, ως μέσο αξιολόγησης, είναι η μειωμένη ευαισθησία στα αρχικά στάδια της νόσου, μιας και τα αναπνευστικά συμπτώματα εμφανίζονται ως επιλοκές της μυϊκής αδυναμίας σε μετέπειτα στάδια της ΠΑΣ (Allen et al., 2010). Ακόμη, ένα μέτρο για την αναπνευστική λειτουργία είναι η αντοχή του διαφράγματος και των επικουρικών αναπνευστικών μυών που μετράται είτε με **μέγιστη αναπνευστική πίεση** είτε με τη **μέγιστη ρινική αναπνευστική πίεση**. Τα μέτρα αυτά χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με την εξαναγκασμένη ζωτική χωρητικότητα, καθώς εντοπίζουν τη μυϊκή αδυναμία στους αναπνευστικούς μύες και κρίνονται καταλληλότερα για τον καθορισμό της εισαγωγής επεμβατικού αερισμού (Lyll et al., 2001; Mendoza et al., 2007).

#### 2.1.4 Πόνος και κόπωση

Η κόπωση και ο πόνος αποτελούν τα σημαντικότερα και πιο δύσκολα στη διαχείριση προβλήματα σε ασθενείς με ΠΑΣ. Η κόπωση συναντάται στο 90% των ασθενών και παραμένει μη αντιμετωπίσιμη στο 100% αυτών. Στη φυσικοθεραπεία κυρίως χορηγείται η **Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)** και πιο συχνά η **Fatigue Severity Scale (FSS)**, ενώ, σε έρευνες έχει γίνει και η χρήση ερωτηματολογίων κόπωσης όπως το **Neurological Fatigue Index–MND (NFI-MND)** (Gibbons et al., 2018). Οι κλίμακες MFIS και FSS είναι γενικά μέτρα αξιολόγησης της κόπωσης και ενώ εμφανίζουν υψηλή αξιοπιστία σε συγγενείς παθήσεις της ΠΑΣ η ευαισθησία τους είναι χαμηλή (Mills et al., 2010; Ozyemisci-Taskiran et al., 2019). Το ερωτηματολόγιο NFI-MND αποτελείται από 52 αντικείμενα που εξετάζουν διαφορετικές πτυχές της κόπωσης όπως είναι η ψυχική, νοητική και σωματική κόπωση. Έχει αποδειχθεί πως είναι ένα αξιόπιστο μέσο, όμως η ευαισθησία του μένει να εξεταστεί (Gibbons, 2011). Τα παραπάνω μέσα δεν έχουν αξιολογηθεί για την εκτίμηση της κόπωσης στην ΠΑΣ, παρότι χρησιμοποιούνται στην έρευνα και στην κλινική πράξη.

Ο πόνος έχει πολλές εκφάνσεις κατά την εξέλιξη της νόσου και αποτελεί τροχοπέδη για την αποκατάσταση. Ο ασθενής βιώνει πόνο σε διάφορες φάσεις κατά την εξέλιξη της νόσου, για τον λόγο αυτό η αξιολόγηση και η γρήγορη ταυτοποίηση της αιτίας είναι το κλειδί στην αντιμετώπισή του. Σε πρώτο πλαίσιο ευρέως χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της έντασης του πόνου η **Visual Analogue Scale (VAS)**, καθώς και παρόμοια εργαλεία όπως η **Numerical Rating Scale (NRS)**, η **Verbal Rating Scale (VRS)** και η **Faces Pain Scale-Revised (FPS-R)**, ενώ για την αιτία επαναξιολογούνται σημεία της νόσου που πιθανώς προκαλούν τον πόνο όπως οι σπασμοί, η σπαστικότητα ή κάποιος πιθανός τραυματισμός (Ferreira-Velente et al., 2011).

## **2.2. Μέσα για την εκτίμηση του επιπέδου δραστηριότητας**

Η κατανόηση των διαταραχών της λειτουργικότητας σε καθημερινά περιβάλλοντα βοηθά στο σχεδιασμό παρεμβάσεων και στην άρση των εμποδίων που ταλαιπωρούν τους ασθενείς. Η ανεξαρτησία των ασθενών πρέπει να εξετάζεται τακτικά από εργαλεία που ανιχνεύουν τις μεταβολές στη λειτουργικότητα μέσα από δοκιμασίες και κλίμακες που αφορούν καθημερινές δραστηριότητες.

### **2.2.1. Μέτρα αξιολόγησης της βάρδισης και της ισορροπίας**

Για παθολογικούς πληθυσμούς, οι αλλαγές στη μεταβλητότητα της βάρδισης και στην ισορροπία σηματοδοτούν την παρουσία μη φυσιολογικών κινητικών στρατηγικών ελέγχου. Συγκεκριμένα στην ΠΑΣ διαταραχές στην κινητική μονάδα συγκεκριμένων μυών συνδέονται με την εμφάνιση ανωμαλιών στη βάρδιση, πριν ακόμη την εμφάνιση της μυϊκής αδυναμίας (Abedi et al., 2016; Hübner et al., 2019). Η ταχεία και ανεξέλεγκτη επιδείνωσή της καθιστά τους ασθενείς σε σύντομο χρονικό διάστημα μη περιπατητικούς, με αποτέλεσμα τα διαθέσιμα δεδομένα είτε για την αξιολόγηση είτε για τη θεραπεία να είναι περιορισμένα. Σε σχετική έρευνα φάνηκε ότι η βάρδιση μεταξύ των ατόμων με προμηκική και νωτιαία έναρξη είναι διαφορετική σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Radovanovic et al., 2014). Οι αλλαγές στη βάρδιση παρατηρούνται από τα πρώιμα στάδια με την ταχύτητα βάρδισης να αποτελεί προγνωστικό δείκτη εξέλιξης της νόσου, αλλά και του κινδύνου πτώσεων (Farias et al., 2017). Ακόμη, αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι υπάρχουν μεταβολές στις χωροχρονικές μεταβλητές της βάρδισης, όπως είναι η ταχύτητα, το μήκος βήματος και διασκελισμού, και ο χρόνος στήριξης (Xia et al., 2015; Ferfoglia et al., 2016; Farias et al., 2017). Η μείωση στην ταχύτητα βάρδισης σε μελέτες έχει συσχετιστεί με την εκτέλεση λιγότερων βημάτων ανά λεπτό, την έκπτωση της δύναμης στα άνω και κάτω άκρα και με τη μεγάλη ηλικία (Ferfoglia et al., 2016; Farias et al., 2017), πληροφορίες που θα μας βοηθήσουν να θέσουμε καλύτερους θεραπευτικούς στόχους για τους ασθενείς με ΠΑΣ. Ένα μέσο για την αξιολόγηση της βάρδισης είναι η χρονομετρημένη δοκιμασία 6 λεπτών (**6 minute walk test - 6MWT**), στην οποία ο ασθενής καλείται να περπατήσει για 6 λεπτά σε διάδρομο 25 μέτρων. Σημαντικό

πλεονέκτημα της δοκιμασίας αυτής είναι η ποικιλία απολογητικών σημείων που καταγράφονται όπως η ταχύτητα βάδισης, οι παρεκκλίσεις από το φυσιολογικό πρότυπο βάδισης, οι πιθανές στάσεις που χρειάζεται να κάνει ο ασθενής, αλλά και οι διαφοροποιήσεις στην ταχύτητα της βάδισης κατά τη διάρκεια των 6 λεπτών. Στη μελέτη των Fergolia et al. (2016), χρησιμοποιήθηκε το **Timed up and Go Test - TUG**, σε δύο εκδοχές, απεικονιστικά και δια ζώσης σε ασθενείς με ΠΑΣ. Στη δοκιμασία αυτήν το άτομο καλείται να σηκωθεί από μία καρέκλα να διανύσει μια απόσταση 3 μέτρων και να επιστρέψει στη αρχική του θέση, με τη διαδικασία να χρονομετρείται καθ' όλη τη διάρκειά της. Η μέθοδος που ακολούθησαν οι ερευνητές φάνηκε πολλά υποσχόμενη, με τις δύο εκδοχές να έχουν μεγάλη συσχέτιση μεταξύ τους, και το Timed up an Go test να συσχετίζεται με την αναπηρία και τον κίνδυνο πτώσης σε ασθενείς με ΠΑΣ. Μεταβολές στη βάδιση σηματοδοτούν και ελλείμματα στην ισορροπία. Η κλίμακα **Berg Balance Scale (BBS)** εξετάζει την ισορροπία μέσα από την εκτέλεση λειτουργικών κινήσεων και αποτελεί προγνωστικός δείκτης πτώσεων. Σε πρόσφατη έρευνα, όμως, δεν φάνηκε η συσχέτιση της BBS με την πρόβλεψη των πτώσεων στους ασθενείς αυτούς. Επομένως, υπάρχει μεγάλη ανάγκη συσχέτισης τέτοιων εργαλείων με την ισορροπία ασθενών με ΠΑΣ, για παράδειγμα η Mini-Balanace Evaluation Systems Test (mini-BESTest) θα είχε ενδιαφέρον για τους ασθενείς αυτούς (Schell et al., 2019).

## 2.2.2 Μέσα αξιολόγησης λειτουργικότητας και αναπηρίας

Από το 1970 και έπειτα μία από τις πρώτες ολοκληρωμένες προσπάθειες αξιολόγησης της λειτουργικότητας του ασθενή ήταν η **κλίμακα Norris**, η οποία είναι εύκολη στην χρήση της (Norris et. al., 1974). Μολαταύτα, παρουσιάζει ελλείμματα στην αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας, ενώ δεν έχει ικανοποιητική αξιοπιστία ως μέσο (Couratier et al., 2006).

Οι Appel et al. (1987) κατασκεύασαν την **κλίμακα Appel**, επίσης μία κλίμακα που προοριζόταν για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας της ΠΑΣ. Σε αυτήν αξιολογούνται δραστηριότητες που αφορούν: στον έλεγχο από τον ανώτερο κινητικό νευρώνα, στην αναπνευστική λειτουργία, στη μέτρηση μυϊκής δύναμης και στην λειτουργικότητα των άνω και κάτω άκρων (Couratier et al., 2006). Πλέον δεν



προτείνεται η εφαρμογή της καθώς είναι αρκετά σύνθετη, ενώ, δεν είναι ευαίσθητη καθώς η νόσος εξελίσσεται (Brooks et al., 1991).

Τη δεκαετία του 1990 αρκετές κλινικές έρευνες είχαν ως αντικείμενο μελέτης, είτε τις ήδη υπάρχουσες κλίμακες λειτουργικότητας και αναπηρίας, είτε την ανάπτυξη νέων όπως η **Honda ALS Scale** (Honda et al., 1990) και η **ALS Severity Scale** (ALS-SS) (Hillel et al., 1989). Η Honda ALS Scale, σε σχέση με τις προηγούμενες κλίμακες, δίνει την ίδια βαρύτητα στην αξιολόγηση των κρανιακών νεύρων, στην αναπνευστική λειτουργία καθώς επίσης στις λειτουργίες των άνω και κάτω άκρων. Βέβαια, λόγω της πολυπλοκότητά της, δεν είναι αποδεκτή από το ευρύ επιστημονικό κοινό (Mitsumoto et al., 1998). Η ALS-SS δημιουργήθηκε με σκοπό να χορηγείται και από ανειδίκευτους φροντιστές ασθενών με ΠΑΣ. Μερικές από τις δραστηριότητες που αξιολογούνται είναι η επικοινωνία, η προσωπική υγιεινή και η βάδιση (Couratier et al., 2006). Μολονότι η ALS-SS είναι αποδεκτή από τους κλινικούς εξεταστές δεν δημοσιεύτηκε στον οδηγό κλινικών δοκιμών για την ΠΑΣ από την Παγκόσμια Ομοσπονδία Νευρολογίας (Brinkmann et al., 1997).

Το ερωτηματολόγιο **Rasch-Built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale (ROADS)** είναι από τα πιο πρόσφατα αξιολογητικά μέσα εκτίμησης της λειτουργικότητας και της αναπηρίας. Δημιουργήθηκε από τους Fournier et al. (2019), με τη μεθοδολογία Rasch. Εμφανίζει υψηλή αξιοπιστία και βασικό πλεονεκτήματά του είναι ότι απευθύνεται σε ασθενείς με ΠΑΣ ανεξάρτητα από το επίπεδο αναπηρίας τους. Επίσης, δίνεται η δυνατότητα εφαρμογής του μέσω τηλεφώνου ή διαδικτύου. Τέλος, θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο μελέτης περισσότερων κλινικών ερευνών, για την επαλήθευση των χαρακτηριστικών της, μιας και είναι πολύ πρόσφατα επικυρωμένη κλίμακα.

## 2.3 Μέσα για την εκτίμηση του επιπέδου συμμετοχής

Η συμμετοχή σε διάφορες πτυχές της ζωής είναι από τα πρωταρχικά σημεία που επηρεάζονται από τη νέα πραγματικότητα των ασθενών και προηγείται της έκπτωσης στη λειτουργικότητα. Ο περιορισμός των ατόμων από τις αγαπημένες τους συνήθειες, το χώρο εργασίας τους ή και από την κοινότητα, συνεπάγει την απομόνωση, διαταράσσοντας την ψυχική τους υγεία και κατά επέκταση την ποιότητα ζωής τους.

### 2.3.1 Μέσα αξιολόγησης της ποιότητας ζωής και της λειτουργικότητας των ασθενών με Πλάγια Αμυατροφική Σκλήρυνση

Το ερωτηματολόγιο **Short form Health Survey (SF-36)** ανήκει στην κατηγορία των μέσων εκείνων που αξιολογούν την ποιότητα ζωής, αλλά αποτελεί ένα γενικό μέτρο, ικανό να συγκρίνει τα οφέλη θεραπειών και το αντίκτυπο τους, στη ζωή των ασθενών, με διαφορετικές νόσους (Jenkinson et al., 1995; Brunet et al., 1996). Έχει επικυρωθεί σε αρκετές γλώσσες μεταξύ των οποίων και η ελληνική (Pappa et al., 2005). Οι ψυχομετρικές ιδιότητές του είναι πολύ καλές και αφορά ένα μέτρο έκβασης που είναι επηρεασμένο σε όλους τους χρόνιους ασθενείς (Ware & Sherbourne, 1992). Χρησιμοποιείται πολύ συχνά σε συνδυασμό με άλλα μέσα ΠΑΣ για τη διερεύνηση αποτελεσματικών θεραπειών ή μέσων (Jenkinson et al., 1999; Jenkinson et al., 2002). Παρόλ' αυτά το SF-36 αδυνατεί να αξιολογήσει κλινικά χαρακτηριστικά της ΠΑΣ, που φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της ποιότητας ζωής, όπως η δυσφορία ή οι διαταραχές στην επικοινωνία (Ciconelli et al., 1999; Jenkinson et al., 1999).

Το ερωτηματολόγιο **Amyotrophic Lateral Sclerosis Specific Quality of Life (ALSSQoL)** σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής με την γενικότερη έννοια του όρου αφορώντας σε πολλές πτυχές της ζωής του, που σχετίζονται με τη θρησκεία, τη μοναξιά, τους προσωπικούς στόχους (Simmons et al., 2006). Η

συνολική βαθμολογία είναι υποκειμενική καθώς επηρεάζεται από το κατά πόσο η εκάστοτε θεραπεία βελτιώνει ή όχι παράγοντες σημαντικούς για τη ζωή κάθε ατόμου. Στο αναθεωρημένο ερωτηματολόγιο **Amyotrophic Lateral Sclerosis Specific Quality of Life – Revised (ALSSQoL-R)** μειώθηκαν οι ερωτήσεις, από 59 σε 50, ώστε να συμπληρώνεται από τους ασθενείς μέσω συνέντευξης σε 20 λεπτά (Simmons et al., 2010). Ωστόσο, μία τέτοια διάρκεια χρόνου μπορεί να δημιουργήσει κόπωση και η επεξεργασία του ερωτηματολογίου να είναι χρονοβόρα. Έτσι, οι Felgoise et al. (2018) δημιούργησαν μία πιο σύντομη έκδοση το **ALS Specific Quality of Life – Short Form (ALSSQoL-SF)**. Η νέα έκδοση έχει μόνο τα 20 στοιχεία του προηγούμενου ερωτηματολογίου, και ο χρόνος συμπλήρωσης είναι κατά μέσο όρο 3 λεπτά. Παρά ταύτα, η σύντομη έκδοση του ερωτηματολογίου φαίνεται να μην είναι τόσο αξιόπιστη για την μέτρηση παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής.

## 2.4 Περεταίρω κλίμακες αξιολόγησης Λειτουργικότητας και Ποιότητας Ζωής

Από τα παραπάνω, σε σχέση με τα μέσα αξιολόγησης λειτουργικότητας, φαίνεται κάποια να μην την αξιολογούν ολοκληρωμένα, δίνοντας βαρύτητα σε μερικούς τομείς/ παράγοντες που την επηρεάζουν, ενώ άλλα μέσα δεν είναι αρκετά αξιόπιστα ή η ευαισθησία τους μειώνεται με την εξέλιξη της νόσου ή δεν έχουν επαρκές ερευνητικό υπόβαθρο, όπως το μέτρο ROADS. Η **Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS)** είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο μέσο αξιολόγησης της εξέλιξης της νόσου. Σχεδιάστηκε με σκοπό να αποτελεί μέτρο έκβασης για λειτουργίες όπως ομιλία, κατάποση, έλεγχο σιέλου, λειτουργικότητα άνω και κάτω άκρων και λειτουργικές δραστηριότητες όπως η προσωπική υγιεινή. Η ALSFRS εμφανίζει καλά ψυχομετρικά χαρακτηριστικά και η ευαισθησία στις μεταβολές που μετρά επαληθεύονται και από άλλα μέσα όπως για παράδειγμα μέσα αξιολόγησης μυϊκής δύναμης και αναπνευστικής λειτουργίας (Cedarbaum & Stamler 1997; Gordon et al., 2004). Η κλίμακα συνδέεται τόσο με τη λειτουργικότητα, όσο και με την πρόγνωση και κατ' επέκταση την επιβίωση, ενώ, η

αποδοχή της μεταξύ των κλινικών εξεταστών, αλλά και έναντι άλλων κλιμάκων λειτουργικής αξιολόγησης, είναι μεγάλη (Cedarbaum 1996; Clarke et al., 2001; Magnus et al., 2002).

Ένα βασικό μειονέκτημα της ALSFRS ήταν ότι δεν έδινε ιδιαίτερη βαρύτητα στην αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργία σε σχέση με αυτήν των άκρων και του στελέχους (Gordon et al., 2004). Έτσι, η ALSFRS αναθεωρήθηκε από τους Cedarbaum et al. (1999), οι οποίοι πρόσθεσαν δραστηριότητες αξιολόγησης της αναπνοής (δύσπνοια, ορθόπνοια και αναπνευστική ανεπάρκεια). Ο εμπλουτισμός αυτός, προσδίδει στην **Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R)** αποτελεσματικότητα, λόγω της αυξημένης ευαισθησίας της για τον εντοπισμό μεταβολών, στις δραστηριότητες που αξιολογούνται (Kasarskis et al., 2005), ενώ, από αρκετές μελέτες φαίνεται ότι διατηρεί τα χαρακτηριστικά της προγενέστερης κλίμακας (Maragakis et al., 2003; Deshpande et al., 2006). Σημαντικό πλεονέκτημα της κλίμακας αυτής, έναντι των άλλων, είναι η χρήση της μέσω τηλεφώνου ή διαδικτύου (Kaufmann et al., 2007; Maier et al., 2012). Πλέον αποτελεί ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μέσα τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Τέλος, η ALSFRS-R έχει διασκευαστεί σε διάφορες χώρες όπως η Ιαπωνία, η Ισπανία, η Πορτογαλία, η Γερμανία, και η Τουρκία (Ohashi et al., 2001; Campos et al., 2010; Guedes et al., 2010; Abdulla et al., 2013; Κορ et al., 2016), δεν είναι όμως διαθέσιμη στην ελληνική γλώσσα. Ενδιαφέρον θα είχε η μεταφορά και στα ελληνικά ώστε να δοθεί ένα αξιόπιστο κι έγκυρο εργαλείο στα χέρια των Ελληνόφωνων κλινικών.

Μελέτες έδειξαν ότι η ΠΑΣ έχει αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών, γεγονός που έστρεψε το ενδιαφέρον των ερευνητών για την επικύρωση τέτοιων μέσων. Ένα από τα πρώτα ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής για ασθενείς με ΠΑΣ, ήταν το **Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire – 40 (ALSAQ-40)**. Πριν την ανάπτυξη αυτού του ερωτηματολογίου χρησιμοποιούνταν γενικά μέσα αξιολόγησης της ποιότητας ζωής, όπως το SF-36. Όμως, τα γενικά μέσα δεν είναι ικανά να αξιολογήσουν κλινικά συμπτώματα της ΠΑΣ.

Το ερωτηματολόγιο ALSAQ-40 σχεδιάστηκε από τους Jenkinson et al. (1999), αποτελεί μέτρο έκβασης της κατάστασης της υγείας των ασθενών με ΠΑΣ και αξιολογεί την ποιότητα ζωής τους. Αποτελείται από πέντε υποκατηγορίες που

καλύπτουν τις εξής διαστάσεις της ζωής: α) φυσική κινητικότητα, β) ανεξαρτησία, γ) κατάποση στερεάς και υγρής τροφής, δ) επικοινωνία, ε) συναισθηματικές αντιδράσεις. Το ερωτηματολόγιο ALSAQ-40 είναι από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα ερωτηματολόγια για την ΠΑΣ (Jenkinson et al., 2001), έχει υψηλά ψυχομετρικά χαρακτηριστικά, ενώ έχει επικυρωθεί σε Η.Π.Α., Η.Β., Ιαπωνία, Ολλανδία, Ισπανία, Ιταλία, Πορτογαλία, Τουρκία (Jenkinson et al., 1999; Yamaguchi et al., 2004; Salas et al., 2008; Meassen et al., 2007; Palmieri et al., 2010; Pavan et al., 2010; Alankaya et al., 2019).

