

بررسی اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز و ارتباط آن با خستگی در مقایسه با گروه شاهد: یک مطالعه‌ی مورد شاهدی

دکتر محمد رضا نجفی^۱، دکتر مسعود اعتمادی فر^۲، سپهر حقیقی^۳، امیر هادی مغزی^۴، مجتبی اکبری^۴

خلاصه

مقدمه: اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب از جمله‌ی تظاهرات انواع اختلالات خواب در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز (Multiple Sclerosis) یا MS است. آگاهی از این مشکلات و رویکرد منطقی می‌تواند به ارتقای سطح سلامت و درمان این بیماران کمک نماید. هدف از این مطالعه، بررسی میزان فراوانی اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب در بیماران مبتلا به MS در مقایسه با گروه شاهد و تعیین ارتباط آن با خستگی مزمن در این بیماران بود.

روش‌ها: این مطالعه به صورت مورد شاهدی در سال ۱۳۸۸ در کلینیک MS بیمارستان الزهراء (س) اصفهان بر روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به MS و ۶۰ نفر به عنوان گروه شاهد انجام شد. پرسش‌نامه‌های ارزیابی کیفیت خواب بیماران با تأکید بر اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب (PSQI) و شدت خستگی (FSS) برای هر کدام از بیماران و گروه شاهد، که از لحاظ سن و جنس با گروه مورد همسان شده بودند، از طریق مصاحبه تکمیل شد و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان اختلالات ریتم شبانه‌روزی در بیماران مبتلا به MS نسبت به گروه شاهد بیشتر بود ($P = 0/002$). همچنین در بیماران مبتلا به MS با خستگی شدید، این طیف از اختلالات خواب در مقایسه با بیماران مبتلا به MS با خستگی خفیف افزایش نشان داد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که میزان اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب در بیماران مبتلا به MS، با خستگی شدید و با خستگی خفیف، نسبت به گروه سالم بیشتر است. افزایش توزیع فراوانی این گروه از اختلالات، احتمال آسیب‌پذیری بیشتر ساعت بیولوژیک مغز را، که تنظیم‌کننده‌ی ریتم‌های شبانه‌روزی (Circadian) است، در جریان بیماری MS تقویت می‌کند. تأیید ارتباط آناتومیک محل پلاک‌های دمی‌لینه با انواع اختلالات خواب نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب، مولتیپل اسکلروز، خستگی مزمن، اندکس کیفیت خواب پیتسبورگ (PSQI)، معیار ارزیابی شدت خستگی (FSS).

مقدمه

به این هسته‌ها وارد شود، ریتم شبانه‌روزی خواب فرد از بین می‌رود (۱).

اختلالات ریتم شبانه‌روزی به صورت عدم تناسب میان الگوی شخصی خواب فرد و آنچه که در عرف جامعه مرسوم است، تعریف می‌شود. در واقع، این اختلالات می‌تواند ناشی از ناسازگاری میان محیط

ساعت بیولوژیک در مغز در ناحیه‌ی سوپرا کیاسماتیک (SCN) قرار گرفته است و اطلاعات را از طریق چشم‌ها دریافت می‌کند؛ در ادامه، این اطلاعات به سمت غده‌ی پینه‌آل حرکت می‌کند که در ناحیه‌ی اپی‌تالاموس واقع شده است. زمانی که هر گونه آسیبی

^۱ دانشیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ استاد، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، معاونت پژوهشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

دمیلینزاسیون مسیرهای عصبی و در نتیجه، اختلال عملکرد ساعت بیولوژیک به علت وجود پلاک MS ایجاد شود (۸، ۳).

خستگی شایع‌ترین نشانه‌ی گزارش شده در بیماران مبتلا به MS می‌باشد (۹-۱۰) و با معیارهای QoL (Quality of life) در ارتباط است (۱۱). دستور العمل بالینی انجمن بیماری MS، خستگی را به این شکل تعریف می‌کند: فقدان توان فیزیکی و یا انرژی ذهنی، که توسط شخص درک شده، مانع از فعالیت‌های معمول و مطلوب وی شود. اساس پاتوفیزیولوژیک خستگی در MS پیچیده بوده، مکانیسم دقیق آن معلوم نشده است. با این وجود خستگی می‌تواند ناشی از فاکتورهای اولیه‌ی مرتبط با پروسه‌ی بیماری یا ثانویه به اختلالات خواب یا افسردگی باشد (۱۲).

