



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



**POTREBE ZA PALIJATIVNIM ZBRINJAVANJEM  
OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE,  
PARKINSONOVE BOLESTI I AMIOTROFIČNE  
LATERALNE SKLEROZE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof. dr sc. med. Svetlana Simić

Prof. dr sc. med. Dragana Milutinović

Kandidat:

Branimirka Arandelović

Novi Sad, 2021. godine



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



**POTREBE ZA PALIJATIVNIM ZBRINJAVANJEM  
OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE,  
PARKINSONOVE BOLESTI I AMIOTROFIČNE  
LATERALNE SKLEROZE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof. dr sc. med. Svetlana Simić

Prof. dr sc. med. Dragana Milutinović

Kandidat:

Branimirka Arandelović

Novi Sad, 2021. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА<sup>1</sup>

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Бранимирка Аранђеловић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др сц. мед. Светлана Симић, редовни професор, Катедра за неурологију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду Проф. др сц. мед. Драгана Милутиновић, редовни професор, Катедра за здравствену негу, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду
Наслов рада:	Потребе за палијативним збрињавањем оболелих од мултипле склерозе, Паркинсонове болести и амиотрофичне латералне склерозе
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 238 Поглавља 8 Референци 255 Табела 34 Слика 3 Графикона 8 Прилога 10
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Неурологија, Здравствена нега
Кључне речи / предметна одредница:	палијативно збрињавање; мултипла склероза; Паркинсонова болест; амиотрофична латерална склероза; знакови и симптоми; бол; активности дневног живота; процена потреба; квалитет живота; анкете и упитници
Резиме на језику рада:	<b>Увод:</b> Прогресијом неизлечивих неуролошких болести, попут мултипле склерозе (МС), Паркинсонове болести (ПБ) и амиотрофичне латералне склерозе (АЛС) долази до испољавања сложених физичких, психичких и когнитивних оштећења, која доводе до функционалне онеспособљености, губитка аутономије, потешкоћа у социјалном функционисању и значајног нарушавања квалитета живота које би се могле решити или ублажити палијативним збрињавањем. Како би се адекватно испланирале и спровеле услуге палијативног збрињавања, кључно је идентификовати и дефинисати потребе оболелих. <b>Циљеви</b> овог истраживања били су да се идентификују физички симптоми и знакови болести код оболелих од МС, ПБ и АЛС који се могу ублажити палијативним збрињавањем, присуство бола, као и да се

<sup>1</sup> Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истовестности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>процени ниво њихове функционалне независности у активностима дневног живота.</p> <p><b>Материјал и методе:</b> Истраживање је спроведено на Клиници за неурологију Клиничког центра Војводине у Новом Саду, као проспективна студија са ретроспективним деловима. Узорак је чинило 154 пацијента. Као инструменти истраживања коришћени су: Општи упитник; Шефилдов профил за процену и упућивање на негу (<i>SPARC</i>); Нумеричка скала за процену интензитета бола (<i>NPRS</i>); Бартелов индекс (<i>BI</i>); Упитник о утицају мултипле склерозе (<i>MSIS-29</i>); Упитник о квалитету живота за Паркинсонову болест (<i>PDQL</i>); Ревидирана скала функционалности пацијената са амиотрофичном латералном склерозом (<i>ALSFERS-R</i>).</p> <p><b>Резултати:</b> Утврђена је значајна разлика у испољавању физичких симптома између три групе оболелих (<math>F=14.012</math>, <math>p&lt;0.001</math>), при чему су најслабије изражени физички симптоми међу оболелима од мултипле склерозе, затим следе оболели од Паркинсонове болести, а најизраженији су код оболелих од амиотрофичне латералне склерозе.</p> <p>Бол је био присутан код око две трећине оболелих (<math>n=100</math>; 64.9%), односно 77.8% оболелих од амиотрофичне латералне склерозе је пријавило присуство бола, 68,8% оболелих од Паркинсонове болести и 62,5% оболелих од мултипле склерозе. Није утврђена значајна разлика у присуству бола између три групе оболелих (<math>p=0.423</math>).</p> <p>Ниво функционалне зависности је био већи код оболелих од Паркинсонове болести и оболелих од амиотрофичне латералне склерозе у односу на оболеле од мултипле склерозе. Потпуна зависност је била присутна код 7.5% оболелих од мултипле склерозе, код сваког осмог оболелог од Паркинсонове болести (12.5%) и код више од четвртине оболелих од амиотрофичне латералне склерозе (27.8%).</p> <p>Највиши ниво потреба за палијативним збрињавањем је половина оболелих од ПБ и од АЛС, и нешто мање од трећине оболелих од МС исказала за физичке симптоме.</p> <p><b>Закључак:</b> Најизраженију потребу за палијативним збрињавањем између три групе испитаника имају оболели од амиотрофичне латералне склерозе, затим оболели од Паркинсонове болести. Најзаступљенији заједнички симптоми и знакови болести у све три испитиване групе, који се могу ублажити палијативним збрињавањем су: осећај слабости, осећај умора, проблеми са цревима, проблеми са мокраћном бешиком и бол. Већина пацијената из све три испитиване групе је зависно од помоћи других особа у обављању активности дневног живота. Степен зависности је већи код оболелих од амиотрофичне латералне склерозе и Паркинсонове болести у односу на оболеле од мултипле склерозе.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	15.04.2019.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	
Напомена:	

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF MEDICINE NOVI SAD**

**KEY WORD DOCUMENTATION<sup>2</sup>**

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Branimirka Arandjelović
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Full Professor Svetlana Simić, MD, PhD, Faculty of Medicine, University of Novi Sad Full Professor Dragana Milutinović, RN, MSc, PhD, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Thesis title:	Palliative care needs for patients with multiple sclerosis, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages 238 Chapters 8 References 255 Tables 34 Illustrations 3 Graphs 8 Appendices 10
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Neurology, Health care
Subject, Key words:	Palliative Care; Multiple Sclerosis; Parkinson Disease; Amyotrophic Lateral Sclerosis; Signs and Symptoms; Pain; Activities of Daily Living; Needs Assessment; Quality of Life; Surveys and Questionnaires
Abstract in English language:	<b>Introduction:</b> Progression of incurable neurological diseases, such as multiple sclerosis (MS), Parkinson's disease (PD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), leads to the manifestation of complex physical, mental and cognitive impairments, causing functional disability, loss of autonomy, difficulties in social functioning and significant impairment of quality of life that could be solved or mitigated by palliative care. It is crucial to identify and define patients' needs to plan and implement palliative care services adequately. <b>The objectives</b> of this study were to identify physiological symptoms and signs of disease in MS, PB, and ALS patients that can be alleviated by palliative care, determine the presence of pain, and assess the level of their

<sup>2</sup> The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>functional independence in daily activities.</p> <p><b>Material and methods:</b> The research was carried out at the Neurology Clinic of the Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad as a prospective study with retrospective parts. The sample comprised 154 patients. The following were used as research instruments: General questionnaire; Sheffield Profile for Assessment and Referral for Care (SPARC); Numerical Pain Rating Scale (NPRS); Barthel Index (BI); Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29); Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL); Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R).</p> <p><b>Results:</b> A significant difference in the manifestation of physical symptoms was found between the three groups of patients (<math>F = 14.012</math>, <math>p &lt; 0.001</math>), with the least pronounced physical symptoms among multiple sclerosis patients, followed by Parkinson's disease patients; the most pronounced symptoms were found in amyotrophic lateral sclerosis patients, and pain was present in about two-thirds of patients (<math>n = 100</math>, 64.9%), i.e., 77.8% of amyotrophic lateral sclerosis patients, 68.8% of Parkinson's disease patients and 62.5% of multiple sclerosis patients reported the presence of pain. No significant difference in the presence of pain was found between the three groups of patients (<math>p = 0.423</math>). The level of functional dependency was higher in patients with Parkinson's disease and patients with amyotrophic lateral sclerosis than patients with multiple sclerosis. Complete dependency was present in 7.5% of patients with multiple sclerosis, in one in eight patients with Parkinson's disease (12.5%), and in more than a quarter of patients with amyotrophic lateral sclerosis (27.8%). The highest level of need for palliative care was found in half of the PB and ALS patients, and slightly less than a third of the MS patients showed physical symptoms.</p> <p><b>Conclusion:</b> Among the three groups of participants, amyotrophic lateral sclerosis patients have the most pronounced need for palliative care, followed by patients with Parkinson's disease. The most common symptoms and signs of the disease in all three study groups which can be alleviated by palliative care are feeling weak, feeling tired, bowel problems, bladder problems, and pain. The majority of patients from all three study groups depend on other people's help in daily activities. The degree of dependency is higher in patients with amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease than patients with multiple sclerosis.</p>
Accepted on Scientific Board on:	15.04.2019.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	
Note:	

*Rad posvećujem mojoj porodici*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1 Multipla skleroza (lat. <i>Sclerosis multiplex</i> ).....	1
1.1.1 Epidemiologija.....	1
1.1.2 Etiologija .....	3
1.1.3 Patogeneza.....	4
1.1.4 Patofiziologija i patološke promene.....	5
1.1.5 Tok multiple skleroze i forme.....	8
1.1.6 Klinička slika .....	11
1.1.7 Dijagnoza.....	17
1.1.8 Terapijski pristup.....	21
1.2 Parkinsonova bolest (lat. <i>Morbus Parkinson</i> ).....	25
1.2.1 Epidemiologija.....	26
1.2.2 Etiologija i patogeneza.....	26
1.2.3 Patofiziologija i patološke promene.....	27
1.2.4 Klinička slika .....	27
1.2.5 Dijagnoza.....	34
1.2.6 Terapijski pristup.....	36
1.3 Amiotrofična lateralna skleroza (lat. <i>Sclerosis lateralis amyotrophica</i> ).....	38
1.3.1 Epidemiologija.....	39
1.3.2 Etiologija i patogeneza.....	40
1.3.3 Patofiziologija i patološke promene.....	41
1.3.4 Klinička slika .....	42
1.3.5 Dijagnoza.....	46
1.3.6 Terapijski pristup.....	48
1.4 Palijativno zbrinjavanje.....	48
1.5 Palijativno zbrinjavanje u neurologiji .....	52
1.6 Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem neuroloških pacijenata.....	55
1.6.1 Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem obolelih od multiple skleroze .....	56
1.6.2 Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem obolelih od Parkinsonove bolesti.....	64
1.6.3 Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem obolelih od amiotrofične lateralne skleroze... 74	



1.7 Koncept funkcionalne sposobnosti.....	81
1.7.1 Funkcionalna sposobnost obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze .....	82
<b>2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE .....</b>	<b>86</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE .....</b>	<b>88</b>
3.1 Dizajn i mesto istraživanja .....	88
3.2 Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	88
3.3 Instrumenti istraživanja.....	89
3.3.1 Opšti upitnik .....	89
3.3.2 Upitnik Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu - SPARC.....	89
3.3.3 Numerička skala za procenu jačine bola - NPRS.....	90
3.3.4 Bartelov indeks - BI.....	91
3.3.5 Upitnik o uticaju multiple skleroze – MSIS-29.....	92
3.3.6 Upitnik o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest - PDQL.....	94
3.3.7 Revidirana skala funkcionalnosti pacijenata sa ALS.....	94
3.3.8 Lingvistička adaptacija instrumenata istraživanja.....	95
3.4. Etička razmatranja istraživanja .....	96
3.5 Metode statističke obrade podataka .....	96
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>99</b>
4.1 Sociodemografske karakteristike ispitanika.....	99
4.2 Status pacijenata.....	101
4.4 Komorbiditeti ispitanika.....	103
4.5 Prisustvo bola .....	104
4.6 Ocena jačine bola .....	105
4.7 Nivo funkcionalne zavisnosti u aktivnostima dnevnog života.....	107
4.8 Upitnik Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu (SPARC).....	109
4.8.1 SPARC upitnik – domen Fizički simptomi.....	113
4.8.2 SPARC upitnik – domen Psihološki problemi .....	117
4.8.3 SPARC upitnik – domen Problemi u vezi sa komunikacijom i informacijama.....	118
4.8.4 SPARC upitnik – domen Lični problemi.....	121
4.9 Forme multiple skleroze.....	123

4.10 Upitnik o uticaju multiple skleroze – MSIS-29 v1 .....	124
4.11 Korelacija upitnika MSIS-29 v1 i SPARC upitnika.....	129
4.12 Korelacija upitnika MSIS-29 v1 i Bartletovog indeksa (stepen funkcionalnosti) .....	130
4.13 Upitnik o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (PDQL).....	131
4.14 Korelacija upitnika PDQL i Bartelovog indeksa.....	133
4.15 Korelacija upitnika PDQL i SPARC upitnika.....	133
4.16 Revidirana skala funkcionalnosti pacijenata sa ALS .....	134
4.17 Korelacija skale ALSFRS-R sa skalom NPRS i Bartelovim indeksom.....	138
<b>5. DISKUSIJA</b> .....	141
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	176
<b>7. LITERATURA</b> .....	178
<b>8. PRILOZI</b> .....	198
8.1 Prilog 1 Opšti upitnik .....	198
8.2 Prilog 2 Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu .....	200
8.3 Prilog 3 Numerička skala za procenu jačine bola .....	205
8.4 Prilog 4 Bartelov indeks.....	206
8.5 Prilog 5 Upitnik o uticaju multiple skleroze .....	207
8.5.1 Prilog 5 a) <i>Forme multiple skleroze</i> .....	209
8.6 Prilog 6 Upitnik o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest .....	210
8.7 Prilog 7 Revidirana skala funkcionalnosti pacijenata sa ALS .....	213
8.8 Prilog 8 Informacija za ispitanika .....	217
8.9 Prilog 9 Informisana saglasnost ispitanika.....	218

## LISTA SKRAĆENICA

<p><b>MS</b> – multipla skleroza</p> <p><b>EAE</b> - eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis</p> <p><b>MBP</b> - mijelin bazični protein (eng. <i>myelin basic protein</i>)</p> <p><b>PLP</b> - proteolipidni protein (eng. <i>proteolipid protein</i>)</p> <p><b>MOG</b> - mijelin oligodendrocitni glikoprotein (eng. <i>myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>)</p> <p><b>CNS</b> – centralni nervni sistem</p> <p><b>CNPase</b> - ciklični nukleotid fosfodiesteraze (eng. <i>cyclic nucleotide phosphodiesterase</i>)</p> <p><b>MAG</b> - glikoprotein mijelina (eng. <i>myelin-associated glycoprotein</i>)</p> <p><b>RRMS</b> - relapsno-remitentna multipla skleroza</p> <p><b>PPMS</b> – primarno-progresivna multipla skleroza</p> <p><b>SPMS</b> – sekundarno-progresivna multipla skleroza</p> <p><b>PRMS</b> – progresivno-relapsna multipla skleroza</p> <p><b>CIS</b> - klinički izolovan sindrom (eng. <i>clinically isolated syndrome</i>)</p> <p><b>RIS</b> - radiološki izolovani sindrom (eng. <i>radiologically isolated syndrome</i>)</p> <p><b>MDD</b> - veliki depresivni poremećaj (eng. <i>major depressive disorder</i>)</p> <p><b>BPAD</b> - bipolarni afektivni poremećaj (eng. <i>bipolar affective disorder</i>)</p> <p><b>REM</b> - faza sna brzog pokretanja očnih jabučica (eng. <i>rapid eye movements</i>)</p> <p><b>RBD</b> - poremećaj REM faze sna (eng. <i>REM sleep behavior disorder</i>)</p> <p><b>CRD</b> - poremećaji cirkadijalnog ritma spavanja (eng. <i>circadian rhythm disorders</i>)</p>	<p><b>RLS</b> - sindrom nemirnih nogu (eng. <i>restless legs syndrome</i>)</p> <p><b>PLMS</b> - periodični pokreti nogu u snu (eng. <i>periodic limb movements of sleep</i>)</p> <p><b>DIT</b> - diseminacija u vremenu (eng. <i>dissemination in time</i>)</p> <p><b>DIS</b> - diseminacija u prostoru (eng. <i>dissemination in space</i>)</p> <p><b>MRI</b> - magnetno rezonantni imidžing</p> <p><b>IgG</b> - imunoglobulin G</p> <p><b>IEF</b> - izoelektrično fokusiranje</p> <p><b>EP</b> - evocirani potencijali</p> <p><b>VEP</b> – vizuelni evocirani potencijali (eng. <i>visual evoked potentials</i>)</p> <p><b>BAEP</b> – auditorni evocirani potencijali (eng. <i>brainstem auditory evoked potentials</i>)</p> <p><b>SEP</b> - somatosenzorni evocirani potencijali (eng. <i>somatosensory evoked potentials</i>)</p> <p><b>IFN-β</b> - interferon beta</p> <p><b>PML</b> - progresivna multifokalna leukoencefalopatija</p> <p><b>PB</b> - Parkinsonova bolest</p> <p><b>CT</b> - kompjuterizovana tomografija</p> <p><b>TCS</b> - transkranijalna sonografija</p> <p><b>DWI</b> - difuzioni magnetno rezonantni imidžing</p> <p><b>SPECT</b> - jednofotonska emisijona kompjuterizovana tomografija</p> <p><b>MAO-B</b> - monoamino oksidaze-B</p> <p><b>COMT</b> - katehol-O-metiltransferaze</p> <p><b>NMDA</b> - N-metil-D-aspartat</p> <p><b>DBS</b> - duboka moždana stimulacija</p> <p><b>FDOPA-PET</b> - pozitronska emisijona tomografija sa fluorodopom</p>
---	--

## LISTA SKRAĆENICA

**BMN** - bolest motornog neurona  
**ALS** - amiotrofična lateralna skleroza  
**SDB** - poremećaji disanja tokom spavanja  
(eng. *sleep disordered breathing*)  
**EMG** - elektromiografija  
**ENG** – elektroneurografija  
**DTI** - difuziona tenzorska tomografija  
(eng. *diffusion tensor imaging*)  
**MTI** - magnetizacijski transfer imidžing  
(eng. *magnetic transfer imaging*)  
**MRS** - magnetsko rezonantna spektroskopija  
(eng. *magnetic resonance spectroscopy*)  
**fMRI** - funkcionalni magnetsko rezonantni imidžing (eng. *functional MRI*)  
**PET** - pozitronska emisiona tomografija  
(eng. *positron emission tomography*)  
**PZ** - palijativno zbrinjavanje  
**EDSS** - Skala za procenu neurološkog deficita  
(eng. *Expanded disability status scale*)  
**POS** - Skala ishoda palijativne nege  
(eng. *Palliative care outcome scale*)  
**ROM** - vežbe za obim pokreta  
(eng. *range of motion*)  
**NPPV** - neinvazivna ventilacija pozitivnim pritiskom  
**NIV** – neinvazivna mehanička ventilacija  
**IMV** - invazivna mehanička ventilacija  
**ADŽ** - aktivnosti dnevnog života  
**IADŽ** – instrumentalne aktivnosti dnevnog života  
**MKF** - Međunarodna klasifikacija funkcionisanja, nesposobnosti i zdravlja  
(eng. *International Classification of Functioning, Disability and Health - ICF*)

**SPARC** - Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu  
(eng. *Sheffield Profile for Assessment and Referral for Care*)  
**NPRS** - Numerička skala za procenu intenziteta bola (eng. *Numerical Pain Rating Scale*)  
**BI** - Bartelov indeks (eng. *Barthel Index*)  
**MSIS-29** - Upitnik o uticaju multiple skleroze  
(eng. *Multiple Sclerosis Impact Scale-29*)  
**PDQL** - Upitnik o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (eng. *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire*)  
**ALSFRS-R** - Revidirana skala funkcionalnosti pacijenata sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom (eng. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*)  
**EMA** - Evropska agencija za lekove  
(eng. *European Medicines Agency*)  
**FDA** - Američka agencija za hranu i lekove  
(eng. *U.S. Food and Drug Administration*)  
**CDC** - Centar za kontrolu bolesti  
(eng. *Centers for Disease Control*)  
**EURALS** - Evropski konzorcijum za epidemiologiju ALS (eng. *European ALS Epidemiology Consortium*)  
**SZO** - Svetska zdravstvena organizacija  
**EAPC** - Evropsko udruženje za palijativno zbrinjavanje (eng. *European association for palliative care*)  
**EAN** - Evropska akademija za neurologiju  
(eng. *European Academy of Neurology*)  
**ENS** - Evropsko neurološko društvo  
(eng. *European Neurological Society*)

# UVOD

## 1. UVOD

### 1.1 Multipla skleroza (lat. *Sclerosis multiplex*)

Multipla skleroza (MS) je hronična, inflamatorna, neurodegenerativna bolest centralnog nervnog sistema (Elman i sar., 2007; Ransohoff i sar., 2015; Javalkar i sar., 2016; Huang i sar., 2017), koja pripada grupi demijelinizacionih bolesti (Schapiro, 2003). Bolest je prvi opisao naučnik Jean-Martin Charcot, profesor neurologije na Univerzitetu u Parizu, 1868. godine (Dutta i Trapp, 2011; Koriem, 2016). Dijagnostički trijas koji je opisao i koristio u svrhu otkrivanja multiple skleroze bio je nistagmus, intencioni tremor i skandiran govor (Dutta i Trapp, 2011).

Bolest dovodi do razvoja težih fizičkih, često i kognitivnih onesposobljenosti, kao i neuroloških ispada (Elman i sar., 2007; Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013; Ghasemi i sar., 2017). Zbog širokog dijapazona simptoma i znakova bolesti, njihove varijabilnosti, kliničke slike koja se razlikuje od osobe do osobe, naziva se bolest sa hiljadu lica (Požar i Požar, 2019), odnosno veliki imitator (Liedholm i sar., 1995).

Nepredvidivog je toka. Klinička slika se kreće od blage do teške, sa višegodišnjim trajanjem. Usled toga dolazi do značajne deterioracije kvaliteta života obolelih (World Health Organization, 2006; Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013; Javalkar i sar., 2016). Najčešći je uzrok netraumatskog invaliditeta usled neurološke bolesti kod mladih odraslih osoba (Edmonds i sar., 2010; Javalkar i sar., 2016; Ghasemi i sar., 2017).

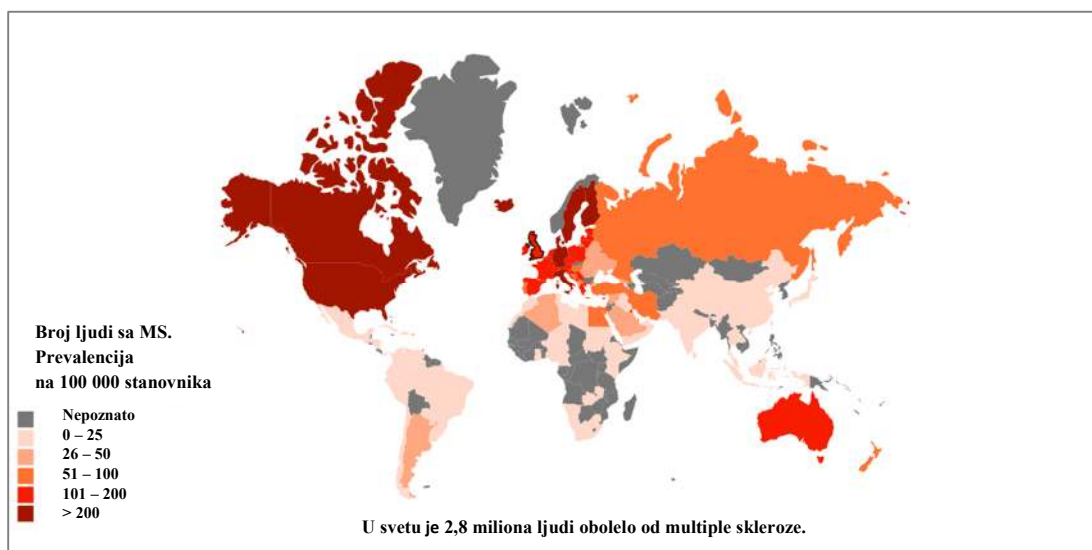
#### 1.1.1 Epidemiologija

Početak bolesti je vezan za mlađu populaciju. U oko 70% slučajeva MS počinje između 20. i 40. godine života (World Health Organization, 2006; Kisić Tepavčević i sar., 2009; Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013; Ransohoff i sar., 2015; Javalkar i sar., 2016; Ghasemi i sar., 2017; Huang i sar., 2017). Početak bolesti se ređe javlja pre 15. godine i posle 50. godine života (Kostić, 2010). U dečjem uzrastu simptomi bolesti se javljaju kod 1%, a posle 50. godine života kod 2 – 10 % obolelih (Ghasemi i sar., 2017).

Kao i kod većine autoimunih bolesti, češće oboljevaju osobe ženskog pola u odnosu na muški (2,5-3:1) (Compston i Coles, 2002; Ghasemi i sar., 2017; Huang i sar., 2017).

Prema podacima iz 2020. godine, približno 2 800 000 osoba je obolelo od multiple skleroze širom sveta (*Multiple Sclerosis International Federation, 2020*), od kojih oko 600 000 živi u Evropi (*D'Amico i sar., 2017*).

Prevalencija varira u zavisnosti od geografskog područja (Slika 1) (*Multiple Sclerosis International Federation, 2020*). Prema epidemiološkim podacima uočeno je da se oboljenje češće javlja među stanovnicima severne Zemljine hemisfere, gde je hladnija klima, Severna Amerika (140 na 100 000 stanovnika) i Evropa (108 na 100 000 stanovnika) dok je prevalencija najniža u Subsaharskoj Africi (2,1 na 100 000 stanovnika) i Istočnoj Aziji (2,2 na 100 000 stanovnika) (*Multiple Sclerosis International Federation, 2013*). Prevalencija značajno varira i unutar regiona, tako na primer u Evropi najviša prevalencija je u San Marinu (337 na 100 000 stanovnika) i Nemačkoj (303 na 100 000 stanovnika) (*Multiple Sclerosis International Federation, 2020*), a najniža u Albaniji (22 na 100 000 stanovnika) (*Multiple Sclerosis International Federation, 2013*).



Slika 1. Geografska distribucija multiple skleroze (*MS International Federation, 2020*)

U područje sa visokom prevalencijom multiple skleroze spadaju zemlje severne Evrope, severni delovi Sjedinjenih Američkih Država, Kanada, jugoistočni delovi Australije, Novi Zeland, Izrael, Kipar, ali i Srbija (*Wade, 2014*). Prema podacima iz 2016, u Srbiji ima bliže 6 000 obolelih (*Wade, 2014; Društvo multiple skleroze Srbije, 2020*). Zemlje južne Evrope, južni delovi

Sjedinjenih Američkih Država i delovi severne Australije pripadaju zoni srednje prevelencije. Područja sa niskom prevalencijom multiple skleroze su Japan, Kina, veći deo Afrike, Južna Amerika (*Wade, 2014*). Razlozi za različitu distribuciju bolesti u odnosu na geografsko područje navode se klimatski uslovi, Sunce i vitamin D (*Multiple Sclerosis International Federation, 2020; Udruženje multiple skleroze Republike Srpske, 2020*).