Η ανάγκη για ένα ακόμη πιο σύντομο αξιολογητικό μέτρο της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΠΑΣ, έκανε τους Jenkinson et al. (2001) να αναπτύξουν το **Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire – 5 (ALSAQ-5)**. Είναι στην ουσία μια απλοποίηση του ερωτηματολογίου ALSAQ-40. Το ALSAQ-5 διαθέτει μία δραστηριότητα από τις πέντε κατηγορίες του ALSAQ-40. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο προσφέρει στον κλινικό άμεσα μια γενική εικόνα της κατάστασης του ασθενή, όμως, δεν έχει την ίδια ευαισθησία με το ALSAQ-40 στις μεταβολές της ποιότητας ζωής με την πάροδο του χρόνου και, συνεπώς, ίσως να πρέπει να είναι προσεκτική η χρήση του ειδικά σε περιπτώσεις που χρειάζεται ακριβής εκτίμηση της μεταβολής της κατάστασης ενός ασθενή. Για τους ασθενείς με ΠΑΣ δεν έχει σταθμιστεί στην ελληνική γλώσσα κάποιο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής. Σημαντικό θα ήταν να γίνει η επικύρωση κάποιου μέσου καθώς έτσι θα συμπληρωθεί η κλινική εικόνα των εν λόγω ασθενών.

Συμπερασματικά, τα εργαλεία ALSFRS-R και ALSAQ-40 είναι μέσα αξιολόγησης που φαίνεται να υπερέχουν σε σχέση με άλλα μέσα αξιολόγησης, στις αντίστοιχες κατηγορίες των μέτρων έκβασης. Η ALSFRS-R προσφέρει μία ολοκληρωμένη αξιολόγηση καθώς εξετάζει, μέσα από λειτουργικές δραστηριότητες, κλινικά σημεία ή συμπτώματα εκφυλισμού των ανατομικών περιοχών του στελέχους, της αυχενικής, της θωρακικής και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Είναι απλή στην χρήση της, χορηγείται σε σύντομο χρονικό διάστημα και δεν χρειάζεται ιδιαίτερο εξοπλισμό. Επιπλέον, η εφαρμογή της ALSFRS-R μέσω τηλεφώνου ή διαδικτύου δίνει την δυνατότητα αξιολόγησης σε ασθενείς που έχουν χάσει μέρος της επικοινωνίας, λόγω διαταραχής φώνησης, με την βοήθεια των φροντιστών τους. Το ALSAQ-40 είναι μέσο αξιολόγησης ασθενών με ΠΑΣ, γεγονός

που αποδεικνύει του υπεροχή του, καθώς περιορίζει τη χρήση άλλων γενικών μέσων αξιολόγησης της ποιότητας ζωής. Η χρήση τέτοιων γενικών μέσων ήταν εκτενέστερη και μερικά από αυτά χρησιμοποιούνται ακόμα και σήμερα αλλά δεν είναι ικανά να αξιολογήσουν όλες τις παραμέτρους, σχετικές με την ποιότητα ζωής, που επηρεάζονται σε ασθενείς με ΠΑΣ. Επιπλέον, οι ψυχομετρικές ιδιότητές του έχουν τεκμηριωθεί σε αρκετές μελέτες, ενώ αποτελεί ένα από τα πιο αποδεκτά μέσα στην επιστημονική κοινότητα, καθώς έχει επικυρωθεί σε 8 χώρες. Χορηγείται σε σύντομο χρονικό διάστημα και δεν προϋποθέτει συνέντευξη, μεταξύ του εξεταστή και του ασθενή, για την συμπλήρωσή του. Επιπλέον, η ALSFRS-R και η ALSAQ-40 είναι δύο αξιολογητικά εργαλεία που σύμφωνα με το μοντέλο του WHO (2001) αντιπροσωπεύουν το επίπεδο δραστηριότητας και συμμετοχής αντίστοιχα (WHO, 2001; De Groot et al., 2006; Bos et al., 2012), ενώ ταυτόχρονα περιέχουν και στοιχεία που με την ματιά ενός έμπειρου κλινικού αξιολογούν και το επίπεδο της βλάβης. Επομένως, η εφαρμογή και των δύο, δίνει στον κλινικό εξεταστή μία γενική και ολοκληρωμένη κατάσταση της υγείας του ασθενή. Στην φυσικοθεραπεία, παγκοσμίως, χρησιμοποιούνται σε μεγάλο ποσοστό και τα δύο εργαλεία, τόσο σε ερευνητικές δοκιμές όσο και στην αξιολόγηση λήψης αποφάσεων. Ωστόσο, η απουσία τους στην ελληνική γλώσσα είναι ένα έλλειμμα για την κλινική αξιολόγηση Ελλήνων ασθενών. Σημαντικό θα ήταν τέτοια μέσα να διασκευάζονται στην μητρική γλώσσα κάθε κράτους ώστε να διασφαλίζεται η έγκυρη κι αξιόπιστη αξιολόγηση των ασθενών της εκάστοτε χώρας.

## **Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>**

---

### **3. ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΠΛΑΓΙΑ ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΑΣ) ΚΑΙ ΤΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΤΗΣ**

Η αξιολόγηση αποτελεί αδιαμφισβήτητο θεμέλιο για την οργάνωση ενός πλάνου αποκατάστασης. Το ιατρικό ιστορικό, οι παρατηρήσεις του θεραπευτή, η κλινική εικόνα και οι στόχοι που θέτονται σε κάθε στάδιο της νόσου συνεισφέρουν στην επιβίωση και την καλύτερη ποιότητα ζωής. Το κυριότερο σύμπτωμα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών είναι η κινητική ανικανότητα, που αποτελεί έναν από τους κυριότερους τομείς αποκατάστασης στη φυσικοθεραπεία (Raheja et al., 2016). Σε πρόσφατη μελέτη άτομα με ΠΑΣ ερωτήθηκαν για την αντίληψη τους σε σχέση με τη φυσικοθεραπεία και η πλειονότητα δήλωσε πως την προτιμούν ως κύρια παρέμβαση (Meyer et al., 2018). Επίσης, σε σχετική μετανάλυση, βρέθηκε ότι οι φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν θετικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής ασθενών με ΠΑΣ (Soito, 2020).

#### **3.1 Ο ρόλος του φυσικοθεραπευτή**

Η φυσικοθεραπεία είναι μία εδραιωμένη συμπτωματική θεραπεία στην ΠΑΣ που εξυπηρετεί την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την αντιστάθμιση των ελλειμμάτων της νόσου. Ο φυσικοθεραπευτής αποτελεί βασικό μέλος της διεπιστημονικής ομάδας, όντας στο πλευρό του ασθενή από τη στιγμή της διάγνωσης έως το τερματικό στάδιο. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η φυσικοθεραπεία προάγει πολλούς τομείς του ασθενούς, όπως την ποιότητα ζωής, τη μείωση της κόπωσης και του πόνου και τη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας (Drogy et al., 2001; Dal Bello-Haas et al., 2007; Lunetta et al., 2015). Η φυσικοθεραπευτική



προσέγγιση στοχεύει στη μείωση της νοσηρότητας, στη διατήρηση της κινητικότητας για το μέγιστο δυνατό διάστημα και στην ανακούφιση του πόνου. Επίσης, συμμετέχει στην εκπαίδευση του φροντιστή για τις μεταφορές του ασθενούς, τη χρήση μη επεμβατικού μηχανισμού, των τεχνικών αναπνοής και την παθητική/ υποβοηθούμενη κινησιοθεραπεία, ενώ σε συνεργασία με τον γιατρό δύναται να προτείνει λύσεις για χρήση ορθώσεων, βοηθητικών μηχανισμών και αναπηρικού αμαξιδίου (Majmudar et al., 2014). Σε ολόκληρο το φάσμα της νόσου ο φυσικοθεραπευτής βρίσκεται στο πλευρό του ασθενή δίνοντάς του συνεχώς νέα ερεθίσματα ώστε να διατηρήσει την ανεξαρτησία του (Lewis & Rushanan, 2007).

### **3.2 Τι γνωρίζουμε έως τώρα για τη φυσικοθεραπεία στην πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ΠΑΣ)**

Παρότι βασικό τμήμα της συντηρητικής θεραπείας αποτελεί η φυσικοθεραπεία, οι έρευνες που αναφέρονται σε ειδικά πρωτόκολλα και παρεμβάσεις, αποτελεσματικές για την ΠΑΣ, είναι λίγες αφήνοντας στα χέρια των θεραπειών πιο παθητικές – ασφαλείς προσεγγίσεις, οι οποίες πιθανώς στερούν από τους ασθενείς καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Στην κλινική πράξη η φυσικοθεραπεία ακολουθεί γενικές οδηγίες της **Ευρωπαϊκής οργάνωσης των Νευρολογικών κοινοτήτων (EFNS)**, που βασίζονται στη γνώμη των εμπειρογνομώνων (Andersen et al., 2012). Παρότι υπάρχουν συμπτώματα που ταλαιπωρούν τους ασθενείς παρά τη θεραπεία, όπως η κόπωση, ο πόνος και οι μυϊκοί σπασμοί, στα οποία μπορεί να παρέμβει η φυσικοθεραπεία, δεν υπάρχει μελέτη που να επιβεβαιώνει ξεκάθαρα τη συμβολή της στην αντιμετώπισή τους (Dal Bello-Haas, 2018). Ένα από τα πιο αμφιλεγόμενα πεδία στη φυσικοθεραπευτική προσέγγιση της ΠΑΣ είναι η άσκηση. Τα ποιοτικά θέματα που εμποδίζουν τη συνταγογράφηση άσκησης είναι η έλλειψη εμπιστοσύνης ή ικανότητας, η ανοχή του ασθενούς και η έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων (Jones et al., 2019). Βέβαια, σε κλινικές δοκιμές που διερευνούν την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα διαφόρων ειδών άσκησης, έχουν αποδειχθεί θετικές επιδράσεις. Ωστόσο, η γνώμη μεταξύ των ερευνητών είναι διαφορετική και φαίνεται να επιδρούν σε αυτήν ποικίλοι παράγοντες.

### **3.3 Οι περιορισμοί στην εφαρμογή φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων και ερευνητικών δοκιμών**

Αρκετές φυσικοθεραπευτικές μέθοδοι αποφεύγονται στην αποκατάσταση της ΠΑΣ, μιας και δεν υπάρχει ερευνητικό υπόβαθρο που να υποστηρίζει την ασφάλειά τους. Παρεμβάσεις, σαν τον ηλεκτρικό ερεθισμό, μπορεί να είναι επιζήμιες μέθοδοι για τους ασθενείς, όπως αποδείχθηκε σε πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε το σύστημα βηματοδότησης διαφράγματος (μυϊκή ηλεκτρική διέγερση του διαφράγματος) με τον μη επεμβατικό μηχανισμό. Οι ερευνητές ανακάλυψαν πως η χρήση του βηματοδότη μειώνει τη διάρκεια ζωής και προκαλεί συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες, σε άνω του 50% των ασθενών (DIPALs, 2015; Gonzalez-Bermejo et al., 2016). Επίσης, στα άτομα με ΠΑΣ το ασφαλές εύρος για θεραπευτική άσκηση είναι μικρό και η λάθος ένταση στην άσκηση μπορεί να επιφέρει παρενέργειες, μιας και η αντοχή των μυϊκών ινών και η αναπνευστική ικανότητα είναι μειωμένες (Dal Bello-Haas & Florence, 2013).

Μέχρι σήμερα στην έρευνα έχουν πλαισιωθεί προγράμματα διαφόρων εντάσεων αερόβιας και ενδυνάμωσης άσκησης, χωρίς να υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ερευνητών, παραδείγματος χάριν οι Kato et al. το 2018 βρήκαν πως η θεραπευτική άσκηση επιδρά στη μυϊκή δύναμη, όμως όχι στη λειτουργία, ενώ οι Ferri et al. το 2019 σημείωσαν βελτίωση και στη λειτουργικότητα, βέβαια και στις δύο μελέτες το δείγμα ήταν μικρό για να θεωρηθεί το αποτέλεσμα έγκυρο (Shefner, 2018). Στον τομέα της αναπνευστικής φυσικοθεραπείας δοκιμάζονται τεχνικές βήχα και μηχανικού αερισμού για την βελτίωση της θεραπείας. Οι περισσότερες έρευνες τονίζουν πως τα συμπεράσματά τους χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, μιας και είναι ορθότερο να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητά τους, για να προτού προταθούν ασφαλή συμπεράσματα. Όπως φάνηκε και παραπάνω, ένα εμπόδιο στη διερεύνηση φυσικοθεραπευτικών μεθόδων αποτελεί η αδυναμία συμπλήρωσης μεγάλου δείγματος. Αυτό οφείλεται στις διαφορές μεταξύ των ασθενών ως προς την έκταση, τις επηρεασμένες δομές, το στάδιο και τη σοβαρότητα της ασθένειας. Ο ρυθμός εξέλιξης και οι αναπνευστικές και προμηκικές εκδηλώσεις επηρεάζουν την εγγραφή των ασθενών σε ερευνητικές δοκιμές. Τέλος, παράγοντες εγκατάλειψης αποτελούν η

συναισθηματική κατάπτωση λόγω της απώλειας των σωματικών και γνωστικών δεξιοτήτων, η έλλειψη κινήτρου, καθώς και διάφορα ηθικά ζητήματα (Dal Bello-Haas & Florence, 2013). Η βιβλιογραφική διερεύνηση των πιο ασφαλών και εναλλακτικών φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων φαίνεται αναγκαία, ώστε να υπογραμμιστούν τα επικρατέστερα αποτελέσματα της φυσικοθεραπείας στους ασθενείς με ΠΑΣ και να τονιστούν τα μεγαλύτερα ελλείμματα, τα οποία θα πρέπει να διερευνηθούν στο μέλλον.

## **Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>**

---

## 4. ΣΚΟΠΟΣ

Η διεπιστημονική προσέγγιση είναι σημαντική καθώς κάθε ασθενής και κάθε βλάβη χρήζει διαφορετικής αντιμετώπισης. Έτσι, ο ρόλος των θεραπειών είναι σαφής για τις εκάστοτε παρεμβάσεις που απαιτεί κάθε περίπτωση. Στην ΠΑΣ, όσον αφορά την αξιολόγηση, δεν εντοπίζονται αξιολογητικά εργαλεία αμιγώς φυσικοθεραπευτικά. Πολλά από αυτά τα μέσα δεν έχουν αξιολογικές ψυχομετρικές ιδιότητες. Επιπλέον, μέσα τα οποία έχουν επικυρωθεί στα ελληνικά εμφανίζουν σφάλματα αξιολόγησης, ενώ δεν υπάρχουν επικυρωμένα μέσα στην ελληνική γλώσσα που να αντιστοιχούν σε όλα τα μέτρα έκβασης της νόσου. Αντιστοίχως και στην αποκατάσταση, σε πρόσφατες μελέτες, δεν έχει ερευνηθεί η χρήση πολλών μεθόδων φυσικών μέσων άλλα και δεν έχουν παρουσιαστεί έρευνες με μεγάλα δείγματα που να αφορούν την άσκηση. Αυτό οφείλεται στην αμφισβητούμενη ασφάλεια των παραπάνω μεθόδων και στα εμπόδια που υφίστανται στη λήψη δείγματος. Οι περισσότερες παρεμβάσεις γίνονται με βάση τη γνώμη των εμπειρογνώμων, ενώ όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της αναπνευστικής φυσικοθεραπείας υπάρχει αρκετή βιβλιογραφική υποστήριξη. Συνεπώς, από τα παραπάνω φαίνεται ότι αφενός μεν χρειάζονται αξιολογητικά εργαλεία να είναι διαθέσιμα στον Ελληνικό κλινικό χώρο και αφετέρου, να γίνει περαιτέρω διερεύνηση για τις διαθέσιμες λύσεις στον τομέα της αποκατάστασης των ασθενών με ΠΑΣ. Κατά την ανασκόπηση των μελετητών για την αξιολόγηση των ασθενών με ΠΑΣ παρατηρήθηκε ότι τα εργαλεία που υφίστανται για την νόσο είναι περιορισμένα. Τα μέσα που πλαισιώνουν την πάθηση αυτήν, σχετίζονται κυρίως με την αξιολόγηση της βλάβης. Για να καλυφθεί το κενό της αξιολόγησης, ύστερα από βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι ερευνητές εντόπισαν μέσα αξιολόγησης της δραστηριότητας και της συμμετοχής, και κατέληξαν στην κλίμακα ALSFRS-R και στο ερωτηματολόγιο ALSAQ-40. Έναντι των άλλων, τα μέσα αυτά επιλέχθηκαν από τα ψυχομετρικά χαρακτηριστικά που εμφανίζουν, τις επικυρώσεις τους σε άλλες χώρες, τη χρήση

τους σε πολλές έρευνες ως πρωτεύοντα ή δευτερεύοντα σημεία ελέγχου αλλά και άλλα χαρακτηριστικά τους όπως η εύκολη χρήση, η γρήγορη χορήγηση και ο μη απαιτητικός εξοπλισμός.

Προσπαθώντας να καλύψει τα παραπάνω κενά, ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι διπλός:

α) η μετάφραση των ALSFRS-R και ALSAQ-40 στα Ελληνικά βάσει διεθνών κανόνων και οδηγιών

β) η βιβλιογραφική διερεύνηση διαθέσιμων φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων, οδηγιών και κατευθύνσεων μέσω πρόσφατων ερευνητικών πηγών

Η κλινική σημασία των παραπάνω στόχων, είναι η παράδοση στα χέρια των Ελλήνων φυσικοθεραπευτών ευρέως εφαρμόσιμες κλίμακες, διευκολύνοντας το έργο μιας ολοκληρωμένης αξιολόγησης. Εκτός αυτού, θα δοθεί η ευκαιρία σε ασθενείς με ΠΑΣ στην Ελλάδα, να αξιολογηθούν με μέσα, τα οποία θα παρέχουν πληθώρα πληροφοριών, όχι μόνο στους φυσικοθεραπευτές αλλά και στη διεπιστημονική κοινότητα της χώρας. Μέσω αυτών των πληροφοριών, θα σκιαγραφηθεί καλύτερα η κλινική εικόνα των ασθενών, ενώ δίνεται η δυνατότητα νέων προτάσεων θεραπείας. Επίσης, τονίζεται η αναγκαιότητα για μελλοντικές έρευνες και η ανάδειξη προοπτικών για νέες μεθόδους που θα συνεισφέρουν στην ποιότητα και τη διάρκεια ζωής των ασθενών μέσω της φυσικοθεραπευτικής προσέγγισης.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>**

---

## 5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 5.1 Διαπολιτισμική διασκευή

Για τον σκοπό της διασκευής των μέσων ALSFRS-R και ALSAQ-40 στα ελληνικά, οι ερευνητές βασίστηκαν, για τη μετάφρασή τους, σε διεθνείς κανόνες διαπολιτισμικής προσαρμογής αξιολογητικών μέσων υγείας (Sousa & Rojjanasrirat, 2010). Η γλώσσα κατασκευής και των δύο μέσων είναι η αγγλική και τα βήματα προσαρμογής που ακολουθούνται είναι τα ίδια. Η προσαρμογή ενός μέσου περιλαμβάνει ως 1<sup>ο</sup> μέρος την μετάφρασή του στην γλώσσα υιοθέτησης και ως 2<sup>ο</sup> μέρος την πιλοτική εφαρμογή του. Στο 1<sup>ο</sup> μέρος γίνεται σε ένα πρώτο στάδιο η μετάφραση του ερωτηματολογίου από τα Αγγλικά στα Ελληνικά από δύο μεταφραστές, με μητρική γλώσσα τα Ελληνικά και πολύ καλή γνώση των Αγγλικών. Σε δεύτερο στάδιο γίνεται η σύνθεση των 2 μεταφράσεων και δημιουργία Ελληνικής σύνθεσης. Στο τρίτο στάδιο, η κλίμακα που προκύπτει από το προηγούμενο στάδιο, μεταφράζεται πάλι πίσω στα Αγγλικά, από 2 μεταφραστές με μητρική γλώσσα τα Αγγλικά και γνώση των Ελληνικών, ενώ στο τέταρτο στάδιο, οι 2 πίσω μεταφράσεις συντίθενται σε μια Αγγλική σύνθεση, η οποία συγκρίνεται με την αρχική μορφή και τυχόν διαφοροποιήσεις συζητούνται κι εξομαλύνονται. Ως αποτελέσματα της παραπάνω διαδικασίας προκύπτει η ημιτελική μορφή του μεταφρασμένου μέσου στα Ελληνικά, η οποία στο 2<sup>ο</sup> μέρος προωθείται για πιλοτική εφαρμογή κι έλεγχο ψυχομετρικών χαρακτηριστικών, ώστε να προκύψει η τελική Ελληνική διασκευή.