کیفیت خواب، که یک سوم از زندگی روزمره ما را تشکیل می‌دهد، کیفیت دو سوم باقی‌مانده زندگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در یک مطالعه، شیوع شکایت مربوط به خواب در گروهی از مبتلایان به MS ۳ برابر گروه سالم بود (۱۳). در مطالعه‌ی Taphoorn و همکاران، در بررسی خستگی و اختلالات خواب در ۱۶ بیمار مبتلا به MS و گروهی به عنوان شاهد، هیچ نوع اختلال ریتم شبانه‌روزی در گروه مبتلایان شناسایی نشد (۱۴)؛ ولی در مطالعه‌ی Soorensen و همکاران، تغییرات ریتم شبانه‌روزی در مبتلایان به عود MS نشان داده شده است (۱۵). مطالعات Ferini-Strambi و همکاران (۱۶) و Tachibana و همکاران (۱۷) نیز انواع اختلالات خواب در جمعیت بیماران مبتلا به MS نشان داده است. همچنین، در مطالعه‌ی Tachibana و همکاران مشخص شد که شایع‌ترین

داخلی و خارجی بدن از لحاظ زمان خوابیدن و طول زمان خواب باشد (۲)؛ این اختلالات منجر به شکایت از بی‌خوابی و یا خواب بیش از حد و در نهایت، اختلال در عملکرد طبیعی و کیفیت زندگی فرد می‌شود (۳-۴).

انواع اختلالات ریتم شبانه‌روزی شامل دو دسته‌ی کلی خارجی و داخلی می‌شود. انواع خارجی آن شامل تأخیر هوایی (Jet Lag) و اختلالات خواب مربوط به شیفت‌های کاری (Shift work sleep disorders) است. انواع داخلی آن شامل Delayed sleep phase syndrome می‌شود که زمان خواب آن‌ها نسبت به حالت طبیعی یا عرف جامعه، دو ساعت یا بیشتر با تأخیر انجام می‌پذیرد. نوع دیگر Advanced sleep phase syndrome است که زمان خوابیدن در مبتلایان زودتر از زمان معمول، در حوالی عصر در حدود ساعت ۹-۶، است و این افراد صبح زود حدود ساعت ۵-۲ از خواب بیدار می‌شوند. نوع دیگر، Non 24 hour sleep wake syndrome است که در آن، زمان خواب افراد هر روز دیرتر از روز قبل است. نوع آخر نیز Irregular sleep wake pattern است که زمان خواب افراد مبتلا خیلی نامنظم می‌باشد؛ به صورتی که دائم هنگام شب از خواب بیدار می‌شوند و هنگام روز چرت می‌زنند (۵).

بیماری مولتیپل اسکلروز (Multiple Sclerosis یا MS) یک بیماری اتوایمیون Demyelinative سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که بیشتر افراد ۲۰ تا ۵۰ ساله را درگیر می‌کند و شیوعی در حدود ۲/۵ میلیون نفر در دنیا دارد (۶). شروع بیماری در سنین جوانی بوده، در زنان نسبت به مردان شایع‌تر است (۷). اختلالات ریتم شبانه‌روزی ممکن است در اثر فرایند

با نمونه‌گیری آسان و به صورت همه‌شماری وارد مطالعه شدند. ارزیابی ناتوانی بیماران بر اساس معیار EDSS (Expanded disability scale score) انجام شد که در این بررسی بیماران با $EDSS \geq 2$ وارد مطالعه شدند.