*Kurtzke* je geografska područja u svetu podelio, u zavisnosti od prevalencije i geografske distribucije multiple skleroze, na tri zone:

- zona visoke prevalencije – od 30 – 80 obolelih na 100 000 stanovnika
- zona srednje prevalencije – od 5 – 25 obolelih na 100 000 stanovnika
- zona niske prevalencije – < 5 obolelih na 100 000 stanovnika (*Wade, 2014; Izadi i sar., 2015*).

Prema novijim podacima, s obzirom na značajno veću prevalenciju multiple skleroze u nekim delovima sveta, predložena je nova skala globalne prevalencije MS, koja se deli na zone:

- veoma visoke prevalencije – od 170 – 350 obolelih na 100 000 stanovnika
- visoke prevalencije – od 70 – 170 obolelih na 100 000 stanovnika
- srednje prevalencije – od 38 – 70 obolelih na 100 000 stanovnika
- niske prevalencije – od 13 – 38 obolelih na 100 000 stanovnika
- veoma niske prevalencije – 0 – 13 obolelih na 100 000 stanovnika (*Wade, 2014*).

### 1.1.2 Etiologija

Etiologija multiple skleroze je nejasna, ali se može smatrati multifaktorskom bolešću koja uključuje genetsku predispoziciju u kombinaciji sa faktorima spoljašnje sredine (*Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013; Ghasemi i sar., 2017*). Uticaj spoljašnje sredine dokazuju migracione studije.

Dosadašnja istraživanja pokazuju da genetski faktor ima značajno mesto u nastanku MS, ali da sam po sebi nije dovoljan da se bolest razvije. Dokazano je da je genetski uticaj uglavnom posredovan HLA genima klase II, a kod zapadnoevropskih i severnoameričkih naroda, bolest je povezana sa HLA-DR2b (*Weissert, 2013*). Bolest se javlja kod oko 20-30% jednojajčanih i 2-5% dvojajčanih blizanaca (*Wade, 2014; Hauser, 2015*).



Kao što je već navedeno, rezultati migracijskih istraživanja pokazuju da su za nastanak bolesti važni faktori spoljašnje sredine. U istraživanjima je otkriveno da migracija u ranom životnom dobu, iz područja sa niskim rizikom u područje sa visokim rizikom, povećava rizik za nastanak multiple skleroze, i obrnuto (Hauser, 2015). Posebno ako su imigrirali pre 15. godine života, s obzirom da se kao rizičan pokazao period puberteta (Wade, 2014; Hauser, 2015).

Mnogi okidači iz životne sredine kao što su: fizička trauma, psihološki stres, infekcije, jonizujuće zračenje, izlaganje toksinima, prehrambene navike, povezuju se sa patogeneom multiple skleroze (Goodin, 2015).

Različiti infektivni agensi, posebno virusi (Epstein-Barrov virus, humani herpes virus tip 6 i dr.), hlamidija pneumonije (*Chlamydia pneumoniae*) povezuju se za nastanak MS. Osim toga, uticaj na patogenezu MS imaju deficit vitamina D i B12 (Hauser, 2015; Ghasemi i sar., 2017), hormoni, ishrana (Wade, 2014), pušenje cigareta (Wade, 2014; Hauser, 2015; Ghasemi i sar., 2017) i izloženost UV zračenju (Hauser, 2015; Ghasemi i sar., 2017).

Hipoteza o preteranoj higijeni (eng. "hygiene hypothesis"), koja je podržana mnogim epidemiološkim zapažanjima, sugerise da poboljšane sanitarne mere i redukovane infekcije u dečjem uzrastu, mogu biti posledica povećanja autoimunih bolesti (posredovanih T-helper ćelijama 1) i alergija (posredovanih T-helper ćelijama 2) (Garg i Smith, 2015).

### 1.1.3 Patogeneza

Važnu ulogu u imunom odgovoru multiple skleroze imaju urođeni i stečeni imunitet. Komponente urođenog imunog odgovora uključuju makrofage, neutrofile, mastocite, NK ćelije i druge, dok se stečeni imuni odgovor sastoji od T i B limfocita. T i B limfociti imaju specifične receptore za antigene (Weissert, 2013). U savremenom konceptu nastanka i razvoja multiple skleroze primarnu ulogu u imunološkim kaskadama imaju CD4<sup>+</sup> T limfociti (Kostić M., 2010; Weissert, 2013), koji vode do oštećenja tkiva. CD4<sup>+</sup> T limfociti se nakon antigenske stimulacije diferenciraju u Th1 i Th2 ćelije. Nakon otkrića 2003. godine, došlo se do saznanja da ulogu imaju i Th17 ćelije koje proizvode proinflamatorni citokin IL-17, a koje su takođe subpopulacija CD4<sup>+</sup> T limfocita (Kostić M., 2010). Osim CD4<sup>+</sup> T limfocita u razvoju multiple skleroze uključeni su i CD8<sup>+</sup> T limfociti (Loma i Heyman, 2011; Weissert, 2013), NK ćelije i B limfociti (Weissert, 2013).

Sprovedeno je mnogo imunoloških studija na animalnom modelu za humanu multiplu sklerozu poznatom kao *eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis (EAE)* (Loma i Heyman, 2011). Na osnovu toga došlo se do saznanja da Th17 ćelije dovode do inflamatornog procesa, a da Th1 ćelije imaju protektivnu funkciju, što je u suprotnosti sa ranijim shvatanjima patogeneze multiple skleroze. Neophodno je preispitati ulogu Th1 i Th17 ćelija u autoimunosti multiple skleroze (Kostić M., 2010).

Patogeneza multiple skleroze podrazumeva aktiviranje autoreaktivnih cirkulišućih CD4+ T limfocita na periferiji, usled kontakta sa antigenom. Smatra se da različiti infektivni agensi, posebno virusi, dovode do aktivacije autoreaktivnih T limfocita specifičnih za mijelin bazični protein (eng. *myelin basic protein – MBP*), posredstvom ključnog mehanizma poznatog kao *molekularna mimikrija* (Kostić M., 2010; Weissert, 2013). Mijelin bazični protein se nalazi u sastavu mijelinskog omotača. Dokazano je da T limfociti osim fragmenata MBP, kod pacijenata obolelih od multiple skleroze, prepoznaju kao bitne antigene, proteolipidni protein (eng. *proteolipid protein – PLP*) i mijelin oligodendrocitni glikoprotein (eng. *myelin oligodendrocyte glycoprotein – MOG*) (Weissert, 2013).

Aktivirani autoreaktivni T limfociti prolaze kroz narušenu permeabilnost krvno-moždane barijere. Nakon njihovog susreta sa mijelin bazičnim proteinom, autoreaktivni limfociti se reaktiviraju i počinju sekreciju proinflamatornih citokina i hemokina dovodeći do formiranja inflamatornih demijelinizirajućih lezija u CNS-u (Kostić M., 2010; Stojković i Živković, 2016).

Značajnu ulogu u patogenezi multiple skleroze, kao što je već navedeno, imaju i B limfociti. Iz B limfocita sazrevaju plazma ćelije koje stvaraju antitela - imunoglobuline. Prisustvo ovih poliklonalnih antitela u cerebrospinalnoj tečnosti pacijenata sa multiplom sklerozom poznato je kao oligoklonalne trake, koje predstavljaju dobre biomarkere, korisne za dijagnozu (Loma i Heyman, 2011; Weissert, 2013). Osim što proizvode antitela, B limfociti produkuju proinflamatorne (eng. *lymphotoxin, TNF – alpha produced by memory B cells*) i antiinflamatorne (IL-10) citokine (Loma i Heyman, 2011).

#### 1.1.4 Patofiziologija i patološke promene

Patofiziološki mehanizam, pri kom imunološki sistem „greškom“ uništava mijelinski opnu aksona, se odvija u dve faze. Prva faza bolesti je zapaljenska, nastaje ulaskom senzibilisanih

limfocita u CNS gde izlučuju zapaljenske faktore. Druga faza je demijelinizacijska faza u kojoj zapaljenski faktori dovode do stimulacije makrofaga, koji potom uništavaju mijelinsku opnu (*Udruženje multiple skleroze Republike Srpske, 2020*). Mada, ne može se sa sigurnošću tvrditi da je prva faza inflamatorna. Rezultati imunopatoloških studija ukazuju na patogenetsku heterogenost u nastanku tkivnog oštećenja. U drugom scenariju, primarni događaj je oštećenje oligodendrocita i mijelina koji dovode do demijelinizacije i sledstvene invazije inflamatornih ćelija iz cirkulacije (*Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013*).

Osnovne karakteristike patofiziologije su inflamatorne lezije koje rezultiraju demijelinizacijom neurona, oštećenjem aksona i sledstvenom neurološkom disfunkcijom nakon formiranja višestrukih plakova u sivoj i beloju moždanoj masi i kičmenoj moždini (*Huang i sar., 2017*). Destrukcija mijelina - demijelinizacija je patološka promena u kojoj nastaje oštećenje i/ili gubitak mijelinskog omotača koja tokom bolesti zahvata brojne regione širom CNS-a (*World Health Organization, 2006; Kisić Tepavčević i sar., 2009*). Mijelin je višeslojni omotač izgrađen od proteina i lipida koji izoluje aksone i omogućava brzu provodljivost nervnih impulsa. Čelije koje stvaraju mijelin u CNS-u su oligodendrociti (*Hauser, 2015*).

Patološka karakteristika patognomonična za multiplu sklerozu je demijelinizacioni plak (*Kostić M., 2010; Goodin, 2015; Hauser, 2015*). Plak je dobro razgraničena lezija sive ili ružičaste boje, histološki okarakterisana različitim stepenom inflamacije, proliferacije astrocita sa nastalom gliozom (*Hauser, 2015*), demijelinizacije, uništavanja oligodendrocita i degeneracije aksona (*Kostić M., 2010; Hauser, 2015*). Plakovi su obično multipli, asimetrični i razlikuju se po veličini od 1 – 2 mm do nekoliko centimetara u prečniku.

Na osnovu ranijih istraživanja, u kojima su promene prijavljene u moždanoj kori obolelih, multipla skleroza se smatrala bolest bele moždane mase. Noviji dokazi ukazuju na pogođenost i sive moždane mase kod obolelih od MS, gde postoje demijelinizacioni plakovi u korteksu kao i kortikalni neurodegenerativni proces. Smatra se da kortikalni plakovi značajno doprinose motornim, senzornim i kognitivnim poteškoćama kod obolelih od MS (*Hauser, 2015*).

MS plakovi su klasifikovani histološki i prema aktivnosti demijelinizacije na rane aktivne, kasne aktivne, neaktivne (hronične), tinjajuće i senaste (*Weissert 2013; Frischer i sar., 2015; Garg i Smith 2015*).

- **Aktivni plakovi** su okarakterisani gustim infiltracijama makrofaga koji sadrže produkte razgradnje mijelina (*Frischer i sar., 2015; Garg i Smith 2015*), reaktivnim astrocitima, perivaskularnom i parenhimskom inflamacijom (*Garg i Smith 2015*). Među aktivnim plakovima se razlikuju rani aktivni i kasni aktivni plakovi. *Rani aktivni* plakovi se karakterišu makrofazima koji sadrže male mijelinske proteine, kao što su ciklični nukleotid fosfodiesteraze (eng. *cyclic nucleotide phosphodiesterase – CNPase*), mijelinski oligodendrocitni glikoprotein, glikoprotein mijelina (eng. *myelin-associated glycoprotein – MAG*), i glavne mijelinske proteine, kao što su mijelin bazični protein i proteolipidni protein (*Frischer i sar., 2015*). Za razliku od ranih aktivnih plakova, makrofazi u *kasnim aktivnim plakovima* sadrže samo glavne mijelinske proteine. Prema nekim autorima plakovi se dele na *akutne i hronične aktivne* plakove kod kojih su često sačuvani aksoni, uz prisustvo mnogo makrofaga i gubitak mijelina. Viđaju se u relapsno remitentnoj multiploj sklerozi i sekundarno progresivnoj sa relapsima (*Weissert 2013*). Kod oko dve trećine pacijenata sa relapsno remitentnom multiplom sklerozom se nalaze aktivni i rano aktivni plakovi. Kod pacijenata sa sekundarno progresivnom formom multiple skleroze sa relapsima, takođe se često nalaze aktivni plakovi, s tim što kasni aktivni plakovi preovlađuju nad rano aktivnim plakovima. U primarno progresivnom multiploj sklerozi aktivni plakovi se nalaze u manjem procentu (*Frischer i sar., 2015*).
- **Neaktivni (hronični) plakovi** se češće viđaju kod obolelih sa primarno progresivnom formom bolesti (*Garg i Smith 2015*) i sekundarno progresivnom multiplom sklerozom bez relapsa (*Weissert 2013; Frischer i sar., 2015*). Imaju oštru ivicu, a karakteriše ih ekstenzivnija demijelinizacija, aksonalna oštećenja, gubitak oligodendrocita, relativno odsustvo aktivne upale (*Garg i Smith 2015*) uz prisustvo samo nekoliko makrofaga i ćelija mikroglije (*Weissert 2013; Frischer i sar., 2015*).
- **Tinjajući plakovi** (polako šireći) prezentuju srednju fazu između hroničnih aktivnih i neaktivnih lezija. Ove lezije imaju hipocelularni, neaktivan, centar uz prisustvo nekoliko makrofaga ili bez njih, okruženih ostrim granicama aktivirane mikroglije (*Weissert 2013; Frischer i sar., 2015*). Viđaju se kod pacijenata sa primarno progresivnom formom multiple skleroze i sekundarno progresivnom formom bolesti sa i bez relapsa (*Frischer i sar., 2015*).

- **Senasti plakovi** (eng. *shadow plaques*) predstavljaju remijelinizirane lezije (*Weissert 2013; Frischer i sar., 2015*), koje pokazuju više difuzne, nepotpune remijelinizacije. Uočeni su kod pacijenata sa relapsnom i progresivnom bolešću. *Remijelinizirani plakovi* se vide unutar ili još češće na marginama aktivnih plakova i sadrže tanke mijelinizirane aksone i često povećan broj prekursorskih ćelija oligodendrocita (*Garg i Smith 2015*).

Aktivni plakovi se uglavnom nalaze u ranoj fazi multiple skleroze, a neaktivni u hroničnoj odnosno što bolest duže traje. Tako da se aktivni plakovi retko javljaju kod pacijenata sa dugogodišnjom bolešću, kao i sekundarno progresivnom formom multiple skleroze bez relapsa. Tinjajući plakovi se uglavnom nalaze kod pacijenata sa progresivnom multiplom sklerozom i ukazuju na napredovanje bolesti. Učestalost senastih plakova je slična u različitim tokovima bolesti sa izuzetkom akutne monofazne epizode neuroloških poremećaja, u kojoj se retko nalaze (*Frischer i sar., 2015*).

#### 1.1.5 Tok multiple skleroze i forme

Tok multiple skleroze je varijabilan, a u kom pravcu će se kretati uglavnom zavisi od forme multiple skleroze koju oboleli ima, kao i od toga da li se radi o benignoj ili malignoj formi bolesti (*Kostić, 2010*). Izrazi benigni i maligni se ne odnose na posebne forme bolesti niti opisuju definisane forme multiple skleroze nego pružaju naznaku težine bolesti tokom vremena. Ovi izrazi mogu da se primene na bilo koju formu multiple skleroze. Da li je forma multiple skleroze benigna ili maligna, određuje se retrospektivno. S obzirom da se težina multiple skleroze i sam njen tok može nepredvidivo izmeniti (*Lublin i sar., 2014*).

Oko 85% pacijenata sa MS doživljava nagli početak. Rani simptomi mogu biti blagi tako da pacijenti mesecima ili godinama često ne traže lekarsku pomoć (*Hauser, 2015*). U ovom slučaju se radi o benignoj formi MS, kod koje dolazi do minimalne onesposobljenosti i nakon 15 godina bolesti. Sa druge strane, kod manjeg broja obolelih, početni simptomi su ozbiljni, i dovode od onesposobljenosti ili smrtnog ishoda u kratkom vremenskom roku. Ove karakteristike povezuju se sa malignom MS. Multipla skleroza ne utiče mnogo na životni vek obolelih te on nije relevantno kraći, izuzev kod malignih formi bolesti (*Kostić, 2010*).

Međunarodnim konsenzusom prepoznate su četiri forme multiple skleroze, koje se smatraju važnim ne samo za prognozu nego i za odluke o lečenju i uključuju: relapsno-remitentnu

(RRMS), primarno-progresivnu (PPMS), sekundarno-progresivnu (SPMS) i progresivno-relapsnu (PRMS) (*Hauser, 2015; Ghasemi i sar., 2017*).

- **Relapsno-remitentna multipla skleroza** – Karakteriše se nepredvidivim akutnim neurološkim ispadima odnosno pojavom novih ili pogoršanjem postojećih tipičnih simptoma MS (faza egzacerbacije/relapsa), praćenih periodima mirovanja (remisije) (*Vijaykumar i sar., 2016; Brownlee i sar., 2017; Ghasemi i sar., 2017*). Pacijenti doživljavaju recidive sa ili bez potpunog oporavka, i klinički su stabilni između ovih epizoda (*Hauser, 2015*). Razvoj neuroloških ispada tokom relapsa traje u proseku od nedelju do mesec dana. Nakon tog perioda dolazi do potpunog ili delimičnog oporavka. Remisija treba da traje najmanje 30 dana, između dva ataka bolesti, kako bi se dva neurološka ispada smatrala odvojenim relapsima (*Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013*). Između ataka bolesti nema progresije, ali svaki atak može da ostavi neurološke i funkcionalne deficite pa se samim tim i stanje pacijenta postepeno pogoršava. U prvim godinama bolesti, novi neurološki ispadi se javljaju u proseku jednom do dva puta godišnje (*Kostić, 2010*). Relapsno-remitentna multipla skleroza je najčešća forma MS, pogađa od 85-90% obolelih (*Brownlee i sar., 2017; Ghasemi i sar., 2017*). Ova forma MS češće pogađa mlađu populaciju, sa početkom oko 30 godine života i žene tri puta češće u odnosu na muškarce (*Brownlee i sar., 2017*). U roku od 15 godina od početka bolesti, oko polovine ovih pacijenata prelazi u sekundarno progresivnu formu MS (*Hauser, 2015*). Lezije u CNS-u dovode do simptoma: oštećenje vida, peckanje i utrnutost, epizodni napadi umora, poremećaj urinarnog i intestinalnog sistema, spasticitet, problemi sa učenjem i pamćenjem (*Ghasemi i sar., 2017*).
- **Primarno-progresivna multipla skleroza** – Definiše se postepenom, podmuklom progresijom neuroloških simptoma od početka bolesti bez relapsa (*Hauser, 2015; Brownlee i sar., 2017*). Poboljšanja su kratkotrajna i retka, ali nikada ne dolazi do potpune remisije (*Kostić, 2010*). Ovaj podtip multiple skleroze u velikoj meri utiče na nerve kičmene moždine sa ispoljavanjem simptoma koji uključuju: probleme sa hodanjem i ravnotežom, slabost, ukočenost (*Ghasemi i sar., 2017*). Osim navedenih, može da se javi oštećenje vida ili demencija (*Brownlee i sar., 2017*). Kod približno 10 - 15% obolelih će se razviti ovaj oblik MS (*Hauser, 2015; Brownlee i sar., 2017*). Češće se javlja u nešto starijem uzrastu u odnosu na RRMS, sa početkom od 40. godine života,

podjednako pogađa i žene i muškarce (*Brownlee i sar., 2017*). Skoro 65% pacijenata sa PPMS će naknadno razviti sekundarno progresivni podtip multiple skleroze koji se smatra drugom fazom ove bolesti.

- **Sekundarno-progresivna multipla skleroza** – Karakteriše se postepenim napredovanjem i pogoršanjem neuroloških ispada, sa ili bez recidiva (*Hauser, 2015*) sa zanemarljivim remisijama i platoima (*Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013*). Javlja se kod oko 40% pacijenata unutar 20 godina od početne manifestacije bolesti. Momenat prelaska na SPMS se teško može definisati, i često se prepoznaje samo retrospektivno (*Sand, 2015*) Ovaj podtip uključuje sledeće simptome: slabost, urinarne i intestinalne poremećaje, umor, ukočenost, mentalne poremećaje i psihološke poteškoće (*Ghasemi i sar., 2017*).
- **Progresivno-relapsna multipla skleroza** – Pacijenti doživljavaju postepeno napredovanje invalidnosti od početka bolesti, koje kasnije prati jedan ili više relapsa (*Hauser, 2015*). Od svih formi multiple skleroze, najređe se pojavljuje, kod oko 1-5% obolelih (*Hauser, 2015; Ghasemi i sar., 2017*). Simptomi koji se javljaju su: bol u oku, dvostruki vid, disfunkcija urinarnog, intestinalnog i reproduktivnog sistema, vrtoglavica i depresija (*Ghasemi i sar., 2017*).

**Klinički izolovan sindrom** (eng. *clinically isolated syndrome – CIS*) naziva se prvi klinički prikaz neurološke disfunkcije suspektne na multiplu sklerozu (*Brownlee i sar., 2017*). Kod klinički izolovanog sindroma postoji inflamatorna demijelinizacija, ali on ne ispunjava kriterijume za širenje u vremenu (*Lublin i sar., 2014*). Česte prezentacije koje se javljaju u ovom sindromu su unilateralni optički neuritis, parcijalni mijelitis ili sindrom moždanog stabla (*Brownlee i sar., 2017*).

**Radiološki izolovani sindrom** (eng. *radiologically isolated syndrome - RIS*) je novi entitet uveden i definisan 2009. godine (*Yamout i Khawajah, 2017*). U RIS-u je neurološki nalaz uredan, odsutni su klinički simptomi i znaci karakteristični za MS, ali se na magnetnoj rezonanci prikazuju demijelinizacijske lezije tipične lokalizacije i morfologije (*Lublin i sar., 2014; Brownlee i sar., 2017*). Kod trećine ovih pacijenata, tokom pet godina praćenja, dolazi do razvoja kliničkih simptoma multiple skleroze, te ga neki autori smatraju pretkliničkim oblikom MS (*Brownlee i sar., 2017*).

### 1.1.6 Klinička slika

Multipla skleroza se odlikuje brojnim, raznovrsnim i nepredvidivim simptomima i znacima bolesti, s obzirom da patološki proces može da zahvati bilo koju regiju CNS-a od kore mozga do kičmene moždine (*Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013; Javalkar i sar., 2016; Ghasemi i sar., 2017; Huang i sar., 2017;*). Uočeno je da postoje regioni CNS-a koji su predilekciona mesta za nastanak demijelinizacionih plakova, kao što su optički nervi, periventrikularne regije, moždano stablo, mali mozak i kičmena moždina (*Kostić, 2010*). Primarni simptomi obično uključuju senzorne poremećaje, motorne simptome, probleme sa vidom i disfunkciju urinarnog i intestinalnog sistema (*Ghasemi i sar., 2017; Huang i sar., 2017*).

- **Senzorni poremećaji** - Parestezije (trnjenje, bockanje, mravinjanje, peckanje) (*Javalkar i sar., 2016; Ghasemi i sar., 2017; Društvo multiple skleroze Srbije, 2020*) se javljaju u ranom kliničkom toku. Osetljivost na toplotu, *Lhermittov* znak (osećaj električnog udara u vidu parestezija niz kičmu i ekstremitete koje nastaju prilikom fleksije vrata (*Hauser, 2015; Javalkar i sar., 2016*). Kod obolelih od MS se javljaju mnoge bolne senzacije (*Javalkar i sar., 2016; Koriem, 2016; Društvo multiple skleroze Srbije, 2020*), posebno u nogama (*Javalkar i sar., 2016*).
- **Motorne manifestacije** - Slabost ekstremiteta (*Ghasemi i sar., 2017; Huang i sar., 2017; Društvo multiple skleroze Srbije, 2020*) je čest nalaz kod obolelih od MS koji nastaje zahvatanjem kortikospinalnog trakta. Pacijenti slabost opisuju kao težinu, ukočenost ili popuštanje ekstremiteta pod njihovom težinom. Slabost zahvata prvo jednu, a zatim i drugu nogu. Noge su obično ranije i češće zahvaćene od ruku (*Javalkar i sar., 2016*). Od motornih manifestacija javljaju se i problemi sa ravnotežom, tremor (podrhtavanje), mišićna ukočenost ili spazam (grč) (*Ghasemi i sar., 2017; Huang i sar., 2017; Društvo multiple skleroze Srbije, 2020*), ataksičan hod, gubitak koordinacije ekstremiteta, parapareza, paraplegija (*Kostić, 2010*). Rani cerebralni znaci kao što su ataksija i tremor su prediktori invalidnosti i napredovanja bolesti.
- **Dizartrijska i disfagija** – Dizartrijska je poremećaj artikulacije govora u vidu „skandiranog“ govora, a disfagija (nastaje u kasnijoj fazi bolesti) se odnosi na zagrcnjavanje prilikom unosa tečnosti i poteškoće sa gutanjem čvrste hrane. Za ove poremećaje su delimično odgovorni donji kranijalni nervi, kao i mišići glave i vrata koji su njima inervisani.