#### ALSFRS-R

Η κλίμακα ALSFRS-R αποτελείται από 12 δραστηριότητες, βαθμολογούμενες η καθεμία από 0 (δεν υπάρχει λειτουργικότητα) έως 4 (φυσιολογικές λειτουργίες), ενώ η συνολική βαθμολογία της κλίμακας είναι 48 πόντοι. Οι δραστηριότητες χωρίζονται σε βασικές κατηγορίες ανάλογα με την ανατομική περιοχή που



εξετάζουν. Στην 1<sup>η</sup> κατηγορία αξιολογείται η λειτουργία του στελέχους μέσα από λειτουργικές δραστηριότητες που αφορούν την ομιλία, την σιελόρροια και την κατάποση, με μέγιστη βαθμολογία τους 12 πόντους. Στη 2<sup>η</sup> κατηγορία αξιολογούνται δραστηριότητες που αφορούν είτε τη μεμονωμένη είτε τη συνολική αξιολόγηση των άνω και κάτω άκρων. Τα άνω άκρα αξιολογούνται μέσα από την δραστηριότητα της γραφής και της κοπής και ευχρηστίας των μαχαιροπίρουνων (με ή χωρίς γαστροστομία). Τα κάτω άκρα αξιολογούνται με την ικανότητα βάδισης και ανάβασης σκαλοπατιών, ενώ οι κοινές αξιολογητικές δραστηριότητες των άκρων αναφέρονται στην προσωπική υγιεινή και τις μετακινήσεις στο κρεβάτι. Η μέγιστη βαθμολογία, για αυτήν την κατηγορία είναι οι 24 πόντοι. Τέλος, στην 3<sup>η</sup> κατηγορία αξιολογείται η αναπνευστική λειτουργία μέσα από την εμφάνιση της δύσπνοιας, της ορθόπνοιας και της αναπνευστικής ανεπάρκειας, με την μέγιστη βαθμολογία των 12 πόντων (Cedarbaum et al., 1999) (Παράρτημα I). Τα αποτελέσματα της ALSFRS-R δεν αθροίζονται σε μία συνολική βαθμολογία αλλά προστίθενται ξεχωριστά για κάθε κατηγορία. Έτσι, για κάθε ανατομικό στοιχείο, που εξετάζει η κλίμακα, υπάρχει ενημέρωση για τις επιπτώσεις και την εξέλιξη της νόσου σε καθένα από αυτά (Bakker et al., 2017). Τέλος, η κλίμακα μπορεί να χορηγηθεί μέσω τηλεφώνου είτε με την βοήθεια του φροντιστή είτε από τον ίδιο τον ασθενή (Kasarskis et al., 2005; Kaufmann et al., 2007). Επιπλέον, μπορεί να συμπληρωθεί μέσω διαδικτύου, όπου η συμπλήρωση της φόρμας γίνεται σε προστατευμένο περιβάλλον και τα αποτελέσματα αναλύονται από ειδικούς κλινικούς (Maier et al., 2012), ενώ πέρα από την αξιολόγηση από έναν κλινικό, μπορεί να συμπληρωθεί και από τον ίδιο τον ασθενή κατά τη συνεδρία (Montes et al., 2006). Στην αρχή, η ALSFRS-R είχε σχεδιαστεί για την χορήγησή της μόνο από τους κλινικούς, πλέον προσδίδεται σε αυτή ο χαρακτήρας ενός ερωτηματολογίου, γενικότερα όμως η μεθοδολογία χορήγησης δεν έχει διευκρινιστεί καθώς δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες (Kasarskis et al., 2005).

## **ALSAQ-40**

Το ερωτηματολόγιο ALSAQ-40 αποτελείται από 40 ερωτήσεις χωρισμένες σε πέντε υποκατηγορίες, που καταγράφουν την εκτίμηση του ίδιου του ασθενή, για τις ικανότητές του σχετικά με: α) τη φυσική του κινητικότητα (σε 10 δραστηριότητες),

β) την ανεξαρτησία του (σε 10 δραστηριότητες), γ) την ικανότητα κατάποσης στερεάς και υγρής τροφής (σε 3 δραστηριότητες), δ) την ικανότητα επικοινωνίας (σε 7 δραστηριότητες), ε) τις συναισθηματικές του αντιδράσεις (σε 10 δραστηριότητες). Για κάθε ερώτηση, ο ασθενής καλείται να επιλέξει μία διαβάθμιση που τον χαρακτηρίζει από 5 διαθέσιμες διαβαθμίσεις που δίδονται σε μορφή κλίμακας Likert: ποτέ, σπάνια, μερικές φορές, συχνά, πάντα ή δεν μπορεί να εκτελέσει καθόλου τη δραστηριότητα (Παράρτημα II). Η βαθμολογία από το ερωτηματολόγιο προκύπτει από την κάθε κατηγορία ξεχωριστά. Το 0 εκφράζει την φυσιολογική κατάσταση της υγείας, ενώ το 100 την χειρότερη δυνατή κατάσταση. Η βαθμολογία υπολογίζεται από τον τύπο της εικόνας 5.1, ενώ οι απαντήσεις των ασθενών αφορούν στην διεκπεραίωση των δραστηριοτήτων του ερωτηματολογίου για τις τελευταίες δύο εβδομάδες, από την ημερομηνία συμπλήρωσής του (Jenkinson et al., 1999; Jenkinson et al., 2000). Έτσι, η ερμηνεία του ποσοστού βαθμολογίας για:

- 0-19 χαρακτηρίζει ασθενείς που σπάνια αντιμετώπισαν πρόβλημα
- 20-39 αναφέρεται σε σπάνια αντιμετώπιση προβλήματος σε συγκεκριμένο τομέα
- 40-59 ο ασθενής αντιμετωπίζει μερικές φορές προβλήματα
- 60-79 ο ασθενής αντιμετωπίζει συχνά προβλήματα
- 80-100 ο ασθενής αντιμετωπίζει σχεδόν πάντα προβλήματα

$$\text{Scale score} = \frac{\text{Total of raw scores of each scale item}}{\text{Maximum possible raw score of all scale items}} \times 100$$

«**Εικόνα 5.1.** Τύπος βαθμολόγησης ερωτηματολογίου ALSAQ-40. Τροποποιημένη από: Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Brennan, C., Bromberg, M., & Swash, M. 1999, Development and validation of a short measure of health status for individuals with amyotrophic lateral sclerosis/ motor neurone disease: the ALSAQ-40. J Neurol 246 [Suppl 3] : III/16–III/21».

## 5.2. Ανασκόπηση και παρουσίαση νέων δεδομένων στην πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση

Η ανασκόπηση των πρόσφατων φυσικοθεραπευτικών μεθόδων στη μελέτη, για την εκπλήρωση του δεύτερου σκέλους της, έγινε μέσω της σύνθετης αναζήτησης σε διεθνείς βάσεις δεδομένων όπως είναι η Pubmed, Google Scholar και Cochrane Library. Κυρίως αναζητήθηκαν άρθρα τα οποία ήταν σε full-text και στην αγγλική γλώσσα. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ομαδοποιήθηκαν και συνδυάστηκαν κατάλληλα, ώστε να περιοριστεί ο αριθμός των άρθρων με μη σχετικό περιεχόμενο, όπως φαίνεται αναλυτικά στο Πίνακα 5.1. Η **κατηγορία Α** περιέχει λέξεις – κλειδιά που αφορούν πιθανές μορφές και ακρωνύμια της νόσου, που έχουν συναντηθεί από τους μελετητές στις περισσότερες έρευνες για την ΠΑΣ. Η **κατηγορία Β** περιλαμβάνει λέξεις κλειδιά που σχετίζονται με διάφορες φυσικοθεραπευτικές μεθόδους ανά είδος παρέμβασης, ενώ η **κατηγορία Γ** αποτελείται από λέξεις κλειδιά που αφορούν το είδος της μελέτης. Σε κάθε αναζήτηση χρησιμοποιήθηκε τουλάχιστον μία λέξη από κάθε κατηγορία, και ερευνήθηκε κάθε πιθανός συνδυασμός. Σε λέξεις κλειδιά που συνδυάστηκαν από διαφορετική κατηγορία τοποθετήθηκαν ανάμεσα τους “AND”, ενώ για λέξεις της ίδιας κατηγορίας χρησιμοποιήθηκαν “OR”, ώστε να προκύψουν αποτελέσματα που αφορούν στο περιεχόμενό τους και στις τρεις κατηγορίες.

«Πίνακας 5.1. Κατανομή λέξεων-κλειδιών».

| Κατηγορία        | Λέξεις κλειδιά   |
|------------------|--|
| Α. Νόσος         | ALS, Amyotrophic Lateral Sclerosis   |
| Β. Παρεμβάσεις   | <p><b><u>Για την αναπνευστική φυσικοθεραπεία:</u></b><br/>                     respiratory, respiratory therap*, pulmonary training, cough techniques, respiratory exercise</p>                              |
|                  | <p><b><u>Για τη θεραπευτική άσκηση:</u></b><br/>                     exercise, endurance exercise, aerobic exercise, exercise with resistance, balance training, gait training, kinetics, kinesiotherap*</p> |
|                  | <p><b><u>Για τα θεραπευτικά φυσικά μέσα:</u></b><br/>                     physical modes, modalities, aquatherapy, TENS, FES, electrical stimulation, thermal therapy, cryotherapy</p>                       |
| Γ. Είδος μελέτης | RCT, randomized control trial, clinical trial, systematic review   |

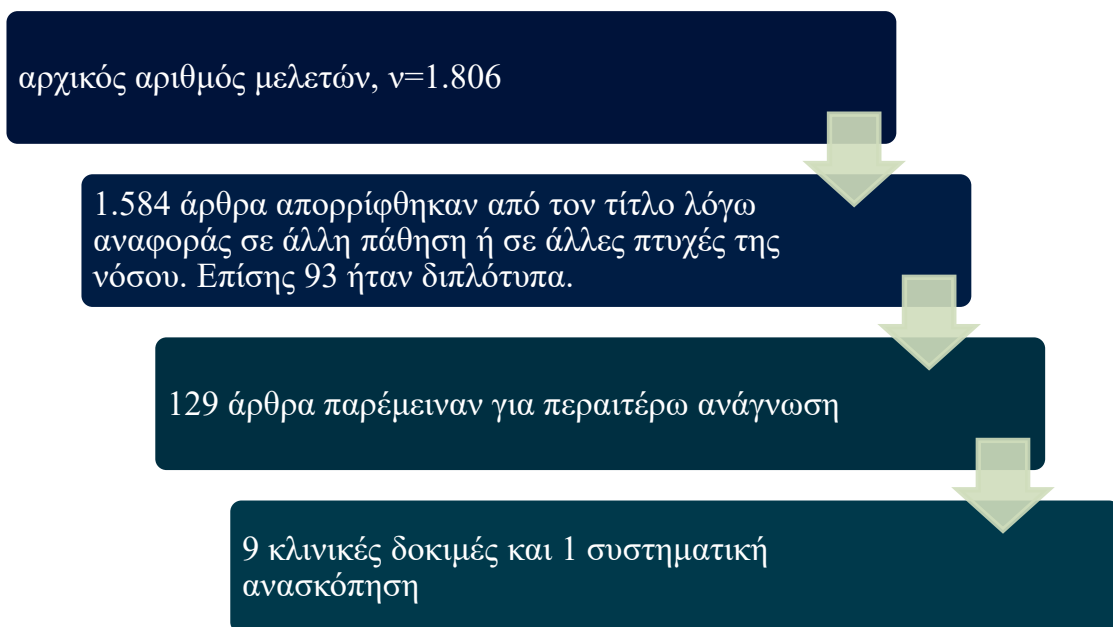
### 5.2.1. Κριτήρια εισόδου μελετών

- Μελέτες που δημοσιεύθηκαν μετά το 2015 έως 31 Μαΐου 2020
- Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, κλινικές δοκιμές και συστηματικές ανασκοπήσεις
- Μελέτες που αφορούν φυσικοθεραπευτική παρέμβαση και όχι άλλες ιατρικές ή επεμβατικές μεθόδους

- Το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος ή μελετών για δοκιμές και συστηματικές ανασκοπήσεις αντίστοιχα να αφορά ασθενείς με πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση

### 5.2.2. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Από την ανασκόπηση αποκλείστηκαν άρθρα των οποίων η παρέμβαση εφαρμόζονταν σε ζώα ή συγκρίνονταν με φαρμακευτική αγωγή. Επίσης, για την καλύτερη εγκυρότητα των αποτελεσμάτων έρευνες πιλοτικές και περιπτωσιακές καθώς και απλές ανασκοπήσεις δεν περιλήφθηκαν. Ακόμη, έρευνες με μικρό δείγμα ασθενών με ΠΑΣ δεν συγκαταλέχθηκαν, ενώ τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων όπως ηλικία, φύλο, διάγνωση και στάδιο της νόσου δεν αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού για τις μελέτες. Τα παραπάνω κριτήρια τέθηκαν ώστε τα αποτελέσματα που θα προκύψουν να είναι όσο το δυνατόν περισσότερο τεκμηριωμένα για τη νόσο, πρόσφατα και σχετικά με τη φυσικοθεραπεία (Σχήμα 5.1).



«Σχήμα 5.1. Πορεία απόκλεισης μελετών».

## Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup>

---

## 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 6.1 Αποτελέσματα μετάφρασης

Στο πλαίσιο της παρούσας πτυχιακής και λόγω της παρεμβολής της πανδημίας του κορωνοϊού όπου η προσέγγιση των ασθενών, των μεταφραστών και των φυσικοθεραπευτών δεν ήταν εφικτή, η διαδικασία της διαπολιτισμικής διασκευής δεν ήταν δυνατόν να περατωθεί ως προς όλα τα στάδιά της. Κατά συνέπεια μόνο το 1<sup>ο</sup> στάδιο της προς τα εμπρός μετάφρασης από τα Αγγλικά στα Ελληνικά ολοκληρώθηκε. Κατά τη διαδικασία της μετάφρασης των ALSFRS-R και ALSAQ-40 στα Ελληνικά, οι ερευνητές δεν συνάντησαν ιδιαίτερες δυσκολίες.

Η μετάφραση των αντικειμένων των κλιμάκων έγινε κυρίως περιφραστικά με σκοπό την απλοποίηση των ερωτήσεων στη γλώσσα υιοθέτησης. Κατά τη γνώμη των ερευνητών, η επακριβώς απόδοση θα δυσκόλευε την κατανόηση ή θα έκανε κουραστική τη χρήση τους, ειδικά όσον αφορά στο ALSAQ-40 που είναι ένα ερωτηματολόγιο με μεγάλο όγκο ερωτήσεων. Για τη μετάφραση της ALSFRS-R η φράση «can only sleep sitting up» μεταφράστηκε ως «μπορεί να κοιμηθεί μόνο σε εδραία θέση». Στη μετάφραση της ALSAQ-40 για να διαχωριστεί εννοιολογικά το άνω άκρο από το τμήμα της άκρας χείρας, ο όρος «arm» αντιστοιχήθηκε με το «άνω άκρο», ενώ η λέξη «hand» χρησιμοποιήθηκε για την μετάφραση της άκρας χείρα και αποδόθηκε με τον όρο «χέρι». Τέλος, και στις δύο μεταφράσεις των αξιολογητικών εργαλείων ο όρος «leg» μεταφράστηκε ως «πόδι» και αντιστοιχήθηκε εννοιολογικά με το κάτω άκρο. Η διαδικασία της μετάφρασης, για τους ερευνητές, ήταν πιο εύκολη για την κλίμακα ALSFRS-R. Το λεξιλόγιό της είχε περισσότερες λέξεις ειδικής ορολογίας (π.χ. γαστροστομία, τραχειοστομία) ωστόσο δεν υπήρξε προβληματισμός για την απόδοσή τους στα Ελληνικά. Οι ερευνητές θεώρησαν δεδομένο ότι ασθενείς με ΠΑΣ είναι εξοικειωμένοι με αυτήν την ορολογία και έτσι δεν τέθηκε θέμα τροποποίησης ή περιγραφικής αναφοράς των όρων. Η ALSAQ-40,

αντίστοιχα, είναι ένα μέσο αξιολόγησης με απλό λεξιλόγιο. Η δυσκολία για τη μετάφρασή του υπήρξε στη μεταφορά του σωστού χρόνου αναφοράς ούτως ώστε να γίνει η απόδοση των δραστηριοτήτων σε σύντομες προτάσεις (Πίνακας 6.1).

«**Πίνακας 6.1.** Τελική απόδοση όρων και φράσεων των Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R) και Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire – 40 (ALSAQ-40) στην προς τα εμπρός μετάφρασή τους στα Ελληνικά».

| Μέσα αξιολόγησης | Λέξεις/φράσεις με διαφοροποιήσεις μεταξύ των μεταφραστών | Τελική απόδοση                    |
|------------------|--|-----------------------------------|
| ALSFRS-R         | Leg  | Πόδι                              |
|                  | Can only sleep sitting up                                | Μπορεί να κοιμηθεί μόνο σε εδραία |
| ALSAQ-40         | Leg  | Πόδι                              |
|                  | Arm  | Άνω άκρο                          |
|                  | Hand   | Χέρι                              |
|                  | I have found it difficult to...                          | Δυσκολεύτηκα να...                |

## 6.2 Αποτελέσματα ανασκόπησης

Ο αριθμός των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου και δεν αποκλείστηκαν ήταν στο σύνολο τους 10, εκ των οποίων οι 9 ήταν κλινικές δοκιμές και μία συστηματική ανασκόπηση. Αρχικά ο αριθμός των μελετών ήταν 1.806 άρθρα. Η πλειονότητα των άρθρων απορρίφθηκε από το περιεχόμενο του τίτλου. Από τα 1.677 που απορρίφθηκαν, τα 93 ήταν διπλότυπα άρθρα, οπότε συνολικά απορρίφθηκαν 1.584 άρθρα. Διπλότυπα θεωρήθηκαν τα άρθρα, τα οποία εμφανίζονταν δύο φορές στην ίδια ιστοσελίδα ή εμφανίζονταν ξανά σε διαφορετική βάση αναζήτησης.



Οι κύριοι λόγοι που απορρίφθηκαν τα άρθρα ήταν ότι:

1. Δεν αναφέρονταν σε φυσικοθεραπευτική μέθοδο, αλλά στη γενική αντιμετώπιση της νόσου
2. Ερευνούσαν φαρμακευτική αγωγή
3. Αναφέρονταν για φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις σε άλλες παθήσεις
4. Το δείγμα της μελέτης ήταν πολύ μικρό

Από την αρχική αναζήτηση 129 άρθρα παρέμειναν και ερευνήθηκαν εκτενέστερα, ώστε να τεκμηριωθεί η εισαγωγή τους στη μελέτη. Με περαιτέρω ανάγνωση του περιεχομένου τους 119 άρθρα απορρίφθηκαν για τους εξής λόγους:

1. Συνέκριναν τη φυσικοθεραπεία με φαρμακευτική αγωγή (αριθμός άρθρων 13)
2. Αναφέρονταν γενικά στη νόσο ή στην αποτελεσματικότητα της φυσικοθεραπείας στη νόσο και όχι σε συγκεκριμένη παρέμβαση (αριθμός άρθρων 52)
3. Η παρέμβαση που αναφέρονταν δεν ήταν φυσικοθεραπευτική (αριθμός άρθρων 16)
4. Το δείγμα της μελέτης που έπασχε από πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση ήταν μικρό σε σχέση με το δείγμα των παθήσεων που συμπεριλαμβάνονταν στην έρευνα (αριθμός άρθρων 15)
5. Το δείγμα της μελέτης ήταν μικρό (αριθμός άρθρων 7)
6. Δεν βρέθηκε το ολοκληρωμένο περιεχόμενο τους (αριθμός άρθρων 16)

Η μεθοδολογία ομαδοποίησης των λέξεων-κλειδιών αποδείχθηκε αποδοτική κατά την αναζήτηση. Η συσχέτιση των άρθρων με το περιεχόμενο των κειμένων ήταν υψηλή, ειδικά κατά την ανασκόπηση για την αναπνευστική φυσικοθεραπεία και τη χρήση φυσικών μέσων. Βέβαια, κάποιες λέξεις-κλειδιά, όπως balance training, gait training, kinetics, καθώς και οι περισσότερες που τοποθετήθηκαν για την αναζήτηση φυσικών μέσων δεν εξήγαν κάποιο ή σχετικό αποτέλεσμα γεγονός που φανερώνει την έλλειψη έρευνας σε ορισμένα πεδία της φυσικοθεραπείας.

### 6.2.1 Μελέτες στην αναπνευστική φυσικοθεραπεία

Από τα 10 εναπομείναντα άρθρα, 4 αφορούσαν την αναπνευστική παρέμβαση, συγκεκριμένα 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και μία συστηματική ανασκόπηση. Οι τρεις έρευνες πλαισίωναν διαφορετικές φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Οι Crescimanno et al. (2016) ασχολήθηκαν με την αποτελεσματικότητα της θετικής τελοεκνευστικής πίεσης (PEEP) κατά τη χρήση του νυχτερινού μη επεμβατικού μηχανισμού (NIV). Παρότι ο NIV ως κλινική απόφαση εξαρτάται από τον ειδικό πνευμονολόγο, η χρήση και η εκπαίδευση του εξαρτάται από τον φυσικοθεραπευτή, και για το λόγο αυτό συμπεριλήφθηκε η έρευνα. Η έρευνα διήρκησε 4 ημέρες, για την εφαρμογή της δύο ομάδες ατόμων χρησιμοποίησαν κατά τη διάρκεια του ύπνου PEEP 4cm H<sub>2</sub>O (PEEP4) και PEEP 0cm H<sub>2</sub>O (PEEP0). Η ομάδα που έλαβε το PEEP0 ήταν η ψευδής ομάδα. Μετά την πρώτη αξιολόγηση, η μία ομάδα έλαβε το αληθές PEEP και η άλλη το ψευδές PEEP. Κατά την τρίτη μέρα έγινε ενδιάμεση αξιολόγηση και το ψευδές και αληθές PEEP χιάστηκαν στις ομάδες. Αφού ολοκληρώθηκε η διαδικασία με την τελική αξιολόγηση τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν. Και στις δύο εφαρμογές PEEP βελτιώθηκε ο κορεσμός οξυγόνου στα περιφερικά τριχοειδή (SpO<sub>2</sub>) (p< 0,05) όμως δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων. Όσον αφορά την χρήση PEEP δεν υπήρξαν σημαντικές στατιστικά διαφορές μεταξύ ατόμων με προμηκική έναρξη και μη, όμως περισσότερα συμβάντα αυτοδιέγερσης συναντήθηκαν από ασθενείς με προμηκική έναρξη κατά τη χρήση PEEP4 (8,7 ± 6,7 και 4,2 ± 3,4 συμβάντα/ώρα, προμηκικοί/μη προμηκικοί ασθενείς, p= 0,04). Μεγαλύτερη διαταραχή στον ύπνο συναντήθηκε κατά τη χρήση PEEP4, και στις δύο ομάδες. Ως προς την καρδιακή συχνότητα, σημειώθηκαν σημαντικές στατιστικά διαφορές μεταξύ των ασθενών με διαφορετική έναρξη της νόσου, συγκεκριμένα η αναλογία χαμηλής/υψηλής συχνότητας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με προμηκική έναρξη κατά την εφαρμογή PEEP4 στις 4 ώρες (3,8 ± 2,6 έναντι 2,9 ± 1,7, p= 0,04) ή στα πεντάλεπτα τμήματα (2,6 ± 1,8 έναντι 1,45 ± 0,9, p= 0,01). Συμπερασματικά, οι ερευνητές συσχέτισαν την χρήση PEEP με χαμηλή ποιότητα στη χρήση του NIV και στον ύπνο.