شدت خستگی بیماران بر اساس پرسش‌نامه‌ی استاندارد FSS (Fatigue severity scale)، که روایی و پایایی آن به اثبات رسیده است (۱۹)، ارزیابی شد. سوالات این پرسش‌نامه، که شامل ۹ سؤال بر اساس معیار لیکرت می‌باشد، بر حسب موافقت بیماران با آن سؤال از عدد ۷-۱ نمره‌دهی می‌شود. اعداد پایین نشان‌دهنده‌ی عدم توافق و اعداد بالا نشان‌دهنده‌ی موافقت بیمار با پرسش ارائه شده است. بر اساس مطالعات انجام شده، بیمارانی که نمره‌ی ۳۶ و بالاتر دریافت کنند، به عنوان بیمار با خستگی مزمن شدید و اعداد پایین‌تر از ۳۶ به عنوان وجود خستگی مزمن خفیف تلقی گردید (۱۹).

ارزیابی کیفیت خواب بیماران با تأکید بر اختلالات ریتم شبانه‌روزی بر اساس پرسش‌نامه‌ی PSQI (Pittsburgh sleep quality index) انجام شد، که روایی و پایایی آن در مطالعات متعدد به اثبات رسیده است ($Cronbach's \text{ Alpha} = 0.83$) (۲۰). این ارزیابی بر اساس ۷ قسمت از جمله‌ی برداشت فرد از خواب خود، دوره‌ی نهفتگی خواب، مدت زمان خواب، کارایی خواب معمول، اختلالات خواب، استفاده از داروهای خواب‌آور و اختلال در عملکرد روزانه در یک ماه گذشته تدوین شده است. امتیازات برای هر پرسش بین ۰-۳ می‌باشد. نمره‌ی صفر به این معنی است که فرد در یک ماه گذشته آن مشکل را نداشته است و منظور از نمره‌ی سه این است که فرد حداقل سه بار در هفته آن مشکل را داشته است. مجموع امتیازات ۵ یا بیشتر نشان‌دهنده‌ی کیفیت

تظاهرات اختلالات خواب در بیماران مبتلا به MS شامل سندرم پای بی‌قرار، اختلال حرکتی متناوب اندام و آپنه‌ی انسدادی خواب می‌باشد (۱۷)؛ و در نهایت، در مطالعه‌ی Attarian و همکاران، ۱۵ بیمار مبتلا به MS با خستگی با ۱۵ بیمار مبتلا به MS بدون خستگی و ۱۵ نفر به عنوان گروه شاهد سالم مقایسه شدند و این مسأله مطرح شد که ارتباط قابل توجهی میان خستگی مزمن در بیماران مبتلا به MS و اختلالات ریتم شبانه‌روزی وجود دارد (۱۸).

نظر به نتایج متفاوت مطالعات گذشته و اهمیت موضوع MS و تأثیری که اختلالات ریتم خواب در کیفیت خواب و زندگی بیماران مبتلا دارد، این بررسی جهت پاسخ به این سؤال صورت گرفت که میزان فراوانی اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب بیماران MS در مقایسه با گروه شاهد چقدر است و آیا این اختلالات با مشکل خستگی مزمن آن‌ها ارتباط دارد یا خیر؟

روش‌ها

این مطالعه به صورت مورد شاهده‌ی در سال ۱۳۸۸ در کلینیک MS بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۸ سال، ابتلا به Relapsing secondary progressive/remitting MS و حداقل مدت بیماری ۲ سال بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه نیز شامل بودن بیماری در فاز حاد، اعتیاد به مواد مخدر یا سوء مصرف دارو و یا مصرف هر گونه داروی آرام‌بخش یا تضعیف‌کننده‌ی سیستم ایمنی، وجود بیماری همزمان مزمن طبی، روانی و حاملگی در هنگام ورود به مطالعه بود. بیماران مبتلا به MS از نوع عود کننده- بهبود یابنده (Relapsing/remitting) و یا Secondary progressive

خستگی شدید (گروه اول) $0.9 \pm 2/8$ و در گروه با خستگی خفیف (گروه دوم) $0.7 \pm 2/5$ بود. میزان شدت خستگی بر اساس معیار FSS در گروه اول و دوم به ترتیب $8/2 \pm 49/9$ و $7/4 \pm 22/5$ بود ($P < 0/0001$). اندکس PSQI در گروه بیمار با خستگی شدید $4/5 \pm 7/9$ و در گروه بیمار با خستگی خفیف $3/6 \pm 5/9$ و در گروه شاهد $4/5 \pm 2/4$ بود ($P < 0/0001$) (جدول ۱).