- **Problemi sa vidom** - Optični neuritis se javlja kao početna manifestacija (*Javalkar i sar., 2016*), kod oko 20% obolelih od MS (*Kostić, 2010*), ili tokom trajanja bolesti. Do 90% pacijenata sa optičkim neuritisom prijavljuje bol pri pokretu očnih jabučica (*Javalkar i sar., 2016*). Druge neurooftalmološke manifestacije su jednostrani bezbolni gubitak vida, naglo slabljenje oštine vida, zamućen vid, diplopia (dvostruki vid) (*Ghasemi i sar., 2017; Huang i sar., 2017; Društvo multiple skleroze Srbije, 2020*), nistagmus (ritmično, bezvoljno kretanje oba oka) (*Javalkar i sar., 2016*), *Uhthoff* fenomen (prolazno zamućenje/pogoršanje vida usled izlaganja povišenoj temperaturi ili fizičkoj aktivnosti) (*Elman i sar., 2007*), uveitis (zapaljenje središnjeg omotača oka). Pacijenti prijavljuju tamnu mrlju u centru vidnog polja, poremećaj u percepciji boja, osetljivost na kontrast, smanjenu percepciju intenziteta svetlosti (*Javalkar i sar., 2016*).
- **Autonomna disfunkcija - Disfunkcija donjeg urinarnog trakta** kod obolelih od MS nastaje usled promene neurološke kontrole funkcije detrusor – sfinkter (hiperaktivnost detrusora, hipokontraktilnost detrusora i/ili disinergija detrusor/sfinkter odnosno nekoordinacija između kontrakcije bešike i relaksacije sfinktera) (*Wang i sar., 2016*). Od manifestacija se najčešće javlja oklevanje pri mokrenju, polimikcija (učestalo mokrenje), nokturija (učestalo noćno mokrenje), inkontinencija (nemogućnost zadržavanja urina) ili urgencija (*Kostić, 2010*). Disfunkcija donjeg urinarnog trakta javlja se kod približno 78% obolelih od MS (*Wang i sar., 2016*). **Disfunkcija intestinalnog trakta** - Fekalna inkontinencija, urgencija, opstipacija/konstipacija (*Ghasemi i sar., 2017; Huang i sar., 2017*). Najčešće se javlja konstipacija, koja može biti posledica spastičnosti poda karlice, nedovoljnog unosa tečnosti, lekova, nepokretnosti, slabosti trbušnih mišića i loše fizičke kondicije (*Javalkar i sar., 2016*). **Seksualna disfunkcija** - Prisutna je kod oko 70% obolelih od MS (*Kostić, 2010*).
- **Umor** – Mentalni i/ili fizički umor je veoma zastupljen kod obolelih (*Brass i sar., 2010; Krupp i sar., 2010; Javalkar i sar., 2016*), i može da bude prva manifestacija multiple skleroze (*Kaminska i sar., 2011*). Često nastaje nezavisno od fizičke aktivnosti (*Huang i sar., 2017; Društvo multiple skleroze Srbije, 2020*). Pacijenti umor opisuju kao osećaj fizičke i psihičke iscrpljenosti, koju delimično može da poboljša odmor i san. Interesantno zapažanje je da izlaganje toploti pojačava umor kod obolelih (*Javalkar i sar., 2016*). Do 90% obolelih od MS oseća umor, koji može biti odgovoran za socijalne i

profesionalne poteškoće. Obično se javlja rano ujutro i pogoršava se kako dan napreduje. Etiologija umora u MS nije poznata, ali se smatra da je multifaktorska (*Brass i sar., 2010; Kaminska i sar., 2011*). Smatra se da je atrofija sive i bele moždane mase povezana sa povećanim umorom (*Krupp i sar., 2010*). Umor koji nastaje u MS može biti podeljen na umor koji je direktno povezan sa faktorima bolesti, tzv. „primarni umor“, i „sekundarni umor“ koji nastaje zbog komorbiditeta (*Krupp i sar., 2010; Kaminska i sar., 2011*). Oprečna su mišljenja u sprovedenim studijama koja nastanak umora (ne)povezuju sa neurološkim invaliditetom, mestom i brojem lezija na CNS-u. Neusaglašenost u rezultatima istraživanja mogu biti posledica razlika u tehnikama magnetno rezonantnog imidžinga. (*Brass i sar., 2010; Kaminska i sar., 2011*).

Umor ima uticaj na kvalitet života, modele spavanja, motorne funkcije, anksioznost (*Krupp i sar., 2010*), depresiju (*Brass i sar., 2010; Krupp i sar., 2010; Kaminska i sar., 2011*). Javljanje umora se povezuje sa disfunkcijom mokraćne bešike i pojedinim lekovima koji se koriste u tretmanu MS (*Brass i sar., 2010*). Između umora i depresije postoji jaka povezanost, ali iako većina pacijenata sa MS oseća prevelik umor, nemaju svi simptome depresije. Umor u multiploj sklerozi dovodi do niza komplikacija, koje osim što narušavaju kvalitet života imaju i socioekonomski značaj. Kod obolelih od MS usled umora dolazi do povećanog rizika za rani odlazak u penziju ili smanjenje punog radnog vremena na nepuno ili skraćeno radno vreme. S obzirom da na umor utiču različiti simptomi i stanja za efikasan tretman neophodan je multidisciplinarni pristup (*Krupp i sar., 2010*).

- **Bolni sindromi** – Bol u MS može biti centralnog ili perifernog porekla. Bolni sindrom može da bude početna klinička manifestacija MS. Kod mnogih pacijenata se javljaju neuropatski bolovi, trigeminalne i glosofaringealne neuralgije, učestale glavobolje, posebno migrene. Uporne migrene mogu da budu početna klinička prezentacija MS odnosno da ukažu na MS ili da budu posledica MS. Glavobolje se mogu javiti i kao nuspojave terapije interferonom- $\beta$ . Trigeminalna i glosofaringealna neuralgija nisu česte kod MS, ali kada se dese mogu prilično da utiču na dnevne aktivnosti kao što su gutanje, pranje zuba ili govor te značajno naruše kvalitet života obolelih. Glosofaringealna neuralgija je izuzetno bolan sindrom koji zahteva agresivan tretman bola (*Javalkar i sar., 2016*).

- **Psihijatrijski poremećaji** – Kod oko 60% obolelih od MS se javljaju različiti psihijatrijski poremećaji. Psihijatrijski poremećaji koji se javljaju su: veliki depresivni poremećaj, bipolarni afektivni poremećaj, psihoza, anksiozni poremećaji, zloupotreba psihoaktivnih supstanci, pseudobulbarni afekt i euforija (*Murphy i sar., 2017*). **Depresija i emocionalna labilnost** su relativno česte pojave kod obolelih od multiple skleroze. Učestalost depresije je tri puta češća kod pacijenata sa MS nego u opštoj populaciji (*Javalkar i sar., 2016*). Procenjuje se da oko 50% obolelih od MS doživi depresivnu epizodu tokom životnog veka (*Murphy i sar., 2017*). Depresija se može javiti kao reakcija pojedinca na uticaj MS na njegov život, ali i kao nuspojava lečenja interferonom  $\beta$  (*Javalkar i sar., 2016*). Depresija je često neprepoznata, a može da se ispoljava simptomima kao što su: umor, anoreksija, loša koncentracija, poremećaj pamćenja, nesаница, apatija, socijalno povlačenje, osećanje krivice i bezvrednosti, gubitak samopouzdanja, razdražljivost, promenljivo raspoloženje, pesimistični obrasci razmišljanja i suicidalne ideje (*Murphy i sar., 2017*). Pacijenti sa MS imaju povećanu sklonost ka suicidu (*Javalkar i sar., 2016*). Suicid je zabeležen kod 3% obolelih od MS, što je otprilike oko 7,5 puta češće nego u opštoj populaciji. Godišnja prevalencija **velikog depresivnog poremećaja** (eng. *major depressive disorder - MDD*) kod obolelih od MS, u uzrastu od 18 do 45 godina, kreće se od 15-25%, što je pet puta više nego u opštoj populaciji (*Murphy i sar., 2017*). Kod 20 – 40% pacijenata javlja se razdražljivost i apatija, osim toga javljaju se bipolarni poremećaji, euforija (*Javalkar i sar., 2016*), uznemirenost (anksioznost) (*Javalkar i sar., 2016; Ghasemi i sar., 2017; Huang i sar., 2017; Društvo multiple skleroze Srbije, 2020*). Prevalencija **bipolarnog afektivnog poremećaja** (eng. *bipolar affective disorder - BPAD*) je skoro dvostruko veća u MS nego u opštoj populaciji. Učestalost **psihoze** kod obolelih od MS je 2% - 4% odnosno tri puta veća nego kod opšte populacije. Prema podacima istraživanja, doživotna prevalencija **anksioznih poremećaja** iznosi 36%. Najčešće prijavljeni poremećaji su generalizovan anksiozni poremećaj 19%, panični poremećaj 10%, opsesivno-kompulzivni poremećaj 9% i socijalni anksiozni poremećaj (socijalna fobija) 8%. Identifikovani potencijalni faktori rizika za nastanak anksioznih poremećaja u multiploj sklerozi uključuju novodijagnostikovanu MS, povećanu aktivnost bolesti, bol, umor i poremećaj sna. Dodatni rizikofaktori su ženski pol, socijalna izolacija, suicidalne ideje, depresija,

zloropotreba alkohola ili psihoaktivnih supstanci. Doživotna prevalencija zloropotrebe ili zavisnosti od alkohola kod obolelih od MS iznosi 13,6%, a prijavljena je i zloropotreba psihoaktivnih supstanci (*Murphy i sar., 2017*). **Pseudobulbarni afekt** (patološki smeh i plač) pogađa oko 10 % obolelih od MS (*Elman i sar., 2007*). Češće se javlja u progresivnim fazama bolesti. Različitog je stepena ozbiljnosti, s tim što se nekontrolisan/patološki plač javlja češće od nekontrolisanog smeha. Smatra se da pseudobulbarni afekt nastaje zbog lezija u frontalnim režnjevima i silaznim putevima moždanog stabla, bazi moždanog mosta i malog mozga koji učestvuje u motornoj kontroli emocionalne ekspresije. Smatra se da je pseudobulbarni afekt diskonektujući sindrom koji nastaje gubitkom inhibicija kortikalne i moždanog stabla za koje se pretpostavlja da se tu nalazi centar za smeh i plač, odnosno zbog lezija nastalih na cerebro-ponto-cerebelarnim putevima (uključujući moždano stablo, donje frontalne i parietalne režnjeve), odgovornim za kognitivno i socijalno prilagođavanje. **Euforija** je poznata pojava u MS koja ukazuje na subjektivno stanje fizičkog blagostanja uz nedostatak brige zbog fizičke invalidnosti. Euforija je povezana sa napredovanjem bolesti i opsežne neuropatološke lezije, posebno u frontalnom režnju. Prevalencija euforije kod obolelih od MS iznosi do 25% (*Murphy i sar., 2017*)

- **Kognitivni poremećaji** - Pacijenti razvijaju smanjenu brzinu obrade informacija, imaju probleme sa pažnjom, poteškoće u pamćenju, rešavanju problema, koncentraciji, prosuđivanju. Kognitivna disfunkcija se javlja kod oko 30 – 70% pacijenata sa MS (*Hauser, 2015; Javalkar i sar., 2016*).
- **Poremećaji spavanja** - Poremećaji spavanja su učestaliji kod obolelih od MS nego u opštoj populaciji, ali su zanemareni ili nisu prepoznati (*Brass, Sleep disorders 2010; Veauthier, 2015*). Prema rezultatima istraživanja na malim uzorcima, poremećaji spavanja kreću se od 25% do 54% (*Brass i sar., 2010*) pa čak i do 74% obolelih od MS (*Veauthier, 2015*). Poremećaji spavanja uključuju: nesanicu, poremećaj disanja u snu, poremećaj cirkadijalnog ritma, sindrom nemirnih nogu, narkolepsiju, brze pokrete očnih jabučica u snu. Dokazano je da poremećaji spavanja imaju značajan uticaj na zdravlje i kvalitet života te je neophodno usmeriti dodatnu pažnju na to. Poremećaji spavanja su povezani sa srčanim oboljenjima, gojaznošću, dijabetesom, doprinose depresiji, bolu i umoru pa čak dovode do povećanog rizika od smrtnosti. **Nesanica** (insomnija) se javlja

kada pacijenti, bez obzira na adekvatne uslove i dovoljno vremena, imaju problem sa pokretanjem spavanja - zaspivanjem, održavanjem spavanja, lošim kvalitetom spavanja ili buđenjem ranije od željenog. Prevalncija nesanice kreće se od 10% do 15% u opštoj populaciji, dok se prema podacima iz literature kod obolelih od MS prevalencija mnogo veća. Lekari treba da obrate pažnju na uobičajene simptome koji se javljaju u MS, a koji znatno utiču na nesanicu. Čest simptom je nokturija koja je povezana kod ovih pacijenata sa neurogenom bešikom, javlja se kod 80% obolelih od MS (*Brass i sar., 2010*). Nokturija remeti spavanje i rezultira dnevnom pospanošću (*Krupp i sar., 2010*). Bolni sindromi kao što su grčevi u nogama, trigeminalna neuralgija, Lhermitteovi simptomi i drugi, u znatnoj meri utiču na spavanje i dnevno funkcionisanje. Depresija je prisutna kod oko 50% pacijenata sa MS koji se žale na nesanicu ili hipersomniju. **Narkolepsija** je hronični poremećaj spavanja koji karakterišu napadi spavanja odnosno prekomerna dnevna pospanost i druge osobine koje se pripisuju REM (eng. *rapid eye movements*) fazi sna, kao što su katapleksija (gubitak mišićnog tonusa), paraliza sna i poremećen noćni san. Kod pacijenata sa **poremećajem disanja u snu** mogu da se jave pospanost, noćne apneje odnosno povremeni prekidi disanja u toku spavanja, epizode gušenja i hrkanje. **Poremećaj REM faze sna** (eng. *REM sleep behavior disorder - RBD*) odnosno REM parasomnija je poremećaj ponašanja tokom sna. Kod pacijenata često ne dolazi do atonije mišića, koja obično prati REM fazu sna i aktivira snove udaranjem, gušenjem, napuštanjem kreveta. **Poremećaji cirkadijalnog ritma spavanja** (eng. *circadian rhythm disorders - CRD*) mogu se javiti zbog neusklađenosti između internog biološkog sata i socijalno prihvatljivih normi ponašanja, u pogledu vremena i trajanja spavanja. U ovom poremećaju dolazi do faze odloženog spavanja i neredovnih ritmova spavanja-buđenja. Pacijenti se žale na nesanicu, prekomernu dnevnu pospanost. **Sindrom nemirnih nogu** (eng. *restless legs syndrome - RLS*) je poremećaj sa senzornim i motornim komponentama. Sindrom nemirnih nogu ometa spavanje, izaziva nesanicu, prekomernu dnevnu pospanost, umor i depresiju. Rezultati istraživanja su pokazali da su starija životna dob, trzaji nogu pre početka spavanja i primarno-progresivna forma MS faktori rizika za nastanak sindroma nemirnih nogu kod obolelih od multiple skleroze. Takođe, oboleli od MS su imali teže simptome RLS u odnosu na kontrolnu grupu. Poznato je da

se RLS javlja dva puta (*Brass i sar., 2010*), po nekim istraživanjima i četiri puta češće kod obolelih od MS u odnosu na opštu populaciju (*Brass i sar., 2010; Veauthier, 2015*).

- **Vrtoglavica** - Javlja se kod 30% - 50% obolelih od MS, obično traju nekoliko dana (*Kostić, 2010*).
- **Epileptični napadi** – javljaju se kod oko 2 – 3% pacijenata obolelih od MS (*Javalkar i sar., 2016*).
- **Dodatni simptomi uključuju** - Centralni i periferni poremećaj sluha (*Korjem, 2016*). Miokimije – titranje mišića na licu koji nastaju kao posledica oštećenja facijalnog nerva ili kortikobulbarnog trakta. Hemifacijalni spazam (jednostrana pareza mimične muskulature), fleksorni (tonički) spazmi mišića ekstremiteta, neuralgija trigeminalnog nerva, glosofaringealna neuralgija, palatalni mioklonus (*Javalkar i sar., 2016*).

### 1.1.7 Dijagnoza

Rana i tačna dijagnoza je od suštinskog značaja kako bi se započela adekvatna terapija ili izvršila diferencijacija multiple skleroze od drugih bolesti kod kojih dolazi do demijelinizacije (*Brownlee i sar., 2017*). Međutim, potvrđivanje dijagnoze nije uvek jednostavno s obzirom na kliničku heterogenost multiple skleroze i veći broj diferencijalnih dijagnoza (*Solomon i sar., 2019*). Za dijagnozu multiple skleroze ne postoje patognomonični znakovi, kao ni dijagnostički testovi (*Kostić, 2010*) te na postavljanje dijagnoze u velikoj meri utiče klinička procena koja se bazira na ispoljavanju neuroloških simptoma i znakova bolesti, fizikalnom pregledu (*Hunter, 2016*) i parakliničkim kriterijumima (*Huang i sar., 2017*).

Kamen temeljac za postavljanje dijagnoze multiple skleroze predstavlja diseminacija lezija u vremenu i prostoru (*Huang i sar., 2017; Reich i sar., 2018*). **Diseminacija u vremenu** (eng. *dissemination in time – DIT*) označava postojanje najmanje dva neurološka pogoršanja odvojena najmanje jedan mesec (*Hunter, 2016*). **Diseminacija u prostoru** (eng. *dissemination in space – DIS*) označava da bolest zahvata dva ili više odvojena neuroanatomska regiona CNS-a (*Sand, 2015; Hunter, 2016*). Diseminacija u prostoru se dokazuje parakliničkim pretragama, posebno MRI, kao i kliničkim nalazima (*Hunter, 2016*).

Kako bi se olakšalo postavljanje dijagnoze, zadnjih nekoliko decenija došlo je do razvoja nekoliko kriterijuma. Šumaherovi (eng. *Schumacher*) kriterijumi iz 1965. godine, definišu

multiplu sklerozu kao „simptome i znakove neurološke disfunkcije koji ukazuju na multiple i odvojene lezije u CNS-u“. Simptomatski demijelinizacioni sindrom, objektivni neurološki nalazi, diseminacija u prostoru i diseminacija u vremenu su četiri principa koji perzistiraju u dijagnostičkim kriterijumima multiple skleroze (Solomon i sar., 2019). Aktuelni su i Pozerovi (eng. Poser) kriterijumi (Karussis, 2014; Koriem, 2016). Pozerovi kriterijumi uključuju nalaze savremenih dijagnostičkih metoda odnosno parakliničke metode (Mesaroš i sar., 2002).

**McDonaldovi kriterijumi za dijagnostiku multiple skleroze** - Dijagnostički algoritmi koji se danas široko koriste za postavljanje dijagnoze u kliničkoj praksi su McDonaldovi kriterijumi (eng. *McDonald criteria*), preporučeni od strane Međunarodne komisije za dijagnozu multiple skleroze (eng. *International panel on diagnosis of multiple sclerosis*) (Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013; Thompson i sar., 2018). Baziraju se na kliničkoj manifestaciji, laboratorijskim analizama i parakliničkim parametrima, pre svega na magnetno rezonantnom imidžingu mozga i kičmene moždine (Karussis, 2014; Garg i Smith, 2015). McDonaldovi kriterijumi prvi put su predloženi 2001. godine (Garg i Smith, 2015; Solomon i sar., 2019). Usled novijih saznanja i tehnologija, dijagnostički kriterijumi zahtevaju periodično preispitivanje (Thompson i sar., 2018), te su izvršene revizije 2005., 2010. i 2017. godine (Thompson i sar., 2018; Solomon i sar., 2019). Revizija McDonaldovih kriterijuma 2017. godine je bila motovisana novim podacima iz sledećih oblasti: performanse McDonaldovih kriterijuma iz 2010. godine u raznolikoj populaciji, razlike između MS i drugih bolesti sa preklapanjima u kliničkim i imidžing karakteristikama, izazovi u postavljanju dijagnoze kod pojedinaca sa prezentacijom drugačijom od klinički izolovanog sindroma, učestalost i posledice pogrešne dijagnoze, cerebrospinalna tečnost i drugi paraklinički testovi koji bi se mogli koristiti za dijagnozu MS. Mreža evropskog magnetnorezonantnog imidžinga u multiploj sklerozi (eng. *European magnetic resonance imaging in multiple sclerosis - MAGNIMS*) na sastancima Međunarodne komisije iznela je informacije o predloženoj reviziji kriterijuma magnetno rezonantnog imidžinga za dijagnozu multiple skleroze iz 2016. godine (Thompson i sar., 2018).

Od parakliničkih metoda za postavljanje dijagnoze multiple skleroze primenjuju se: neuroradiološke (magnetno rezonantni imidžing), neurohemijske (laboratorijski pregled cerebrospinalne tečnosti) i neurofiziološke (evocirani potencijali) (Poser i sar., 1983; Huang i sar., 2017).

Preokret u dijagnostikovanju multiple skleroze nastao je primenom tehnologije **magnetno rezonantnog imidžinga (MRI)** (Hauser, 2015), koji se u dijagnostici multiple skleroze primenjuje od 1981. godine (Mesaroš i sar., 2002). Magnetna rezonanca uz kliničke simptome je najvažniji dijagnostički i prognostički biomarker (Reich i sar., 2018). Metodom MRI se potvrđuje dijagnoza, otkrivaju lezije, sprovodi monitoring obolelih, prati razvoj bolesti i uspešnost lečenja (Hunter, 2016). Prilikom procene MRI za ispunjenje kriterijuma za multiplu sklerozu razmatraju se lokalizacija, morfologija i broj lezija. Ovo je posebno važno kod pacijenata starije životne dobi i atipičnih sindroma (Solomon i sar., 2019). Nalazi magnetne rezonance mogu se razlikovati u zavisnosti od forme multiple skleroze (Mesaroš i sar., 2002).

Nalaz MRI kod obolelih od MS pokazuje tipičan izgled, kao i lokalizaciju demijelinizacionih plakova. Na snimku se prikazuju multiple, najčešće ovalne hiperintenzivne žarišne lezije, male veličine, prikazane u T2W (eng. *T2-weighted*) sekvenci i FLAIR-u (eng. *fluid attenuated inversion recovery*). Lezije su locirane uglavnom u periventrikularnoj beloju moždanoj masi, ali se mogu naći i na drugim mestima (fossa posterior, kičmena moždina i subkortikalno) (Hunter, 2016).

Nakon administriranja kontrasta gadolinijuma, na T1W sekvenci MRI mozga lezije se prikazuju intenzivnije, homogeno ili rubno (Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013; Brownlee i sar., 2017). Posebno su značajne hronične lezije koje se prikazuju kao hipointenzivne, tzv. crne rupe (eng. *black holes*) (Mesaroš i sar., 2002; Miletić-Drakulić i sar., 2006; Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013; Brownlee i sar., 2017), ne prebojavaju se kontrastom, a karakterišu se većim stepenom destrukcije tkiva odnosno aksonalnim gubitkom (Mesaroš i sar., 2002; Miletić-Drakulić i sar., 2006; Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013).

Magnetnom rezonancom se otkrivaju promene i u kičmenoj moždini, gde na sagitalnim snimcima demijelinizacioni plakovi imaju izgled cigarete, a prikazuju se kao hiperintenzivne zone na T2W sekvenci (Mesaroš i sar., 2002). Oštećenja kičmene moždine javljaju se kod 80-90% pacijenata sa multiplom sklerozom i kod polovine pacijenata sa klinički izolovanim sindromom (Brownlee i sar., 2017). Promene se najčešće nalaze u cervikalnom delu kičmene moždine (Mesaroš i sar., 2002; Brownlee i sar., 2017), ne zahvatajući više od dva segmenta (Mesaroš i sar., 2002).



Sve veća upotreba MRI u dijagnostičkoj obradi patoloških stanja doprinela je otkrivanju asimptomatskih demijelinizacijskih oštećenja mozga karakterističnih za multiplu sklerozu, kao što je radiološki izolovan sindrom. Ovaj sindrom se dijagnostikuje sasvim slučajno kod osoba koje su uradile MRI mozga zbog glavobolje (*Brownlee i sar., 2017*).

Konvencionalna magnetna rezonanca u dijagnostikovanju multiple skleroze ima veliku senzitivnost, ali ne i specifičnost. Hiperintenzivne zone na sekvenci T2W, koje mogu da ukažu na demijelinizaciju, inflamaciju, edem, gliozu, gubitak aksona, mogu se videti i kod drugih bolesti CNS-a. Da bi se povećala specifičnost nalaza MRI u dijagnostikovanju multiple skleroze, razvijene su savremenije dopunske metode: prenos magnetizacije (eng. *magnetization transfer*) i magnetno rezonantna spektroskopija. Ove dve nove tehnologije omogućavaju razjašnjenje i definisanje patoloških promena u mozgu kod obolelih od multiple skleroze. Magnetno rezonantna spektroskopija je posebno značajna u proceni gubitka aksona kod ovih pacijenata (*Mesaroš i sar., 2002*).

**Cerebrospinalna tečnost (likvor)** – Laboratorijski pregled likvora u cilju dijagnostikovanja multiple skleroze je nekada imao izuzetan značaj. U današnje vreme primat ima MRI, ali se i dalje koristi pregled likvora u kombinaciji sa drugim dijagnostičkim metodama. Prilikom analize likvora za dijagnozu multiple skleroze neophodan je nalaz intartekalne sinteze oligoklonalnih traka imunoglobulina G (IgG) (*Poser i sar., 1983; Hunter, 2016*). Otkrivanje oligoklonalnih imunoglobulina G (IgG) u likvoru, metodom izoelektričnog fokusiranja (IEF) sa imunofiksacijom doprinosi dijagnozi multiple skleroze i diferencijalnoj dijagnozi drugih autoimunih obolenja centralnog i perifernog nervnog sistema, ali može da ima i prediktivni značaj (*Hunter, 2016*). Oligoklonalne trake su antitela koje stvara imuni sistem u borbi protiv infekcije. S obzirom da proizvodnju oligoklonalnih traka mogu da podstaknu i druge autoimune bolesti koje zahvataju CNS, one nisu patognomonične za multiplu sklerozu (*Udruženje multiple skleroze Republike Srpske, 2020*). Prema podacima, oko 60% pacijenata sa klinički izolovanim sindromom i do 90% obolelih od multiple skleroze imaju dve ili više oligoklonalnih traka imunoglobulina G u cerebrospinalnoj tečnosti (*Karussis, 2014*).

**Evocirani potencijali (EP)** – predstavljaju promene u električnoj aktivnosti nervnog sistema koje nastaju nakon nadražaja senzornih receptora (*Jančić i sar., 2018*). Ovom metodom se meri brzina sprovođenja električnih impulsa kroz nervna vlakna koja vode prema mozgu (*Udruženje*

*multiple skleroze Republike Srpske, 2020*). Neuroelektrični odgovori na senzorne nadražaje se snimaju neinvazivnom metodom koju je prvi primenio *George Dawson* 1947. godine (*Walsh i sar., 2005*). Parametri koji se snimaju i procenjuju ovom metodom su amplituda (intenzitet nadražaja u određenoj tački), izražena u mikrovoltima ( $\mu\text{V}$ ), latencija (vreme potrebno za sprovođenje potencijala od trenutka nadražaja), izražena u milisekundama (ms), i morfologija (*Walsh i sar., 2005; Crnošija i sar., 2017; Titlić, 2019*).