Στη μελέτη των Rafiq et al. (2015) 40 ασθενείς με βέβαιη ή πιθανή ΠΑΣ, οι οποίοι εμφανίζουν αναπνευστική ανεπάρκεια και σημεία αδυναμίας αναπνευστικών μυών, όπως κούραση, ορθόπνοια και πτώση των παραμέτρων αναπνευστικής λειτουργίας, τυχαιοποιήθηκαν. Η παραπάνω επιλεκτικότητα των ερευνητών οφειλόταν στην στόχευση τους να βοηθήσουν ασθενείς με ΠΑΣ, που αντιμετωπίζουν αναπνευστική ανεπάρκεια, ώστε να βελτιώσουν την ικανότητα βίαιης εκπνοής (βήχας). Για τον παραπάνω σκοπό, οι ερευνητές συνδύασαν την χρήση του NIV είτε με μάσκα επιστράτευσης αναπνευστικών όγκων είτε με μηχανικό εισπνευστήρα-εκπνευστήρα (MI-E). Και στις δύο ομάδες παρατέθηκαν γενικές οδηγίες που έπρεπε να εκτελούνται σε καθημερινή βάση, όπως είναι οι τεχνικές πρόκλησης βίαιης εκπνοής και τεχνικές διαφραγματικής αναπνοής για 2-3 κύκλους, όπου ανά κύκλο γίνονται 3-5 αναπνοές. Επίσης, στην ομάδα που χρησιμοποιούνταν MI-E, εκτελούνταν και 3-5 κύκλοι εισπνοής/εκπνοής και ζητήθηκε προοδευτική αύξηση της πίεσης  $\pm 40\text{cm H}_2\text{O}$ . Η έρευνα διήρκησε συνολικά 12 μήνες και μελέτησε την επίδραση των παραπάνω παρεμβάσεων ως προς τη νοσηρότητα, την επιβίωση και την ποιότητα ζωής. Για την αναπνευστική νοσηρότητα συνολικά αναφέρθηκαν 13 επεισόδια λοίμωξης στην πρώτη ομάδα και 19 επεισόδια στην ομάδα MI-E ( $p=0,92$ ). Η διάρκεια των συμπτωμάτων ανά λοίμωξη κατά μέσο όρο για κάθε ομάδα ήταν 6,9 ημέρες για την ομάδα που χρησιμοποίησε τη μάσκα και 3,9 ημέρες για την ομάδα MI-E ( $p=0,16$ ). Για την επιβίωση οι ερευνητές δεν κατέγραψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ( $p=0,105$ ), ενώ η ποιότητα ζωής δεν εξετάστηκε πλήρως. Ακόμη, για την αναπνευστική λειτουργία οι ερευνητές παρατήρησαν πως η ζωτική χωρητικότητα ηρεμίας (RVC) στην ομάδα MI-E μειώνονταν με αργότερο ρυθμό ( $p=0,47$ ), ενώ στην ίδια ομάδα βελτιώθηκε και η μέγιστη ροή βήχα (PCF) ( $p=0,43$ ). Οι ερευνητές δεν κατέληξαν σε κάποιο συγκεκριμένο συμπέρασμα. ενώ τόνισαν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση.

Στη μελέτη των Plowman et al. (2018) τυχαιοποιήθηκαν 48 ασθενείς με βέβαιη ή πιθανή ΠΑΣ και ποσοστό προβλεπόμενης FVC  $\geq 60\%$  και βαθμολογία ALSFRS-R  $>30$ . Οι ερευνητές μελέτησαν κατ' οίκον προγράμματα άσκησης ενδυνάμωσης εκπνευστικών μυών (EMST) για διάστημα 8 εβδομάδων με σκοπό τη βελτίωση στη λειτουργικότητα της αναπνοής, της κατάποσης και της βίαιης εκπνοής. Τα μέσα που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των παραπάνω ήταν οι αλλαγές στην τιμή της μέγιστης εκπνευστικής πίεσης (MEP), στη κλίμακα Global Swallowing Function,

στην αναπνευστική σπιρομετρία βήχα, στο προβλεπόμενο ποσοστό FVC και στη βαθμολογία της κλίμακας ALSFRS-R. Για την εκτέλεση του προγράμματος χρησιμοποιήθηκε αναπνευστικός εξασκητής και στη μία ομάδα, η οποία χαρακτηρίστηκε ως ψευδής, δεν περιείχε αντίσταση. Και οι δύο ομάδες εκτελούσαν 25 στοχευόμενες βίαιες εκπνοές (5 σετ των 5 επαναλήψεων) σε 20 λεπτά για 5 φορές την εβδομάδα με μέτρια ένταση άσκησης (50% της MEP). Στη συγκεκριμένη μελέτη η ομάδα παρέμβασης είχε σημαντική βελτίωση ως προς τα πρωτεύοντα μέτρα έκβασης. Συγκεκριμένα, η MEP αυξήθηκε ( $p=0,009$ ) και η κατάποση βελτιώθηκε κατά 14,4%, ενώ στη ψευδής ομάδα οι διαταραχές στην κατάποση επιδεινώθηκαν κατά 11,8%. Στα υπόλοιπα μέτρα έκβασης δεν σημειώθηκαν σημαντικές στατιστικά διαφορές. Μολονότι τα αποτελέσματα ήταν θετικά οι ερευνητές υπογράμμισαν πως η παρέμβαση χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση για την επικύρωσή της. Στη συστηματική ανασκόπηση των Macpherson et al. (2016) συγκεντρώθηκαν 7 μελέτες που αφορούσαν παρεμβάσεις της αναπνευστικής φυσικοθεραπείας με σκοπό την εκτίμηση των επιδράσεων των εκάστοτε μεθόδων. Οι ερευνητές ύστερα από αναζήτηση κατέληξαν σε 3 έρευνες που αναφέρονταν στην αποτελεσματικότητα των ασκήσεων ενδυνάμωσης εισπνευστικών μυών (IMT), σε 2 μελέτες που αφορούσαν την υποβοηθούμενη τεχνική βίαιης εκπνοής (MAC), σε 1 μελέτη που εκτίμησε τις ασκήσεις επιστράτευσης αναπνευστικών όγκων (LVCT) και 1 πιλοτική δοκιμή που μελέτησε την τεχνική της διαφραγματικής αναπνοής (DB). Από τα ερευνητικά αποτελέσματα προέκυψε πως οι πιο αποτελεσματικές μέθοδοι ήταν οι IMT και LVCT, οι οποίες φανέρωσαν βελτίωση στο προβλεπόμενο ποσοστό FVC, και συγκεκριμένα η IMT συσχετίστηκε με καλύτερη επιβίωση και λειτουργικότητα. Ακόμη, η MAC δεν έδειξε σημαντικές στατιστικά διαφορές, ενώ στη μελέτη που ερευνήθηκε η εφαρμογή της DB, οι συμμετέχοντες σημείωσαν δυσκολία στην κατανόηση της τεχνικής. Στα συμπεράσματά τους οι Macpherson et al. (2016) έκθεσαν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση αυτών των παρεμβάσεων.

«Πίνακας 6.2. Κλινικές δοκιμές στις αναπνευστικές παρεμβάσεις».

| Μελέτες                  | Δείγμα  | Παρέμβαση  | Σχεδιασμός προγράμματος   | Μέτρα έκβασης   | Αποτελέσματα  |
|--------------------------|---|--|---|---|---|
| Crescimanno et al., 2016 | N=25 (μ.ο. 65,6 ±7,7 ετών)<br>Ασθενείς με προμηκική έναρξη N=11<br>ασθενείς με μη προμηκική έναρξη N=14         | <b>Χρήση θετικής τελοεκνευστικής πίεσης (PEEP) στο NIV κατά τη διάρκεια του ύπνου</b>                              | Χρησιμοποιήθηκαν <b>PEEP 4cm H<sub>2</sub>O</b> και <b>PEEP 0cm H<sub>2</sub>O (ψευδής)</b><br>Διάρκεια μελέτης: 4 ημέρες<br>Οι δύο ομάδες έλαβαν και τα δυο είδη PEEP για δύο βράδια με χιαστό τρόπο | Επιδράσεις ως προς τη χρήση NIV, στον ύπνο και τη καρδιακή συχνότητα                                    | Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές στην ανταλλαγή αερίων, ούτε μεταξύ των ασθενών που είχαν προμηκική και μη έναρξη.<br>Η ποιότητα ύπνου φάνηκε χειρότερη κατά τη χρήση PEEP4.                                |
| Rafiq et al., 2015       | N=40 (μ.ο.62,15 ετών)<br>Διάγνωση βέβαιη ή πιθανή   | <b>Χρήση NIV με μάσκα μερικής επανεισπνοής</b><br><br><b>Χρήση NIV με μηχανικό εισπνευστήρα-εκπνευστήρα (MI-E)</b> | Διάρκεια μελέτης:12 μήνες<br>Η χρήση των μεθόδων συνοδεύονταν με γενικές οδηγίες και εκτελούνταν καθημερινά.  | Αναπνευστική νοσηρότητα<br>Επιβίωση<br>Ποιότητα ζωής  | Οι δύο ομάδες είχαν περίπου τον ίδιο αριθμό αναπνευστικών επιπλοκών (p=0,751), η RCV μειώθηκε κατά 0,49% λιγότερο στην ομάδα MI-E.<br>Δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής. |
| Plowman et al., 2018     | N=48 (μ.ο. 61,6 ετών)<br>Διάγνωση βέβαιη ή πιθανή<br>FVC≥65%<br>ALSFRS-R score≥30<br>Mini-Mental status exam≥24 | <b>Κατ' οίκον ασκήσεις ενδυνάμωσης εκπνευστικών μυών (EMST)</b>  | Διάρκεια μελέτης: 8 εβδομάδες<br><b>Ομάδα EMST:</b> 25 στοχευόμενες βίαιες εκπνοές (5x5) με μέτρια ένταση 50% μέγιστης εκπνευστικής πίεσης (MEP)<br><b>Ψευδής ομάδα:</b> ο εξασκητής δεν είχε φορτίο  | Αλλαγή στην τιμή MEP (μέγιστη εκπνευστική πίεση)<br>Κατάποση Αναπνευστική λειτουργία<br>Λειτουργικότητα | Η MEP αυξήθηκε και η κατάποση βελτιώθηκε κατά 14,4% στην ομάδα EMST, ενώ χειροτέρευσε κατά 11,8% στη ψευδή ομάδα όχι σημαντικά στατιστικές διαφορές στη λειτουργία βήχα, στο % FVC και στο ALSFRS-R score             |

«Πίνακας 6.3. Συστηματική ανασκόπηση στην αναπνευστική φυσικοθεραπεία».

| Μελέτες                 | Είδος μελετών  | Παρεμβάσεις   | Μέτρα έκβασης  | Αποτελέσματα   |
|-------------------------|--|---|--|--|
| Macpherson et al., 2016 | 7 μελέτες εκ των οποίων:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 5 κλινικές δοκιμές</li> <li>➤ 1 τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή</li> <li>➤ 1 πιλοτική έρευνα</li> </ul> | <b>Ενδυνάμωση εισπνευστικών μυών (IMT): 3 μελέτες</b><br><b>Άσκηση επιστράτευσης πνευμονικών όγκων (LVRT): 1 μελέτη</b><br><b>Τεχνικές υποβοήθησης βήχα (MAC): 2 μελέτες</b><br><b>Διαφραγματική αναπνοή (DB): 1 μελέτη</b> | Επιβίωση<br>Λειτουργικότητα<br>Αναπνευστική λειτουργία | Η IMT φάνηκε να βελτιώνει την επιβίωση και τη λειτουργικότητα. Η FVC αυξήθηκε από τις IMT και LVRT. Η MAC φάνηκε να βελτιώνει την επιβίωση |

### 6.2.2. Μελέτες στη θεραπευτική άσκηση για τη βελτίωση της λειτουργικότητας

Μόνο 5 άρθρα κάλυπταν τα κριτήρια των μελετητών και αφορούσαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές στην εκτίμηση πρωτοκόλλων άσκησης. Στην έρευνα των Braga et al. (2018) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της αερόβιας άσκησης, της οποίας η ένταση είχε καθοριστεί από τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής άσκησης (CPET). Για τη δοκιμή τους οι ερευνητές συλλέξαν δείγμα 48 ασθενών με βέβαιη/πιθανή/ πιθανή με εργαστηριακή υποστήριξη πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση. Το δείγμα αυτό κατανεμήθηκε σε μία ομάδα άσκησης και σε μία ομάδα ελέγχου. Η ομάδα παρέμβασης εκτελούσε αερόβια άσκηση με ένταση ελεγχόμενη από τη CPET 2 φορές την εβδομάδα και ένα πρόγραμμα τυπικής φροντίδας, ενώ η ομάδα ελέγχου τηρούσε μόνο το τελευταίο. Το πρόγραμμα τυπικής φροντίδας περιλάμβανε ασκήσεις εύρους τροχιάς, χαλάρωσης των άκρων, διατήρησης ισορροπίας και εκπαίδευσης της βάδισης, με βάσει τις νευρολογικές κατευθυντήριες οδηγίες της αμερικανικής ακαδημίας. Τα μέτρα έκβασης που εξετάστηκαν ήταν η λειτουργικότητα, μέσω της βαθμολογίας της συνολικής κλίμακας ALSFRS-R και των υποκατηγοριών της και δευτερεύοντα ήταν οι αλλαγές των τιμών στην ανταλλαγή αερίων και την αντοχή. Επίσης, οι ερευνητές προσπάθησαν να συσχετίσουν τις βαθμολογίες των υποκατηγοριών της ALSFRS-R

με ανεξάρτητες τιμές, όπως την ηλικία, το φύλο, την περιοχή έναρξης συμπτωμάτων, τη χρήση NIV και την ομάδα παρέμβασης. Από τα αποτελέσματα της έρευνας φάνηκε η παρέμβαση να επιδρά σημαντικά στη λειτουργικότητα ( $p=0,035$ ), ενώ η εξέταση των παραπάνω ανεξάρτητων τιμών δεν έδειξε συσχέτιση. Μετά το πέρας της μελέτης εμφανίστηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές των αερίων, συγκεκριμένα στη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου  $-VO_{2peak}$  ( $p=0,002$ ), στον ανά λεπτό αερισμό  $-VE$  ( $p=0,019$ ) και στα μεταβολικά ισότιμα  $-METS$  ( $p=0,023$ ). Οι μελετητές προτείνουν ότι τα προγράμματα μέτριας έντασης αερόβιας άσκησης είναι ασφαλή και ανεκτικά από τους ασθενείς με ΠΑΣ.

Στην έρευνά τους, οι Clawson et al. (2017) διερεύνησαν την ασφάλεια και την ανεκτικότητα προγραμμάτων άσκησης. Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν 59 ατόμων με βέβαιη/ πιθανή/ πιθανή εργαστηριακά πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση. Οι ομάδες κατανεμήθηκαν ως εξής: ομάδα αντοχής, ομάδα ενδυνάμωσης και ομάδα παθητικού εύρους/ διάτασης (SROM). Στην ομάδα αντοχής οι ασθενείς εκτελούσαν αερόβια άσκηση με στατικό ποδήλατο για τα άνω και κάτω άκρα. Στην ομάδα ενδυνάμωσης η άσκηση πραγματοποιήθηκε με σύγκεντρες συστολές με βάρη για μύες των άνω και κάτω άκρων. Ενώ, στην τρίτη ομάδα εφαρμόζονταν διατάσεις και παθητικές κινήσεις στα άνω και κάτω άκρα. Άλλα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης που αξιολογήθηκαν ήταν η αναπνευστική λειτουργία, η δύναμη, η κόπωση και ο πόνος. Κατά την πάροδο της μελέτης συνέβησαν 4 ανεπιθύμητα γεγονότα, όμως δεν συσχετίστηκαν με την παρέμβαση και την ασφάλεια των προγραμμάτων. Το ποσοστό συμμόρφωσης χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ανεκτικότητας των προγραμμάτων άσκησης. Από τα αποτελέσματα φάνηκε πως η ομάδα SROM είχε 81% συμμετοχή ( $73,22\% \pm 17,17$ ), η ομάδα αντίστασης 68%, ( $60,22\% \pm 31,11$ ), ενώ η ομάδα αντοχής 50% συμμετοχή ( $46,19\% \pm 31,1\%$ ). Η διαφορά μεταξύ του παθητικού προγράμματος άσκησης και του προγράμματος αντοχής ήταν μεγάλη ως προς τη συμμετοχή ( $p=0,01$ ), ενώ μεταξύ των προγραμμάτων αντοχής και ενδυνάμωσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,38$ ). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές στατιστικά διαφορές σε σχέση με τα δευτερεύοντα σημεία ελέγχου της μελέτης.

Στην έρευνα των Lunetta et al. (2015) 60 άτομα με διάγνωση βέβαιη/ πιθανή/ πιθανή εργαστηριακά ΠΑΣ τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες. Οι παρεμβάσεις στις 3 ομάδες ήταν αυστηρώς επιτηρούμενα προγράμματα άσκησης (SMEP), ενώ η

τελευταία αποτελούσε την ομάδα ελέγχου. Τα προγράμματα άσκησης περιείχαν για την ομάδα 1 ενεργητικές κινήσεις σε μύες με βαθμολογία MRC  $\geq 3$ , για 3 σετ των 3 επαναλήψεων μαζί με αερόβια άσκηση (εργομετρικό ποδήλατο άνω και κάτω άκρων) με ένταση 60% για χρόνο 20 λεπτών. Για την ομάδα 2 το πρόγραμμα αποτελούνταν μόνο από το κομμάτι της ενδυνάμωσης της πρώτης, ενώ στην ομάδα 3 τηρήθηκε πρωτόκολλο παθητικών κινήσεων για 20 κινήσεις κάμψης - έκτασης ανά λεπτό για χρονικό διάστημα 20 λεπτών σε 6 βασικές μυϊκές ομάδες των άνω και κάτω άκρων. Η ομάδα ελέγχου ακολούθησε κατ' οίκον πρόγραμμα παθητικών διατάσεων για 20 λεπτά όπως γίνονταν και στην ομάδα 3 για 2 φορές την εβδομάδα. Οι μελετητές αξιολόγησαν την επίδραση των προγραμμάτων στη λειτουργικότητα, την αναπνευστική λειτουργία και την ποιότητα ζωής. Στη λειτουργικότητα βελτίωση σημειώθηκε στην ομάδα 1 (ALSFRS-R score  $30,5 \pm 9,5$ ) και την ομάδα 3 (ALSFRS-R score  $27,6 \pm 5,6$ ), ενώ η ομάδα 2 (ALSFRS-R score  $24,6 \pm 6,7$ ) και η ομάδα ελέγχου (ALSFRS-R score  $23,3 \pm 7,6$ ) είχαν σημαντική μείωση. Δεν σημειώθηκαν σημαντικές στατιστικά διαφορές ως προς την επιβίωση, το ποσοστό προβλεπόμενου FVC και την ποιότητα ζωής μεταξύ των ομάδων. Στα συμπεράσματα τους οι ερευνητές σημείωσαν πως και τα 3 προγράμματα παρέμβασης ήταν ασφαλή και ανεκτά, και δεν βρέθηκαν σημεία που να δείχνουν ή την άσκηση ενδυνάμωσης ή αντοχής επιβλαβή. Μια σημαντική παρατήρηση που καταγράφηκε ήταν η μικρότερη τάση για πτώσεις από τους ασθενείς που ακολούθησαν το πρόγραμμα ενδυνάμωσης και αντοχής.