توزیع فراوانی انواع اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب که شامل سندرم فاز سریع خواب (Advanced sleep phase syndrome)، سندرم فاز تأخیری خواب (Delayed sleep phase syndrome) و الگوی به هم ریخته‌ی خواب و بیداری (Irregular sleep wake pattern) می‌گردید، به ترتیب در گروه MS با خستگی شدید به ترتیب ۴ نفر (۶/۷ درصد)، ۷ نفر (۱۱/۷ درصد) و ۲۰ نفر (۳۳/۳ درصد) بود و ۲۹ نفر (۴۸/۳ درصد) فاقد اختلال ریتم شبانه‌روزی خواب بودند. در گروه MS با خستگی خفیف به ترتیب ۲ نفر (۳/۳ درصد)، ۱۱ نفر (۱۸/۳ درصد) و ۵ نفر (۸/۳ درصد) در اختلالات سندرم فاز سریع خواب، سندرم فاز تأخیری خواب و الگوی به هم ریخته‌ی خواب و بیداری بودند و ۴۲ نفر (۷۰ درصد) نیز اختلال ریتم خواب نداشتند. در گروه شاهد نیز اختلالات یاد شده به ترتیب شامل ۱ نفر (۱/۷ درصد)، ۷ نفر (۱۱/۷ درصد) و ۶ نفر (۱۰ درصد) بود و ۴۶ نفر (۷۶/۷ درصد) آن‌ها فاقد اختلالات ریتم شبانه‌روزی بودند ($P = 0/002$) (نمودار ۱).

اندکس کیفیت خواب پیتسبورگ (PSQI) در بیماران مبتلا به MS با خستگی شدید در اختلالات سندرم فاز سریع خواب، سندرم فاز تأخیری خواب و

ضعیف خواب تلقی می‌شود. ارزیابی اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب این بیماران نیز با ۴ پرسش که در ابتدای پرسش‌نامه‌ی PSQI ارائه شده است، انجام گرفت. پاسخ به این سؤالات، پرسشگر را به سمت تشخیص نوع اختلال ریتم شبانه‌روزی خواب رهنمون می‌کند (۱۹).

در این مطالعه تعداد ۱۲۰ بیمار مبتلا MS شامل ۲ گروه با خستگی شدید و خستگی خفیف مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد ۶۰ نفر نیز از افراد سالم که اغلب از نزدیکان بیماران بودند و از لحاظ سن و جنس همسان‌سازی شده بودند، به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند.

پرسش‌نامه‌های EDSS، FSS و PSQI پس از توجه بیماران و اخذ رضایت به طور جداگانه و با مصاحبه به آن‌ها داده شد. به گروه شاهد نیز جهت بررسی اختلال ریتم خواب، پرسش‌نامه‌ی PSQI داده شد. اطلاعات جمع‌آوری شده با آزمون‌های آماری χ^2 و Independent sample t-test در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، در مجموع ۱۸۰ نفر در ۳ گروه ۶۰ نفری شامل بیماران مبتلا به MS با خستگی شدید، بیماران مبتلا به MS با خستگی خفیف و افراد سالم (به عنوان گروه شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه $33 \pm 8/8$ سال بود و هر گروه شامل ۴۸ نفر زن (۸۰ درصد) و ۱۲ نفر مرد (۲۰ درصد) بود. بیماران و گروه شاهد از لحاظ سن و جنس همسان‌سازی شدند. میانگین EDSS در گروه با

۱/۶ ± ۷ و برای افراد فاقد اختلال ۱/۸ ± ۳/۶ بود (P < ۰/۰۰۰۱) (نمودار ۲).