U kliničkoj praksi se najčešće koriste vizuelni (eng. *visual evoked potentials – VEP*), auditorni (eng. *brainstem auditory evoked potentials – BAEP*) i somatosenzorni evocirani potencijali (eng. *somatosensory evoked potentials - SEP*) (*Karussis, 2014; Jančić i sar., 2018*). **Vizuelni evocirani potencijali** se koriste u istraživanju demijelinizacionih bolesti, optičkog neuritisa i drugih optičkih neuropatija (*Walsh i sar., 2005*). Nakon dominacije MRI bili su zanemareni u dijagnostikovanju multiple skleroze. Međutim, nakon revizije dijagnostičkih kriterijuma za multiplu sklerozu ponovo se primenjuju (*Crnošija i sar., 2017; Jančić i sar., 2018*). Nalaz vizuelnog evociranog potencijala, kod obolelih od multiple skleroze u akutnoj fazi optičkog neuritisa, pa čak i kada on nije manifestan, karakterišu produžene latencije i smanjene amplitude odgovora (*Crnošija i sar., 2017; Jančić i sar., 2018; Udruženje multiple skleroze Republike Srpske, 2020*). Mnoga istraživanja su pokazala da evocirani potencijali mogu da detektuju čak i subkliničke lezije na optičkom nervu i kičmenoj moždini, koji se ne mogu videti na magnetnoj rezonanci (*Hardmeier i sar., 2017*).

### 1.1.8 Terapijski pristup

Multipla skleroza je neizlečiva bolest, međutim, trenutno postoji nekoliko odobrenih terapijskih modaliteta koji mogu modifikovati tok bolesti i poboljšati kvalitet života pacijenata (*Huang i sar., 2017*). U lečenju se koriste tri kategorije lekova: kortikosteroidi (terapija akutnog napada MS), imunomodulatorni agensi (modifikuju prirodni tok bolesti) i simptomatska terapija (*Garg i Smith, 2015; Stepanović-Petrović i Micov, 2015*). Lečenje MS uključuje 12 lekova licenciranih od Evropske agencije za lekove (eng. *The European Medicines Agency – EMA*) i Američke uprave za hranu i lekove (eng. *U.S. Food and Drug Administration – FDA*), koji deluju preko različitih mehanizama (*Huang i sar., 2017*). S tim što je od oktobra 2017. godine, Američka uprava za hranu i lekove odobrila 15 lekova za modifikaciju toka multiple skleroze: pet preparata interferona beta, dva preparata glatiramer acetata, monoklonska antitela natalizumab,

alemtuzumab, daclizumab i ocrelizumab, mitoksantron i oralne lekove fingolimod, dimetil fumarat i teriflunomid. Dalfampridin je odobren kao simptomatska terapija za poboljšanje brzine hodanja (Reich i sar., 2018).

- **Kortikosteroidi** (glukokortikoidi) – delotvorni su u akutnoj relapsnoj fazi ili akutnoj egzacerbaciji bolesti, kao i klinički izolovanom sindromu (Stepanović-Petrović i Micov, 2015). Deluju antiinflamatorno, antiedematozno i imunomodulatorno (Garg i Smith, 2015; Stepanović-Petrović i Micov, 2015). Lek izbora je metilprednizolon, koji se primenjuje u intravenskoj infuziji u dozi od 500 do 1.000 mg/dan, tokom tri do pet dana. To je tzv. pulsna terapija. U zavisnosti od težine relapsa i drugih parametara, lekar će odlučiti da li treba nastaviti sa peroralnom primenom kortikosteroida (prednizon 60-80 mg/dan) sa postepenim smanjivanjem doze (Stepanović-Petrović i Micov, 2015), tzv. „taper“, u cilju smanjenja pojave relapsa zbog naglog prekida uzimanja kortikosteroida (Brinar, 2009). Dugotrajna primena kortikosteroida je neopravdana i opasna zbog nedelotvornosti i brojnih nuspojava i neželjenih dejstava leka (Stepanović-Petrović i Micov, 2015).

Imunosupresivna terapija je indikovana kod brze progresije bolesti i ozbiljnijeg pogoršanja, kada izostane terapijski efekat primene steroida i imunomodulatornih lekova (Kostić, 2010).

- **Imunomodulatorna i imunosupresivna terapija** – terapija koja modifikuje prirodan tok bolesti (eng. *disease modifying therapy/drugs – DMT/DMD*) (Stepanović-Petrović i Micov, 2015; Martinović, 2015). Najznačajniji napredak u tretmanu MS, u poslednje dve decenije, bio je razvoj *imunomodulatorne terapije*. Prvi imunomodulatorni lek interferon beta (IFN-β) uveden je 1993. godine. Od tada do danas dostupno je još nekoliko lekova sa različitim mehanizmima dejstva, načinom i učestalošću administriranja. Mehanizam dejstva imunomodulatorne terapije je supresija imunog odgovora posredovanog autoreaktivnim limfocitima. Ova terapija je posebno efikasna u relapsno remitentnoj MS, gde je primarni proces inflamatorna demijelinizacija. Takođe, terapija je pokazala benefite u lečenju klinički izolovanog sindroma dok je primena kod progresivne forme MS diskutabilna. Cilj ove terapije je da redukuje učestalost relapsa, smanji broj MRI lezija i da uspori progresiju onesposobljenosti (Garg i Smith, 2015). Prvi imunomodulatorni lekovi koji su odobreni za lečenje MS, u periodu od 1993. do

2003. godine su tri formulacije interferona beta i glatiramer acetat. U periodu od 2003. do 2009. godine odobreni su imunosupresivni lekovi natalizumab i fingolimod, a od 2009. godine do danas, odobreni su teriflunomid i dimetil fumarat (primenjuju se peroralno), i monoklonsko antitelo alemtuzumab (primenjuje se intravenski) i peginterferon beta-1a (primenjuje se subkutano) (*Martinović, 2015*).

- *Interferoni beta* – Interferoni su endogeni proteini, citokini, koji su uključeni u imuni odgovor protiv virusa i bakterija (*Garg i Smith, 2015*). Ispoljavaju antimikrobno, antiproliferativno i imunomodulatorno dejstvo (*Martinović, 2015*). Interferoni  $\beta$  imaju višestruka dejstva: ograničavaju ulazak T ćelija u CNS, modulaciju funkcija T i B ćelija, izmenu ekspresije citokina (*Garg i Smith, 2015*). Interferon beta može da se primeni subkutano, tri puta nedeljno ili intramuskularno, jedanput nedeljno (*Kostić, 2010*). Zbog nuspojava (povišene telesne temperature i simptoma sličnih gripu), koje se javljaju nakon primene interferona  $\beta$ , neophodna je profilaktička terapija sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima. Od neželjenih dejstava mogu da se jave povećane transaminaze, limfopenija i reakcija na mestu aplikacije (*Stepanović-Petrović i Micov, 2015*).
- *Glatiramer acetat* (kopolimer-1) je sintetski kompleks četiri aminokiseline, koji oponaša mijelinski bazični protein, jedan od autoantigena na koji ciljaju T ćelije. Klinička efikasnost glatiramer acetata je slična kao kod interferona  $\beta$ , osim u slučaju progresije invaliditeta gde ima ograničen uticaj (*Garg i Smith, 2015*). Primenjuje se svaki dan subkutano u dozi od 20 mg ili 40 mg tri puta nedeljno. Od nuspojava mogu da se jave reakcije na mestu aplikovanja (crvenilo, bol, otok, hematoma, nešto ređe lipoatrofija i nekroza), a od sistemskih reakcija vazodilatacija, bol u grudima, dispneja, tahikardija (*Stepanović-Petrović i Micov, 2015; Martinović Andrea, 2015*).
- *Natalizumab* (Tysabri®) je humanizovano monoklonalno antitelo koje se vezuje za  $\alpha 4\beta 1$  i  $\alpha 4\beta 7$  integrine te blokira interakciju integrina sa receptorom VCAM-1 i mukoznim adhezijskim molekulima, koji se nalaze u endotelu krvnih sudova mozga. Prekid ovih interakcija sprečava vezivanje limfocita i njihov prolaz kroz krvno-moždanu barijeru što dovodi do smanjenja inflamacije u CNS-u (*Garg i Smith, 2015; Martinović, 2015*). Zbog rizika od fatalne progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) sada ima ograničenu primenu, te se koristi kao lek druge linije kod pacijenata sa brzo

napredujućom bolešću ili nepodnošljivim nuspojavama lekova iz prve linije (*Garg i Smith, 2015*). Primenjuje se svake četiri nedelje putem intravenske infuzije, u dozi od 300 mg (*Martinović, 2015*).

- **Oralna terapija** – dostupna su tri oralna leka za tretman MS: fingolimod, teriflunomid i dimetil-fumarat (*Garg i Smith, 2015*). *Fingolimod* se primenjuje u terapiji visoko aktivne ili brzo razvijajuće RRMS. Zbog njegovih neželjenih dejstava (bradikardija, srčani blok i PML), i smrtnih ishoda nakon terapije fingolimodom, primenjuje se kao druga linija DMT osim u slučaju veoma aktivne bolesti gde se i dalje primenjuje kao prva linija u lečenju MS. Mehanizam dejsta *teriflunomida* je blokiranje sinteze pirimidina što dovodi do sprečavanja proliferacije limfocita, koji su odgovorni za nastanak inflamacije u MS. Od neželjenih dejstava javlja se dijareja, mučnina, povećanje enzima jetre i alopecija. Posebno treba naglasiti da je teriflunomid teratogen. Za *dimetil-fumarat* se pretpostavlja da deluje antiinflamatorno, antioksidativno i neuroprotektivno. U kliničkim studijama je dokazano da smanjuje učestalost relapsa. Od neželjenih dejstava javljaju se crvenilo, gastrointestinalne tegobe i limfocitopenija. Zabeležen je i nastanak progresivne multifokalne leukoencefalopatije, zbog čega je neophodna redovna kontrola broja limfocita tokom terapije (*Stepanović-Petrović i Micov, 2015*).
- **Mitoksantron** je citostatik. Njegovi imunomodulatorni efekti uključuju supresiju T i B limfocita i proliferaciju makrofaga. Indikovano je kod pacijenata sa pogoršanjem relapsno remitentne, sekundarno progresivne i primarno progresivne MS. Efikasan je u smanjenju učestalosti relapsa i doprinosi smanjenju funkcionalne onesposobljenosti obolelih (*Garg i Smith, 2015*). Primenjuje se putem intravenske infuzije, na svaka tri meseca, u periodu od dve do tri godine (*Stepanović-Petrović i Micov, 2015*). Njegova primena je ograničena zbog rizika od kardiotoksičnosti, kao i razvoja leukemije (*Garg i Smith, 2015*).
- **Simptomatska terapija** – ima veliki značaj s obzirom da multipla skleroza ima raznovrsne simptome i znakove bolesti, koji utiču na svakodnevne aktivnosti i kvalitet života pacijenata. Simptomatskom terapijom se mogu kontrolisati i poboljšati: spasticitet mišića, tremor, bolovi, umor, depresija, kognitivna i seksualna disfunkcija, poremećaj funkcije mokraćne bešike i dr. (*Martinović, 2015*). *Dalfampridin* je odobren kao simptomatska terapija za poboljšanje brzine hodanja (*Reich i sar., 2018*).

- **Vitamin D** - Vitamin D ima imunomodulatornu, antiinflamatornu i neuroprotektivnu funkciju. U terapiji MS ima veoma važnu ulogu, s obzirom na njegovo povoljno terapijsko dejstvo u autoimunim bolestima, a samim tim i multiploj sklerozi. Istraživanja pokazuju da lečenje deficijencije vitamina D umanjuje invaliditet u MS (*Stankov i Štepančev, 2018*).

Osim farmakološke terapije, neophodan je i nefarmakološki oblik lečenja, i uključivanje multidisciplinarnog tima (*Martinović, 2015*).

**Fizikalni tretman** u lečenju multiple skleroze doprinosi održavanju pokretljivosti i sprečavanju kontraktura kod slabo pokretnih i nepokretnih pacijenata. Obolelim se preporučuje plivanje u hladnoj vodi (*Kostić, 2010*).

Pacijentima obolelim od multiple skleroze se savetuje da vode zdrav stil života, da imaju zdrav način ishrane, redovnu fizičku aktivnost, koliko je u njihovoj mogućnosti i dovoljno sna (*Štepanović-Petrović i Micov, 2015*).

## 1.2 Parkinsonova bolest (lat. *Morbus Parkinson*)

Parkinsonova bolest (PB) je hronična, progresivna, neurodegenerativna bolest, podmuklog početka (*World Health Organization, 2006; Radhakrishnan i Goyal, 2018*), koja nastaje zbog degeneracije i izumiranja dopaminergičkih neurona u supstancija nigra (*World Health Organization, 2006; Emamzadeh i Surguchov, 2018*). Nalazi se na drugom mestu po učestalosti neurodegenerativnih poremećaja (*Ophey i sar., 2018; Veronese, 2018*), posle Alchajmerove bolesti (*Przedborski, 2015; Veronese, 2018*). Najčešće pogađa osobe starije životne dobi, sa većom incidencijom među muškarcima (*Radhakrishnan i Goyal, 2018*). Bolest karakteriše pretežno motorna simptomatologija, ali je povezana i sa heterogenim nemotornim simptomima (*Mekawichai i sar., 2016*). Simptomi i znaci u PB se manifestuju tek kada se izgubi 70% – 80% dopaminergičkih neurona (*Emamzadeh i Surguchov, 2018*).

Dobila je ime po londonskom lekaru Džejsmu Parkinsonu (*James Parkinson*), koji je 1817. godine u svojoj monografiji Esej o drhtavoj paralizi (eng. *An Essay on Shaking Palsy*) prvobitno opisao osnovne motorne manifestacije bolesti (*Tarakad i Jankovic, 2017; Tysnes i Storstein, 2017*), koje se još uvek smatraju značajnom referencom Parkinsonove bolesti kao što su:

bradikinezija, rigiditet i tremor (*Tysnes i Storstein, 2017*). Nekoliko decenija kasnije nakon opisa bolesti, francuski neurolog Žan-Marten Šarko (*Jean-Martin Charcot*) bolest je nazvao Parkinsonova bolest (*Massano i Bhatia, 2012; Marsili i sar., 2018*).

### 1.2.1 Epidemiologija

Incidencija i prevalencija Parkinsonove bolesti raste sa godinama (*Radhakrishnan i Goyal, 2018*). Prosečna starost obolelih je oko 60 godina (*Lokk i Delbari, 2012*). Iako nema preciznih epidemioloških podataka, opšteprihvaćeno je da se prevalencija kreće od 1% - 2% u populaciji starijih od 60 – 65 godina (*Massano i Bhatia, 2012; Tysnes i Storstein, 2017; Radhakrishnan i Goyal, 2018*) ili 0,3% u opštoj populaciji (*Massano i Bhatia, 2012*). U ređim slučajevima (3% – 5%), bolest može da se javi pre 40. godine života, to je rana Parkinsonova bolest. Klasifikuje se na juvenilnu, kada se znaci jave pre 21. godine života, i na Parkinsonovu bolest sa ranim početkom, kada se bolest javlja između 21. i 40. godine života. Dva puta se češće javlja kod muškaraca nego kod žena (*Radhakrishnan i Goyal, 2018*). Prema procenama, širom sveta ima više od 6 miliona obolelih od Parkinsonove bolesti (*Armstrong i Okun, 2020*). Predviđa se da će se broj obolelih udvostručiti do 2030. godine (*Chaudhuri, 2016*). Prosečno trajanje bolesti (od pojave kliničkih manifestacija do smrti) kreće se od 10,1 (*Przedborski, 2015*) do 15 godina (*Lokk i Delbari, 2012*). Prema podacima Centra za kontrolu bolesti (eng. *Centers for Disease Control - CDC*), Parkinsonova bolest se nalazi na 14. mestu po uzroku smrti (*Lum i Kluger, 2020*).

### 1.2.2 Etiologija i patogeneza

Etiologija Parkinsonove bolesti je u većini slučajeva nepoznata (*Tysnes i Storstein, 2017*). Pretpostavlja se da na nastanak bolesti utiče kompleksna interakcija genetskih (*World Health Organization, 2006; Tysnes i Storstein, 2017*) i ekoloških faktora (*World Health Organization, 2006; Przedborski, 2015; Tysnes i Storstein, 2017*). Genetski oblici Parkinsonove bolesti predstavljaju samo 5 – 10% svih slučajeva (*Toft i Wszolek, 2013*). Geni koji su identifikovani i dokazani, i koji se povezuju sa nastankom Parkinsonove bolesti su: Parkin (PARK2), kinaza bogata ponavljajućim leucinima 2 (LRRK2/PARK8), alfa sinuklein (SNCA-PARK1/PARK4), PTEN indukovana putativna kinaza 1 (PINK1/PARK6), DJ-1 (PARK7), ubiquitin C-terminalna hidrolaza L1 (UCH-L1) i ATPaza tip 13A2 (ATP13A2) (*Radhakrishnan i Goyal, 2018*).

Faktori rizika iz životne sredine koji su povezani sa nastankom bolesti su: izloženost pesticidima (*Massano i Bhatia, 2012; Goldman i Tanner, 2015*) i herbicidima, ishrana (povećan unos masti), bunarska voda (*Goldman i Tanner, 2015*), upotreba alkohola, izloženost vitaminu D i nivou urata (*Tysnes i Storstein, 2017*). Osim navedenih, rizikofaktori koji se takođe dovode u vezu za nastanak bolesti su: starosna dob, ruralna sredina, određena zanimanja (nastavnici, zdravstveni radnici, stolari, radnici u hemijskim čistionicama, poljoprivrednici) i povrede glave (*Goldman i Tanner, 2015*). Pušenje cigareta se smatra faktorom rizika za nastanak bolesti (*Tysnes i Storstein, 2017*), međutim, mnoga istraživanja su pokazala da nepušači imaju dva puta veći rizik za nastanak bolesti (*Goldman i Tanner, 2015*). Osim pušenja cigareta, kao protektivni faktori smatraju se pijenje kafe i crnog čaja, upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (*Massano i Bhatia, 2012; Goldman i Tanner, 2015*), statina i fizička aktivnost (*Goldman i Tanner, 2015*).

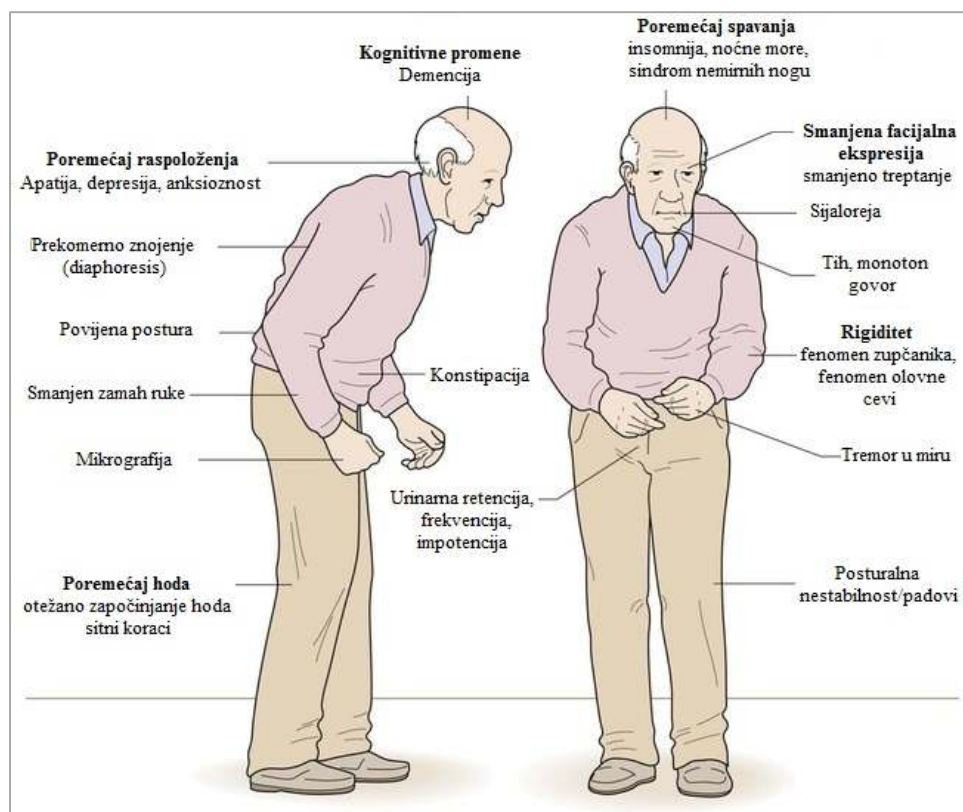
### 1.2.3 Patofiziologija i patološke promene

Neuropatološki nalaz u Parkinsonovoj bolesti karakteriše progresivna degeneracija i gubitak dopaminergičkih neurona u *pars compacta substantie nigre* (SNc), koji sekretuju neurotransmiter dopamin, kao i prisustvo eozinofilnih citoplazmatskih inkluzija tzv. Lewyjevih tela koja sadrže protein alfa-sinuklein (*Tysnes i Storstein, 2017; Radhakrishnan i Goyal, 2018*). Parkinsonova bolest se smatra sistemskom bolešću mozga s obzirom da dolazi i do progresivne neurodegeneracije nedopaminergičkih neurona koji dovode do deficita drugih neurotransmitera, kao što su: serotonin, noradrenalin, acetyl-holin (*Lokk i Delbari, 2012*).

### 1.2.4 Klinička slika

Kliničke karakteristike Parkinsonove bolesti (Slika 2) su kombinacija motornih simptoma (bradikinezija, tremor, rigiditet, i posturalna nestabilnost) i nemotornih simptoma (neuropsihijatrijski problemi, autonomne disfunkcije, poremećaji spavanja i senzorni simptomi) (*Mekawichai i sar., 2016*).





Slika 2. Motorni i nemotorni simptomi Parkinsonove bolesti (Clinical Gate, 2020)

### ❖ Motorne manifestacije bolesti

- **Bradikinezija** (usporenost pokreta) je primarna motorna osobina Parkinsonove bolesti. Može se manifestovati **hipokinezijom** (smanjena amplituda pokreta) i **akinezijom** (odsustvo pokreta) (Moustafa i sar., 2016; Tarakad i Jankovic, 2017). Hipokinezija je jedan od najčešćih znakova završne faze bolesti. Nastaje zbog „off“ perioda dopaminergičkog tretmana ili neuspješnog odgovora (Elman i sar., 2007). Kod obolelih se javljaju **diskinezije** (nevoljni pokreti) koje su najčešće horeičke, a ređe distoničke prirode. Nevoljni pokreti osim što iscrpljuju i fizički zamaraju obolelog dovode i do neprijatnosti (Lokk i Delbari, 2012). Kao posebna forma bradikinezije javlja se fenomen **zaleđivanja** (eng. *freezing*). Prepoznato je nekoliko tipova ovog fenomena: startno oklevanje (prilikom započinjanja hoda), oklevanje prilikom okretanja (deluje kao da su se stopala zaglavila prilikom okretanja), oklevanje prilikom prolaska kroz uske prostore (npr. kroz vrata) (Elman i sar., 2007; Lokk i Delbari, 2012; Tarakad i Jankovic, 2017), oklevanje na

odredištu (zaleđivanje kada se oboleli približava odredištu) i oklevanje u otvorenom prostoru (naizgled spontano zaleđivanje) (*Tarakad i Jankovic, 2017*). Može da nastane zaleđivanje bilo kog pokreta, od kojih je najteže kada uključuje hod (*Lokk i Delbari, 2012*). Zaleđivanje u „off“ periodu može biti odgovor na dopaminergičku terapiju dok se zaleđivanje u „on“ periodu često javlja u završnoj fazi bolesti (*Elman i sar., 2007; Lokk i Delbari, 2012*). Od ostalih kliničkih manifestacija javlja se **hipomimija** (oskudna mimika lica) i **smanjeno treptanje** (*Massano i Bhatia, 2012; Tarakad i Jankovic, 2017*). **Disfagija** (otežano gutanje) je češća u završnoj fazi bolesti, a nastaje usled poremećaja u procesu koordinirane kontrakcije i relaksacije žvakaćih mišića, jezika, ždrela i jednjaka. Povezana je sa aspiracionom pneumonijom (*Lokk i Delbari, 2012*). Kod većine obolelih u nekom momentu trajanja bolesti dolazi do razvoja poremećaja govora i glasa. Govor postaje monoton, **hipofoničan** (smanjen volumen glasa, tih), spor ili prebrz i **dizartričan** (nerazumljiv). **Mikrografija** (sitan rukopis) je prisutna kod većine obolelih i može da bude ranoupozoravajući znak Parkinsonove bolesti što potvrđuju istraživanja (*Moustafa i sar., 2016*). Dolazi do nespretnosti, sporosti u obavljanju svakodnevnih aktivnosti ili smanjenog zamaha ruku tokom hoda.

- **Tremor** (drhtanje) u mirovanju se javlja među prvim znakovima Parkinsonove bolesti (*Tarakad i Jankovic, 2017*), i to obično kada je oboleli opušten. Manifestuje se nevoljnim, ritmičnim osciliranjem dela tela, najčešće palca i prstiju što se opisuje kao „valjanje pilula“ (eng. *pill-rolling*) (*Chou i Hurtig, 2013*). Tremor najčešće zahvata ruke odnosno šake, a može da bude prisutan na usnama, bradi, vilici i nogama (*Chou i Hurtig, 2013; Tarakad i Jankovic, 2017*). U manjoj meri zahvata ostale delove tela niskom (4 do 6 Hz) (*Moustafa i sar., 2016; Tarakad i Jankovic, 2017*) ili visokom (8 do 11 Hz) frekvencijom (*Moustafa i sar., 2016*). Tremor nestaje tokom sna, dok anksioznost, emocionalno uzbuđenje i stresne situacije mogu da ga pojačaju (*Chou i Hurtig, 2013*). Javlja se kod oko 70% obolelih (*Chou i Hurtig, 2013; Moustafa i sar., 2016*).
- **Rigiditet** (povišen tonus mišića) predstavlja povećan otpor mišića na pasivne pokrete (tzv. otpor olovne cevi), koju pacijenti osećaju kao ukočenost (*Moustafa i sar., 2016*). Obično se javlja jednostrano, a napredovanjem bolesti zahvata i drugu stranu i ostaje asimetričan tokom cele bolesti. Rigiditet je nezavisan od brzine kojom se manipuliše eksterimitetom što pravi razliku od spasticiteta koji je karakterističan za neke druge

bolesti (npr. multiplu sklerozu) (*Chou i Hurtig, 2013*). Može se manifestovati kao bol, najčešće u ramenima, ali i drugim udovima (*Tarakad i Jankovic, 2017*). Kao posebna vrsta rigiditeta javlja se fenomen „zupčanika“ gde dolazi do ritmičnih kratkih povećanja otpora pri pasivnim pokretima. Rigiditet se javlja kod 89% - 99% obolelih od Parkinsonove bolesti (*Chou i Hurtig, 2013*).