Σε πρόσφατη μελέτη οι Zucchi et al. (2019) εκτίμησαν τις επιδράσεις προγραμμάτων υψηλής έντασης (IER) σε σχέση με τα προγράμματα κανονικής έντασης (UER). Για τον σκοπό τους αυτόν, οι μελετητές συλλέξαν δείγμα 65 ατόμων με βέβαιη/ πιθανή/ πιθανή εργαστηριακά διάγνωση. Το πρόγραμμα παρέμβασης αποτελούνταν από 30 λεπτά αερόβιας άσκησης (εργομετρικό ποδήλατο ή διάδρομο) με ένταση βάσει της κλίμακας κόπωσης Borg (βαθμολογία  $\leq 3$ ) με αναλογία 2:1 (10 λεπτά άσκηση και 5 λεπτά διάλλειμα) και 15 λεπτά άσκηση ενδυνάμωσης έντασης 40% της μέγιστης μυϊκής συστολής για 2 κύκλους των 12-15 επαναλήψεων και διάλλειμα 5 λεπτών. Η ομάδα IER ολοκλήρωσε 50 συνεδρίες στο διάστημα των 10 εβδομάδων, ενώ η ομάδα UER 20 συνεδρίες. Ακόμη, η ομάδα IER εκτελούσε το δυναμικό μέρος της προπόνησης μέχρι 3 φορές την εβδομάδα, ενώ η ομάδα UER σε κάθε συνεδρία. Οι παράμετροι που εξετάστηκαν ήταν η εξέλιξη της νόσου, ο χρόνος πριν την έναρξη μη επεμβατικού αερισμού ή τραχειοστομίας, η αναπνευστική



λειτουργία, η ποιότητα ζωής, η κόπωση, ο φόρτος του φροντιστή και η ψυχική υγεία του ασθενούς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας 20 ασθενείς απεβίωσαν και σε 11 τοποθετήθηκε τραχειοστομία. Το πρόγραμμα υψηλής έντασης συσχετίστηκε με περισσότερη διάρκεια ζωής χωρίς τραχειοστομία (HR 0,89, 95% CI 0,45-1,78  $p=0,754$ ). Μη σημαντικές στατιστικά διαφορές υπήρξαν ως προς την αναπνευστική λειτουργία, την ποιότητα ζωής, την κατάθλιψη και το φόρτο του φροντιστή ύστερα από μετρήσεις ενός έτους. Ωστόσο, στην ομάδα IER η κόπωση φάνηκε αυξημένη ύστερα από 12 μήνες ( $p=0,185$ ).

Σε άλλη πρόσφατη έρευνα μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της αερόβιας άσκησης σε περιπατητικούς ασθενείς με πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση. Η μελέτη διεξήχθη από τους Van Groenestijn et al. (2019) και για τον σκοπό τους συλλέξαν 57 ασθενείς με βέβαιη/πιθανή /πιθανή εργαστηριακώς ΠΑΣ και με ικανότητα βάδισης πάνω από 10 λεπτά και ικανότητα εργομετρικής ποδηλασίας άνω των 15 λεπτών. Άλλα ειδικά κριτήρια που τέθηκαν για την είσοδο των ασθενών ήταν το χρονικό περιθώριο ζωής να εκτιμάται περισσότερο από ένα χρόνο. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως εξής, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία ομάδα παρέμβασης και μία ομάδα ελέγχου. Η ομάδα παρέμβασης εκτελούσε ένα πρωτόκολλο άσκησης 3 φορές την εβδομάδα, όπου η μία φορά ήταν επιτηρούμενη από θεραπευτή σε κλινική αποκατάσταση. Το κατ' οίκον πρόγραμμα περιλάμβανε εργομετρικό ποδήλατο ή σανίδα βάδισης με ένταση 50%-75% του υπολειπόμενου καρδιακού ρυθμού για 20-30 λεπτά. Στη συνεδρία, στην κλινική, οι ασθενείς ασκούσαν 60 λεπτά εκ των οποίων 5 ήταν προθέρμανση, 30 αερόβια άσκηση, 20 λεπτά άσκηση ενδυνάμωσης σε μύες με βαθμολογία MRC $\geq$ 3 και με ένταση 40%-50% της μέγιστης επανάληψης για 10-15 επαναλήψεις και το πρόγραμμα ολοκληρωνόταν με 5 λεπτά αποθεραπείας. Η ομάδα ελέγχου δεν δέχθηκε συγκεκριμένη παρέμβαση, όμως ήταν υπό την επίβλεψη των θεραπευτών της κλινικής. Οι ερευνητές ερμήνευσαν τα αποτελέσματα με βάση τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής, τη λειτουργικότητα και τους περιορισμούς στη συμμετοχή και τη δραστηριότητα. Στις κλίμακες ποιότητας ζωής δεν σημειώθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων. Ο ρυθμός πτώσης της λειτουργικότητας με βάση την κλίμακα ALSFRS-R στην ομάδα παρέμβασης ήταν μικρότερος ( $p=0,49$ ), καθώς και η διάρκεια επιβίωσης σημειώθηκε μεγαλύτερη στη συγκεκριμένη ομάδα (28 έναντι 52,2 μήνες,  $p=0,01$ ). Επίσης, καταγράφηκε σημαντική διαφορά στην τιμή της FVC, ευνοώντας την ομάδα παρέμβασης ( $d=0,5$  95% CI -0,1 με 3,5,  $p=0,048$ ).

«Πίνακας 6.4. Μελέτες για τη θεραπευτική άσκηση στη βελτίωση της λειτουργικότητας».

| Μελέτες              | Δείγμα  | Παρέμβαση   | Σχεδιασμός προγράμματος  | Μέτρα έκβασης  | Αποτελέσματα   |
|----------------------|---|---|--|--|--|
| Braga et al., 2018   | N=48<br>Διάγνωση: βέβαιη/πιθανή/πιθανή εργαστηριακά                         | <b>Αερόβια άσκηση με ένταση καθορισμένη από τη δοκιμασία καρδιο/στικής άσκησης (CPET)</b> | Διάρκεια μελέτης: 6 μήνες<br><b>Ομάδα CPET:</b> αερόβια άσκηση δύο φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με τυπική φροντίδα<br><b>Ομάδα ελέγχου:</b> τυπική φροντίδα   | Λειτουργικότητα<br>Αναπνευστική λειτουργία   | Το σκορ της ALSFRS-R ήταν υψηλότερο (p = 0,035) στην ομάδα παρέμβασης και οι τιμές VO <sub>2</sub> peak (p = 0,002), VCO <sub>2</sub> (p = 0,011), VE (p = 0,019) και METS ήταν καλύτερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου   |
| Clawson et al., 2017 | N=59 (μ.ο. 59,55 ετών)<br>Διάγνωση: βέβαιη/πιθανή/πιθανή εργαστηριακά       | <b>Ασκήσεις αντοχής, ενδυνάμωσης και διατάσεις/ εύρους τροχιάς (SROM)</b>                 | Διάρκεια μελέτης: 6 μήνες<br><b>Ομάδα αντοχής:</b> αερόβια άσκηση σε στατικό ποδήλατο<br><b>Ομάδα ενδυνάμωσης:</b> σύγκεντρες ασκήσεις με βάρη και πάγκο<br><b>Ομάδα SROM:</b> διατάσεις και παθητικές κινήσεις σε 6 μυϊκές ομάδες   | Ασφάλεια<br>Ανεκτικότητα-Συμμόρφωση  | Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητα συμβάντα που να σχετίζονται με την άσκηση, οπότε τα προγράμματα θεωρήθηκαν ασφαλή. Η συμμόρφωση ήταν καλύτερη στην ομάδα SROM (73,22%→17,17%) και αντίστασης (60,22%→31,11%). Ενώ, η ομάδα αντοχής έδειξε λιγότερη συμμόρφωση (46,19% →31,1%) σε σύγκριση με τους SROM συμμετέχοντες στην ομάδα (p= 0,01). |
| Zucchi et al., 2019  | N=65 (18-86 ετών)<br>Διάγνωση: βέβαιη/πιθανή/πιθανή εργαστηριακά<br>FVC≥50% | <b>Προγράμματα υψηλής έντασης (IER)</b><br><b>Προγράμματα κανονικής έντασης (UER)</b>     | Διάρκεια μελέτης: 10 εβδομάδες<br><u>Αερόβια άσκηση:</u> 30' διάδρομο ή ποδήλατο έντασης με βάσει Borg scale≤3, 10' άσκηση-5' διάλειμα<br><u>Άσκηση ενδυνάμωσης:</u> 40% μεγίστης ταχύτητας συστολής MCV 12-15 επαναλήψεις για 2 σετ- 5' διάλειμα<br><b>IER</b> 50 συνεδρίες/10 εβδομάδες<br><b>UER</b> 20 συνεδρίες/ 10 εβδομάδες | Εξέλιξη νόσου<br>Επιβίωση \ Έναρξη NIV/τραχειοστομία<br>Αναπνευστική λειτουργία<br>Ποιότητα ζωής<br>Κόπωση<br>Ψυχική υγεία<br>Φόρτος φροντιστή | Καλύτερη επιβίωση χωρίς τραχειοστομία IER p=0,754. Στα IER φάνηκε αύξηση στην κόπωση. Δεν βρέθηκαν διαφορές στην ποιότητα ζωής, την κατάθλιψη, το φόρτο φροντιστή, το % FVC  |

|                              |   |   |  |  |   |
|------------------------------|---|---|--|--|---|
| Lunetta et al., 2015         | N=60 (18-75 ετών)<br>Διάγνωση: βέβαιη/πιθανή/πιθανή εργαστηριακά<br>FVC≥70%<br>ALSFRS-R score≥34<br>BMI≥18<br>Έναρξη συμπτωμάτων ≤24μήνες   | <b>Αυστηρώς Επιτηρούμενα προγράμματα άσκησης (SMEP)</b> | Διάρκεια μελέτης: 6 μήνες<br>Ομάδες SMEP καθημερινά 2 εβδομάδες κάθε μήνα<br><b>SMEP1:</b> ενεργητικές ασκήσεις άνω και κάτω άκρων σε άκρων σε μύες με MRC score≥3 (3 σετ των 3 επαναλήψεων) και αερόβια άσκηση με εργομετρικό ποδήλατο<br><b>SMEP2:</b> ενεργητικές ασκήσεις άνω και κάτω άκρων σε άκρων σε μύες με MRC score≥3 (3 σετ των 3 επαναλήψεων)<br><b>SMEP3:</b> πρωτόκολλο παθητικών ασκήσεων 20 λεπτά για 20 κινήσεις κάμψης/έκτασης το λεπτό σε 6 βασικές μυϊκές ομάδες<br><b>Ομάδα ελέγχου:</b> 2 φορές την εβδομάδα παθητικές ασκήσεις για 20 λεπτά για 20 κινήσεις κάμψης/έκτασης το λεπτό σε 6 βασικές μυϊκές ομάδες | Λειτουργικότητα<br>Αναπνευστική λειτουργία<br>Ποιότητα ζωής                            | SMEP1 ↑ ALSFRS-R score 30,5 ±9,5<br>SMEP2 ↑ ALSFRS-R score 27,5 ±5,6<br>SMEP3 ↓ ALSFRS-R score 24,6 ±6,7<br>Ομάδα ελέγχου ↓ ALSFRS-R score 23,3 ±7,6<br>Δεν βρέθηκαν διαφορές στη FVC και την ποιότητα ζωής   |
| Van Groenestijn et al., 2019 | N=57 (18-78 ετών)<br>Διάγνωση: βέβαιη/πιθανή/πιθανή εργαστηριακά<br>FVC≥80%<br>Πιθανότητα επιβίωσης > 1 χρόνο<br>Ικανότητα βάδισης ≥ 10'<br>Ικανότητα εργομετρικού ποδηλάτου ≥15' | <b>Αερόβια άσκηση σε περιπατητικούς ασθενείς με ΠΑΣ</b> | Διάρκεια μελέτης: 16 εβδομάδες<br><b>Ομάδα παρέμβασης:</b> 3 φορές την εβδομάδα (2 κατ' οίκον και 1 σε κλινική συνεδρία)<br><u>Κατ' οίκον άσκηση</u> εργομετρικό ποδήλατο ή σανίδα βάδισης με ένταση 50%-75% του υπολειπόμενου καρδιακού ρυθμού για 20'-25'<br><u>Κλινική:</u> 30' αερόβια άσκηση και 20' ασκήσεις ενδυνάμωσης με ένταση 40%-50% RM για 1 σετ των 10-15 επαναλήψεων σε 3 μυϊκές ομάδες<br><b>Ομάδα ελέγχου:</b> επίβλεψη από κλινική αποκατάστασης   | Ποιότητα ζωής<br>Σωματική λειτουργία<br>Περιορισμοί στη δραστηριότητα και τη συμμετοχή | Δεν υπήρξαν διαφορές στην ποιότητα ζωής.<br>Η μείωση της ALSFRS-R score ήταν μικρότερη στην ομάδα παρέμβασης και με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής (28 έναντι 52,2 μήνες, p=0,01), η FVC ήταν υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης d=1,7 95% CI -0,1-0,5 p=0,048 και η βαθμολογία της ALSFRS-R d=0,5 95% CI -0,1-1,1 p=0,065 |

### 6.2.3. Μελέτες που αφορούν τη χρήση φυσικών μέσων

Από την εξ ολοκλήρου έρευνα των μελετητών μόνο 16 άρθρα αφορούσαν τη χρήση φυσικών μέσων στην πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση. Επίσης, κατά την αναζήτηση δεν εμφανίστηκαν αποτελέσματα στις βάσεις δεδομένων με τις περισσότερες λέξεις-κλειδιά. Από τα άρθρα αυτά παρέμεινε μόνο μία μελέτη. Οι περισσότερες μελέτες απορρίφθηκαν διότι δεν κατάφεραν εν τέλει να ολοκληρωθούν λόγω αδυναμίας συλλογής δείγματος. Ωστόσο, υπήρχαν έρευνες που αφορούσαν τη χρήση του ηλεκτρικού ερεθισμού ως θεραπευτικό μέσο, όμως ήταν έρευνες σχετικές με το αντικείμενο της λογοθεραπείας. Η έρευνα που συμπεριλήφθηκε ήταν των Musaro et al. (2019) που δοκίμασε τη χρήση νευρομυϊκού μαγνητικού ερεθισμού (NMMS) σε ασθενείς με πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση με νωτιαία έναρξη. Συνολικά για την έρευνα συμμετείχαν 22 ασθενείς με βέβαιη/ πιθανή/ πιθανή με εργαστηριακή υποστήριξη διάγνωση. Ειδικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών ήταν η εμφάνιση μέτριας ατροφίας και αμφοτερόπλευρο έλλειμμα στον κερκιδικό καμπτήρα του καρπού. Πρωτεύοντα μέτρα έκβασης για τα αποτελέσματα των ερευνητών ήταν οι αλλαγές στη μυϊκή λειτουργία και δύναμη, καθώς και η ασφάλεια. Δευτερεύοντα μέτρα αποτέλεσαν οι ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές, οι ιστομορφομετρικές διαφορές στις παραμέτρους των μυών, όπως είναι η σύσταση των μυϊκών ινών και το επίπεδο ατροφίας. Επίσης, σημειώθηκαν και αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση των κυττάρων των μυϊκών ινών. Ο σχεδιασμός της μελέτης ακολούθησε την εξής μεθοδολογία: και οι 22 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με NMMS στα δύο άνω άκρα, συγκεκριμένα στο δεξί άνω άκρο τοποθετήθηκαν οι αληθής παράμετροι (αNMMS) και στο αριστερό άνω άκρο οι ψευδείς (ψNMMS). Για την εφαρμογή του NMMS χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρόδια με επιφάνεια Ag/AgCl με την κατεύθυνση γαστέρα προς τένοντα. Οι ρυθμίσεις ήταν: συχνότητα 5Hz-5kHz, διάρκεια σάρωσης 30ms και ευαισθησία 1mV/περιοχή. Ο NMMS εφαρμόστηκε στον επιπολής βραχύ απαγωγό του αντίχειρα και στον κερκιδικό καμπτήρα του καρπού. Για να είναι ακριβής η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων ανά συνεδρία, τα σημεία εφαρμογής σημειώθηκαν με χένα. Για τον έλεγχο των μέτρων έκβασης χρησιμοποιήθηκαν για τη δύναμη, η δυναμομετρία λαβής και η κλίμακα MRC και για τις ηλεκτροφυσιολογικές και ιστομορφομετρικές διαφορές χρησιμοποιήθηκε

βελονιστικού τύπου μυϊκή βιοψία και λήφθηκαν από ειδικό νευροφυσιολογικό δείγματα, για τις ειδικές αναλύσεις και εργαστηριακές εξετάσεις. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο αNMMS βελτίωσε σημαντικά τη δύναμη λαβής ( $p < 0,01$ ), όμως δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στη κλίμακα MRC. Το ενδιαφέρον μέρος των αποτελεσμάτων αφορούσε τις αλλαγές που προκάλεσε η παρέμβαση σε κυτταρικό επίπεδο. Και το αληθές και το ψευδές NMMS επηρέασαν τις μυϊκές ίνες, συγκεκριμένα οι μυϊκές ίνες που υποβλήθηκαν στο αNMMS είχαν μεγαλύτερη διάμετρο (8-108μm έναντι 8-86μm). Ο τύπος των μυϊκών ινών που σημείωσαν υπερτροφία ήταν οι ταχείας συστολής μυϊκές ίνες, ενώ στις βραδείας δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ( $p < 0,001$ ). Επίσης, στα δείγματα των μυών που συναντήθηκε η υπερτροφία συναντήθηκαν παράγοντες, οι οποίοι ευνοούν την ανάπτυξη των μυϊκών ινών, ενώ μειώθηκαν ουσίες, που εμποδίζουν την τροφικότητα του μυός. Το γεγονός αυτό συνδέθηκε με τη ρύθμιση συγκεκριμένων μορίων mRNA – από τη χρήση του NMMS. Στους μύες που έγινε η εφαρμογή του ψNMMS δεν βρέθηκε βελτίωση στη μυϊκή δύναμη με τη δοκιμασία δυναμομετρίας ( $p = 0,847$ ), ενώ έπειτα από επαναξιολόγηση σημειώθηκε σημαντική πτώση στη μυϊκή δύναμη ( $p = 0,006$ ). Τα συμπεράσματα των ερευνητών αναφέρουν πως ο NMMS είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές μέσο και τονίζουν την αναγκαιότητα περαιτέρω διερεύνησης.

«Πίνακας 6.5. Μελέτες για τη χρήση φυσικών μέσων».

| Μελέτες             | Δείγμα   | Παρέμβαση   | Σχεδιασμός   | Μετρά έκβασης   | Αποτελέσματα   |
|---------------------|--|---|--|---|--|
| Musaro et al., 2019 | N= 22 (μ.ο. 61,27 ετών)<br>Διάγνωση: βέβαιη/πιθανή/πιθανή εργαστηριακά<br>Νωτιαία έναρξη<br>Μέτρια ατροφία<br>Αμφίπλευρο μυϊκό έλλειμμα στον κερκιδικό καμπτήρα του καρπού | <b>Χρήση νευρομυϊκού ερεθισμού (NMMS) σε ασθενείς με νωτιαία έναρξη</b> | Διάρκεια μελέτης: 14 ημέρες<br><br><b>Εφαρμογή αληθούς NMMS(α) στο δεξί χέρι και ψευδούς NMMS(ψ) στο αριστερό χέρι</b> | Αλλαγές στη δύναμη<br><br>Ασφάλεια ηλεκτροφυσιολογικές και ιστομορφολογικές αλλαγές | Το αNMMS αύξησε τη δύναμη λαβής ( $p < 0,001$ ) όμως δεν εμφανίστηκαν διαφορές στη κλίμακα MRC. Το αNMMS βελτίωσε την ατροφία στις ταχείας συστολής ίνες ( $p < 0,001$ ), μη στατιστικά σημαντική διαφορά στις βραδείας συστολής |

## **Κεφάλαιο 7<sup>ο</sup>**

---

## 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ένας από τους στόχους της παρούσας μελέτης ήταν η διαπολιτισμική διασκευή των αξιολογητικών μέσων ALSFRS-R και ASLAQ-40 στα Ελληνικά. Ωστόσο, στο πλαίσιο της πραγματοποίησης του σκοπού αυτού, πραγματοποιήθηκε μόνο το 1<sup>ο</sup> στάδιο της διαπολιτισμικής διασκευής χωρίς να υπάρχουν ιδιαίτερες δυσκολίες. Για τη μετάφραση των μέσων αυτών, από τα Αγγλικά στα Ελληνικά, δόθηκε προσοχή σε ορισμένες λέξεις και φράσεις ούτως ώστε να γίνει η προσαρμογή τους στην κουλτούρα των Ελληνόφωνων ασθενών με ΠΑΣ. Επί παραδείγματι, στα Ελληνικά η λέξη «χέρι» ταυτίζεται με τις έννοιες του «άνω άκρου» και της «άκρας χείρας», γεγονός που προκαλεί σύγχυση στις δραστηριότητες 11 και 20 του ερωτηματολογίου ALSAQ-40. Το ALSFRS-R και ALSAQ-40 είναι μέσα ικανά να αξιολογήσουν το επίπεδο της δραστηριότητας και της συμμετοχής, όπως αυτά ορίζονται από το μοντέλο του WHO (WHO, 2001). Αυτά τα αξιολογητικά εργαλεία δεν είναι αμιγώς φυσικοθεραπευτικά, αλλά χρησιμοποιούνται από όλη τη διεπιστημονική ομάδα της ΠΑΣ, ενώ, οι πληροφορίες που προσφέρουν είναι χρήσιμες για μία ολοκληρωμένη κλινική εικόνα.

Επίσης, για την εκπλήρωση του 2<sup>ου</sup> σκοπού της πτυχιακής, που ήταν η ανασκόπηση τεκμηριωμένων πρόσφατων φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων στην πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση, διερευνήθηκαν διεθνείς βάσεις δεδομένων και μελετήθηκαν έρευνες που αφορούσαν φυσικοθεραπευτικές προσεγγίσεις και μεθόδους για τη συντηρητική θεραπεία των ασθενών. Το κυριότερο πρόβλημα, που αντιμετωπίστηκε στην ανασκόπηση αυτήν, ήταν η απουσία δοκιμών και μελετών, που ερευνούν συγκεκριμένα πρωτόκολλα θεραπείας σε μεγάλο δείγμα ασθενών. Στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν πλαισιώνονται πτυχές της αναπνευστικής φυσικοθεραπείας, της θεραπευτικής άσκησης και της χρήσης θεραπευτικών μέσων. Οι ερευνητές των μελετών που βρέθηκαν δεν κατέληγαν σε σαφή συμπεράσματα για την παρέμβαση τους, υπογραμμίζοντας συνεχώς την ανάγκη επικύρωσης των αποτελεσμάτων τους μέσα από δοκιμές μεγαλύτερου δείγματος.