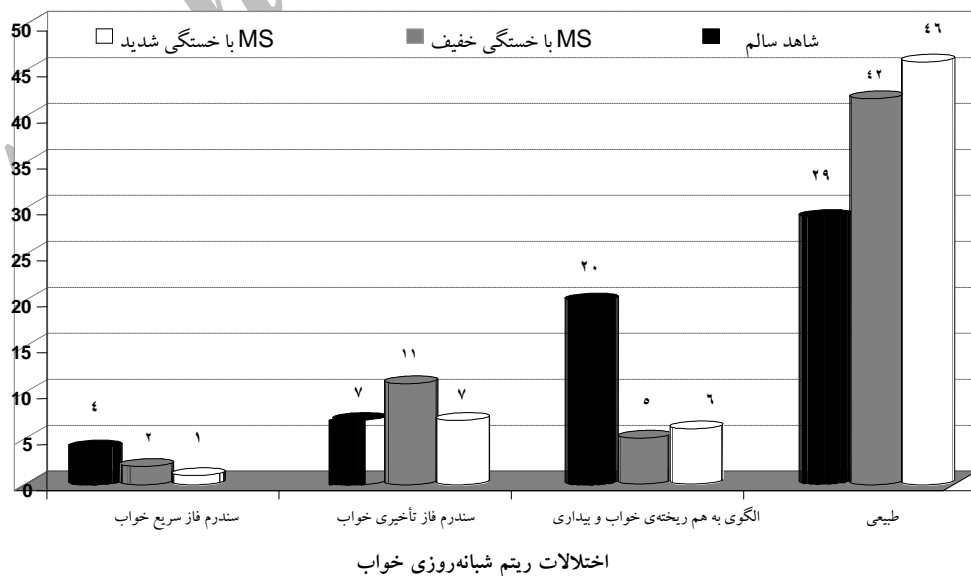
بحث

شیوع اختلالات ریتم شبانه‌روزی در جمعیت عمومی معلوم نیست. مطالعات مختلف در مورد میزان بالای این اختلالات در بیماران مبتلا به MS با خستگی شدید تعارضاتی دارند (۱۸، ۱۴)؛ لیکن مشخص شده است که این اختلالات در نهایت منجر به بی‌خوابی، پرخوابی مفرط روزانه و یا هر دو مورد می‌شود و در

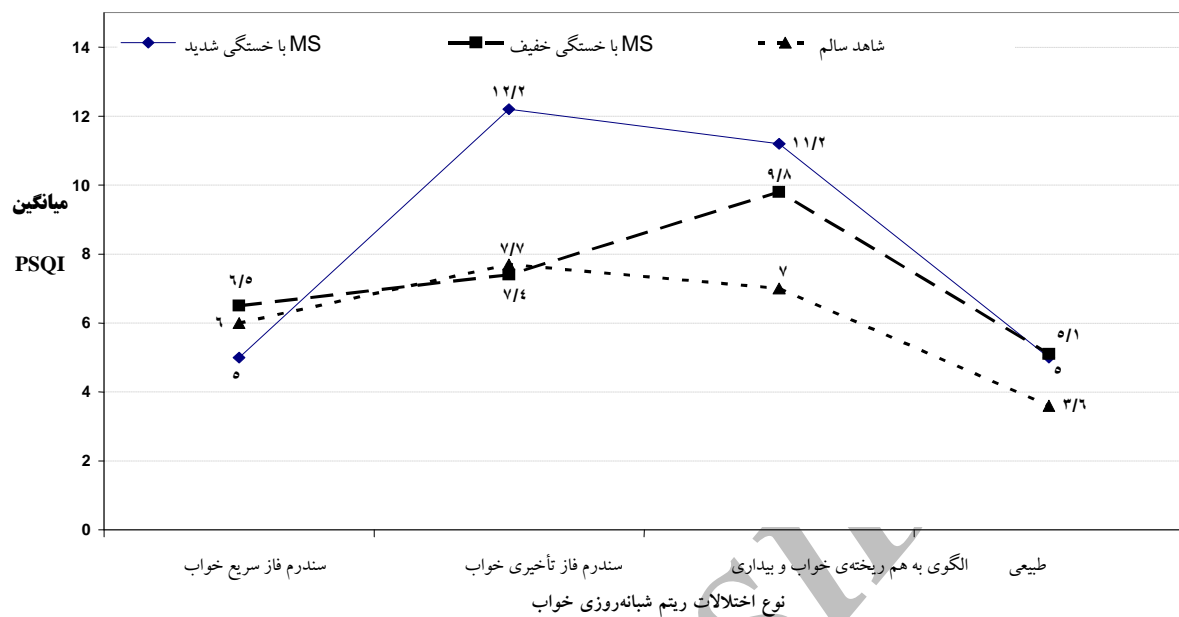
الگوی به هم ریخته‌ی خواب و بیداری ترتیب برابر با ۱/۴ ± ۵، ۴/۸ ± ۱۲/۲ و ۳/۹ ± ۱۱/۲ و در افراد فاقد اختلال ریتم معادل با ۲/۴ ± ۵ بود (P < ۰/۰۰۰۱). میزان PSQI در گروه بیماران MS با خستگی خفیف برای اختلالات سندرم فاز سریع خواب، سندرم فاز تأخیری خواب و الگوی به هم ریخته‌ی خواب و بیداری به ترتیب برابر با ۶/۵ ± ۴/۳، ۷/۴ ± ۳ و ۹/۸ ± ۳/۱ بود (P = ۰/۰۱۵). در گروه شاهد نیز این معیار برای انواع اختلالات به ترتیب ۶، ۲/۴ ± ۷/۷ و