- **Posturalna nestabilnost** je jedan od četiri osnovna motorna znaka Parkinsonove bolesti sa većom učestalošću javljanja tokom napredne faze bolesti (*Tarakad i Jankovic, 2017*). Nastaje zbog oštećenja ili gubitka posturalnih refleksa koji održavaju ravnotežu i drže telo u uspravnom položaju u mirovanju i tokom pokreta. Oboleli zauzimaju **pogrbljen stav tela** (vrat i trup su u semifleksiji (pregibanje trupa put napred), a laktovi i kolena u fleksiji) (*Massano i Bhatia, 2012; Ha i sar., 2013; Tarakad i Jankovic, 2017*). U pojedinim slučajevima dolazi do ekstremne fleksije trupa (*camptocormia*). Zbog gubitka posturalnih refleksa i pogrbljenog držanja tela dolazi do padova (*Massano i Bhatia, 2012; Ha i sar., 2013*). Posturalnoj nestabilnosti može da doprinese ortostatska hipotenzija, zaleđivanje i strah od pada (*Tarakad i Jankovic, 2017*). **Poremećaji hoda** – Hod postaje nesiguran, spor, na uskoj osnovi i karakteriše se sitnim koracima. Tokom hoda, zamah ruku je smanjen. U nekim okolnostima dolazi do epizodnih poremećaja hoda **festinacija** (nevoljno ubrzanje hoda) pri čemu su koraci sve brži i sve sitniji (*Massano i Bhatia, 2012; Ha i sar., 2013*).

#### ❖ **Nemotorne manifestacije bolesti**

Oboleli od Parkinsonove bolesti mogu razviti nemotorne manifestacije bolesti kategorizovane u neuropsihijatrijske poremećaje, autonomnu disfunkciju, poremećaje spavanja (*Lokk i Delbari, 2012; Sveinbjornsdottir, 2016*) i senzorne simptome (*Sveinbjornsdottir, 2016*). Postoji nekoliko identifikovanih nemotornih simptoma i znakova bolesti koji mogu biti prisutni godinama pa čak i decenijama pre pojave motornih manifestacija bolesti, kao što su hipozmija/anozmija, poremećaj ponašanja u REM spavanju, konstipacija i depresija (*Massano i Bhatia, 2012; Tarakad i Jankovic, 2017*).

- **Neuropsihijatrijske manifestacije** (apatija, anksioznost, depresija, poremećaji raspoloženja, halucinacije, iluzije, deluzije, kognitivni poremećaji, demencija) (*Tarakad i Jankovic, 2017*) su izuzetno česte i pogađaju praktično svakog obolelog od Parkinsonove

bolesti značajno narušavajući kvalitet života (*Ha i sar., 2013; Rana i sar., 2015*). **Apatija** je sada klasifikovana kao zaseban simptom, nezavisan od depresije i anksioznosti (*Rana i sar., 2015*), mada se često dovodi u vezu sa kognitivnim oštećenjima i depresijom koje bi prvo trebalo lečiti (*Lokk i Delbari, 2012*). Prevalencija se kreće od 17% (*Rana i sar., 2015*) do 50% (*Aarsland i sar., 2015*). **Anksioznost** se javlja kao generalizovani, panični ili fobični anksiozni poremećaj sa prevalencijom od 25% – 40% (*Rana i sar., 2015; Pfeiffer, 2016*). Osnovne karakteristike **depresije** kod obolelih od PB su neraspoloženje, nezainteresovanost, anhedonija (potpuno odsustvo zadovoljstva), razdražljivost, umor i tuga (*Rana i sar., 2015*). Od ostalih karakteristika mogu se javiti izmenjen apetit, poremećaj sna, koncentracije, promene u telesnoj težini, apatija, osećaj krivice ili bezvrednosti. Oko 35% obolelih ima depresiju, a prema literaturnim podacima učestalost se kreće u rasponu od 2,7% do nešto više od 90%, u zavisnosti od kriterijuma i procene depresije (*Aarsland i sar., 2015*). Depresija i anksioznost mogu biti prisutne tokom cele putanje bolesti mada se češće javljaju u završnoj fazi sa povećanjem motornih komplikacija, kao i tokom „off“ perioda. **Psihoza** se u većini slučajeva razvija u kasnoj fazi PB, mada se može javiti bilo kad tokom trajanja bolesti. Obično nastaje zbog demencije i kao rezultat upotrebe lekova za lečenje PB (*Lokk i Delbari, 2012*). Simptomi psihoze uključuju halucinacije i deluzije. Najčešće se javljaju vizuelne halucinacije, kada oboleli vide ljude, životinje ili predmete. Vizuelne halucinacije se mogu javiti povremeno u trajanju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, ali napredovanjem bolesti javljaju se učestalije od nekoliko puta nedeljno do više puta dnevno. Auditorne, taktilne i olfaktorne halucinacije se ređe pojavljuju. Deluzije su povezane sa stepenom kognitivnog oštećenja i obično su paranoične prirode. Psihoze se javljaju kod oko 60% obolelih (*Aarsland i sar., 2015*). **Kognitivni poremećaji** (kreću se od blagog kognitivnog oštećenja do demencije) - Blagi kognitivni poremećaj primećuje se već u ranom stadijumu bolesti, a napredovanjem bolesti postaje učestaliji i izraženiji (*Rana i sar., 2015; Pfeiffer, 2016*). Manifestuje se problemima sa pamćenjem, poteškoćama u vizuelnoperceptivnom i vizuelnokonstruktivnom funkcionisanju (*Rana i sar., 2015*). Blagi kognitivni poremećaj obično postepeno prelazi u demenciju, što se tiče razvijanja simptoma od blažih ka težim. Kod Parkinsonove bolesti je značajna učestalost demencije. Prevalencija demencije se kreće od 28% do 41%. Demencija se razvila kod 48% obolelih koji su preživeli 15 godina

od dijagnostikovanja bolesti (*Aarsland i sar., 2015*), i kod 83% nakon 20 godina od dijagnostikovanja (*Aarsland i sar., 2015; Pfeiffer, 2016*). Prevalencija kognitivne disfunkcije javlja se kod 20% (*Rana i sar., 2015*) do 90% obolelih (*Tarakad i Jankovic, 2017*).

- **Autonomna disfunkcija** – Oboleli se suočavaju sa ortostatskom hipotenzijom, disfunkcijom mokraćne bešike, seksualnom disfunkcijom, konstipacijom, disfagijom (*Lokk i Delbari, 2012; Sauerbier i Chaudhuri, 2015; Tarakad i Jankovic, 2017*) i termoregulacionom disfunkcijom uključujući poremećaj znojenja (*Sauerbier i Chaudhuri, 2015; Tarakad i Jankovic, 2017*). Ozbiljniji autonomni simptomi se povezuju sa starijim uzrastom, težim oblikom bolesti, psihijatrijskim komplikacijama, poremećajima spavanja i većim dozama dopaminergičkih lekova. **Ortostatska hipotenzija** se može javiti kao rezultat samog oboljenja ili zbog primene lekova za PB. Može rezultirati pogoršanjem kognitivnih sposobnosti, nestabilnosti hoda, nastankom umora, slabosti (*Lokk i Delbari, 2012*), vrtoglavicom i poremećajem vida (*Sveinbjornsdottir, 2016*). Od 30% do 60% obolelih ima ortostatsku hipotenziju (*Pfeiffer, 2016; Sveinbjornsdottir, 2016*). **Disfunkcija mokraćne bešike** je česta pojava u ovoj bolesti, koju karakteriše hiperaktivnost mišića detrusora, dovodeći do povećane frekvencije, nokturije, urgencije, inkontinencije i ređe retencije (*Lokk i Delbari, 2012; Pfeiffer, 2016*). Prevalencija disfunkcije donjeg urinarnog trakta se kreće od 25 – 50%. Poremećaji funkcije mokraćne bešike se mogu javiti već u ranom stadijumu bolesti, mada su češći kako bolest napreduje. **Seksualna disfunkcija** je česta i kod muškaraca i kod žena obolelih od Parkinsonove bolesti (*Pfeiffer, 2016*), ali nedovoljno prijavljena od strane obolelih. Rezultati jedne studije su pokazali nešto veću zastupljenost kod muškaraca (68%) u odnosu na žene (36%). Uzroci nastanka seksualne disfunkcije su multifaktorski, a svakako mogu da uključe nedostatak dopamina i primenu pojedinih lekova koji se koriste u terapiji PB (*Perez-Lloret, 2021*). **Gastrointestinalni poremećaji** mogu da uključuju disfagiju (otežano gutanje), gastroparezu, poremećenu funkciju tankog creva i konstipaciju. **Disfagija** može da dovede do opasne komplikacije kao što je aspiracija. **Gasteropareza** može da dovede do prerane sitosti, smanjenog apetita, nadimanja, povraćanja i gubitka telesne težine. Osim toga, otežano pražnjenje želuca i poremećena funkcija tankog creva mogu uticati na apsorpciju levodope i njenu efikasnost (*Pfeiffer,*

2016). **Konstipacija** je najčešći gastrointestinalni poremećaj u PB (Perez-Lloret, 2021). Uzrokovana je samim karakteristikama bolesti, primenom lekova i smanjenim unosom tečnosti. Konstipacija je posebno izražena u završnoj fazi bolesti kada je pacijent imobilisan (Lokk i Delbari, 2012). Prevalencija se kreće od 24,6% do 63% sa tendencijom rasta tokom trajanja bolesti (Perez-Lloret, 2021). **Termoregulatorna disfunkcija – Hiperhidroza** (prekomerno znojenje) može dovesti do osećaja neprijatnosti kod obolelih i uticati na kvalitet života (Pfeiffer, 2016).

- **Poremećaji spavanja** se manifestuju kao insomnija, fragmentacija spavanja, prekomerna dnevna pospanost, poremećaj ponašanja u REM fazi sna (Rana i sar., 2015; Pfeiffer, 2016), sindrom nemirnih nogu i periodični pokreti nogu tokom spavanja (Pfeiffer, 2016). Na poremećaj spavanja mogu uticati motorni i nemotorni simptomi bolesti, kao i upotreba pojedinih lekova (Lokk i Delbari, 2012). Najčešći oblik **insomnije** (nesanice) je fragmentacija spavanja sa čestim noćnim buđenjem (Pfeiffer, 2016; Tarakad i Jankovic, 2017) što posledično dovodi do dnevne pospanosti (Lokk i Delbari, 2012; Tarakad i Jankovic, 2017). Faktori koji mogu da prouzrokuju fragmentaciju spavanja su: nokturija, grčevi, bol, noćna distonija (Lokk i Delbari, 2012), rigidnost i bradikinezija, periodični pokreti udova, kao i efekti lekova (Pfeiffer, 2016). Prekomerna dnevna pospanost je uočena kod oko 50% obolelih (Rana i sar., 2015). **Poremećaj ponašanja u REM fazi sna** manifestuju se izvođenjem snova sa gubitkom normalne atonije tokom REM faze sna (Tarakad i Jankovic, 2017). Prevalencija ovog poremećaja se kreće od 25 – 50% (Pfeiffer, 2016). **Sindrom nemirnih nogu** je čest simptom koji se javlja kod obolelih od PB. Dovodi do nelagodnosti u donjim ekstremitetima (peckanje, svrab, bockanje) tokom mirovanja uz olakšanje tokom kretanja. U toku spavanja dolazi do periodičnih pokreta ekstremiteta u vidu trzaja što narušava kvalitet spavanja (Rana i sar., 2015). **Periodični pokreti nogu tokom sna** (eng. *periodic limb movements of sleep - PLMS*) trzaji se mogu pojaviti istovremeno na obe noge ili samo na jednoj. Trzaju traju od 1,5 do 2,5 sekunde, različitog intenziteta. Prema podacima, većina obolelih sa RLS (80%) ima PLMS, dok obrnuto nije slučaj (Santamaria, 2015). Poremećaji spavanja su česti kod obolelih od Parkinsonove bolesti sa prevalencijom do 90%.
- **Senzorne disfunkcije** – Kod obolelih od PB se javlja hipozmija, smanjen vizuelni kontrast i diskriminacija u boji, smanjena percepcija vizuelnih pokreta, parestezije (trnci))

(Pfeiffer, 2016). **Hipozmija** (oslabljeno čulo mirisa) može da se javi godinama pre ispoljavanja motornih simptoma Parkinsonove bolesti, što su mnoga istraživanja pokazala. Iz tog razloga se hipozmija i anozmija (gubitak čula mirisa) smatraju biomarkerima za presimptomatsku PB. Prevalencija olfaktorne disfunkcije kreće se od 45% pa i do 90% u vreme postavljanja dijagnoze (Todorova i Chaudhuri, 2013; Pfeiffer, 2016).

- **Bol** je često prisutan kod obolelih od PB, sa prevalencijom od 30% do 85% (Rana i sar., 2015; Perez-Lloret, 2021). Javlja se u svim fazama bolesti, a naročito je izražen u završnoj fazi (Lokk i Delbari, 2012). U PB su opisane različite vrste bola sa karakteristikama heterogenosti i multifaktorske etiologije (Perez-Lloret, 2021). Može se klasifikovati u pet kategorija: muskulo-skeletni (50%), radikularni ili neuropatski, primarni ili centralni koji nastaje kao posledica same bolesti i akatitski bol (Pfeiffer, 2016).
- **Umor** je jedan od najčešćih nemotornih simptoma bolesti, ali je u većini slučajeva zanemaren u pogledu njegovog tretmana (Perez-Lloret, 2021). Karakteriše ga osećaj zamorenosti i malaksalosti (Pfeiffer, 2016).

### 1.2.5 Dijagnoza

Biomarkeri koji se primenjuju za dijagnostikovanje Parkinsonove bolesti su: klinički, imidžing/slikovni, biohemijski i genetski (Emamzadeh i Surguchov, 2018). Prvobitni opis Parkinsonove bolesti se odnosio uglavnom na motorne manifestacije bolesti (Tysnes i Storstein, 2017), na čemu se i danas zasniva postavljanje dijagnoze (Postuma i sar., 2015) s obzirom da ne postoji test koji može da potvrdi dijagnozu. Prvi korak u postavljanju dijagnoze je pažljivo i detaljno uzimanje anamneze (Massano i Bhatia, 2012), i sprovođenje fizikalnog pregleda (Armstrong i Okun, 2020).

U kliničkoj praksi se koriste prvi formalni dijagnostički kriterijumi preporučeni od strane *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank - UKPDSBB*. Prema ovim kriterijumima, postavljanje dijagnoze se sprovodi u tri koraka. Prvi korak se odnosi na postavljanje dijagnoze parkinsonizma (prisustvo bradikinezije i najmanje još jednog kardinalnog znaka: tremora, rigiditeta ili posturalne nestabilnosti). Drugi korak se odnosi na isključivanje kriterijuma, u kom se isključuje postojanje drugog mogućeg uzroka motornog deficita. Treći korak su suportivni

kriterijumi, odnosno oni koji podržavaju dijagnozu PB (*Tarakad i Jankovic, 2017; Marsili i sar., 2018*). Primena ovih kriterijuma u kliničkoj praksi traje više od dve decenije te su kliničari ukazali na ograničenja koja postoje. Ukazano je, između ostalog, na fokusiranje kriterijuma isključivo na motorne simptome bolesti (*Marsili i sar., 2018*).

U međuvremenu je došlo do promene koncepta Parkinsonove bolesti, i uključivanja bitnih elemenata bolesti, kao što su nemotorni simptomi. Na osnovu toga, Međunarodno društvo za Parkinsonovu bolest i bolesti pokreta (eng. *International Parkinson and Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease - MDS-PD Criteria*), 2015. godine je predložilo nove dijagnostičke kriterijume za Parkinsonovu bolest (*Tarakad i Jankovic, 2017; Marsili i sar., 2018*). Prema novim MDS-PD dijagnostičkim kriterijumima, kardinalni motorni znaci ostaju osnovna karakteristika za postavljanje dijagnoze PB, odnosno, prisustvo parkinsonizma (bradikinezija u kombinaciji sa tremorom i/ili rigiditetom). Posturalna nestabilnost je izostavljena. Novi/revidirani dijagnostički kriterijumi sada inkorporišu i nemotorne manifestacije bolesti, s obzirom na njihovu prisutnost i dominantnost u kliničkoj slici kod većine obolelih od PB. To je razlog za konfigurisanje nove dijagnostičke kategorije, prodromalne faze Parkinsonove bolesti (*Postuma i sar., 2015; Marsili i sar., 2018*). Osim prisustva parkinsonizma, postavljanje dijagnoze uključuje tri kategorije dijagnostičkih kriterijuma. Prva kategorija se odnosi na apsolutne kriterijume za isključenje (koji isključuju Parkinsonovu bolest). Druga kategorija su crvene zastave (eng. *red flags*) (moraju biti u ravnoteženi sa suportivnim kriterijumima). Treća kategorija su suportivni kriterijumi (koji podržavaju dijagnozu PB) (*Postuma i sar., 2015; Tysnes i Storstein, 2017; Marsili i sar., 2018*). Ovi kriterijumi uključuju dva nivoa dijagnostičke sigurnosti, to su: klinički potvrđena i klinički verovatna Parkinsonova bolest (*Postuma i sar., 2015*).

S obzirom da je ranije bilo diskrapance između kliničke dijagnoze i post mortem patohistološkog nalaza, novi dijagnostički kriterijumi za PD imaju za cilj postizanje dijagnostičke preciznosti, a samim tim i bolje podudarnosti između kliničke dijagnoze i neuropatološki potvrđene bolesti (*Tysnes i Storstein, 2017*).

Od neuroradioloških metoda, magnetno rezonantni imidžing i kompjuterizovana tomografija (CT) nisu od koristi za dijagnostikovanje PB, ali mogu pomoći u diferencijaciji Parkinsonove bolesti od drugih parkinsonizama (*Armstrong i Okun, 2020*). Dijagnostičke metode koje mogu da



detektuju abnormalnosti na mozgu obolelih od PB, su transkranijalna sonografija (TCS) u B modu, difuzioni magnetno rezonantni imidžing (DWI) (*Emamzadeh i Surguchov, 2018*), jednofotonska emisija kompjuterizovana tomografija (SPECT) sa 123-I-ioflupanom (DaTSCAN) (*Emamzadeh i Surguchov, 2018; Armstrong i Okun, 2020*) i pozitronska emisija tomografija sa fluorodopom (FDOPA-PET) (*Reichmann, 2010*). Ove metode se ne koriste rutinski u kliničkoj praksi. DaT SPECT je veoma precizna i osetljiva metoda u otkrivanju gubitka dopaminskih neurona kod osoba sa parkinsonizmom. U dijagnostikovanju PB se koristi za diferencijaciju PB od esencijalnog tremora, ali ne pravi razliku između PB i ostalih parkinsonizama (*Armstrong i Okun, 2020*). Metoda PET sa fluorodopom se može koristiti za razlikovanje PB od atipičnih degenerativnih oblika parkinsonizma. Ova metoda je skupa i nedostupna mnogim zdravstvenim ustanovama (*Pagano i sar., 2016*).

Trenutno nema pouzdanih molekularnih biomarkera koji bi se mogli primeniti u identifikaciji pretkliničke PB, i diferencijaciji od ostalih sličnih stanja. Nade se polažu u neurohemijske biomarkere (alfa-sinuklein, orexin, GFAP (eng. *glial fibrillary acidic protein*), dopamin, apolipoprotein A-1 (ApoA1), mikroRNK (eng. *microRNAs (miRNAs)*), koji su još uvek u fazi istraživanja i daju dobre rezultate (*Emamzadeh i Surguchov, 2018*).

#### 1.2.6 Terapijski pristup

Terapijski pristup u Parkinsonovoj bolesti je kompleksan. Uključuje tretman motornih i nemotornih manifestacija bolesti. Postoji algoritam lečenja, s tim što terapija mora biti individualizovana i prilagođena specifičnim potrebama svakog pacijenta (*Tarakad i Jankovic, 2017*). Prvih nekoliko godina od pojave simptoma, kurativnim tretmanom se postižu dobri rezultati, a nakon tog perioda dolazi do razvoja komplikacija (*Leigh i sar., d.n.; Saleem i sar., 2013*). Terapija koja je dostupna za **tretman motornih simptoma Parkinsonove bolesti** uključuje prekursore dopamina (levodopu, karbidopu), dopaminske agoniste, inhibitore monoamino oksidaze-B (MAO-B), inhibitore katehol-O-metiltransferaze (COMT), inhibitore N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, amantadin i antiholinergike (*Radhakrishnan i Goyal, 2018; Armstrong i Okun, 2020*).

Dok su simptomi još blagi od lekova se primenjuju inhibitori monoamino oksidaze-B, agonisti dopamina i antiholinergici. Agoniste dopamina sa oprezom treba primenjivati kod starijih i

kognitivno izmenjenih pacijenata. Kada simptomi postanu ozbiljniji i onesposobljavaju obolelog u obavljanju svakodnevnih aktivnosti uključuje se levodopa, koja je od uvođenja u terapiju Parkinsonove bolesti 1960. godine do danas ostala zlatni standard u lečenju (*Tarakad i Jankovic, 2017*). Koristi se L-Dopa (L-dihidroksifenilalanin), prekursor dopamina u obliku levodope i karbidope. Napredovanjem bolesti i dugotrajnom upotrebom levodope, već nakon dve do pet godina, lečenje postaje neefikano sa ispoljavanjem neželjenih dejstava, kao što su: diskinezije i psihijatrijske manifestacije (halucinacije, konfuzija, psihoza, delirantna stanja i dr.) (*Chakraborty i sar., 2020*). Ove komplikacije su u korelaciji sa dozom i trajanjem terapije levodopom, kao i trajanjem bolesti. Komplikacije se mogu ublažiti primenom manje doze leka, ali učestalijim davanjem kako bi se nadoknadio relativno kratak polужivot levodope (*Tarakad i Jankovic, 2017*).

Kao alternativa terapiji levodopom koriste se inhibitori monoamino oksidaze-B i katehol-o-metiltransferaza. Neželjena dejstva ovih lekova se ispoljavaju u vidu vrtoglavice, glavobolje, bola u stomaku, živopisnih snova, groznice. Druga simptomatska terapija uključuje lekove za psihozu, demenciju (*Chakraborty i sar., 2020*).

Dopaminergička terapija je veoma efikasna za bradikineziju i rigiditet, s tim što inhibitori MAO-B imaju umerenu efikasnost. Dopaminski agonisti i levodopa pomažu u smanjenju napredovanja bolesti i invalidnosti. Za tretman tremora se primenjuju antiholinergici (*Radhakrishnan i Goyal, 2018; Armstrong i Okun, 2020*) uz oprez zbog neželjenih dejstava (*Armstrong i Okun, 2020*).

Opcija u tretmanu Parkinsonove bolesti može biti i **duboka moždana stimulacija (DBS)** (*Sveinbjornsdottir, 2016; Armstrong i Okun, 2020; Chakraborty i sar., 2020*). Ona podrazumeva hiruršku implantaciju elektroda u regije mozga koje su zadužene za kontrolu kretanja. Elektrode se povezuju sa uređajem koji je sličan pejsmejeru (*Armstrong i Okun, 2020; Chakraborty i sar., 2020*). Na ovaj način se mogu lečiti simptomi PB kao što je tremor, rigiditet, bradikinezija i poteškoće u kretanju. Postupak se pokazao kao efikasan kod ranih motornih komplikacija, ali i u naprednoj fazi bolesti. Kao rizici od ove procedure mogu da se jave krvarenje i infekcija mozga (*Chakraborty i sar., 2020*).

**Nemotorni simptomi Parkinsonove bolesti** se tretiraju simptomatskom terapijom, kao i kod opšte populacije. Izbor leka, koji će se koristiti u terapiji određenog simptoma, zavisi od njegove efikasnosti i neželjenih dejstava (*Armstrong i Okun, 2020*).

**Nefarmakološka terapija** uključuje intenzivno vežbanje, tehniku opuštanja, fizikalnu terapiju (posebno trening izdržljivosti) što je dokazano da povoljno utiče na tok bolesti (*Tarakad i Jankovic, 2017; Armstrong i Okun, 2020*).

### **1.3 Amiotrofična lateralna skleroza (lat. *Sclerosis lateralis amyotrophica*)**

Bolest motornog neurona (BMN) je naziv za grupu progresivnih, neurodegenerativnih bolesti koje karakteriše propadanje i gubitak gornjih i/ili donjih motornih neurona (*Elman i sar., 2007; Kent, 2012; Bromberg i Bromberg, 2017*). Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je najčešći oblik bolesti motornog neurona (*Elman i sar., 2007; Kent, 2012*), zastupljena je do 85% (*Kent, 2012*). Nalazi se na trećem mestu po učestalosti neurodegenerativnih bolesti nakon Alchajmerove i Parkinsonove bolesti (*Tesauro i sar., 2021*). To je multisistemska neurodegenerativna bolest (*Dorst i sar., 2017; Huynh i sar., 2020*) motornih nervnih ćelija u moždanoj kori, moždanom stablu i kičmenoj moždini (*Borasio, 2001; Elman i sar., 2007; Hardiman i sar., 2017*), kod koje dolazi do gubitka i gornjih i donjih motornih neurona. Kod oko 70% obolelih od ALS (*Kiernan i sar., 2011*) primarno se javlja motorna disfunkcija (slabost i atrofija mišića) sa tendencijom širenja i progresivnim tokom. To je spinalni oblik bolesti (*Bromberg i Bromberg, 2017; Hardiman i sar., 2017; Masrori i Van Damme, 2020*), a tokom vremena se javljaju bulbarni simptomi. Kod oko 25% - 30% obolelih javlja se bulbarni oblik bolesti koji se manifestuje dizartrijom, disfagijom i disfonijom (*Kiernan i sar., 2011; Masrori i Van Damme, 2020*). Bulbarni oblik bolesti karakteriše brža progresija i lošija prognoza u odnosu na spinalni oblik (*Bučuk i sar., 2014; Shaw i sar., 2014*).

U zavisnosti od zahvaćenosti nervnih ćelija može da se razvije kognitivna disfunkcija i/ili poremećaj ponašanja (do 50% obolelih). Kada degeneracijom budu zahvaćene nervne ćelije frontalnog i temporalnog režnja mozga, koje utiču na ponašanje i razmišljanje, dolazi do razvoja frontotemporalne demencije (10% – 15% obolelih) (*Bromberg i Bromberg, 2017; Hardiman i sar., 2017; Masrori i Van Damme, 2020*). Amiotrofična lateralna skleroza se u 90% slučajeva javlja sporadično, a oko 10% je genetska ili porodična forma bolesti (*Brown i Al-Chalabi, 2017*).