Σχετικά με την ερμηνεία των παραπάνω αποτελεσμάτων που αφορούν τη μεταφραστική διαδικασία, συνήθως, στην προς τα εμπρός μετάφραση ενός μέσου, οι μεταφραστές και οι ερευνητές, δεν συναντούν ιδιαίτερες δυσκολίες, όπως συνέβη και στην παρούσα μελέτη. Οι δυσκολίες στην επικύρωση των μέσων συναντώνται, κυρίως, στον έλεγχο των ψυχομετρικών χαρακτηριστικών και στο κατά πόσο ταυτίζονται με τα χαρακτηριστικά του αρχικού μέσου. Στις διάφορες μελέτες επικύρωσης των ALSFRS-R και ASLAQ-40, σε άλλες χώρες, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα ψυχομετρικά χαρακτηριστικά τόσο με την αρχική επικύρωση του μέσου όσο και με τις υπόλοιπες μελέτες. Η υιοθέτηση αυτών των μέσων και η επικύρωσή τους στην Ελληνική γλώσσα χρειάζεται να συνεχιστεί, ώστε να φανεί αν και η Ελληνική διασκευή παραμένει με τα ίδια ψυχομετρικά χαρακτηριστικά της πρωτότυπης αγγλικής κλίμακας.

Στις μελέτες που ασχολούνταν με την αναπνευστική φυσικοθεραπεία οι δύο μελέτες αναφέρονταν στη χρήση συμπληρωματικών συσκευών για τη χρήση του μη επεμβατικού αερισμού και οι υπόλοιπες δυο στην άσκηση των αναπνευστικών μυών. Οι Rafiq et al. (2015) συνδύασαν το μη επεμβατικό μηχανισμό με μάσκα επιστράτευσης αναπνευστικών όγκων και με μηχανικό αναπνευστήρα-εκπνευστήρα, ενώ οι Crescimanno et al. (2016) εξέτασαν την εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης με το NIV στον ύπνο. Οι τελευταίοι ερευνητές δεν είχαν θετικά αποτελέσματα σχετικά με την παρέμβαση τους, μιας και φάνηκε να επηρεάζεται η διάρκεια και ηρεμία κατά τον ύπνο. Από την άλλη, η πρώτη έρευνα δεν ανέφερε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για κανένα από τα μέτρα έκβασης που εξέτασε, όπως ήταν η επιβίωση, η αναπνευστική λειτουργία και η ποιότητα ζωής, σε καμία από τις δύο ομάδες, αφήνοντας ασαφή συμπεράσματα ως προς τη χρήση των μέσων αυτών. Στη κλινική δοκιμή των Plowman et al. (2018) εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα των ασκήσεων ενδυνάμωσης εκπνευστικών μυών, η οποία αποδείχθηκε να έχει θετικές επιδράσεις στη δύναμη των μυών της αναπνοής και στη λειτουργία της κατάποσης, όμως δεν σημειώθηκαν αλλαγές στη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής. Σε σχετική ανασκόπηση των Macpherson et al. (2016), οι αρθογράφοι συμπέραναν ότι οι ασκήσεις εισπνευστικών μυών και επιστράτευσης πνευμονικών όγκων βελτίωναν την αναπνευστική λειτουργία, ενώ οι τεχνικές βίαιης εκπνοής και διαφραγματικής αναπνοής εμφάνιζαν δυσκολίες στην εκτέλεσή τους. Οι ερευνητές των παραπάνω άρθρων υπογράμμισαν την ανάγκη για τεκμηρίωση αναπνευστικών τεχνικών που



βελτιώνουν τη λειτουργία του βήχα, με σκοπό την αρωγή των ασθενών κατά την έξαρση των αναπνευστικών επιπλοκών. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται και από σχετική έρευνα των Sancho et al. (2017), που συσχετίζει τη μειωμένη ικανότητα βίαιης εκπνοής με την αναπνευστική ανεπάρκεια στους ασθενείς με πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση. Ακόμη, σε συστηματική ανασκόπηση αναφέρθηκε η θετική επίδραση των αναπνευστικών ασκήσεων στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και των μυών της αναπνοής στη νόσο (Ferreira et al., 2016). Η αναπνευστική φυσικοθεραπεία είναι σημαντικό κομμάτι της συντήρησης των ασθενών αυτών και η συμβολή της στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και τη δύναμη των αναπνευστικών μυών έχει αποδειχθεί σε αρκετές έρευνες. Η σύνθετη χρήση του μη επεμβατικού αερισμού με άλλες παραμέτρους πίεσης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, μιας και θα βοηθήσει στη θεραπεία ατόμων με επιβαρυμένα αναπνευστικά προβλήματα, που αδυνατούν να ακολουθήσουν προγράμματα αναπνευστικών ασκήσεων.

Η θεραπευτική άσκηση αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα, διότι έχει προδιαθεσική συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου, όντας ένα από τα κύρια αίτια αποτροπής των κλινικών για τη συνταγογράφησης της. Οι Pupillo et al. (2014) παρατήρησαν ότι η εμφάνιση της νόσου συνδέεται με την άσκηση μεγάλης διάρκειας και υψηλής έντασης σε METs, και όχι με το ιστορικό άθλησης, οπότε αυτοί οι παράμετροι είναι σημαντικό να εξεταστούν στα ερευνούμενα πρωτόκολλα. Στη θεραπευτική άσκηση βρέθηκαν από τους μελετητές 5 άρθρα, τα οποία εξέταζαν διαφορετικά προγράμματα ως προς το είδος, την ένταση και τη διάρκεια της άσκησης. Στη μελέτη των Braga et al. (2018) η ένταση της αερόβιας άσκησης προσαρμόστηκε με βάση τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής άσκησης και είχε θετική επίδραση στη λειτουργικότητα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και σε παρόμοια μελέτη των Van Groenestijn et al. (2019) σημειώθηκε αργότερη έκπτωση στη λειτουργικότητα και καλύτερη επιβίωση. Παρόλ' αυτά μόνο στην τελευταία οι τιμές των αερίων αίματος βελτιώθηκαν με σημαντική διαφορά. Βελτίωση της λειτουργικότητας καταγράφηκε και από τη δοκιμή των Lunetta et al. (2015), όπου διαφορετικά πρωτοκολλά άσκησης εφαρμόστηκαν χωρίς να εμφανιστούν αλλαγές στα δευτερεύοντα σημεία ελέγχου, που ήταν η αναπνευστική λειτουργία, η επιβίωση και η ποιότητα ζωής. Στη συγκεκριμένη μελέτη η αερόβια άσκηση φάνηκε να πλεονεκτεί έναντι της άσκησης ενδυνάμωσης σε σχέση με το ρυθμό μείωσης της

λειτουργικότητας. Σε μελέτη των Clawson et al. (2017) που περιείχε επίσης προγράμματα ασκήσεων αντοχής και ενδυνάμωσης, η αερόβια άσκηση συσχετίστηκε με χαμηλή ανεκτικότητα, ενώ παράγοντες όπως η λειτουργικότητα και η αναπνευστική λειτουργία δεν σημείωσαν κάποια βελτίωση. Ακόμη, στη δοκιμή των Zucchi et al. (2019), που η συχνότητα άσκησης αποτελούσε τον συντελεστή σχεδιασμού προγράμματος, οι ομάδες συμμετείχαν σε προγράμματα υψηλής και κανονικής έντασης. Η εν λόγω έρευνα δεν είχε ως παράμετρο τη λειτουργικότητα, αλλά την επιβίωση. Μεταξύ των ομάδων δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τον αριθμό επεισοδίων αναπνευστικών επιπλοκών και την ποιότητα ζωής. Η σημαντική διάφορα μεταξύ των ομάδων ήταν η καθυστέρηση εισαγωγής τραχειοστομίας, ευνοώντας έτσι την ομάδα υψηλής έντασης. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές παρατήρησαν ύστερα από πάροδο 12 μηνών αύξηση στην κόπωση των ασθενών που συμμετείχαν στο πρόγραμμα υψηλής έντασης. Όλες οι παραπάνω μελέτες εκτίμησαν κυρίως την ασφάλεια και την ανεκτικότητα των προγραμμάτων άσκησης. Οι παρεμβάσεις που πραγματεύονταν κρίθηκαν ασφαλείς και με καλά ποσοστά συμμετοχής. Η βασική παρέμβαση που φάνηκε να έχει υψηλή συμμετοχή, ανεκτικότητα και ασφάλεια ήταν τα προγράμματα διατάσεων και παθητικών ασκήσεων, που σημείωναν, όμως, μικρή έως μέτρια αποτελεσματικότητα. Ένα κομμάτι που παραλήφθηκε στην παρούσα εργασία, λόγω της απουσίας βιβλιογραφικού υλικού, ήταν τα προγράμματα επανεκπαίδευσης της βάρδιας και της ισορροπίας. Κύρια αιτία απουσίας αυτών των μελετών ήταν η ταχεία απώλεια της ικανότητας βάρδιας των ασθενών, λόγω της προϊούσας μυϊκής αδυναμίας. Συμφωνά με ερευνητικά δεδομένα φαίνεται ότι οι διαταραχές στη βάρδια προηγούνται από τη μείωση στη μυϊκή δύναμη, όποτε μελέτες με ασθενείς σε πρώιμα στάδια είναι σημαντικό να σχεδιαστούν, ώστε να ερευνηθούν την αποτελεσματικότητα αυτών των προγραμμάτων. Μέχρι και σήμερα ερευνάται η ασφάλεια ήπιων παρεμβάσεων, γεγονός που δηλώνει την ευαισθησία στη κατάσταση υγείας των ασθενών με ΠΑΣ και τα κενά που υφίστανται στην παθοφυσιολογία. Οι εν λόγω έρευνες, έρχονται αντιμέτωπες με πληθώρα ηθικών και πρακτικών ζητημάτων και η επίλυση αυτών ολοένα κρίνεται αναγκαία.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε μέσω αρθρογραφικής ανασκόπησης η εφαρμογή θεραπευτικών μέσων. Ως γνωστόν τα φυσικά μέσα επιδρούν πιο άμεσα σε κυτταρικό επίπεδο μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού και της κυκλοφορίας για τη

βελτίωση μιας παθολογικής κατάστασης. Στην έρευνα των Musaro et al. (2019) σημειώθηκαν αλλαγές σε κυτταρικό επίπεδο ύστερα από τη χρήση νευρομυϊκού μαγνητικού ερεθισμού. Ειδικότερα, η παρέμβαση φάνηκε να βελτιώνει τη ρύθμιση των παραγόντων που προάγουν την υπερτροφία των μυϊκών ινών και συνεισφέρουν στην αύξηση της μυϊκής δύναμης. Ένα ακόμη θετικό στοιχείο είναι το γεγονός ότι δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την εφαρμογή και οι ασθενείς έδειχναν υψηλή συμμετοχή κατά την παρέμβαση. Ωστόσο, το μικρό δείγμα της μελέτης και η απουσία παρόμοιων ερευνών υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της μεθόδου. Τα φυσικά μέσα που χρησιμοποιούνται έως τώρα με βάση τον EFNS είναι η κρυοθεραπεία και ο αισθητικός ηλεκτρικός ερεθισμός για την ανακούφιση του πόνου (Andersen et al., 2012). Ο μυϊκός ηλεκτρικός ερεθισμός αποτελεί αμφιλεγόμενο μέσο, μιας και έχει συνδεθεί με επιδείνωση της νόσου, η οποία εμφανίστηκε ύστερα από τη χρήση διαφραγματικού βηματοδότη, αποτρέποντας τους ερευνητές από την εκπλήρωση τέτοιων μελετών. Βέβαια, στη λογοθεραπεία γίνεται η χρήση του μυϊκού ερεθισμού στους μύες του φάρυγγα και φαίνεται να έχουν θετική επίδραση. Επίσης, μελέτες που αφορούν την υδροθεραπεία, και εντάσσουν ασθενείς με ΠΑΣ, φαίνεται να έχουν θετικές επιδράσεις, φανερώνοντας και επιπλέον πεδία έρευνας στη φυσικοθεραπεία (Plecash & Leavitt 2014).

Σύμφωνα με τον σκοπό των ερευνητών, η διαδικασία της διαπολιτισμικής διασκευής των παραπάνω μέσων αξιολόγησης θα πραγματοποιούνταν έως τα τέσσερα στάδια του 1<sup>ου</sup> μέρους, όπως αυτά ορίζονται από διεθνείς κανόνες (Sousa & Rojjanasrirat, 2010). Λόγω της πανδημίας του κορωνοϊού η συνεργασία των ερευνητών και των μεταφραστών κατέστη αδύνατη. Ως αποτέλεσμα αυτού, μόνο η προς τα εμπρός μετάφραση των μέσων ολοκληρώθηκε. Ένας δεύτερος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η συγκέντρωση ερευνών, οι οποίες αφορούν πρόσφατες τεκμηριωμένες φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις ή και η δημιουργία ενός προτεινόμενου πρωτοκόλλου αποκατάστασης για ασθενείς με ΠΑΣ. Η ανασκόπηση δεν ακολούθησε συστηματική μεθοδολογία, μιας και τα άρθρα δεν αξιολογήθηκαν ούτε ως προς τη μεροληψία τους ούτε από δύο εξεταστές, ενώ, το αρθρογραφικό υλικό δεν παρείχε τεκμηριωμένες παρεμβάσεις για τους ασθενείς με πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση, κατάλληλες για τη συγγραφή ενός πρωτοκόλλου. Οι μελετητές παρατήρησαν ότι τα τελευταία χρόνια η έρευνα κατευθύνεται περισσότερο

στην ανακάλυψη μίας θεραπείας που τροποποιεί τη παθοφυσιολογία της νόσου παρά στην τεκμηρίωση μεθόδων συντηρητικής θεραπείας. Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί πως οι ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον να συμμετάσχουν σε τέτοιου είδους έρευνες. Βέβαια, πολλαπλά αίτια, όπως η μεταφορά στην κλινική αποκατάστασης και η επιβάρυνση της γενικής κατάστασης υγείας του ασθενούς, συμβάλλουν στα υψηλά ποσοστά εγκατάλειψης. Επίσης, άλλοι παράγοντες που εμποδίζουν την επικύρωση ερευνητικών δεδομένων είναι η ετερογένεια του δείγματος ασθενών. Η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση προσβάλλει πολλές ανατομικές περιοχές, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται πολλοί φαινότυποι της νόσου, δυσχεραίνοντας τη γενίκευση των αποτελεσμάτων στον πληθυσμό αυτόν. Επιπροσθέτως, έχει παρατηρηθεί σε μελέτες, διάρκειας 6 μηνών και παραπάνω, ο αριθμός των συμμετεχόντων να μειώνεται είτε λόγω θανάτου είτε λόγω σοβαρών καρδιοαναπνευστικών επιπλοκών, με συνέπεια το τελικό δείγμα από το οποίο εξάγονται τα αποτελέσματα της έρευνας να είναι μικρότερο του αρχικού, υποβαθμίζοντας την ποιότητά τους.

Ανακεφαλαιώνοντας, η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση είναι μία πάθηση που απασχολεί ολοένα και περισσότερα άτομα ανά έτος. Η διαθεσιμότητα των θεραπειών είναι περιορισμένη. Επομένως, η περίθαλψή τους εξαρτάται από τα χέρια των θεραπευτών. Για τη διαχείρισή τους χρειάζονται εργαλεία αξιολόγησης κατάλληλα, που να ανιχνεύουν αλλαγές στην κατάσταση της υγείας, της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής, όπως και τεκμηριωμένες φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις, που ενισχύουν τη συντηρητική θεραπεία. Η αξιολόγηση στη χώρα μας σε ασθενείς με πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση είναι ελλιπής, μιας και εργαλεία που αξιολογούν αποκλειστικά τους ασθενείς αυτούς δεν υφίστανται. Τέτοιου είδους μέσα, όπως το ALSFRS-R και ALSAQ-40, είναι σημαντικό να σταθμιστούν στην ελληνική γλώσσα. Επιπρόσθετα, η περαιτέρω διερεύνηση αξιολογητικών εργαλείων όπως είναι η κλίμακα ROADS, που έχει αναπτυχθεί πρόσφατα και χαρακτηρίζεται από υψηλά ψυχομετρικά χαρακτηριστικά, είναι σημαντικό να σχεδιαστούν και να τεκμηριωθούν. Η ύπαρξη αξιόπιστων μέσων αξιολόγησης, με υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ακρίβειας, θα βοηθήσουν και στην καλύτερη έρευνα των παρεμβάσεων. Όσον αφορά τα ζητήματα που υπάρχουν στις ερευνητικές δοκιμές ενδιαφέρον θα είχαν μελέτες που αναδεικνύουν δείκτες- χαρακτηριστικά ασθενών. Παραδείγματος χάριν, οι Borrelli et al. (2019) ερεύνησαν πιλοτικά την εισαγωγή ασθενών με αναπνευστική

διαταραχή σε έρευνες, με βάση την τιμή της βραδέως εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας. Άλλοι παρόμοιοι δείκτες μπορεί να είναι και η βαθμολογία της κλίμακας ALSFRS-R. Τέτοιου είδους μέσα-εργαλεία θα βοηθήσουν στην καλύτερη ποιότητα δείγματος και τη γενίκευση των αποτελεσμάτων, αλλά και στην αντιμετώπιση ηθικών ζητημάτων, που αφορούν την ασφάλεια των ασθενών. Ακόμη, τα τελευταία χρόνια γίνονται αρκετές πιλοτικές μελέτες που πλαισιώνουν την εξ αποστάσεως ή χωρίς επίβλεψη κατ' οίκον θεραπεία και τα αποτελέσματά τους φαίνονται θετικά. Επομένως, η παρουσία παρόμοιων μελετών σε μεγαλύτερο δείγμα θα διευκόλυνε τη συμμετοχή των ασθενών. Εν κατακλείδι, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, παρεμβάσεις που πρέπει να ερευνηθούν, είναι εκείνες που αφορούν στη βελτίωση της λειτουργίας του βήχα και στη συνδυαστική χρήση του μη επεμβατικού αερισμού (Radunovic et al., 2017). Αυτές οι φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις, μπορεί να αποτελούν τη λύση στην κυριότερη αίτια θανάτου των ασθενών με πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση. Ακόμη, η ελλιπής διερεύνηση φυσικών μέσων, που φαίνονται αποτελεσματικές σε παθήσεις με παρόμοια παθοφυσιολογία, είναι αναγκαίο να δοκιμαστούν, έστω και πιλοτικά, στην παρούσα περίοδο. Η αποκατάσταση των ασθενών αυτών και η καλύτερη παροχή υπηρεσιών, θα επιτευχθεί μόνο μέσω πλούσιας βιβλιογραφικής υποστήριξης. Η επιστημονική κοινότητα, οφείλει να ασχοληθεί εκτενέστερα με τις φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις στην πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση.