جدول ۱. میانگین نمرات میزان ناتوانی (EDSS)، شدت خستگی (FSS) و اندکس کیفیت خواب (PSQI) در بیماران MS و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد

P value	گروه‌ها			نام متغیرها
	شاهد سالم	MS با خستگی خفیف	MS با خستگی شدید	
> ۰/۰۵	۳۲ ± ۹/۱	۳۱ ± ۸/۸	۳۵ ± ۸/۳	سن (سال)
> ۰/۰۵	۴۸ (۸۰ درصد)	۴۸ (۸۰ درصد)	۴۸ (۸۰ درصد)	جنس-زن
۰/۱۱۵	---	۲/۵ ± ۰/۷	۲/۸ ± ۰/۹	EDSS
< ۰/۰۰۰۱	۴/۵ ± ۲/۴	۵/۹ ± ۳/۶	۷/۹ ± ۴/۵	PSQI



نمودار ۱. فراوانی اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه



نمودار ۲. فراوانی انواع اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب بر اساس میانگین PSQI

متفاوت است؛ همچنین، سن افراد از جمله فاکتورهای مؤثر محسوب می‌شود. در جامعه‌ی ما به طور معمول ریتم طبیعی خواب بین ساعت ۱۱ شب تا ۷ صبح است.

این تغییرات غیر طبیعی می‌تواند نقش اختلالات خواب را در پاتوفیزیولوژی خستگی مزمن نشان دهد. با این وجود، هنوز هم علت دقیق خستگی در بیماران MS مشخص نشده است. تغییرات متابولیک و ضایعات ساختاری در مسیرهای عصبی مرتبط با هسته‌های قاعده‌ای (Basal ganglia)، تالاموس، سیستم لیمبیک و نواحی عالی کورتکس می‌تواند در پاتوفیزیولوژی خستگی مؤثر باشد (۲۱). همچنین مطالعات مختلفی در زمینه‌ی ارتباط میان خستگی و افسردگی در این بیماران انجام شده است که نشان می‌دهد احتمال دارد اختلال ریتم شبانه‌روزی از عوامل مهم خستگی در بیماران MS باشد (۲۲).

در مطالعه‌ی Attarian و همکاران، که به این مطالعه شباهت بیشتری دارد، ۱۲ نفر از ۱۵ بیمار مبتلا به MS با

نتیجه باعث اختلالاتی در انجام وظایف کاری در محیط کار، مدرسه و اجتماع می‌گردد (۲).