Bolest je prvi opisao 1869. godine francuski neurolog Žan-Marten Šarko (*Jean-Martin Charcot*) (*Bromberg i Bromberg, 2017; Oskarsson i sar., 2018*). Poznata je pod imenima Charcotova bolest (*Shaw i sar., 2014*), u Sjedinjenim Američkim Državama, Lou Gehrigova bolest, po

čuvenom igraču bejzbola koji je oboleo od ove bolesti (*Bromberg i Bromberg, 2017; Oskarsson i sar., 2018*), a u Velikoj Britaniji i zemljama Komonvelta najčešće se koristi termin bolest motornog neurona (*Shaw i sar., 2014; Bromberg i Bromberg, 2017*).

Amiotrofična lateralna skleroza je fatalna (*Chiò i sar., 2017*), neizlečiva (*Goutman, 2017*) bolest, sa kratkim preživljavanjem. Smrt najčešće nastaje usled respiratorne insuficijencije (*Shaw i sar., 2014; Oskarsson i sar., 2018; Tesauro i sar., 2021*). Iako ne postoji terapija koja će usporiti ili zaustaviti napredovanje bolesti (*Sveinbjornsdottir, 2016*), dostupna terapija poboljšava preživljavanje, funkcionalnost i kvalitet života (*Goutman, 2017*).

### 1.3.1 Epidemiologija

Amiotrofična lateralna skleroza se kategorizuje kao retka bolest, ali sa izuzetnim socioekonomskim značajem (*Karissa i sar., 2016*). Incidencija i prevalencija povećava se sa godinama starosne dobi (*Brown i Al-Chalabi, 2017*). Uočene su značajne geografske razlike u pogledu incidencije (*Longinetti i Fang, 2019*) i prevalencije (*Masrori i Van Damme, 2020*), tako da se rizik za nastanak ALS razlikuje među kontinentima i nacionalnostima (*Logroscino i Piccininni, 2019*). Incidencija u svetu na godišnjem nivou kreće se od 0,6 – 3,8 obolelih na 100 000 stanovnika (*Longinetti i Fang, 2019*). Incidencija ALS u evropskim zemljama i populaciji evropskog porekla, prema podacima Evropskog konzorcijuma za epidemiologiju ALS (eng. *European ALS Epidemiology Consortium - EURALS*), kreće se od 2 – 3 obolela na 100 000 stanovnika (*Hardiman i sar., 2017*), u nekim zemljama i do 3,8 obolelih na 100 000 stanovnika godišnje (*Longinetti i Fang, 2019*). Incidencija u Aziji se kreće od 0,7 do 0,8 obolelih na 100 000 stanovnika (*Mathis i sar., 2019*). Prevalencija bolesti se kreće od 10 – 12 obolelih na 100 000 stanovnika u Evropi (*Masrori i Van Damme, 2020*). Prema podacima iz 2015. godine, prevalencija u Sjedinjenim Američkim Državama je 5,2 obolela na 100 000 stanovnika (*Longinetti i Fang, 2019*). Ukupan broj obolelih u svetu, 2015. godine je iznosio 222 801. Kao posledica starenja stanovništva, očekuje se porast obolelih za 69% u periodu od 2015. do 2040. godine. Kada je o Srbiji reč, prema podacima istraživanja, naša zemlja se nalazi među zemljama sa najnižom stopom prevalencije ALS u svetu. U 2015. godini ukupan broj obolelih od ALS u Srbiji iznosio je 126 (74 muškarca i 52 žene) (*Kariss i sar., 2016*).

Bolest se javlja između 51. i 65. godine života. Porodična ALS se javlja ranije u poređenju sa starosnom dobi obolelih od sporadične ALS. Muški pol se smatra faktorom rizika za nastanak bolesti (*Longinetti i Fang, 2019*). Učestalost ALS kod muškaraca u odnosu na žene kreće se od 1,2 – 1,5:1 (*van Es i sar., 2017; Masrori i Van Damme, 2020*).

Prosečno trajanje bolesti od pojave prvih simptoma do smrti kreće se od dve do četiri godine, kod oko polovine obolelih (*Bromberg i Bromberg, 2017; Tesauro i sar., 2021*). Oko 25% obolelih preživi pet godina, a oko 10% preživi više od 10 godina (*Shaw i sar., 2014*).

### 1.3.2 Etiologija i patogeneza

Etiologija amiotrofične lateralne skleroze je nepoznata. Smatra se da je multifaktorijalna i uzrokovana interakcijom genetskih faktora, načina života i faktora spoljašnje sredine (*Masrori i Van Damme, 2020; Tesauro i sar., 2021*).

Što se tiče genetske osnove bolesti, porodična forma ALS se najčešće nasleđuje autozomno dominantno, mada može i autozomno recesivno i X vezano (*Mathis i sar., 2019*). Do danas je definisano više od 20 gena koji su povezani pre svega sa porodičnom ALS (*Masrori i Van Damme, 2020*). Najčešće mutacije su na genima C9ORF72, SOD1, TARDBP i FUS (*Mathis i sar., 2019; Tesauro i sar., 2021*), čineći 60% slučajeva porodične i 10% sporadične ALS (*Tesauro i sar., 2021*). Učestalost mutacija na ovim genima se razlikuje između evropske i azijske populacije, odnosno u zavisnosti od porekla predaka (*Mathis i sar., 2019*). Mutacije preostalih ALS gena su identifikovane kod manjeg broja obolelih od ALS (*Tesauro i sar., 2021*).

Dok je velik pomak napravljen u pogledu razumevanja genetskih uzroka ALS, doprinos faktora iz životne sredine na nastanak bolesti je teže proceniti (*Couratier i sar., 2016*) te se ne može se sa sigurnošću tvrditi koji faktori iz životne sredine bi se mogli okarakterisali kao uzroci nastanka bolesti (*Bromberg i Bromberg, 2017*). Ekološki faktori koji se dovode u vezu sa nastankom ALS su: pušenje, indeks telesne mase, fizičko vežbanje, povrede glave, virusne infekcije, izloženost pesticidima,  $\beta$ -metilamino-L-alanin, olovo i teški metali (*Oskarsson i sar., 2018; Masrori i Van Damme, 2020*), dugotrajna izloženost zagađenom vazduhu, specifična zanimanja (poljoprivreda, lov, šumarstvo, ribolov i građevinski radovi) i električni udar (*Longinetti i Fang, 2019*).

### 1.3.3 Patofiziologija i patološke promene

Patofiziologija amiotrofične lateralne skleroze nije do kraja razjašnjena, ali se zna da do neurodegeneracije i razvoja ALS dovodi više patofizioloških mehanizama koji su međusobno povezani (*Hardiman i sar., 2017*).

Patofiziološki mehanizmi koji se dovode u vezu sa nastankom ALS su: mutacije gena, poremećena homeostaza proteina, mitohondrijalna disfunkcija, oksidativni stres, oštećena reparacija DNK, poremećen metabolizam RNK, (*Hardiman i sar., 2017; Masrori i Van Damme, 2020*), neuroinflamacija, poremećen aksonalni transport (*Masrori i Van Damme, 2020*), ekscitotoksičnost izazvana glutamatom (*Kiernan i sar., 2011; Masrori i Van Damme, 2020; Obrador i sar., 2020*). Neurodegeneraciju karakteriše agregacija proteina koji mogu biti toksični za nervnu ćeliju (*van Es i sar., 2017*), a ono što ostaje nejasno jesu mehanizmi koji dovode do agregacije (*Hardiman i sar., 2017; Oskarsson i sar., 2018*). Dominantan protein koji je osnovna komponenta tih agregata kod ALS je TDP-43 (*Oskarsson i sar., 2018; Masrori i Van Damme, 2020*). Osim navedenog, različiti mehanizmi mogu aktivirati glijalne ćelije, uglavnom astrocite i mikrogliju koje takođe doprinose neurodegeneraciji (*Kiernan i sar., 2011; Brown i Al-Chalabi, 2017; Saberi i sar., 2015*).

Na osnovu patološkog nalaza, bolest je dobila ime amiotrofična lateralna skleroza, amiotrofična (gubitak mišića) i lateralna skleroza (zahvaćenost bočnih kortikospinalnih puteva) (*Goutman, 2017*).

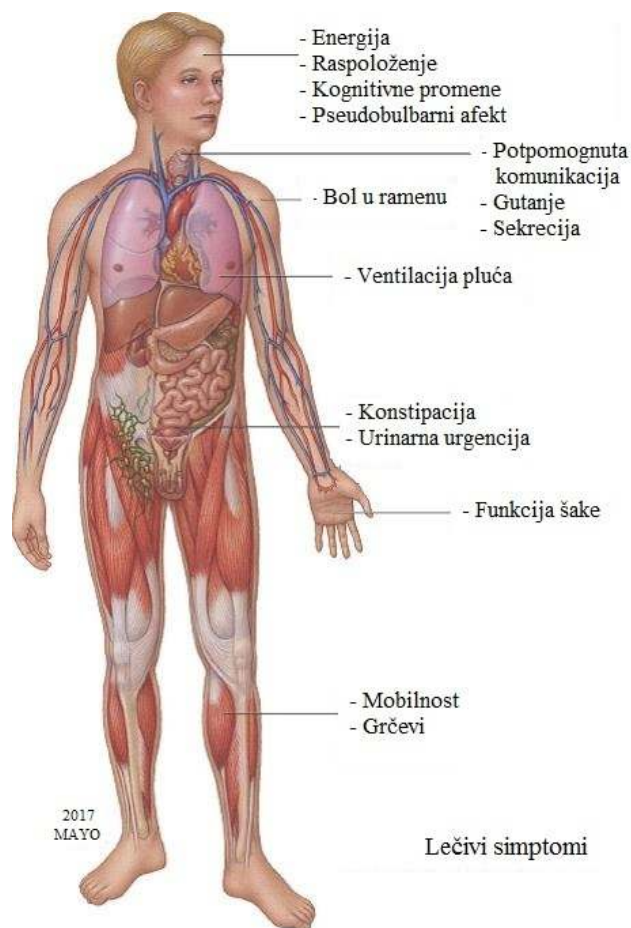
Grube patološke osobine ALS obuhvataju atrofiju skeletnih mišića, atrofiju motornog korteksa i sklerozu piramidalnih puteva (kortikospinalni i kortikobulbarni trakt). Takođe, dolazi do atrofije hipoglosalnih nerava (koji kontrolišu jezik) (*Hardiman i sar., 2017*) i ventralnih korenova kičmene moždine (*Saberi i sar., 2015; Hardiman i sar., 2017*). Kod obolelih koji su dementni, uočena je atrofija frontalnog i/ili temporalnog korteksa.

Mikroskopske promene uključuju degeneraciju i gubitak motornih neurona i aksona (*Saberi i sar., 2015*). Odnosno, patološke karakteristike ALS su degeneracija motornih neurona u kori mozga, moždanom stablu i kičmenoj moždini (*Mora i Chiò, 2015; Goutman, 2017*), prisustvo difuzne astroglioze (*Mora i Chiò, 2015*) i gubitak Becovih (eng. *Betz*) ćelija u motornom korteksu (*Saberi i sar., 2015; Huynh i sar., 2016*), kao i makroglijalna infiltracija u sivoj i beloj

masi kičmene moždine (*Hardiman i sar., 2017*). U preostalim motornim neuronima (ćelije prednjeg roga, frontalni i temporalni režanj, hipokampus, striatum) (*Goutman, 2017*) prisutne su ubikvitinirane proteinske inkluzije (*Mora i Chiò, 2015; Hardiman i sar., 2017*), čija je glavna komponenta protein TDP-43 (*Mora i Chiò, 2015; Saberi i sar., 2015; van Es i sar., 2017*). Osim toga, dolazi do gubitka mijeliziranih aksona u prednjim i bočnim stubovima kičmene moždine (*Saberi i sar., 2015*).

#### 1.3.4 Klinička slika

Oboleli od amiotrofične lateralne skleroze mogu imati mešovite i promenljive simptome i znakove bolesti (*Oliver i Aoun, 2013*) (Slika 1), koji nastaju zbog disfunkcije gornjih i donjih motornih neurona. Početnu kliničku sliku obolelih od ALS mogu karakterisati simptomi i znakovi bolesti pretežno gornjih motornih neurona (spastičnost, slabost), dok se u kasnijim fazama javljaju simptomi donjih motornih neurona (fascikulacije, grčevi, atrofija mišića), i obrnuto (*Hardiman i sar., 2017*). Bulbarni početak bolesti manifestuje se disfagijom i dizartrijom (*Kiernan i sar., 2011*). Iako u amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi dominiraju motorni simptomi, sve više dolaze do izražaja nemotorni simptomi bolesti kao što su: psihijatrijski i kognitivni poremećaji, autonomni i senzorni simptomi (*Dorst i sar., 2017; Huynh i sar., 2020*) sa kojima se suočava polovina obolelih (*Hardiman i sar., 2017*).



Slika 3. Kliničke manifestacija ALS (Oskarsson i sar., 2018)

#### ❖ Motorne manifestacije bolesti

- Bezbolna, progresivna **slabost mišića** je jedan od inicijalnih simptoma bolesti (Oliver, 2002). Slabost, zatim nastaje **atrofija**, obično prvo zahvataju mišiće šake jedne ruke, te se šire na okolne mišiće i noge, asimetrično, mada nije pravilo. Kod manjeg broja obolelih, prvo mogu da budu zahvaćeni mišići za govor i gutanje (Zidar, 2009; Bučuk i sar., 2014; Oliver i sar., 2014).
- **Spasticitet** je uzrokovan lezijama silaznih puteva gornjih motornih neurona (Gordon, 2011; Dorst i sar., 2017), usled čega dolazi do povećanja mišićnog tonusa. Spasticitet oboleli osećaju kao ukočenost (Elman i sar., 2007), a može da izazove bol, subluksacije i kontrakture (Dorst i sar., 2017).



- **Fascikulacije** podrazumevaju bezbolne, vidljive, trzaje pojedinih snopova mišićnih vlakana (*Oliver i sar., 2014*) koje uzrokuje degeneracija donjih motornih neurona (*Boentert, 2019*). Javljaju se učestalo, i to na mišićima koji nisu potpuno atrofirani (*Bučuk M, 2014*).
  - **Grčevi**, nevoljne kontrakcije mišića (*Dorst i sar., 2017*), nastaju zbog disfunkcije donjih motornih neurona (*Elman i sar., 2007; Boentert, 2019*). Obično se javljaju u početnim i srednjim fazama bolesti. Jedan su od najčešćih uzroka bola. Javljaju se i noću (*Soriani i Desnuelle, 2017*) što dovodi do poremećaja sna (*Elman i sar., 2007*).
  - **Disfagija** je česta kod obolelih od ALS, posebno u kasnijim fazama bolesti. U proseku se javlja četiri meseca nakon pojave bolesti. Oboleli ima poteškoće prilikom žvakanja hrane (*Wagner-Sonntag, E. 2014*). Refleks gutanja je otežan što može da dovede do aspiracije hrane i tečnosti i prouzrokuje pneumoniju (*Elman i sar., 2007; Wagner-Sonntag, E. 2014*). Zbog otežanog žvakanja i gutanja je narušen adekvatan unos kalorija i tečnosti što može da dovede do gubitka telesne težine i nedovoljne hidriranosti (*Elman i sar., 2007*). Prevalencija disfagije se kreće od 48% - 100% (*Wagner-Sonntag, E. 2014*).
  - **Dizartriju**, koja može da progredira u anartriju (potpuna nemogućnost govora), uzrokuje slabost bulbarnih mišića. Sa stanovišta obolelih, ova klinička manifestacija je jedna od najgorih aspekata bolesti (*Elman i sar., 2007*).
  - **Sijaloreju** uzrokuje disfagija i progresivna slabost orofaringealnih mišića koja se manifestuje curenjem pljuvačke sa usana (*Elman i sar., 2007; Dorst i sar., 2017*). Dovodi do neprijatnosti ukoliko se oboleli nalazi u društvu. Višak pljuvačke može da dovede do aspiracione pneumonije. Pogađa oko 50% obolelih od ALS (*Gordon, 2011*).
  - **Respiratorna insuficijencija** nastaje kao posledica progresivne slabosti interkostalnih mišića i dijafragme (*Elman i sar., 2007; Dorst i sar., 2017*). Od respiratornih manifestacija javljaju se: dispneja, ortopneja, tahipneja, hipoventilacija, upotreba pomoćne muskulature, kao i poremećaji disanja tokom sna. Respiratorna insuficijencija je najčešći uzrok smrti kod većine obolelih od ALS (*Elman i sar., 2007; Gelinas, 2014*).
- ❖ **Nemotorne manifestacije bolesti**
- **Neuropsihijatrijski poremećaji - Depresija i anksioznost** imaju velik uticaj na kvalitet života obolelih, kao i njihovih negovatelja. Depresija se javlja kod najmanje 10%

obolelih (Gordon, 2011). **Pseudobulbarni afekt** ili **emocionalnu labilnost** karakteriše nekontrolisan smeh, plač ili zevanje, koje je neprikladno u datoj situaciji (Elman i sar., 2007; Gordon, 2011). Impuls koji pokreće smeh ili plač kod obolelih je komična ili tužna situacija. Međutim, odgovor na to može biti mnogo snažniji nego što situacija iziskuje (Bromberg i Bromberg, 2017). Ovi simptomi mogu da utiču na socijalno funkcionisanje i naruše kvalitet života (Gordon, 2011). Javlja se kod skoro polovine obolelih, češće kod bulbarnog oblika bolesti (Elman i sar., 2007).

- **Kognitivni i bihevioralni poremećaji – Kognitivni poremećaji** koji nastaju kod ALS usled frontotemporalnog oštećenja su: promene ličnosti, razdražljivost, opsesije, poremećaj govora (Gordon, 2011), pogoršanje emocionalne i socijalne kognicije (Dorst i sar., 2017). Od **bihevioralnih poremećaja** najučestaliji su: apatija, razdražljivost, nefleksibilnost, nemir i dezinhibicija. Prema podacima, incidencija kognitivnih poremećaja se kreće od 30% do 50%, a bihevioralnih od 14% do 40% (Huynh i sar., 2020).
- **Autonomna disfunkcija - Urinarna urgencija ili inkontinencija** mogu da se jave kod ALS (Gordon, 2011), ali nisu karakteristika bolesti. Kod obolelih postoji povećan rizik od infekcije urinarnog trakta zbog smanjenog unosa tečnosti (Kent, 2012). **Seksualna disfunkcija** se javlja zbog umora, gubitka interesa i izmenjene porodične dinamike, nakon postavljanja dijagnoze. Zastupljenost seksualne disfunkcije se kreće od 20% pre postavljanja dijagnoze do 75% nakon postavljene dijagnoze (Oliver i sar., 2014). **Konstipacija** nastaje kao posledica nepokretnosti, izmenjene ishrane, unosa nedovoljnih količina tečnosti, zbog neželjenih dejstava lekova (Gordon, 2011; Oliver i sar., 2014), a u kasnijim fazama ALS zbog slabosti mišića trbušnog zida (Gordon, 2011).
- **Poremećaji spavanja - Do poremećaja spavanja** dovode mnogi uzroci, kao što su grčevi u mišićima, fascikulacije, bol, sindrom nemirnih nogu (Boentert, 2019), respiratorna insuficijencija, problemi sa repositioniranjem u krevetu, anksioznost i depresija. Nesanica dovodi do dnevnog umora, slabosti i depresije (Gordon, 2011). **Poremećaji disanja tokom spavanja** (eng. *sleep disordered breathing - SDB*) – uključuju apneju tokom spavanja, koju karakterišu potpuni ili delimični prekidi disanja više puta tokom spavanja, i hipoventilaciju povezanu sa spavanjem. Simptomi koji mogu da ukažu na SDP su fragmentacija spavanja, dnevni umor, prekomerna pospanost, a kod nekih

pacijenata jutarnja glavobolja zbog noćne hiperkapnije ili hipoksije. **Sindrom nemirnih nogu**, može da varira što se tiče učestalosti. Učestalo pojavljivanje narušava spavanje i kvalitet života. Prevalencija RLS kod obolelih od ALS se kreće od 14,6% do 25%. **Poremećaj ponašanja u toku REM faze sna** se takođe javlja kod obolelih od ALS (Boentert, 2019).

- **Bol** kod obolelih od ALS karakteriše varijabilnost u pogledu kliničkih manifestacija, lokalizacije, intenziteta, učestalosti i uzroka. Primarni uzroci bola najčešće su neuropatske prirode dok se sekundarni uzroci razvijaju kako bolest napreduje i uglavnom su nociceptivne prirode (Chiò i sar., 2017). Nastanku bola mogu da doprinesu nepokretnost, emocionalni stres, spazam mišića, edemi i dr. (Gordon, 2011). Bol se javlja u svim stadijumima bolesti, sa tendencijom veće učestalosti u kasnim stadijumima. Učestalost bola kod obolelih od ALS se kreće od 15% do 85% (Chiò i sar., 2017).
- **Umor** se često javlja kod obolelih od ALS, iako su fizički manje aktivni zbog slabosti. Mogući razlozi ovako nastalog umora su pojačana aktivnost oslabljenih mišića usled bolesti, a samim tim i povećana potrošnja energije (Bromberg i Bromberg, 2017). Osim toga, na pojavu umora utiče fizička aktivnost, stres, depresija, poremećen san i neželjena dejstva pojedinih lekova (Gordon, 2011). Drugi oblik, tzv. „centralni“ umor, koji se javlja kod obolelih ima drugačije poreklo. Nije u korelaciji sa oslabljenim mišićima, povećanom fizičkom aktivnošću ili drugim navedenim uzrocima. Pretpostavlja se da nastaje zbog promene u neurotransmiterima (Bromberg i Bromberg, 2017), i da ima centralnu i perifernu komponentu (Oliver i sar., 2014).
- **Senzorni simptomi** se retko javljaju kod obolelih, i to najčešće u vidu parestezija (Bučuk i sar., 2014).

### 1.3.5 Dijagnoza

Dijagnoza amiotrofične lateralne skleroze je isključivo klinička, s obzirom da ne postoji specifičan test za postavljanje dijagnoze (Hardiman i sar., 2017). Dijagnoza se bazira na anamnezi, fizikalnom pregledu, laboratorijskim, neurofiziološkim (elektromiografija – EMG, elektroneurografija - ENG) i neuroimidžing ispitivanjima. Pojedini laboratorijski biomarkeri mogu da budu od koristi za potvrđivanje dijagnoze, kao što je nivo neurofilamenata u cerebrospinalnoj tečnosti (Masrori i Van Damme, 2020) i krvi (van Es i sar., 2017).

Svetska neurološka federacija je 1994. godine razvila *El Escorial* kriterijume za postavljanje dijagnoze ALS. Prvobitno, *El Escorial* kriterijumi bili su razvijeni za potrebe istraživanja, ali se koriste i za postavljanje kliničke dijagnoze. Revizije ovih kriterijuma su poznate kao *Airlie House criteria* i *Awaji-Shima criteria* (*Al-Chalabi i sar., 2016*). Prema *El Escorial* kriterijumima, dijagnoza definitivne amiotrofične lateralne skleroze se utvrđuje identifikacijom progresivne disfunkcije gornjih i donjih motornih neurona u više telesnih regiona (bulbarni, cervikalni, torakalni i lumbosakralni) (*Al-Chalabi i sar., 2016; Huynh i sar., 2016; Dorst i sar., 2017*). U originalnim kriterijumima, nivoi dijagnostičke sigurnosti kretali su se od suspektne do definitivne ALS, a bazirali su se na kliničkoj proceni znakova gornjih i donjih motornih neurona, neurofiziološkim i neuroimidžing testovima, koji bi isključivali veliki broj bolesti poznatih kao ALS imitatori. *El Escorial* kriterijumi revidirani su 2000. godine (kategorija „suspektno“ je zamenjena kategorijom „verovatna laboratorijski podržana“), a revizijom iz 2008. godine, *Awaji-Shima* kriterijumi inkorporišu preporuku za upotrebu elektrofizioloških ispitivanja za dijagnozu ALS. *El Escorial* kriterijumi, uključujući i revizije, imaju ograničenja i nisu pogodni za sve primene (*Al-Chalabi i sar., 2016*).

Od neuroimidžing tehnika primenjuje se konvencionalni magnetno rezonantni imidžing (*Huynh i sar., 2016; Masrori i Van Damme, 2020*), a od naprednih MRI tehnika, difuziona tenzorska tomografija (eng. *diffusion tensor imaging – DTI*), magnetizacijski transfer imidžing (eng. *magnetic transfer imaging – MTI*), protonska magnetno rezonantna spektroskopija (eng. *magnetic resonance spectroscopy – MRS*), funkcionalni MRI (eng. *functional MRI – fMRI*). Osim MRI, primenjuje se i jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija, kao i pozitronska emisiona tomografija (eng. *positron emission tomography – PET*) (*Huynh i sar., 2016*) sa 18F-fluorodeoksiglukozom (18F-FDG) (*Huynh i sar., 2016; Masrori i Van Damme, 2020*). Prvobitno su se konvencionalne neuroimidžing tehnike koristile za isključivanje drugih bolesti koje oponašaju ALS. Poslednjih godina došlo je do razvoja sofisticiranih neuroimidžing tehnika, čime je olakšano ispitivanje centralnog nervnog sistema (*Kiernan i sar., 2011; Huynh i sar., 2016*). Na osnovu parametara dobijenih naprednim neuroimidžing tehnikama potvrđeno je da je ALS multisistemski cerebralni neurodegenerativni poremećaj (*Kiernan i sar., 2011*).

### 1.3.6 Terapijski pristup

U amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi se javlja širok spektar simptoma, posebno kako bolest napreduje, te je neophodan multidisciplinarni pristup uz prilagođavanje terapijske strategije svakom pojedincu. Prethodnih godina sprovedena su ispitivanja različitih lekova za poboljšanje preživljavanja, ali nisu bila uspešna (*Dorst i sar., 2017*).

Trenutno ne postoji lek koji bi izlečio ili usporio progresiju bolesti (*Elman i sar., 2007; Bromberg i Bromberg, 2017*). Terapija kod ALS je ograničena na riluzol, lek koji modifikuje bolest i koji je jedini odobren u Evropi. Riluzol neznatno produži život, za nekih tri do šest meseci (*Dorst i sar., 2017; Masrori i Van Damme, 2020*). Primenjuje se u dozi od 50 mg dva puta dnevno. Od najčešće ispoljenih neželjenih dejstava leka javlja se umor, mučnina, dijareja, vrtoglavica i problemi sa jetrom (*Masrori i Van Damme, 2020*). Američka agencija za hranu i lekove je odobrila 2017. godine lek edaravon za lečenje ALS u SAD (*Dorst i sar., 2017*), a odobren je i u Kanadi, Japanu, Južnoj Koreji i Švajcarskoj (*Masrori i Van Damme, 2020*).