## Κεφάλαιο 8<sup>ο</sup>

---

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση είναι μια προοδευτική νόσος
- Η κλινική εικόνα εμφανίζει πολλούς φαινότυπους
- Η πολυεπιστημονική προσέγγιση έχει αποδειχθεί αποτελεσματική
- Η παρουσία αξιολογητικών εργαλείων που αφορούν αποκλειστικά την πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση στον ελλαδικό χώρο είναι ελλιπής
- Η προς τα εμπρός μετάφραση των μέσων ALSFRS-R και ALSAQ-40 στην ελληνική γλώσσα ήταν ομαλή
- Οι φυσικοθεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές που ακολουθούνται βασίζονται στην άποψη των εμπειρογνώμων
- Η έρευνα φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων αντιμετωπίζει προβλήματα λόγω της συμμετοχής μικρού δείγματος ασθενών
- Προγράμματα που να τεκμηριώνουν συγκεκριμένη διάρκεια και ένταση στη θεραπευτική άσκηση δεν έχουν επικυρωθεί
- Η αναπνευστική φυσικοθεραπεία είναι μείζονος σημασίας για την επιβίωση των ασθενών και διαφορετικές μέθοδοι και τεχνικές πρέπει να ερευνηθούν
- Η χρήση θεραπευτικών μέσων απουσιάζει από τις φυσικοθεραπευτικές έρευνες

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Abdulla, S., Vielhaber, S., Körner, S., Machts, J., Heinze, H.J., Dengler, R., & Petri, S.** 2013, Validation of the German version of the extended ALS functional rating scale as a patient-reported outcome measure.
2. **Abedi, B., Abbasi, A., Sarbar, Y., & Goshvarpour, A.**, 2016. Early Detection of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) using the Gait Motor Signal Frequency Analysis. *J Arak Uni Med Sci*, 19(3): 54-61.
3. **Adams, R.D., & Victor, M.** 1993, *Principles of Neurology*, 5th ed. New York: McGraw-Hill.
4. **Ajrroud-Driss, S., & Siddique, T.** 2015, Sporadic and hereditary amyotrophical lateral sclerosis (ALS). *Apr*;1852(4):679-84.
5. **Al- Chalabi, A., Calvo, A., Chio, A., Colville, S., Ellis, M.C., Hardiman, O., Heverin, M., Howard, S.R., Huisman, B.H.M., Keren, N., Leigh, N.P., Mazzini, L., Mora, G., Orrell, W.R., Rooney, J., Scott, M.K., Scotton, J.W., Seelen, M., Shaw, E.C., Sidle, S.K., Swingler, R., Tsuda, M., Veldink, H.J., Visser, E.A., van den Berg, H.L., & Pearce, N.** 2014, Analysis of Amyotrophic Lateral Sclerosis as a Multistep Process: A Population-Based Modeling Study. *Nov*;13(11):1108-1113.
6. **Alankaya, N., Tülek, Z., Özakgöl, A., Kaya, A., & Dik, A.** 2019 Validity and Reliability of the Turkish Version of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire. *J Neurosci Nurs.*, 51(5):253-258.
7. **Allen, S.C., Charlton, C., Backen, W., Warwick-Sanders, M., & Yeung, P.** 2010, Performing slow vital capacity in older people with and without cognitive impairment – is it useful? *Age Ageing* 39(5), 588–591.
8. **Andersen, M.P., Borasio, D.G., Dengler, R., Hardiman, O., Kollwe, K., Leigh, N.P., Pradat, P.F., Silani, V., & Tomik, B., EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis.** 2005, EFNS Task Force on Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Guidelines for Diagnosing and Clinical Care of Patients and Relatives. 2005 Dec;12(12):921-38.
9. **Andres, L.P., Allred, P.M., Stephens, E.H., Bunnell, P.M., Siener, C., Macklin, A.E., Haines, T., English, A.R., Fetterman, A.K., Kasarskis, J.E., Florence, J., Simmons, Z., & Cudkowicz, E.M.** 2017, Fixed Dynamometry Is More Sensitive Than Vital Capacity or ALS Rating Scale. *Muscle Nerve*. Oct;56(4):710-715.
10. **Andres, L.P., Skerry, M.L., Munsat, L.T., Thornell, J.B., Szymonifka, J., Schoenfeld, A.D., & Cudkowicz, E.M.** 2012,



- Validation of a New Strength Measurement Device for Amyotrophic Lateral Sclerosis Clinical Trials. *Muscle Nerve*. Jan;45(1):81-5.
11. **Andres, P., Hedlund, W., Finison, L., Conlon, T., Felmus, M., Munsat, T.L.** 1986, Quantitative motor assessment in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol* 1986;36:937–41.
  12. **Andres, P.L., Skerry, L.M., Thornell, B., Portney, L.G., Finison, L.J., Munsat, T.L.** 1996, A comparison of three measures of disease progression in ALS. *J. Neurol. Sci.* 139 (Suppl.) 64–70.
  13. **Appel, V., Stewart, S.S., Smith, G., & Appel, S.H.** 1987, A rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: description and preliminary experience. *Ann Neurol* 22:328-333.
  14. **Bakker, L.A., Schröder, C.D., van Es, M.A., Westers, P., Visser-Meily, J.M.A., & van den Berg, L.H.** 2017, Assessment of the factorial validity and reliability of the ALSFRS-R: a revision of its measurement model. *J Neurol.* 264(7): 1413–1420.
  15. **Bandres-Ciga, S., Noyce, J.A., Hemani, G., Nicolas, A., Calvo, A., Mora, G., ITALSGEN Consortium; International ALS Genomics Consortium, Tienari, J.P., Stone, J.D., Nalls, A.M., Singleton, B.A., Chio, A., & Traynor, J.B.** 2019, Shared Polygenic Risk and Causal Inferences in Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2019 Apr;85(4):470-481.
  16. **Benjaminsen, E., Alstadhaug, K.B., Gulsvik, M., Baloch, K.F., & Odeh, F.** 2018, Amyotrophic lateral sclerosis in Nordland County, Norway, 2000–2015: prevalence, incidence, and clinical features. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* ; 19:522–527.
  17. **Bhandari, R., Kuhad, A., & Kuhad, A.** 2018, Edaravone: a new hope for deadly Amyotrophic Lateral Sclerosis. Jun;54(6):349-360.
  18. **Borasio, G.D., Miller, G.D.**,2001. Clinical Characteristics and Management of ALS, Jun;21(2):155-66.
  19. **Borrelli, J., Tucak, C., & Walters, S.** 2019, Improving recruitment to clinical trials through closer respiratory monitoring in ALS/MND. <https://www.alsmndalliance.org/wp-content/uploads/2020/01/1110-Jo-and-Claire-MND-Conference-Talk-Version-01.12.19.pdf>
  20. **Bos, I., Stallinga, H.A., Middel, B., Kuks, J.B.M., & Wynia, K.** 2012, Validation of the ICF Core Set for Neuromuscular Diseases. *Eur J Phys Rehabil Med.* Apr;49(2):179-87.
  21. **Braga, M.C.A., Pinto, A., Pinto, S., de Carvalho, M.** 2018, The Role of Moderate Aerobic Exercise as Determined by Cardiopulmonary Exercise Testing in ALS.
  22. **Brinkmann, J.R., Andres, P., Mendoza, M., Sanjak, M.** 1997, Guidelines for the use and performance of quantitative outcome measures in ALS clinical trials. *Journal of Neurological Sciences* 147 97-111.
  23. **Brites, D., Vaz, R.A.**, 2014. Microglia centered pathogenesis in ALS : insights in cell interconnectivity. 2014; 8: 117.
  24. **Brooks, B.R., Sufit, R.L., DePaul, R., Tan, Y.D., Sanjak, M., & Robbins, J.** 1991, Design of Clinical Therapeutic Trials in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Adv Neurol* 56:521-46.
  25. **Brooks, R.B.** 1994, El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Subcommitte on Motor Neuron Disease/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World

- Federation of Neuromuscular Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical Limits of Amyotrophic Lateral Sclerosis” Workshop Contributors. 1994 Jul;124 Suppl:96-107.
26. **Brooks, R.B., Miller, G.R., Swash, M., & Munsat, L.T.** 2000, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial Revisited: Revised Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Dec;1(5):293-9.
  27. **Brunet, D., Homan, W., Singer, M., Edgar, C., & MacKenzie, T.** 1996, Measurement of health related quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 23:9–103.
  28. **Campos, T.S., Rodríguez-Santos, F., Esteban, J., Vázquez, P.C., & Pardina J.S.M., Carmona, A.C.** 2010, Spanish adaptation of the revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Amyotroph Lateral Scler.*, 11(5):475-7.
  29. **Cedarbaum, J.M.** 1996, The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale (ALSFRS). *Arch Neurol* 53:141–7.
  30. **Cedarbaum, J.M., & Stambler, N.** 1997, Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials. *Journal of the Neurological Sciences*. 152 (Suppl 1):S1–9.
  31. **Cedarbaum, J.M., Stambler, N., Malt, E., Fuller, C., Hilt, D., Thurmond, B., Nakanishi, A., & BDNF ALS Study Group (Phase III)** 1999, The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *Journal of the Neurological Sciences*, 169 13–21.
  32. **Chio, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., Mitchell, D., Deghi, E., Traynor, G.B., & Consortium, E.** 2009, Prognostic Factors in ALS: A Critical Review. Oct-Dec;10(5-6):310-23.
  33. **Ciconelli, R.M., Ferraz, M.B., Santos, W., Meinão, I., & Quaresma, M.R.** 1999, Translation to the Portuguese language and validation of the generic questionnaire for the quality of life SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 39:143-150.
  34. **Clarke S, Hickey A, O’Boyle C.** 2001, Assessing individual quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *Qual Life Res* 10:149–58.
  35. **Clawson, L.L., Cudkowicz, M., Krivickas, L., Brooks, R.B., Sanjak, M., Allred, P., Atassi, N., Swartz, AMY., Steinhorn, G., Uchil, A., Riley, M.K., Yu, H., Schoenfeld, A.D., & Maragakis, J.N. On behalf of the neals consortium,** 2017, A randomized controlled trial of resistance and endurance exercise in amyotrophic lateral sclerosis. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1404108>.
  36. **Costa, J., Swash, M., & de Carvalho M.** 2012, Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophical lateral sclerosis. A systematic review.;69(11):1410-1416.
  37. **Couratier, P., Torny, F., & Lacoste, M.** 2006, Échelles fonctionnelles de la sclérose latérale amyotrophique. *Rev Neurol (Paris)*, 162 : 4, 502-507.
  38. **Crescimanno, G., Greco, F., Arriscato, S., Morana, N., & Marrone, O.** 2016, Effects of positive end expiratory pressure administration during

- noninvasive ventilation in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis: A randomized crossover study. doi: 10.1111/resp.12836.
39. **Cudkowicz, M.E., Shefner J.M., Schoenfeld, D.A., Zhang, H., Andreasson, K.I., Rothstein, J.D., & Drachman D.B.** 2006, Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 60:22–31.
  40. **Czaplinski, A., Yen, A.A., Simpson, E.P., & Appel, S.H.** 2006, Predictability of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*;34:702-708.
  41. **Dal Bello-Haas, V.** 2018, Physical Therapy for individuals with amyotrophic lateral sclerosis : current insights; 8: 45–54.
  42. **Dal Bello-Haas, V., & Florence, J.M.** 2013, Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 5: CD005229.
  43. **Dal Bello-Haas, V., Florence, J.M., Kloos, A.D., Scheirbecker, J., Hayes, M.S., Pioro, E.P., & Mitsumoto, H.** 2007, A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. *Neurology* ; 68: 2003–2007.
  44. **Dal Bello-Haas, V., Kloos, D.A., & Mitsumoto, H.** 1998, Physical Therapy for a Patient Through Six Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Phys Ther.*, 78:1312-1324.
  45. **De Groot, I.J.M., Post, M.W.M., Van Heuveln, T., Van Den Berg, L.H., & Lindeman, E.** 2006, Measurement of Decline of Functioning in Persons With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Responsiveness and Possible Applications of the Functional 80 Independence Measure, Barthel Index, Rehabilitation Activities Profile and Frenchay Activities Index. *Amyotroph Lateral Scler.* Sep;7(3):167-72.
  46. **Deshpande, D.M., Kim, Y.S., Martinez, T., Carmen, J., Dike, S., Shats, I., Rubin, L.L., Drummond, J., Krishnan, C., Hoke, A., Maragakis, N., Shefner, J., Rothstein, J.D., & Kerr, D.A.** 2006, Recovery from paralysis in adult rats using embryonic stem cells. *Ann Neurol* 60:32–44.
  47. **DiPALS.** 2015, Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* ; 14: 883–892.
  48. **Dorst, J., Chen, L., & Ludolph, C.A.** 2019, Prognostic factors in ALS: a comparison between Germany and China **266**, pages1516–1525.
  49. **Dorst, J., Ludolph, A.C., & Huebers, A.** 2017, Disease- modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. 11: 1756285617734734.
  50. **Drory, E.V., Goltsman E., Reznik, G.J., Mosek, A., & Korczyn, D.A.** 2001, The Value of Muscle Exercise in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Oct 15*;191(1-2):133-7.
  51. **EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen, M.P., Abrahams, S., Borasio, D.G., de Carvalho, M., Chio, A., van Damme, P., Hardiman, O., Kollewe, K., Morrison, E.K., Petri, S., Pradat, P.F., Silani, V., Tomik, B., Wasner, M., Weber, M.** 2012, EFNS Guidelines on the Clinical Management of

- Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS)-revised Report of an EFNS Task Force. 2012 Mar;19(3):360-75.
52. **Eisen A., Braak H., Del Tredici K., Lemon R., Ludolph A.C., & Kiernan M.C.** 2017, Cortical influences drive amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* ;88:917–924. doi: 10.1136/jnnp-2017-315573.
  53. **Eisen, A., Kim, S., & Pant, B.** 1992, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) : A Phylogenetic Disease of the Corticomotoneuron?. *Feb;15(2):219-24.*
  54. **Farrias, G., Sangali, M., de Marchi, T., de Souza Pagnussat, A., de Pinho, S.A., Bonetti, V.L., Sacanni, R., & Cechetti, F.,** 2017. Kinematic gait analysis of patients with amyotrophic lateral sclerosis: presentation of three cases. CC BY-NC-SA 4.0 RCSFMIIt.
  55. **Felgoise, S.H., Feinberg, R., Stephens, H.E., Barkhaus, P., Boylan, K., Caress, J., Clawson, L.J., Elman, L., Goutman, S.A., Mccluskey, L., Russell, J., Ezgi Tiryaki, E., Michael Weiss, M., & Simmons, Z.** 2018, Amyotrophic Lateral Sclerosis-Specific Quality of Life-Short Form (ALSSQOL-SF): A Brief, Reliable, and Valid Version of the ALSSQOL-R. *Muscle Nerve.* 2018 Nov;58(5):646-654.
  56. **Ferfaglia, R.I., Barras, A.C.H., Pollak, P., Janssens, J.P., Pradat, P.F., & Allali, G.,** 2016. Gait Performance and Use of Mental Imagery as a Measure of Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Eur Neurol* 75:109-112.
  57. **Ferreira, D.G., Costa, C.C.A., Plentz, M.D.R., & Coronel, C.C., Sbruzzi, G.** 2016, Respiratory Training Improved Ventilatory Function and Respiratory Muscle Strength in Patients With Multiple Sclerosis and Lateral Amyotrophic Sclerosis; Systematic Review and Meta-Analysis. *Sep;102(3):221-8.*
  58. **Ferreira-Velente, A.M., Pais-Ribeiro, L.J., Jensen P.M.,** 2011. Validity of Four Pain Rating Scales. 2011 Oct;152(10):2399-404.
  59. **Ferri, A., Lanfranconi, F., Corna, G., Bonazzi, R., Marchese, S., Mangoni, A., & Tremolizzo, L.** 2019, Tailored Exercise Training Counteracts Muscle Disuse and Attenuates Reductions in Physical Function in Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dec 26;10:1537.*
  60. **Filipi, T., Hermanova, Z., Tureckova, J., Vanatko, O., & Andrerova, M.** 2020, Glial Cells- The Strategic Targets in Amyotrophic Lateral Sclerosis Treatment, *Jan; 9(1): 261.*
  61. **Filippini, T., Fiore, M., Tesauro, M., Malagoli, C., Consonni, M., Violi, F., Arcolin, E., Iacuzio, L., Conti, G.O., Cristaldi, A., Zuccarello, P., Zucchi, E., Mazzini, L., Pisano, F., Gagliardi, I., Patti, F., Mandrioli, J., Ferrante, M., Vinceti, M.** 2020, Clinical and Lifestyle Factors and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Case-Control Study, 2020 *Jan 30;17(3):857.*
  62. **Fournier, C.N., Bedlack, R., Quinn, C., Russell, J., Beckwith, D., Kaminski, K.H., Tyor, W., Hertzberg, V., James, V., Polak, M., & Glass, J.D.** 2019, Development and Validation of the Rasch-

- Built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale (ROADS). *JAMA Neurol* 2020 Apr 1;77(4):480-488.
63. **Geevasinga, N., Menon, P., Ozdinler, P.H., Kiernan, M.C., & Vucic, S.** 2016, Pathophysiological and diagnostic implications, of cortical dysfunction in ALS. *Nat. Rev. Neurol.*;12:651–661. doi: 10.1038/nrneurol.
  64. **Gibbons, C., Pagnini, F., Friede, T., & Young, A.C.** 2018, Treatment of Fatigue in Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Motor Neuron Disease. 2018 Jan 2;1(1):CD011005.
  65. **Gibbons, J.C., Mills, J.R., Thornton, W.E., Ealing, J., Mitchell, D.J., Shaw, J.P., Talbot, K., Tennant, A., & Young, A.C.** 2011, Development of a Patient Reported Outcome Measure for Fatigue in Motor Neuron Disease; The Neurological Fatigue Index(NFI-MND). 2011 Nov 22;9:101.
  66. **Gonzalez-Bermejo, J., Morelot-Panzini, C., Tanguy, L.M., Meininger, V., Pradat, F.P., Lenglet, T., Bruneteau, G., Le Forestier, N., Couratier, P., Guy, N., Desnuelle, C., Prigent, H., Perrin, C., Attali, V., Fargeot, C., Nierat, M.C., Royer, C., Menegaux, F., Salachas, F., & Similowski, T.** 2016, Early Diaphragm Pacing in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (RespiStimALS) :A Randomised Controlled Triple-Blind Trial. Nov;15(12):1217-1227.
  67. **Gordon, H.P., Robert G Miller, G.R., & Moore, H.D.** 2004, ALSFRS-R. ALS and other motor neuron disorders, 5(Suppl 1), 90–93.
  68. **Guedes, K., Pereira, C., Pavan, K., & Valério, B.C.O.** 2010, Cross-cultural adaptation and validation of ALS functional rating scale-revised in Portuguese language. *Arq Neuro-Psiquiatr* 68:44–47.
  69. **Hillel, D.A., Miller, M.R., Yorkston, K., McDonald, E., Norris, H.F., & Konikow, N.** 1989, Amyotrophic Lateral Sclerosis Severity Scale. *Neuroepidemiology*, 8:142-150.
  70. **Hobson, V.E., & McDermott, J.C.** 2016, Supportive and Symptomatic Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Sep;12(9):526-38.
  71. **Honda, M.** 1990, Clinical appraisal of progression of amyotrophic lateral sclerosis: a Japanese ALS Scale. In: Rose, FC ed. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Demos, New-York, pp 77-82.
  72. **Hübner, A.I., Hübner, J., Krocza, S.,** 2019. Electromyographic parameters in abnormal gait in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis. 35 (1): 23–31.
  73. **Hulisz, D.,** 2018. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Disease State Overview. 2018;24:-S0.
  74. **Ingre, C., Roos, M.P., Piehl, F., Kamel, F., & Fang F.** 2015, Risk Factors for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Feb 12;7:181-93.
  75. **Jenkinson, C., Peto, V., Fitzpatrick, R., Greenhall, R., & N Hyman, N.** 1995, Self-reported Functioning and Well-Being in Patients With Parkinson's Disease: Comparison of the Short-Form Health Survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Age Ageing* Nov;24(6):505-9.
  76. **Jenkinson, C., & Fitzpatrick, R.** 2001, Reduced item set for the amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire: development and validation of the ALSAQ-5. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70:70–73.

77. **Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Brennan, C., & Swash, M.** 1999, Evidence for the validity and reliability of the ALS assessment questionnaire: The ALSAQ-40. *Amyot Lat Scler*, 1: 33–40.
78. **Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Brennan, C., Bromberg, M., & Swash, M.** 1999, Development and validation of a short measure of health status for individuals with amyotrophic lateral sclerosis/ motor neurone disease: the ALSAQ-40. *J Neurol* 246 [Suppl 3] : III/16–III/21.
79. **Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Swash, M., & Levvy, G.** 2001, ALSAQ User Manual. Health Services Research Unit.
80. **Jenkinson, C., Hobart, J., & Chandola, T.** 2002, Use of the short form health survey (SF-36) in patients with amyotrophic lateral sclerosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions. *J Neurol*, 249: 178–183.
81. **Jenkinson, C., Levvy, G., Fitzpatrick, R., & Garratt, A.** 2000, The amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire (ALSAQ-40): tests of data quality, score reliability and response rate in a survey of patients. *Journal of the Neurological Sciences* 180 94–100.
82. **Jones, E.K., Berry, R.T., Merali, A., & Dal Bello-Haas, V.** 2019, Intentions of Canadian Health Professionals Towards Recommending Exercise for People Living With ALS. *Aug 22;19(1):204.*
83. **Kasarskis, E.J., Dempsey, H.L., Thompson, M.M., Lun, L.C., Mendiondo, M., & Kryscio, R.** 2005, Rating the severity of ALS by caregivers over the telephone using the ALSFRS-R. *ALS & Other Motor Neuron Disord*, 1:50-54.
84. **Kato, N., Hashida, G., & Konaka, K.** 2018, Effect of Muscle Strengthening Exercise and Time Since Onset in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A 2-patient Case Series Study. *Jun;97(25):e11145.*
85. **Kaufmann, P., Levy, G., Montes, J., Buchsbaum, R., Barsdorf, A.I., Battista, V., Arbing, R., Gordon, P.H., Mitsumoto, H., Levin, B., & Thompson, J.L.P., for the QALS study group** 2007, Excellent inter-rater, intra-rater, and telephone-administered reliability of the ALSFRS-R in a multicenter clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler* 8:42–46.
86. **Koc, F., Balal, M., Demir, T., Alparslan, Z.N., & Sarica, Y.** 2016, Adaptation to Turkish and reliability study of the revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Arch Neuropsychiatr* 53:229–233.
87. **Lewis, M., & Rushnan, S.** 2007, The Role of Physical Therapy and Occupational Therpay in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis.;22(6):451-61.
88. **Lindsey, R.F., Culver, G.B., Tennant, P., Davis, A.A., Wang, M., Castellano- Sanchez, A., Khan, J., Polak, A.M., & Glass, D.J.** 2004, Amyotrophic Lateral Sclerosis Is a Distal Axonopathy: Evidence in Mice and Man. *Feb;185(2):232-40.*
89. **Longinetti, E., & Fang, F.** 2019, Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update of Recent Literature. 2019 Oct;32(5):771-776.
90. **Ludolph, A., Drory, V., Hardiman, O., Nanako, I., Ravits, J., Robberecht, W., Shefner, J., & WFN Research Group On ALS/MND** 2015, A Revision of the El Escorial Criteria-2015.;16(5-6):291-2.