در این مطالعه انواع اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب سندرم فاز سریع خواب (Advanced sleep phase syndrome)، سندرم فاز تأخیری خواب (Delayed sleep phase syndrome) و الگوی به هم ریخته‌ی خواب و بیداری (Irregular sleep wake pattern) در بیماران مبتلا به MS با خستگی شدید، با خستگی خفیف و همچنین گروه شاهد مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. با توجه به نتایج به دست آمده میزان اختلالات ریتم شبانه‌روزی در بیماران مبتلا به MS نسبت به گروه شاهد به صورت معنی‌داری بیشتر بود ($P = 0/002$). همچنین در بیماران مبتلا به MS با خستگی شدید این طیف از اختلالات خواب در مقایسه با بیماران مبتلا به MS با خستگی خفیف به طور معنی‌داری افزایش نشان می‌داد ($P < 0/05$). لازم به یادآوری است که ریتم شبانه‌روزی خواب متناسب با شرایط فرهنگی و جغرافیایی مناطق مختلف،

Demyelinative با انواع اختلالات خواب، به ویژه CRDs، نیاز به بررسی‌های بیشتری با استفاده از MRI و Functional MRI دارد.

همچنین پیشنهاد می‌شود بیماران مبتلا به MS با شکایت خستگی از جهت انواع اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب نیز بررسی شوند.

به مطالعات بزرگ‌تری نیاز است تا مشخص شود که کدام نوع اختلال خواب در بیماران MS وجود دارد. ضمن این که مطالعات بیشتری جهت افتراق علایم خواب آلودگی ناشی از اختلال خواب و علایم خستگی در بیماران MS نیز باید انجام شود (۲۳).

این مطالعه نشان داد که میزان اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب در بیماران MS با خستگی شدید و با خستگی خفیف نسبت به گروه سالم بیشتر است و نیز ارتباط قابل توجهی میان انواع اختلالات ریتم شبانه‌روزی با خستگی مزمن این بیماران وجود دارد؛ البته به دلیل مولتی فاکتوریال بودن علت خستگی مزمن نمی‌توان اختلال ریتم شبانه‌روزی را تنها عامل مؤثر در این مسأله دانست و این مورد تنها به عنوان یکی از عوامل دخیل و احتمالی در ایجاد خستگی مزمن مطرح می‌شود.

درمان اختلالات خواب و رویکرد منطقی به آن می‌تواند بخشی از مشکلات جانبی بیماران مبتلا به MS را کاهش دهد و به افزایش کیفیت زندگی آنان کمک نماید.

خستگی، اختلال ریتم شبانه‌روزی داشتند؛ در حالی که تنها در ۳ نفر از بیماران مبتلا و بدون خستگی، این اختلال ریتم مشاهده شد. همچنین، اختلال ریتم خواب در ۲ نفر از بیماران مبتلا با خستگی، سندرم فاز تأخیری خواب (Delayed sleep phase syndrome) بود و ۱ نفر از گروه مبتلا به MS بدون خستگی نیز چنین اختلالی داشت؛ از میان افراد سالم کسی به این اختلال ریتم دچار نبود (۱۸). این در حالی است که در مطالعه‌ی Taphoorn و همکاران، هیچ کدام از ۱۶ بیمار مبتلا به MS با خستگی، اختلال ریتم شبانه‌روزی را نداشتند (۱۴). احتمال می‌رود نتایج متفاوت این مطالعات به علت حجم کم نمونه‌ها، عدم تفکیک انواع MS، مصرف داروها، اختلالات خلقی هم‌زمان و در نهایت، شرایط فرهنگی و اجتماعی جوامع مختلف باشد. ابزارهایی مانند اکتی‌گراف و پلی‌سومنوگراف، که در این مطالعه مورد استفاده قرار نگرفت، در ارزیابی اختلالات خواب مفید است ولی ارزش تشخیصی آن‌ها در ارتباط با CRDs جای تأمل دارد.