S obzirom da ne postoji efikasan farmakološki tretman, osnova terapijskog pristupa u ALS je pravovremeno simptomatsko i suportivno lečenje (*Brown i Al-Chalabi, 2017; van Es i sar., 2017;*), primena enteralne ishrane, sprečavanje aspiracije i pružanje ventilacione podrške (*Brown i Al-Chalabi, 2017*). Ovakav terapijski pristup ima za cilj ublažavanje simptoma, poboljšanje kvaliteta života i preživljavanja obolelih (*MA van Es, ALS, 2017*).

U doglednoj budućnosti, u terapiji ALS, očekuje se primena matičnih ćelija i genske terapije koje su u fazi ispitivanja, a pokazuju dobre rezultate na animalnom modelu (*Bučuk i sar., 2014; Oskarsson i sar., 2018;*).

## 1.4 Palijativno zbrinjavanje

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) palijativno zbrinjavanje predstavlja „pristup kojim se poboljšava kvalitet života pacijenata suočenih sa neizlečivom bolešću, kao i njihovih porodica, kroz prevenciju i olakšavanje patnji putem ranog otkrivanja i nepogrešive procene i lečenje bola i drugih simptoma bolesti – fizičkih, psihosocijalnih i duhovnih“ (*World Health Organization, 2002*). Osnovni cilj ovog vida zbrinjavanja je očuvanje i poboljšanje

kvaliteta života kako obolelih (*D'Amico i sar., 2017*), tako i njihovih porodica i/ili negovatelja (*Oliver, 2002; World Health Organization, 2002; Radbruch i Payne, 2009*). Kvalitet života je multidimenzionalni koncept koji Svetska zdravstvena organizacija definiše kao „percepciju pojedinaca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojima žive, kao i prema svojim očekivanjima, standardima i interesovanjima“ (*World Health Organization, 1998*).

Proteklih decenija u svetu je došlo do značajnog napretka u oblasti palijativnog zbrinjavanja (*Radbruch i Payne, 2009*). Rastuće potrebe za ovim vidom zbrinjavanja, kao i njegovim inkorporisanjem u sistem zdravstvene zaštite, nastale su kao posledica starenja stanovništva i produženja životnog veka, a samim tim i sve većeg broja obolelih od hroničnih, progresivnih i neizlečivih bolesti (*Downing i sar., 2012; Fitch i sar., 2015*).

Termin palijativno zbrinjavanje (eng. *palliative care*) prvi je upotrebio kanadski hirurg *Balfour Mount*, 1975. godine, kada je osnivaio palijativnu službu u okviru bolnice *Royal Victoria*, Univerziteta u Montrealu, u Kanadi (*Radbruch i Payne, 2009*). Palijativno zbrinjavanje podrazumeva holistički pristup koji uključuje zbrinjavanje fizičkih, psiholoških, socijalnih i duhovnih potreba pacijenata, obolelih od uznapredovalih i progresivnih bolesti ili po život opasnih stanja (*D'Amico i sar., 2017*), gde kurativna medicina ne može pomoći odnosno bolest se ne može izlečiti (*Brkljačić Žagrović, 2010*), ali se simptomi mogu držati pod kontrolom i ublažiti bol te pružiti podrška pacijentima i njihovoj porodici i negovateljima (*Brkljačić Žagrović, 2010; D'Amico i sar., 2017*).

Pristup tradicionalnog modela palijativnog zbrinjavanja bio je ograničen na terminalnu fazu bolesti (*Provinciali i sar., 2016; Dieplinger i sar., 2017*). Za razliku od tradicionalnog modela, novi koncept palijativnog zbrinjavanja podrazumeva što raniji pristup pacijentima (*Provinciali i sar., 2016*), od momenta postavljanja dijagnoze neizlečive bolesti (*Robinson i Holloway, 2017*), uz proširene aktivnosti zbrinjavanja (*Provinciali i sar., 2016*). Međutim, zbrinjavanje u hospisu se pruža samo u terminalnoj fazi bolesti i usmereno je na ublažavanje simptoma (*Nair, 2019*). Kada je reč o hospisu, ali i palijativnom zbrinjavanju, neophodno je spomenuti gospođu Sisili Sonders (eng. *Dame Cicely Saunders*), medicinsku sestru, socijalnog radnika i lekara, koja je dala veliki doprinos u razvoju modernog hospisa i palijativnog zbrinjavanja te je proglašena

pionirom modernog hospis pokreta. Gospođa Sonders je osnovala 1967. godine prvi savremeni hospis *St Christopher's* u Londonu (*St Christopher's, 2020*).

Ciljevi palijativnog zbrinjavanja treba da budu individualno prilagođeni, a sprovođenje istog prihvatljivo za sve pacijente (*Oskarsson i sar., 2018*). U skladu sa tim, nastao je novi pristup i praksa u zdravstvenoj nezi koji podrazumeva zbrinjavanje koje je usmereno na osobu odnosno individualni pristup zbrinjavanja pacijenata. Naime, grupa, koju su sačinjavale medicinske sestre istraživači i medicinske sestre kliničari, koje se u praksi bave palijativnim zbrinjavanjem, razvile su model za palijativno zbrinjavanje koje je usmereno na osobu, 6S model (eng. *6S-model for person-centred palliative care*). Centralno mesto, od kog se kreće u ovom modelu zauzima „slika o sebi“ (eng. *self-image*), odnosno pacijent kao osoba i njegovo iskustvo u toj situaciji. Time se omogućava pacijentu što bolja „slika o sebi“ bez obzira na prisustvo bolesti i blizak smrtni ishod. Ostali koncepti koji sačinjavaju 6S model su: ublažavanje simptoma (uključuje fizičku patnju), samoopredeljenje (odražava psihološke potrebe osobe, i potrebu za učestvovanjem u kreiranju sopstvenog života i kraja života u skladu sa sopstvenim uverenjima i vrednostima), socijalni odnosi (socijalne potrebe osobe), sinteza i strategije (duhovne i egzistencijalne potrebe). Model se i dalje razvija, ali osim medicinskih sestara, uključeni su i pacijenti i njihovi bliski rođaci (*Österlind i Henoch, 2020*).

Često postoje nejasnoće koji nivo zbrinjavanja je potreban kod određenog pacijenta. Prema Evropskom udruženju za palijativno zbrinjavanje (eng. *European association for palliative care – EAPC*) postoje različiti nivoi zbrinjavanja: pristup palijativnom zbrinjavanju, opšte i specijalističko palijativno zbrinjavanje. Što se tiče prvog nivoa odnosno pristupa palijativnom zbrinjavanju, ono treba da je inkorporisano u celokupnu negu pacijenta i da osnovne usluge palijativnog zbrinjavanja pružaju sve zdravstvene ustanove. Na ovom nivou treba da se uspostavi dobra komunikacija sa pacijentom i njegovom porodicom, da se zajednički donesu odluke i postave ciljevi te da se vrši kontrola simptoma (*Oliver i Veronese, 2020*). Opšte palijativno zbrinjavanje pružaju svi zdravstveni i socijalni radnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (*Radbruch i Payne, 2009; Oliver, 2019; Oliver i Veronese, 2020*), kao i specijalisti (onkolozi, neurolozi, internisti i dr.), kojima palijativno zbrinjavanje nije osnovna delatnost. Nespecijalizovanje službe koje mogu biti uključene u palijativno zbrinjavanje su: službe opšte medicine (lekari opšte prakse), službe kućnog lečenja i nege, službe patronaže, kao i zdravstveni

radnici sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite. Specijalističko palijativno zbrinjavanje zahteva multidisciplinarni i interdisciplinarni timski pristup koji uključuje lekare, medicinske sestre, psihologe, socijalne radnike, fizioterapeute, duhovnike, a po potrebi i druge profile. Usluge pružaju profesionalci koji su prošli edukaciju iz specijalističkog palijativnog zbrinjavanja (*Radbruch i Payne, 2010*). Oni pružaju podršku pacijentima, njihovim porodicama, ali i zdravstvenim profesionalcima ukoliko su problemi kompleksniji (*Oliver, 2019*). Specijalizovane službe koje pružaju palijativno zbrinjavanje su: timovi u stacionarnim jedinicama palijativnog zbrinjavanja, bolnički timovi za podršku palijativnom zbrinjavanju, hospis timovi, mobilni timovi i ambulantne službe (*Radbruch i Payne, 2010*). Kada je reč o mestu pružanja palijativnog zbrinjavanja, ove usluge se mogu pružati u različitim okruženjima, u domu pacijenta, bolnicama, hospisima (*Provinciali i sar., 2016; D'Amico i sar., 2017*), staračkim domovima, dnevnim bolnicama i ambulancama (*Radbruch i Payne, 2010*).

U današnje vreme postoji palijativna medicina, kao grana medicine, koja ima za cilj da prepozna, spreči i ublaži patnje i poboljša kvalitet života pacijenata koji boluju od teških i uznapredovalih bolesti, kao i njihovih porodica. U sveobuhvatnu procenu uključuje: razumevanje pacijenata o njihovom kliničkom stanju, fizičke i psihološke simptome, identifikaciju duhovnih potreba, socijalnu podršku, kulturni domen, rešavanje etičkih i pravnih pitanja i pružanje nege na kraju života (*Robinson i Holloway, 2017*).

Asocijacija na palijativno zbrinjavanje je onkološki pacijent, kojima je neosporan ovaj vid nege i zaštite. Međutim, pacijenti oboleli od nemalighnih bolesti teže ostvaruju pravo na zdravstvenu zaštitu iz oblasti palijativnog zbrinjavanja (*Marie Curie, 2015*). Poslednjih godina raste svest o važnosti primene palijativnog zbrinjavanja u mnogim granama medicine (*Provinciali i sar., 2016*), tako da službe za palijativno zbrinjavanje sve više prepoznaju potrebe neonkoloških pacijenata, posebno kada je reč o obolelim od neuroloških bolesti (*Boersma i sar., 2014*) koje su hronične, progresivne, neizlečive i dovode pacijenta do gubitka autonomije (*Provinciali i sar., 2016*).



## 1.5 Palijativno zbrinjavanje u neurologiji

Brojne su neurološke bolesti koje dugim nizom godina pacijenta i njegovu porodicu dovode u vrlo teško stanje. Neurološke bolesti, bez obzira na to da li se radi o progresivnoj neizlečivoj bolesti, bolesti iz grupe zloćudnih tumora ili o naglo nastupajućim bolestima poput moždanog udara (*Ivanković i sar., 2011; Vrabec-Matković i Šklebar, 2011*) opravdavaju potrebu za posebnom ekspertizom u oblasti palijativnog pristupa (*Provinciali i sar., 2016*) i zahtevaju primenu principa palijativnog zbrinjavanja (*Ivanković i sar., 2011; Vrabec-Matković i Šklebar, 2011*).

Od neuroloških oboljenja boluje manji broj pacijenata u odnosu na maligna, ali pacijenti oboleli od ovih bolesti najčešće žive znatno duže u odnosu na onkološke pacijente (*Ivanković i sar., 2011; Downing i sar., 2012*). Multipla skleroza, Parkinsonova bolest i amiotrofična lateralna skleroza, bolesti koje su predmet ovog istraživanja, ali i Alchajmerova bolest i druge demencije, Huntingtonova bolest (*Oliver i Silber, 2013; Dieplinger i sar., 2017*), miastenija gravis, moždani udar, traumatske povrede mozga i kičmene moždine, tumori mozga najčešće su neurološke bolesti koje zahtevaju palijativno zbrinjavanje (*Oliver i Silber, 2013*).

Većinu neuroloških bolesti karakteriše progresivnost, varijabilan klinički tok (*Boersma i sar., 2014; Nair, 2019*), i često loša prognoza (*Robinson i Holloway, 2017*). Mnoge bolesti povezuje slična simptomatologija, a u zavisnosti od dijagnoze, postoje i simptomi koji se značajno razlikuju (*Oliver i Silber, 2013*). Progresija bolesti i ispoljavanje heterogenih simptoma, dovode obolelog do problema u svakodnevnom funkcionisanju (*Dieplinger i sar., 2017*). Neurološki pacijenti se suočavaju sa mnogim izazovima (*Boersma i sar., 2014; Nair, 2019*). Osim gubitka fizičkih i psiholoških funkcija, oboleli progresiju bolesti doživljavaju kao gubitak autonomije, a posledično i gubitak dostojanstva (*Dieplinger i sar., 2017*). Upravo zbog širokog spektra simptoma, promenljivosti i osobenosti svake neurološke bolesti, njihovog dugog razvoja i značajnog narušavanja kvaliteta života obolelih (*Provinciali i sar., 2016*), u poslednjih 20 godina, u mnogim zemljama dolazi do povećanja interesovanja za pružanje usluga palijativnog zbrinjavanja neurološkim pacijentima (*Oliver i sar., 2020*).

Prilikom definisanja i implementacije palijativnih ciljeva i procedura u neurologiji treba uzeti u obzir neurološke specifičnosti u smislu složenosti i varijabilnosti simptoma, kliničkog toka, uticaja invaliditeta, prognoze i poteškoća u prepoznavanju završnog stadijuma bolesti. Da bi se

realizovao adekvatan palijativan pristup u neurološkim bolestima neophodne su specifične veštine i prilagođavanje koncepta palijativnog zbrinjavanja karakteristikama neuroloških bolesti (*Provinciali i sar., 2016*).

Palijativno zbrinjavanje je pretrpelo progresivan razvoj tokom poslednjih godina (*D'Amico i sar., 2017*). Evropska akademija za neurologiju (eng. *European Academy of Neurology - EAN*) i Evropsko udruženje za palijativno zbrinjavanje razvili su Konsenzus dokument (eng. *Consensus document*) o palijativnom zbrinjavanju pacijenata obolelih od hroničnih i progresivnih neuroloških bolesti (*Oliver, 2020*), sa preporukama da svi pacijenti treba da imaju osnovni pristup palijativnom zbrinjavanju, posebno oni koji boluju od progresivnih neuroloških bolesti (*Oliver i Veronese, 2020; Oliver, 2020*). Dokument je značajan za sve koji su uključeni u zbrinjavanje neuroloških pacijenata, kako neurologe tako i specijaliste palijativnog zbrinjavanja (*Oliver, 2020*).

Predložena su dva modela palijativnog zbrinjavanja neuroloških i drugih pacijenata sa ozbiljnim i hroničnim bolestima. Prvi model takozvani „integrativni model“ podrazumeva inkorporisanje palijativnog zbrinjavanja u rutinski menadžment plan primarne zdravstvene zaštite, a drugi, „konsultativni model“ uključuje konsultacije o palijativnom zbrinjavanju za pacijente sa palijativnim potrebama (*Robinson i Holloway, 2017*).

Inače, palijativno zbrinjavanje neuroloških pacijenata se može obezbediti na različitim nivoima zdravstvene zaštite (*Oliver, 2019*). Opšte palijativno zbrinjavanje mogu obezbediti neurološke službe i službe iz primarne zdravstvene zaštite uz dodatnu obuku (*Robinson i Holloway, 2017; Oliver 2020*). Pružajući opšte palijativno zbrinjavanje neurolozi stiču stručnost za upravljanje mnogim pitanjima. Svakako, neophodno je da nastave kontinuiranu edukaciju iz ovog domena. Brojni i teški simptomi koji se javljaju kod neuroloških pacijenata zahtevaju stručnost u palijativnom zbrinjavanju. Iako je kontrola simptoma često složena kod neuroloških bolesti, neurolozi sprovode pažljivu analizu i njihovu kontrolu. Osim kompleksnih simptoma, kod mnogih osoba obolelih od neuroloških bolesti, tokom napredovanja bolesti dolazi do gubitka sposobnosti komunikacije, kao i kognitivnih sposobnosti. Zato je veoma važno dok su pacijenti komunikativno sposobni i dok još uvek mogu sami da donose odluke, zajednički, unapred isplanirati zbrinjavanje i negu za budućnost. Diskusiju o budućnosti, kao i planiranje je potrebno sprovesti kontinuirano tokom bolesti (*Oliver, 2020*). Fokusiranje na ranu komunikaciju o toku

bolesti (*Provinciali i sar., 2016; Robinson i Holloway, 2017*), uobičajene simptome, mogućnosti lečenja, i prognozu su korisni za ublažavanje briga koje imaju pacijenti i njihove porodice. Zajedničko odlučivanje u pogledu donošenja važnih odluka tokom trajanja bolesti je suštinska komponenta u odnosu između lekara i pacijenta kako bi se osiguralo da je pružena usluga u skladu sa potrebama i željama pacijenta. Osim navedenog, tokom palijativnog zbrinjavanja, važno je održavanje pokretljivosti pacijenata, prilagođavanje na funkcionalni i kognitivni pad, kao i pružanje podrške negovateljima (*Robinson i Holloway, 2017*).

Za složena pitanja uključuju se specijalističke službe palijativnog zbrinjavanja koje uz multidisciplinarni pristup sprovode procenu i kontrolu složenih simptoma, rešavaju psihosocijalna i duhovna pitanja (*Oliver, 2020*), teške porodične odnose, sprovode efikasnu procenu prognoze, donose osetljive odluke i zbrinjavaju pacijente na kraju životnog veka (*Robinson i Holloway, 2017*).

Tokom narednih godina, očekuje se povećanje saradnje između specijalista neurologije i palijativnog zbrinjavanja, što bi obolelim od neuroloških bolesti i njihovim porodicama omogućilo bolji kvalitet života. Specijalisti palijativnog zbrinjavanja treba da nadograđuju njihovo znanje, i usklade pružanje usluga u određenim segmentima za ove pacijente (*Oliver, 2020*). Postoji mnogo dokaza koji potvrđuju da su palijativno zbrinjavanje i multidisciplinarni pristup važni za neurološke pacijente (*Oliver, 2019*). U svim smernicama i Konsenzus dokumentu, naglašena je uloga multidisciplinarnog tima (*Oliver, 2020*). Smernice Evropske federacije neuroloških društava (eng. *European Federation of Neurological Societies – EANS*) i Evropskog neurološkog društva (eng. *European Neurological Society – ENS*) preporučuju da multidisciplinarni tim za palijativno zbrinjavanje mora biti sastavljen od najmanje tri različita stručnjaka: lekara, medicinske sestre i socijalnog radnika ili psihologa. Shodno tome, u realizaciju palijacije kod neuroloških pacijenata neophodno je uključiti multidisciplinarni tim u kom neurolog ima centralnu ulogu u prepoznavanju i suočavanju sa potrebama pacijenata. S druge strane, pacijenti i njihove porodice često iskazuju zabrinutost zbog zahteva za pomoć specijalizovanom timu za palijativnu negu koji su uputili njihovi lekari (*Provinciali i sar., 2016*) te ih je neophodno na vreme pripremiti i upoznati sa benefitima palijativnih usluga.

Kao što je rečeno, palijativno zbrinjavanje se može pružiti u bilo koje vreme tokom napredovanja bolesti, što zavisi od simptoma i potreba pacijenata i njihovih porodica, a ne od

konkretne prognoze. Preporuke su da se palijativno zbrinjavanje rano integriše u tretman osoba sa neurološkim bolestima (*Oliver, 2020*). Rano integrisanje palijativnog pristupa ima sledeće ciljeve: poboljšanje zdravstvenog stanja pacijenata kroz procenu i tretman simptoma, pružanje pomoći usmerene ka unapređenju kvaliteta života pacijenata i negovatelja, traženje najprikladnijih i najefikasnijih pomoći (*Provinciali i sar., 2016*).

Za progresivne, kao i neurološke bolesti sa kratkom prognozom, zbrinjavanje se pruža od postavljanja dijagnoze (*Oliver, 2019; Oliver, 2020*). Primer za to je amiotrofična lateralna skleroza, gde je neophodno dati podršku obolelom i njegovoj porodici u ovoj fazi bolesti kako bi se lakše suočili sa dijagnozom, simptomima i izazovima koji predstoje. Za bolesti sa nešto dužom prognozom, poput Parkinsonove bolesti, u kojoj je prosečna prognoza devet godina, mada može da bude i preko 20 godina, palijativno zbrinjavanje se pruža tokom progresije bolesti kada postoje problemi sa kojima se treba suočiti i kada postoji potreba za povećanim zbrinjavanjem i negom (*Oliver, 2019*). Svakako da približavanje kraju života pacijenta, povećava potrebu za palijativnim zbrinjavanjem, s toga je važno predvideti moguće pogoršanje i obezbediti da svi koji su uključeni u zbrinjavanje pacijenta budu svesni budućih potreba. Evidentno je da je palijativno zbrinjavanje efikasno za neurološke pacijente, a sada je uključeno u zbrinjavanje mnogih neuroloških bolesti uključujući amiotrofičnu lateralnu sklerozu, Parkinsonovu bolest i multiplu sklerozu (*Oliver, 2020*).

Pred neurološkom zajednicom ostaju mnogi zadaci za rešavanje. Najvažnije je da ne odlažu zauzimanje stava o istaknutosti palijativnog pristupa u oblasti neurologije (*Provinciali i sar., 2016*), i da nastave sa unapređenjem i implementacijom palijativnih usluga.

## **1.6 Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem neuroloških pacijenata**

Mnogi pacijenti oboleli od neuroloških bolesti imaju značajne nezadovoljene potrebe koje bi se mogle rešiti palijativnim zbrinjavanjem (*Robinson i Holloway, 2017*). Kada se pacijenti suočavaju sa invaliditetom nakon neuroloških oštećenja u pogledu pokretljivosti, rigiditeta, spastičnosti, posturalne nestabilnosti, kognicije, otežanog gutanja, komunikacije i drugih progresivnih neuroloških oštećenja, otkrivanje i zadovoljavanje potreba pacijenata i njihovih

porodica stiče etičku vrednost, i neupitno nameće potrebu za palijativnim pristupom (*Provinciali i sar., 2016*).

Neurološki pacijenti se suočavaju sa preprekama kada treba da ostvare pristup palijativnom zbrinjavanju bez obzira što je težina simptoma kod teško obolelih slična onima koje imaju osobe sa uznapredovalim karcinomom (*Marie Curie, 2015*). Iako postoje napori da se ovim pacijentima obezbedi kvalitetno zbrinjavanje, u praksi to još nije na odgovarajućem nivou. Neophodno je inkorporisanje principa palijativnog zbrinjavanja u zdravstvene planove, kao i holistički pristup u rešavanju potreba pacijenata, koji uključuje fizičke, psihološke, socijalne i duhovne aspekte što bi doprinelo poboljšanju kvaliteta života (*Robinson i Holloway, 2017*). Smatra se da je ključna prepreka u inkorporisanju palijativnog zbrinjavanja u tretman neuroloških pacijenata nedostatak znanja zasnovanog na dokazima o tome kako izgraditi uslugu koja integriše neurološku i palijativnu negu (*Chaudhuri i sar., 2016*).

#### *1.6.1 Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem obolelih od multiple skleroze*

Kao što je već rečeno, multipla skleroza ima složene i heterogene simptome koji mogu da variraju među pojedincima, ali i unutar samog pojedinca. Svi onesposobljavajući simptomi se mogu javiti u bilo kojoj fazi kliničkog toka bolesti (*D'Amico i sar., 2017*).

Značaj multiple skleroze proizlazi iz činjenice da je početak bolesti vezan za mlađu populaciju (*Kisić Tepavčević i sar., 2009*), sa progresijom koja može da se kreće od blage do teške, koja dovodi do povećanja invaliditeta (*Kisić Tepavčević i sar., 2009; D'Amico i sar., 2017*). Dolazi do nepovratnih neurodegenerativnih mehanizama (*Strupp i sar., 2015*), i ispoljavanja složenih fizičkih, psiholoških i kognitivnih oštećenja, iz čega proističu poteškoće u socijalnom funkcionisanju (*Strupp i sar., 2015; D'Amico i sar., 2017*). Zbog gubitka produktivnosti i visokih troškova lečenja i rehabilitacije, u razvijenim zemljama multipla skleroza rangirana je među tri najčešća uzroka teške onesposobljenosti u kategoriji mlađih odraslih osoba (*Kisić Tepavčević i sar., 2009*).

U lečenju multiple skleroze postignut je napredak, ali upkos tome, teški oblici MS i poodmakla faza bolesti, gde dolazi do značajne invalidnosti, ne može se usporiti medikamentoznim lečenjem (*Provinciali i sar., 2016*). Tretman kompleksnih simptoma i potreba pacijenata sa MS zahteva

uključivanje multidisciplinarnog i interdisciplinarnog tima (*Strupp i sar., 2015*), i primenu palijativnog pristupa (*Diamond i Carver, 2014; D'Amico i sar., 2017*).

Ključna područja koja zahtevaju palijativno zbrinjavanje su kontrola fizičkih simptoma, psihosocijalna podrška, odluke oko potencijalno dugotrajnog lečenja i nega na kraju životnog veka (*Barnes i Campbell, 2010*). Intervencije palijativnog zbrinjavanja treba prilagoditi ovoj grupi pacijenata, a da bi se to ispravno sprovelo, neophodno je znanje o njihovim nezadovoljenim potrebama (*Strupp i sar., 2015*). Osim toga, kako bi bile svrsishodne, palijativne usluge treba pažljivo prilagoditi potrebama pojedinca (*D'Amico i sar., 2017*). Što se tiče opšte medicinske nege, medicinske tretmane i intervencije treba sprovoditi sa ciljem što većeg komfora i u skladu sa ciljevima nege (*Diamond i Carver, 2014*).

Postavlja se pitanje u koje vreme u tretman obolelih od MS treba integrisati palijativno zbrinjavanje, i koji način bi bio najbolji (*Strupp i sar., 2015; D'Amico i sar., 2017*). Stručnjaci smatraju da oboleli od MS mogu imati koristi od specijalizovanog palijativnog zbrinjavanja kada: bolest napreduje (EDSS > 6, i kada je potrebna negovateljica), postoji potreba za negom, pojave se otežavajući simptomi poput bola (*Strupp i sar., 2015*), postoji očekivani životni vek od šest meseci do jedne godine ili ako je potrebno razmotriti planiranje za kraj života (*Barnes i Campbell, 2010*).