91. **Lunetta, C., Lizio, A., Sansone, A.V., Cellotto, M.N., Maestri, E., Bettinelli, M., Gatti, V., Melazzini, G.M., Meola, G., & Corbo, M.** 2015, Strictly Monitored Exercise Programs Reduce Motor Deterioration in ALS: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial. *Jan*;263(1):52-60.
92. **Lyall, R.A., Donaldson, N., Polkey, M.I., Leigh, P.N., & Moxham, J.** 2001, Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 124:2000–13.
93. **Macpherson, E.C., & Bassile, C.C.** 2016, Journal of Neurologic physical therapy in “Pulmonary physical therapy techniques to enhance survival in ALS: A Systematic Review”. Volume 40, Number 3, July ,pp. 165-175(11).
94. **Maessen, M., Post, M.W., Maillé, R., Lindeman, E., Mooij, R., Veldink, J.H., van den Berg, L.H.** 2007, Validity of the Dutch Version of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire, ALSAQ-40, ALSAQ-5. *Amyotroph Lateral Scler.* Apr;8(2):96-100.
95. **Magnus, T., Beck, M., Giess, R., Puls, I., Naumann, M., & Toyka, K.V.** 2002, Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve* 25:709–14.
96. **Maier A, Holm T, Wicks P, Steinfurth, L., Linke, P., Münch, C., Meyer, R., & Meyer, T.** 2012, Online assessment of ALS functional rating scale compares well to in-clinic evaluation: a prospective trial. *Amyotroph Lateral Scler.* 13(2):210-216.
97. **Majmudar, S., Wu, J., & Paganoni, S.** 2014, Rehabilitation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Why It Matters. *Jul*; 50(1):4-13.
98. **Maragakis, N.J., Jackson, M., Ganel, R., & Rothstein, J.D.** 2003, Topiramate protects against motor neuron degeneration in organotypic spinal cord cultures but not in G93A SOD1 transgenic mice. *Neurosci Lett* 338:107–10.
99. **Martínez-Martín, P.** 1993, “Rating scales in Parkinson’s disease,” in *Parkinson’s Disease and Movement Disorders*, 2nd ed, J. Jankovic and E. Tolosa, Eds. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, pp. 281–292.
100. **Medhi, A.J., Geevasinga, N., Higashihara, M., Menon, P., & Vucic, S.** 2019, Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological techniques. 2019 Jun; 20(11): 2818.
101. **Mejzini, R., Flynn, L.L., Pitout, L.I., Fletcher, S., Wilton, D.S., & Akkari, A.P.** 2019, ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now?; 13: 1310.
102. **Mendoza, M., Gelinias, D.F., Moore, D.H., & Miller, R.G.** 2007, A comparison of maximal inspiratory pressure and forced vital capacity as potential criteria for initiating non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* 8(2), 106–111.
103. **Meseguer-Henarejos, A.B., Sánchez-Meca, J., López-Pina, J.A., & Carles-Hernández, R.** 2018, Inter- And Intra-Rater Reliability of the Modified Ashworth Scale: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* Aug;54(4):576-590.
104. **Meyer, R., Spittel, S., Steinfurth, L., Funke, A., Kettemann, D., Munch, C., Meyer, C., Meyer T., & Maier, A.** 2018, Patient – Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study. *Nov* 12;5(2):e10099.

105. **Micheal, J.** 2016, "The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis" in, Handbook of Clinical Neurology. Neuroepidemiology (Volume 138) Talbott, E.O., Malek, A.M., Lacomis, D., pp. 225-238.
106. **Miller, G.R., Mitchell, D.J., & Moore, H.D.** 2012, Riluzole for Amyotrophic Lateral Sclerosis(ALS)/ motor Neuron Disease (MND). 2012 Mar 14; (3):CD001447.
107. **Miller, R.C., Moore, D.H., Gelinas, D.F, Dronsky, V., Mendoza, M., Barohn, R.J., Bryan, W., Ravits, J., Yuen, E., Neville, H., Ringel, S., Bromberg, M., Petajan, J., Amato, A.A., Jackson, C., Johnson, W., Mandler, R., Bosch, P., Smith, B., Graves, M., Ross, M., Sorenson, E.J., Kelkar, P., Parry, G., & Olney, R., Western ALS Study Group** 2001, Phase III Randomized Trial of Gabapentin in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurology Apr 10;56(7):843-8.
108. **Mills, J.R., Young, C.A., Pallant, F.J., Tennant, A.** 2010, Rasch Analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in Multiple Sclerosis. 2010 Sep;81(9):1049-51.
109. **Mitsumoto, H., Chad, D.A., & Pioro, E.K.,**1998. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Philadelphia, Pa: FA Davis Co; 1998.
110. **Montes, J., Levy, G., Albert, S., & Kaufmann, P.** 2006, Development and evaluation of a self-administered version of the ALSFRS-R. Neurology.
111. **Musarò, A., Dobrowolny, G., Cambieri, C., Onesti, E., Ceccanti, M., Frasca, V., Pisano, A., Cerbelli, B., Lepore, E., Rufolo, G., Cifelli, P., Roseti, C., Giordano, C., Gori, C.M., Palma, E., & Inghilleri, M.** 2019, Neuromuscular magnetic stimulation counteracts muscle decline in ALS patients: results of a randomized, double-blind, controlled study. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39313-z>.
112. **Nichols – Larsen, S.D., Kegelmeyer, A.D., Budorf, A.J., Kloos, D.E., Heathcock, C.J., & Basso M.,** 2016. Νευρολογική Αποκατάσταση : Νευροεπιστήμη και Νευροπλαστικότητα στην Εφαρμοσμένη Φυσικοθεραπεία. Μετάφραση – Επιμέλεια από τα αγγλικά από Μπακαλίδου, Δ., Αθήνα. Ιατρικές εκδόσεις : Κωσταντάρας.
113. **Nodera, H., Izumi, Y., & Kaji, R.** 2007, New diagnostic criteria of ALS (Awaji criteria). 59(10):1023-1029.
114. **Norris, H.F., Sang, K., Sachais, B., & Carey, M.** 1979, Trial of Baclofen in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Arch Neurol, 36:715-716.
115. **Noto, Y., Misawa, S., Kanai, K., Shibuya, K., Iose, S., Nasu, S., Sekiguchi, Y., Fujimaki, Y., Nakagawa, M., & Kuwabara, S.** 2012, Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.05.030>.
116. **Ohashi, Y., Tashiro, K., Itoyama, Y., Nakano, I., Sobue, G., Nakamura, S., Sumino, S., & Yanagisawa, N.** 2001, Study of functional rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: revised ALSFRS (ALSFRS-R) Japanese version. No To Shinkei 53:346–355.
117. **Ozyemisci-Taskiran, O., Batur, B.E., Yuksel, S., Cengiz, M., Karatas, K.G.** 2019, Validity and Reliability of Fatigue Severity Scale in Stroke. 2019 Mar;26(2):122-127.



118. **Palmieri, A., Sorarù, G., Lombardi, L., D'Ascenzo, C., Baggio, L., Ermani, M., Pegoraro, & E., Angelini, C.** 2010, Quality of life and motor impairment in ALS: Italian validation of ALSAQ. *Neurol Res.*, 32(1):32-40.
119. **Pappa, E., Kontodimopoulos, N., & Niakas, D.** 2005, Validating and Norming of the Greek SF-36 Health Survey. *Qual Life Res Jun*;14(5):1433-8.
120. **Patrick, S. K., Denington, A. A., Gauthier, M. J. A., Gillard, D. M., & Prochazka, A.** 2001, Quantification of the UPDRS rigidity scale. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 9(1), 31–41.
121. **Pavan, K., Marangoni, E.M.B., Zinezzi, O.M., Schmidt, B.K., Oliveira, B.C., Buainain, P.R., & Lianza, S.** 2010, Validation of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (alsaq-40) Scale in the Portuguese Language. *Arq Neuropsiquiatr*, 68(1):48-51.
122. **Pehar, M., Harlan, A.B., Killooy, M.K., & Vargas, R.M.**, 2017. Role and Therapeutic Potential of Astrocytes in Amyotrophic Lateral Sclerosis. ;23(33):5010-5021.
123. **Plecash, R.A., & Leavitt, R.B.** 2014, Aquatherapy for Neurodegenerative Disorders. doi: 10.3233/JHD-140010.
124. **Plowman, K.E., Tabor-Gray, L., Rosado, K.M., Vasilopoulos, T., Robison, R., Chapin, L.J., Gaziano, J., Vu, T., & Gooch, C.** 2018, Impact of Expiratory Strength Training in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of a Randomized Sham Controlled Trial. doi: 10.1002/mus.26292.
125. **Pupillo, E., Bianchi, E., Chio, A., Casale, A., Zecca, C., Tortelli, R., & Beghi, E.**, 2018. Amyotrophic lateral sclerosis and food intake. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* ; 19:267–274.
126. **Pupillo, E., Messina, P., Giussani, G., Logrosano, G., Zoccolella, S., Chio, A., Calvo, A., Corbo, M., Lunetta, C., Marin, Benoit., Mitchell, D., Hardiman, O., Rooney, J., Stevic, Z., di Poggio, M.B., Filosto, M., Cotelli, S.M., Perini, M., Riva, N., Tremolizzo, L., Vintelli, E., Damiani, D., & Beghi, E., EURALS Consortium,** 2014. Physical Activity and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A European Population-Based Case-Control Study. doi: 10.1002/ana.24150.
127. **Radovanovic, S., Milicev, M., Peric, S., Basta, I., Kostic, V., & Stevic, Z.**, 2014. Gait in amyotrophic lateral sclerosis: Is gait pattern differently affected in spinal and bulbar onset of the disease during dual task walking?. 15: 488-493.
128. **Radunovic, A., Annane, D., Rafiq, K.M., Brassington, R., & Mustafa, N.** 2017, Mechanical Ventilation for Amyotrophic Lateral sclerosis/ motor Neuron Disease. doi: 10.1002/14651858.CD004427.pub4.
129. **Rafiq, K.M., Bradburn, M., Proctor, R.A., Billings, G.C., Bianchi, S., McDermott, C.J., & Shaw, J.P.** 2015, A preliminary randomized trial of the mechanical insufflator-exsufflator versus breath-stacking technique in patients with amyotrophic lateral sclerosis. 16:7-8, 448-455.

130. **Raheja, D., Stephens, H. E., Lehman, E., Walsh, S., Yang, C., & Simmons, Z.** (2016). Patient-reported problematic symptoms in an ALS treatment trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. <https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1131831>
131. **Ravits M.J., & La Spada, R.A.,** 2009. ALS motor phenotype heterogeneity, focality and spread. *Sep 8; 73(10): 805–811.*
132. **Ravits, J., Paul, P., & Jorg, C.,** 2007. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology*. 68:1571–1575.
133. **Rothstein, D.J.,** 2009. Current hypotheses for underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. <https://doi.org/10.1002/ana.21543>.
134. **Salas, T., Mora, J., Esteban, J., Rodríguez, .F, Díaz-Lobato, S., & Fajardo, M.** 2008, Spanish adaptation of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Questionnaire ALSAQ-40 for ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler., (3):168-72.*
135. **Sancho, J., Servera, E., Banuls, P., & Marin, J.** 2017, Effectiveness of Assisted and Unassisted Cough Capacity in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Nov;18(7-8):498-504.*
136. **Schell, E.W., Mar, S.V., & Da Silva, P.C.,** 2019. Correlation of falls in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis with objective measures of balance, strength and spasticity. *44(1): 85–93.*
137. **Shefner , J.M.** 2008, Designing Clinical Trials in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* Aug;19(3):495-508, ix.
138. **Shefner, M.J.** 2019, Effects of Strength Training in Amyotrophic Lateral Sclerosis: How Much Do We Know? [doi:10.1002/mus.26347](https://doi.org/10.1002/mus.26347).
139. **Simmons, Z., Felgoise, S.H., Bremer, B.A., Walsh, S.M., Hufford, D.J., Bromberg, M.B., David, W., Forshew, D.A., Heiman-Patterson, T.D., Lai, E.C., & McCluskey, L.** 2006, The ALSSQOL: balancing physical and non-physical factors in assessing quality of life in ALS. *Neurology* 67:1659-1664.
140. **Simmons, Z., Felgoise, S.H., Rodriguez, J.L., Walsh, S.M., Bremer, B.A., & Stephens, H.E.** 2010, Validation of a shorter ALS-specific quality of life instrument: the ALSSQOL-R. *Neurology* 74 (suppl 2):A177- A178.
141. **Soito, R.** 2020, Potential Benefits of Physical Therapy for Individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis. <https://digitalcommons.uri.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1787&context=srhonorsprog>
142. **Soofi, Y.A., Dal Bello-Haas, V., Kho, E.M., & Letts, L.** 2018, The Impact Of Rehabilitative Interventions on Quality of Life: A Qualitative Evidence Synthesis of Personal Experiences of Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Apr;27(4):845-856.*
143. **Sousa, V.D., & Rojjanasrirat, W.** 2010, Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 17, 268-274.

144. **Stokes, M., & Stack, E.,**2011. Κλινική διαχείριση για νευρολογικές καταστάσεις. Μετάφραση- Επιμέλεια από τα αγγλικά Κατσουλάκης Κ., Αττική Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
145. **Traynor, B.J., Zhang, H., Shefner, J.M., Schoenfeld, D., & Cudkowicz, M.E., on behalf of NEALS Consortium,** 2004, Functional Outcome measures as clinical trial endpoints in ALS. *Neurology*;63:1933-1935.
146. **Van Groenestijn, A.C., Schröder, D.C., van Eijk, A.P.R., Veldink, H.J., Kruitwagen-van Reenen, T.E., Groothuis, T.J., Grupstra, F.H., Tepper, M., van Vliet, O.R., Visser-Meily, M.A.J., & van den Berg, H.M.,** 2019. Aerobic Exercise Therapy in Ambulatory Patients With ALS: A Randomized Controlled Trial. *Vol. 33(2)* 153–164.
147. **Ware, J.E.Jr., & Sherbourne, C.D.** 1992, The MOS 36-item short-form health survey (sf-36) I: Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30 : 473–483.
148. **Webster, D.D.** 1966, Rigidity in extrapyramidal disease. *J Neurosurg* 24:299–307.
149. **World Health Organization.** International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva, Switzerland: WHO; 2001.
150. **Xia, Y., Gao, Q., Lu, Y., & Ye, Y.,** 2015. A novel approach for analysis of altered gait variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Sep*;54(9):1399-408.
151. **Yamaguchi, T., Ohbu, S., Saito, M., Ito, Y., Moriwaka, F., Tashiro, K., Ohashi, Y., & Fukuhara, S.** 2004, Validity and clinical applicability of the Japanese version of amyotrophic lateral sclerosis--assessment questionnaire 40 (ALSAQ-40). *No To Shinkei.*, 56(6):483-94.
152. **Zeng, P., & Zhou, X.,** 2019. Causal effects of blood lipids on amyotrophic lateral sclerosis: a Mendelian randomization study. *Human Mol Genet* ; 28:688–697.
153. **Zhou, S., Zhou, Y., Qian, S., Chang, W., Wang, L., & Dongsberg, F.,** 2018. Amyotrophic lateral sclerosis in Beijing: epidemiologic features and prognosis from 2010 to 2015. *Brain Behav* :e01131.
154. **Zou, Y.Z., Zhou, R.Z., Che, H.C., Liu, Y.C., He, L.R., & Huang, P.H.** 2017, Genetic Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis :A Systematic Review and Meta-Analysis. 2017 Jul;88(7):540-549.
155. **Zucchi, E., Vinceti, M., Malagoli, C., Fini, N., Gessani, A., Fasano, A., Rizzi, R., Sette, E., Cavazza, S., Fiocchi, A., Buja, S., Faccioli, T., Storani, S., & Mandrioli, J.** 2019, High-frequency motor rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. doi: 10.1002/acn3.765.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Παρόρτημα Ι

Η κλίμακα Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale–Revised (ALSFERS-R).

| <b>1.Speech</b>  | <b>Points</b> |
|--|---------------|
| Normal speech processes  | <b>4</b>      |
| Detectable speech disturbance  | <b>3</b>      |
| Intelligible with repeating  | <b>2</b>      |
| Speech combined with nonvocal communication  | <b>1</b>      |
| Loss of useful speech  | <b>0</b>      |
| <b>2. Salivation</b>   |               |
| Normal   | <b>4</b>      |
| Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling                     | <b>3</b>      |
| Moderately excessive saliva; may have minimal drooling   | <b>2</b>      |
| Marked excess of saliva with some drooling   | <b>1</b>      |
| Marked drooling; requires constant tissue or handkerchief                                      | <b>0</b>      |
| <b>3. Swallowing</b>   |               |
| Normal eating habits   | <b>4</b>      |
| Early eating problems- occasional choking  | <b>3</b>      |
| Dietary consistency changes  | <b>2</b>      |
| Needs supplemental tube feeding  | <b>1</b>      |
| NPO (exclusively parenteral or enteral feeding)  | <b>0</b>      |
| <b>4. Handwriting</b>  |               |
| Normal   | <b>4</b>      |
| Slow or sloppy; all words are legible  | <b>3</b>      |
| Not all words are legible  | <b>2</b>      |
| Able to grip pen but unable to write   | <b>1</b>      |
| Unable to grip pen   | <b>0</b>      |
| <b>5a. Cutting food and handling utensils (patients without gastrostomy)?</b>                  |               |
| Normal   | <b>4</b>      |
| Somewhat slow and clumsy, but no help needed   | <b>3</b>      |
| Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed                                 | <b>2</b>      |
| Food must be cut by someone, but can still feed slowly   | <b>1</b>      |
| Needs to be fed  | <b>0</b>      |
| <b>5b. Cutting food and handling utensils (alternate scale for patients with gastrostomy)?</b> |               |
| Normal   | <b>4</b>      |

|  |   |
|--|---|
| Clumsy but able to perform all manipulations independently   | 3 |
| Some help needed with closures and fasteners   | 2 |
| Provides minimal assistance to caregiver   | 1 |
| Unable to perform any aspect of task   | 0 |
| <b>6. Dressing and hygiene</b>   |   |
| Normal function  | 4 |
| Independent and complete self-care with effort or decreased efficiency                                     | 3 |
| Intermittent assistance or substitute methods  | 2 |
| Needs attendant for self-care  | 1 |
| Total dependence   | 0 |
| <b>7. Turning in bed and adjusting bed clothes</b>   |   |
| Normal   | 4 |
| Somewhat slow and clumsy, but no help needed   | 3 |
| Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty   | 2 |
| Can initiate, but not turn or adjust sheets alone  | 1 |
| Helpless   | 0 |
| <b>8. Walking</b>  |   |
| Normal   | 4 |
| Early ambulation difficulties  | 3 |
| Walks with assistance  | 2 |
| Nonambulatory functional movement  | 1 |
| No purposeful leg movement   | 0 |
| <b>9. Climbing stairs</b>  |   |
| Normal   | 4 |
| Slow   | 3 |
| Mild unsteadiness or fatigue   | 2 |
| Needs assistance   | 1 |
| Cannot do  | 0 |
| <b>10. Dyspnea (new)</b>   |   |
| None   | 4 |
| Occurs when walking  | 3 |
| Occurs with one or more of the following: eating, bathing, dressing (ADA)                                  | 2 |
| Occurs at rest, difficulty breathing when either sitting or lying  | 1 |
| Significant difficulty, considering using mechanical respiratory support                                   | 0 |
| <b>11. Orthopnea (new)</b>   |   |
| None   | 4 |
| Some difficulty sleeping an night due to shortness of breath, does not routinely use more than two pillows | 3 |
| Needs extra pillows I order to sleep (more than two)   | 2 |
| Can only sleep sitting up  | 1 |
| Unable to sleep  | 0 |
| <b>12. Respiratory insufficiency (new)</b>   |   |
| None   | 4 |
| Intermittent use of BiPAP  | 3 |
| Continuous use of BiPAP during the night   | 2 |
| Continuous use of BiPAP during the night and day   | 1 |
| Invasive mechanical ventilation by intubation or tracheostomy  | 0 |

## Παράρτημα II

Το ερωτηματολόγιο Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire – 40 (ALSAQ-40).

**The following statements all refer to certain difficulties that you may have had during the last 2 weeks. Please indicate, by ticking the appropriate box, how often the following statements have been true for you**

*If you cannot walk at all please tick **Always/ cannot walk at all.***

**How often during the last 2 weeks have the following been true?**

*Please tick **one box** for each question*

|  | Never                    | Rarely                   | Sometime                 | often                    | Always or<br>cannot walk<br>at all |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| 1. I have found it difficult to walk short distances, e.g. around the house. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>           |
| 2. I have fallen over whilst walking.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>           |
| 3. I have stumbled or tripped whilst walking.                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>           |
| 4. I have lost my balance whilst walking.                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>           |
| 5. I have had to concentrate whilst walking.                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>           |
| 6. Walking has tired me out.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>           |
| 7. I have had pains  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>           |

- in  
my legs whilst  
walking.
8. I have found it difficult to go up and down the stairs.
  9. I have found it difficult to stand up.
  10. I have found it difficult to get myself up out of chairs.
  11. I have had difficulty using my arms and hands.
  12. I have found turning and moving in bed difficult.
  13. I have found picking things up difficult.
  14. I have found holding books or newspapers, or turning pages, difficult.
  15. I have had difficulty writing clearly.
  16. I have found it difficult to do jobs around the house.
  17. I have found it difficult to feed myself.
  18. I have had difficulty combing my hair or cleaning my teeth.
  19. I have had difficulty getting dressed.
  20. I have had

- difficulty washing at the hand basin.**
21. I have had difficulty swallowing.
22. I have had difficulty eating solid food.
23. I have found it difficult to drink liquids.
24. I have found it difficult to participate in conversations.
25. I have felt that my speech has not been easy to understand.
26. I have slurred or stuttered whilst speaking.
27. I have had to talk very slowly.
28. I have talked less than I used to do.
29. I have been frustrated by my speech.
30. I have felt self-conscious about my speech.
31. I have felt lonely.
32. I have been bored.
33. I have felt embarrassed in social situations.
34. I have felt hopeless about the future.
35. I have worried that I am a burden to other people.
36. I have wondered why I keep going.



- |  |                          |                          |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 37. I have felt angry because of the disease.                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 38. I have felt depressed.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 39. I have worried about how the disease will affect me in the future. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 40. I have felt as if I have no freedom.                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- 

*Please make sure that you have ticked **one box** for question.*

*Thank you for completing this questionnaire.*

ALSAQ-40 Version 1.01 ©2000 Health Services Research

Unit, University of Oxford.