مسلم است که بیماری MS با طیف وسیعی از اختلالات خواب نظیر اختلال ریتم شبانه‌روزی خواب همراه است. به نظر می‌رسد، محل ضایعات Demyelinative سیستم عصبی (مانند عصب بینایی و هیپوتالاموس) در پاتورژن هر دو گروه از اختلالات، اعم از MS و یا اختلالات خواب، می‌تواند نقش داشته باشد (۱۴). تأیید ارتباط آناتومیک محل پلاک‌های

References

1. Ibata Y, Okamura H, Tanaka M, Tamada Y, Hayashi S, Iijima N, et al. Functional morphology of the suprachiasmatic nucleus. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20(3): 241-68.
2. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep
3. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *An American Acad-*

- emy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007; 30(11): 1460-83.
4. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007; 30(11): 1484-501.
 5. National institute of Health. Sleep-Information about sleep. [Online]. [cited 2007 Jun 28]; Available from: URL: <http://science.education.nih.gov/supplements>.
 6. Multiple Sclerosis Society America. Frequently asked questions. [Online]. [cited 2009 Feb 24]; Available from: URL: <http://www.msassociation.org/>
 7. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol* 2008; 15(9): 916-21.
 8. Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* 2000; 20(22): 8620-8.
 9. Khan F, McPhail T, Brand C, Turner-Stokes L, Kilpatrick T. Multiple sclerosis: disability profile and quality of life in an Australian community cohort. *Int J Rehabil Res* 2006; 29(2): 87-96.
 10. Iriarte J, Subira ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000; 6(2): 124-30.
 11. Turpin KV, Carroll LJ, Cassidy JD, Hader WJ. Deterioration in the health-related quality of life of persons with multiple sclerosis: the possible warning signs. *Mult Scler* 2007; 13(8): 1038-45.
 12. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: The Council; 1998.
 13. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49(6): 641-3.
 14. Taphoorn MJ, van Someren E, Snoek FJ, Strijers RL, Swaab DF, Visscher F, et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol* 1993; 240(7): 446-8.
 15. Soorensen KV, Alslev T, Christensen SE, Jensen NB, Orskov H. CSF somatostatin in multiple sclerosis: reversible loss of diurnal oscillation in relapses. *Neurology* 1987; 37(6): 1050-3.
 16. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994; 125(2): 194-7.
 17. Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1994; 34(6): 320-3.
 18. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61(4): 525-8.
 19. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46(10): 1121-3.
 20. Buysse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2): 193-213.
 21. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363(9413): 978-88.
 22. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000; 6(3): 181-5.
 23. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2010; 14(2): 121-9.

The Study of Circadian Rhythms Disorder and Its Relationship with Chronic Fatigue in Multiple Sclerosis in Compare with Control Group

Mohammad Reza Najafi MD¹, Masoud Etemadifar MD², Sepehr Haghighi³,
Amir Hadi Maghzi³, Mojtaba Akbari⁴

Abstract

Background: Circadian rhythm disorders (CRDs) are one of the manifestations of all types of sleep disorders in Multiple Sclerosis (MS) patients. Knowing about these problems and rationale approach to them can increase the health level and treat these patients. The aim of this study was to determine the frequency of circadian rhythm disorders in MS patients in compare with control group and ascertain its association with chronic fatigability.

Methods: The case-control study was held on 120 Multiple sclerosis patients and 60 healthy people (as control group) in MS Clinic of Al-Zahra Hospital in Isfahan in 2009. The questionnaires of PSQI, FSS and EDSS was given to patients and for assessing the circadian rhythm disorders, the PSQI questionnaire was given to control group too. All the findings were analyzed in SPSS software.

Finding: The amount of circadian rhythm disorders in MS patients was significantly higher than control group ($P = 0.002$). In this manner, these kind of circadian rhythm disorders in patients with severe fatigue was significantly higher than patients with mild fatigue ($P < 0.05$).

Conclusion: This study showed that the rate of circadian rhythm disorders in MS patients with severe and mild fatigue was higher than control group. Increased distribution of these groups of disorders may empower the more susceptibility of biologic clock, which regulates the circadian rhythm, in the course of MS disease. More studies are required for confirmation of anatomic relationship between location of demyelinated plaque and types of sleep disorders.

Key words: Circadian rhythm disorders, Multiple sclerosis, Chronic fatigability, PSQI questionnaire, FSS questionnaire.

¹ Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Medical Student, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Epidemiologist, Vice Chancellor of Research Office, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mohammad Reza Najafi MD, Email: najafi@med.mui.ac.ir