Za procenu težine bolesti i nezadovoljenih potreba kod obolelih od MS, dizajnirani su standardizovani instrumenti PROM (eng. *Patient reported outcomes – PROMs*) (*Strupp i sar., 2015; D'Amico i sar., 2017*). Ovi instrumenti mere ishode prijavljene od pacijenata na osnovu sopstvene percepcije zdravstvenog stanja i funkcionalnog blagostanja, uključujući status simptoma, mentalno zdravlje, fizičko i socijalno funkcionisanje, parametre koji su neophodni za integraciju palijativnih usluga (*D'Amico i sar., 2017*). Većina PROMs instrumenata je validirana za lakše oblike multiple skleroze tako da se sa njima možda neće registrovati složeniji problemi koji nastaju kod težeg oblika bolesti ili u kasnijim fazama (*Strupp i sar., 2015; D'Amico i sar., 2017*). Kada je u pitanju klinički status, primenjuje se Skala za procenu neurološkog deficita (eng. *Expanded Disability Status Scale – EDSS*) koja nije dovoljna za utvrđivanje stvarnog nivoa invalidnosti (*D'Amico i sar., 2017*), nego se moraju uzeti u obzir i drugi faktori prilikom procene (*Strupp i sar., 2015*). Skala ishoda palijativne nege (eng. *Palliative Care Outcome Scale – POS*) je instrument za procenu emocionalnih, psiholoških i duhovnih potreba, dizajnirana je i

validirana za upotrebu kod pacijenata za palijativno zbrinjavanje. Od nedavno je prilagođena za pacijente koji imaju teži oblik multiple skleroze (eng. *POS-MS*) (*Strupp i sar., 2015; D'Amico i sar., 2017*). IPOS Neuro skala (eng. *Integrated palliative care outcome scale – IPOS*) je kreirana za pacijente sa dugotrajnim neurološkim stanjima, koja uključuje procenu simptoma, nezadovoljenih potreba, praktičnih problema, anksioznosti i raspoloženja, porodične strepnje i sveukupni osećaj mira. Kod obolelih je potrebno proceniti duhovne i socijalne potrebe. Za procenu duhovnih potreba primenjuje se Skala duhovnog blagostanja (eng. *Spiritual wellbeing scale*) (*Strupp i sar., 2015*). Navedeni su samo neki od instrumenata koji se koriste u kliničkoj praksi ili za istraživanja.

Kada se poveća invaliditet pacijenta, klinička slika postaje složenija (*D'Amico i sar., 2017*). Rešavanje nezadovoljenih potreba pacijenata (*Provinciali i sar., 2016*) i tretman teških formi multiple skleroze najčešće se svode na simptomatsku terapiju i neurorehabilitaciju (*D'Amico i sar., 2017*). U rešavanju nezadovoljenih potreba, preporučuje se simultano palijativno zbrinjavanje (EDSS > 6,5 – 7), koje može da se sprovodi do faze potpune zavisnosti i iščekivanja krajnjeg ishoda (*Provinciali i sar., 2016*).

Od kliničkih znakova i simptoma multiple skleroze koji se najčešće javljaju i koji se mogu držati pod kontrolom palijativnim pristupom su: umor, fizička disfunkcija (spastičnost, problemi sa gutanjem ili govorom, poremećaji urinarnog sistema), komplikacije prouzrokovane nepokretnošću (dekubitalne rane, infekcije), intenzivan bol, poremećaji spavanja, oštećenja kognitivnih funkcija, psihijatrijski poremećaji i socijalna uznemirenost (*Provinciali i sar., 2016; D'Amico i sar., 2017*).

**Motorne manifestacije – Slabost mišića** najčešće zahvata donje ekstremitete. Da bi se održala snaga primenjuju se različite vežbe, kao što su trening otpora (slobodni tegovi, trake za vežbanje sa otporom), biciklizam i vodeni sportovi (*Feinstein i sar., 2015*). Međutim, u slučaju slabosti mišića treba biti oprezan. Vežbe mogu biti od koristi, ali pogrešan izbor može biti štetan. Pojedine vežbe neće povećati snagu nego će povećati slabost (*Schapiro, 2003*). **Spastičnost** može da izazove bolne grčeve i kontrakcije mišića u ekstremitetima. Lekovima koji se primenjuju za spastičnost ne postiže se uvek uspeh u lečenju, a mogu da izazovu sedaciju i ataksiju (*Campbell i sar., 2010*). Lekovi koji su dokazali efikasnost u ovom slučaju su baklofen i tizanidin. Jedna od opcija može da bude

primena injekcije botulinuskog toksina (*Elman i sar., 2007*). Smanjivanje spastičnosti se postiže vežbama istezanja, aerobnim vežbama i vežbama za poboljšanje obima pokreta (eng. *range of motion – ROM*). Od pomoći mogu da budu ortoze. U nekim slučajevima je neophodna hirurška intervencija (*Halper i Holland, 2011*). Mišićna snaga je važna s obzirom da utiče na kretanje, ravnotežu i funkcionalnu sposobnost (*Feinstein i sar., 2015*). **Problemi sa ravnotežom** – Glavni centar za ravnotežu se nalazi u malom mozgu, ali održavanju ravnoteže doprinose oči, uši i nervi na rukama i nogama. Ukoliko dođe do oštećenja u bilo kom od ovih područja nastaju problemi sa ravnotežom (*Schapiro, 2003*). Postoji niz intervencija koje se koriste u kliničkoj praksi za održavanje ravnoteže tokom stajanja i hodanja. Od svih intervencija, najčešće se koristi fizioterapija, za koju su istraživanja pokazala da ima mali, ali značajan efekat kod blagih do umerenih oblika invaliditeta (*Feinstein i sar., 2015*). Terapijski pristup uključuje vežbe za ravnotežu i koordinaciju, vestibularnu stimulaciju (npr. ljuljanje, sedenje na pilates ili švajcarskoj lopti), i kod obolelih koji mogu da stoje primenu kompjuterizovane stimulacije ravnoteže uz pomoć uređaja „*balance master*“ (*Schapiro, 2003*). **Tremor** može da bude grub ili fin, brz ili spor, da se javi u mirovanju ili pri kretanju, da zahvati samo ekstremitete, ali i druge delove tela. Od farmakološke terapije postoji čitav spektar lekova koji mogu da ublaže tremor. Nefarmakološki pristup uključuje vežbe, privremenu imobilizaciju zgloba (npr. ruke ili šake kada pacijent treba da piše ili jede, zatim se skida), te dodavanje težine delu tela kako bi se kontrolisalo njegovo kretanje (*Halper i Holland, 2011*). **Paroksizmalni (tonički) grčevi** mogu biti snažni. Za kontrolu grčeva se najčešće koriste lekovi karbamazepin (*Schapiro, 2003; Elman i sar., 2007*), baklofen, a od novijih trileptal (*Schapiro, 2003*).

- **Disfagija i dizartrija** – **Disfagija** se često javlja što sledstveno dovodi do odbijanja jela (*Diamond i Carver, 2014*). Dijagnoza disfagije uključuje uzimanje anamneze (kašalj/gušenje tokom jela i pića, dispneja, gubitak telesne težine, neobjašnjiva upala pluća), neurološki pregled i primenu instrumentalnih metoda. Terapija zahteva uključivanje multidisciplinarnog tima, koji će sačinjavati neurolog, otorinolaringolog, logoped, dijetetičar, fizioterapeut, radni terapeut, medicinska sestra i farmaceut. Logoped ima presudnu ulogu u proceni, dijagnozi i tretmanu disfagije (*D'Amico i sar., 2019*). Aktivnosti koje se sprovode u cilju što sigurnijeg gutanja su promena konzistencije hrane,



uzimanje manjih zalogaja, smanjivanje veličine obroka uz povećanje učestalosti, uzimanje tečnosti naizmenično sa čvrstom hranom i dr. Osim toga, sprovode se različite vežbe kako bi se olakšalo gutanje (*Schapiro, 2003*). Ranije su su ovi problemi rešavali hranjenjem pacijenata preko sonde za hranjenje, smatrajući da se na ovaj način produžava preživljavanje i poboljšava funkcionalni status. Međutim, noviji dokazi to negiraju (*Diamond i Carver, 2014*). **Dizartrija** otežava komunikaciju i dovodi do frustracija obolelih (*Campbell i sar., 2010*). U tretman se uključuju logopedi koji vežbama mogu da doprinesu tečnijem govoru i ritmu govora. Kod teških slučajeva razumljivosti govora primenjuju se neverbalne tehnike i „augmentativna komunikacija“, odnosno razni elektronski i računarski uređaji (*Schapiro, 2003*).

- **Poremećaji vida** predstavljaju jednu od glavnih karakteristika multiple skleroze i imaju veliki uticaj na kvalitet života obolelih. Optički neuritis je najčešća manifestacija (*Alcubierre i sar., 2020*), koja zahteva individualnu procenu u pogledu lečenja i prognoze. Farmakološki tretman uključuje visoke doze kortikosteroida, intravenski (metilprednizolon), dok se oralna primena izbegava zbog štetnih efekata. Od drugih poremećaja vida mogu da se jave diplopija, nistagmus, katarakta i dr. Nistagmus se može smanjiti primenom lekova klonazepam i gabapentin, a katarakta se odstranjuje hirurškim putem. Gubitak oštine vida i pojavu diplopije mogu izazvati umor, porast temperature, stres i infekcija te kontrola ovih simptoma može da poboljša vid (*Schapiro, 2003*). Vizuelni fenomeni koji se javljaju kod multiple skleroze su *Uhthoff* i *Pulfrich* (*Alcubierre i sar., 2020*).
- **Autonomna disfunkcija** – Jedan od najčešćih problema koji se javlja kod gotovo svih obolelih su **poremećaji urinarnog trakta**. Hiperrefleksija detrusora dovodi do hitnosti, učestalosti i urgentne inkontinencije. Hipotonija mokraćne bešike dovodi do retencije urina što može imati za posledicu infekciju urinarnog trakta (*Diamond i Carver, 2014*). Inkontinencija dovodi do neprijatnosti u socijalnom okruženju, osim toga ima veliki uticaj na svakodnevno funkcionisanje (*Elman i sar., 2007*) i kvalitet života (*Elman i sar., 2007; Feinstein i sar., 2015*). U zavisnosti od urinarnog problema, bira se najprikladniji način lečenja (*Schapiro, 2003*). Tako na primer, uobičajeni načini lečenja urgentne inkontinencije uključuju vežbe mišića karličnog dna (tzv. Keglove vežbe), pražnjenje mokraćne bešike u određeno vreme ili kateterizaciju. Primenjuje se antiholinergička

medikamentna terapija (oksibutin, tolterodin) i drugi medikamenti. Opcija je i aplikovanje injekcije botulinskog toksina u sfinkter mokraćne bešike. U krajnjem slučaju primenjuje se hirurški pristup koji podrazumeva formiranje urostome ili plasiranje suprapubičnog katetera (Elman i sar., 2007). Na tržištu postoji širok asortiman apsorbirajućih proizvoda (ulošci, pelene i dr.) koji mogu biti od pomoći (Halper i Holland, 2011). **Gastrointestinalna disfunkcija** – Poremećaji crevne funkcije se često nalaze kod obolelih od MS i u korelaciji su sa lošijim kvalitetom života. Od promena najčešće su prisutni poremećaji analnog sfinktera i pokretljivost creva. Konstipacija i dijareja su česte manifestacije (Racosta i sar., 2015), a može da se javi i fekalna inkontinencija. Konstipaciju prvo treba lečiti nefarmakološkim metodama. Neophodno je povećati unos tečnosti, unositi hranu bogatu vlaknima, defekaciju vršiti svakog dana u isto vreme. Osim toga edukovati pacijenta o svim navedenim aspektima koji mogu doprineti ublažavanju konstipacije (Halper i Holland, 2011). Ukoliko problem perzistira primenjuje se čaj od sene (Nair, 2019), osmotski, stimulirajući i emolijentni laksativi (omekšivači stolice) (Racosta i sar., 2015), supozitorije i klistir, koji treba izbegavati. Manifestovanje simptoma usled disfunkcije mokraćne bešike i creva može biti stresno za obolelog te ometati lične, socijalne i profesionalne aktivnosti. Stvara se osećaj gubitka kontrole, zavisnosti, izolacije i neprijatnosti (Halper i Holland, 2011). Od simptoma gornjeg intestinalnog trakta javljaju se osećaj sitosti, mučnina, uporno povraćanje, štucaje, sporije pražnjenje želuca i gastroezofagealni refluks. **Seksualna disfunkcija** je rasprostranjena kod obolelih od multiple skleroze. Usled oštećenja određenih regija mozga i kičmene moždine dolazi do različitih manifestacija seksualne disfunkcije. Terapijski pristup je ograničen i svodi se na medikamentoznu terapiju kod muškaraca (inhibitor fosfodiesteraze 5) i hormonalnu kod žena (Racosta i sar., 2015).

- **Umor** je prisutan kod većine obolelih od multiple skleroze. Oboleli ga doživljavaju kao jedan od najneugodnijih simptoma MS, koji direktno utiče na kvalitet života (Feinstein i sar., 2015). Može se pojaviti kao izolovan simptom (Diamond i Carver, 2014). To je primarni umor, koji je specifičan za MS, i pojavljuje se bez očiglednog uzroka. Za razliku od sekundarnog umora, koji se javlja kao posledica nekog stanja, kao npr. disfunkcije mokraćne bešike, bola ili mišićnih spazama koji dovode do poremećaja spavanja (Tur, 2016), depresije i primene nekih lekova. Osim toga, izlaganje povišenoj temperaturi,

dehidratacija ili prenaprezanje dovode do povećane osetljivosti obolelih na umor (*Diamond i Carver, 2014*). Važna je rana dijagnoza, isključivanje mogućih uzroka umora te što ranije započinjanje tretmana, farmakološkog (amantadin), kao i nefarmakoloških intervencija (fizičkih, psiholoških/kognitivnih). Tretman umora sprovodi multidisciplinarni tim koji čine neurolozi, medicinske sestre za multiplu sklerozu, radni terapeuti i fizioterapeuti (*Tur, 2016*). Između ostalog, tretman umora podrazumeva primenu odgovarajućih vežbi i odmor. Važno je da oboleli ostanu aktivan kako ne bi došlo do atrofije mišića i gubitka kondicije, s obzirom da i to može da bude uzrok umora (*Schapiro, 2003*). Psihološki/kognitivni pristupi uključuju kognitivnu bihevioralnu terapiju, edukativne programe za očuvanje energije i kontrolu umora. Pacijenti se edukuju da primenom različitih strategija uštede energiju. Pojednostavljenje posla ili upotreba ergonomske opreme su neke od strategija (*Tur, 2016*).

- **Bolni sindromi** – U multiploj sklerozu se javlja nekoliko tipova bola i bolnih sindroma. Najčešći uzroci nastanka bola su mišićno-skeletni problemi, konstipacija, dekubitus, kontrakture, ali u obzir treba uzeti ekstremne temperature, glad i žeđ. Oboleli sa spasticitetom se žale na bolne grčeve ruku i nogu. Akutni bol centralne etiologije može da nastane usled lezije demijelinizacije u jedru trigeminusa što se ispoljava u vidu neuralgije trigeminusa, zatim toničnih napada i prilikom izvođenja pokreta koji ukazuju na pozitivan Lermittov znak (*Diamond i Carver, 2014*). **Neuropatski bol** koji se javlja kod MS se kupira lekovima, koji osim povoljnih efekata, često dovode do neželjenih efekata (*Campbell i sar., 2010; Marphy i sar., 2017*), koji su nekada za pacijenta neprihvatljivi te se mora prilagoditi doza, odabrati drugi analgetik ili dodati koanalgetik (adjuvantni analgetik) sa drugačijim mehanizmom delovanja (*Marphy i sar., 2017*). **Glavobolja** je najčešća vrsta bola koju doživljavaju oboleli. Generalno, bol je u korelaciji sa lošim kvalitetom života i ometa svakodnevne aktivnosti. Terapijski pristup se zasniva na farmakološkoj terapiji. Nefarmakološki pristup uključuje masažu, koja ima značajan doprinos u smanjenju jačine bola, vežbanje i vibracionu terapiju (*Feinstein i sar., 2015*).
- **Psihijatrijski poremećaji** - Kod velikog broja pacijenata javlja se **anksioznost** i **depresija**, međutim, one često nisu prepoznate a samim tim ni dovoljno tretirane. Postoje mnogi uzroci koji su odgovorni za njihov nastanak, ali se mogu javiti i kao nuspojava terapije interferonom. Od nefarmakoloških intervencija efikasna mogu biti pojedinačna i

grupna savetovanja (*Diamond i Carver, 2014*), kognitivno bihevioralna terapija (*Feinstein i sar., 2015*).

- **Kognitivni poremećaji** su česti u MS. Dolazi do poteškoća sa pamćenjem i koncentracijom (*Campbell i sar., 2010*). Od kognitivnih sposobnosti zavisi da li će oboleli naći i zadržati posao, kakav će biti odnos sa porodicom i osobama iz okruženja i da li će moći obavljati svakodnevne aktivnosti. Za sada nema efikasnog tretmana za kognitivni pad. Ono što se pokazalo u istraživanjima da može biti korisno, da ga spreči, smanji ili odloži, su kognitivne rezerve i intelektualni rad. Osim toga, korisno se pokazala fizička aktivnost, jedino što treba da se precizira koje su najbolje vežbe. Odgovori na mnoga pitanja još nisu poznati te je neophodno sprovesti dodatna istraživanja (*Feinstein i sar., 2015*). Uznapredovalu **demenciju** karakterišu teža kognitivna oštećenja, gubitak fizičke funkcije i autonomije što dovodi do potpune zavisnosti od drugih osoba u obavljanju aktivnosti dnevnog života. U pristupu usmerenom na pacijenta neophodno je osmisliti i inkorporisati, svakodnevne aktivnosti i stvaranje fizičkog i socijalnog okruženja koje neguje dostojanstvo pacijenata sa uznapredovalom demencijom, kao i njihovih porodica. Što se tiče **poremećaja ponašanja**, mogu da se jave agitacija i nasilno ponašanje koji dolaze do izražaja pojavom demencije i napredovanjem bolesti. Na pojavu agitacije i nasilnog ponašanja treba obratiti pažnju i otkriti uzroke s obzirom da njihovo javljanje može da ukaže na nezadovoljenu potrebu. Bol je jedan od najčešćih i najznačajnijih uzroka ovakvog ponašanja. Ukoliko pacijenti ne prijavljuju ili ne mogu da prijave bol, neophodno je procenjivati pacijenta i obratiti pažnju na neverbalno ponašanje odnosno izraz lica. Tokom sprovođenja lične higijene, naročito tokom kupanja, ukoliko nešto od postupaka izaziva nelagodnost kod pacijenata, oni to iskazuju razdražljivošću, hvatanjem i udaranjem. Od izuzetne važnosti je da se izbegava fizičko sputavanje pacijenta i da se primeni samo kada je baš neophodno u cilju prevencije padova (*Diamond i Carver, 2014*). Komunikacija i upravljanje zdravstvenom negom postala su značajna pitanja u naprednoj i terminalnoj fazi bolesti, posebno u pogledu potrebe za odgovarajućom i efikasnom komunikacijom kako bi se izbegla izolacija, kognitivna pogoršanja i afektivni poremećaji (*Provinciali i sar., 2016*).

Ono što je takođe važno da se spomene, a u praksi i sprovodi, jeste edukacija pacijentove porodice i/ili negovatelja koji pružaju negu obolelom, o prognozama, rizicima i koristima intervencija, kako bi pružili negu koja ima za prioritet udobnost i dostojanstvo (*Diamond i Carver, 2014*). Takođe, ključno u palijativnom pristupu je potreba za obukom i zaštitom negovatelja od stresa povezanog sa kompleksnom negom koju zahtevaju ovi pacijenti (*Provinciali i sar., 2016*).

#### 1.6.2 Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem obolelih od Parkinsonove bolesti

Parkinsonovu bolest karakteriše širok dijapazon motornih i nemotornih simptoma (*World Health Organization, 2006*). Oboleli se suočavaju sa mnogim gubicima, kao što su mobilnost, nezavisnost i društvena uloga (*Veronese, 2010*), što ima negativan uticaj na kvalitet života (*Ophey i sar., 2018*). Postoje brojni modaliteti lečenja (*Oliver i Silber, 2013*), ali trenutno ne postoji terapija za izlečenje ili odlaganje progresije bolesti tako da su sve intervencije usmerene na kontrolu simptoma (*Lugassy, 2016; Chaudhuri i sar., 2016*). Osim toga, kod ovih pacijenata terapija lekovima je često limitirana neželjenim dejstvima i kontraindikacijama zbog komorbiditeta (*Ophey i sar., 2018*). Gubitak autonomije zbog ispoljavanja fizičkih i psiholoških poteškoća (*Provinciali i sar., 2016; Ophey i sar., 2018*), napredovanje bolesti, smanjenje efikasnosti konvencionalne terapije (*Oliver i Silber, 2013*), zahteva uključivanje palijativnog zbrinjavanja kako bi se sprovela kontrola simptoma (*Oliver i Silber, 2013; Provinciali i sar., 2016; Ophey i sar., 2018*) i održao kvalitet života obolelih (*Ophey i sar., 2018*).

Do značajnijeg razvoja palijativnog zbrinjavanja u Parkinsonovoj bolesti došlo je u poslednjih pet godina. Usluge palijativnog zbrinjavanja, uz holistički pristup, kod obolelih od Parkinsonove bolesti se mogu pružati od trenutka postavljanja dijagnoze (*Richfield i Johnson, 2020*) do kraja životnog veka (*Lokk i Delbari, 2012*). Palijativni pristup uključuje tretman ozbiljnih motornih i nemotornih simptoma bolesti, procenu unapred isplanirane nege koju sprovode negovatelji i preporuke za hospis (*Armstrong i Okun, 2020*).

Parkinsonova bolest tokom progresije prolazi kroz četiri faze. Prva faza je dijagnostička, u kojoj je započet farmakološki tretman, pružena je rehabilitaciona podrška i simptomi su pod kontrolom. Ova faza u proseku traje oko 1,6 godina (*Oliver i Veronese, 2020*). Prema nekim autorima, prva faza se opisuje kao „medeni mesec“ zbog ublažavanja simptoma bolesti (*Lokk i Delbari, 2012*). Druga faza je faza održavanja, koju karakteriše održavanje funkcija i

samozbrinjavanje pacijenta, koji nastavlja sa svojim aktivnostima. U ovoj fazi je moguće povremeno uključivanje multidisciplinarnog tima (*Oliver i Veronese, 2020*) usled ispoljavanja motornih komplikacija (*Lokk i Delbari, 2012*). Traje u proseku oko 5,9 godina. Sledi kompleksna faza, u kojoj dolazi do izraženijih simptoma, povećanja invaliditeta i komplikacija te neophodnog složenijeg farmakološkog pristupa. Prosečno traje oko 4,9 godina (*Oliver i Veronese, 2020*). Na kraju putanje je palijativna faza (*Lokk i Delbari, 2012; Richfield i sar., 2013*), koja traje oko 2,2 godine. U ovoj fazi javljaju se drugi komorbiditeti, lekovi postaju manje efikasni, a razmatra se i njihovo smanjivanje. Fokus je na kontroli simptoma, sprečavanju komplikacija (npr. inkontinencija, dekubitus) i očuvanju dostojanstva (*Oliver i Veronese, 2020*).

Tretman ranih i kasnih faza Parkinsonove bolesti se značajno razlikuje (*Campbell i sar., 2010; Lokk i Delbari, 2012*). U ranoj fazi bolesti, tretman se bazira na prevenciji i ublažavanju simptoma, posebno motornih simptoma bolesti. Kako bi se što duže održala mobilnost i kvalitet života. U kasnijim fazama bolesti uključuje se palijativno zbrinjavanje koje pruža pacijentu udobnost i podršku, dok je fokus lečenja na nemotornim simptomima. Sve aktivnosti koje se sprovode u cilju kontrole i ublažavanja simptoma uključuju očuvanje autonomije i ublažavanje stresa (*Lokk i Delbari, 2012*).

Identifikovanje palijativnih potreba obolelih od PB je ključno za planiranje usluga i njihovo sprovođenje (*Richfield i sar., 2013*). Definisane potrebe može biti otežano, s obzirom da su pacijenti različiti, samim tim imaju i različite potrebe u skladu sa okolnostima u kojima se nalaze. Složene potrebe obolelih, mogu da se jave u bilo kojoj fazi tokom progresije Parkinsonove bolesti, ali su svakako najsloženije u palijativnoj fazi. Potrebe obolelih mogu da budu iz fizičkog, psihološkog, socijalnog i duhovnog domena. Fizičke potrebe se odnose na motorne i nemotorne simptome i znakove bolesti. U rešavanje ovih potreba se uključuje multidisciplinarni tim, a ukoliko potrebe i problemi postanu složeniji, uključuje se specijalizovan tim za palijativno zbrinjavanje. Psihološke potrebe uključuju depresiju, anksioznost, zabrinutost zbog simptoma, strah od pogoršanja i smrti, emocionalne promene i emocionalnu labilnost. Socijalne potrebe se odnose na promene u relacijama zbog invaliditeta i zavisnosti od porodice/negovatelja, često se javlja zabrinutost i strah zbog porodice, finansijskih pitanja usled nesposobnosti za rad ili napuštanja posla od strane člana porodice zbog negovanja obolelog. Duhovne potrebe se mogu odnositi na religiozna pitanja, a mogu biti i uopštene koje se odnose

na značenje bolesti, suočavanje sa pogoršanjem bolesti i strahovima za budućnost i od smrti (*Oliver i Veronese, 2020*).

U praksi su dostupni instrumenti za procenu nezadovoljenih potreba pacijenata. Njihova primena dobrinosi poboljšanju kliničkih ishoda i razvoju usluga (*Richfield i Johnson, 2020*). Tako na primer, za procenu specifičnih simptoma Parkinsonove bolesti dizajnirana je skala *Edmonton symptom assessment scale*, koja daje podatke kako bi se usmerile palijativne intervencije povezane sa uobičajenim simptomima (*Robinson i Holloway, 2017*).

Kada se priča o nezadovoljenim potrebama obolelih od Parkinsonove bolesti, prva klinička potreba je „neuroprotekcija“, sa ili bez tretmana za modifikovanje bolesti. Primenom ovih tretmana bi došlo do zaustavljanja ili do usporavanja progresije bolesti (*Chaudhuri i sar., 2016*).

S obzirom da Parkinsonovu bolest karakterišu motorne komplikacije koje su često povezane sa bolom (*Provinciali i sar., 2016*) te utiču na kvalitet života, naglašena potreba za holističkim pristupom (*Higginson i sar., 2012*).

#### ❖ **Motorne manifestacije bolesti**

- **Mobilnost, bradikinezija, rigiditet** – Za održavanje hoda i drugih motornih simptoma bolesti, kao što su npr. *bradikinezija* i *rigiditet*, primenjuje se farmakološki tretman, koji dugotrajnom primenom dovodi do komplikacija (*Lokk i Delbari, 2012; Chou i Hurtig, 2013*). Jedna od opcija lečenja je duboka moždana stimulacija određenih regiona mozga. Ovom intervencijom se može ublažiti tremor, bradikinezija i posturalna nestabilnost kod odabranih pacijenata. Rigiditet, držanje, ravnoteža, hod i transfer se poboljšava fizikalnom terapijom. Doprinis fizikalne terapije je mali, ali značajan za poboljšanje brzine hoda i dužine koraka. Program fizikalne rehabilitacije uključuje različite motoričke zadatke u kombinaciji sa ritmičkim zvukovima (*Chou i Hurtig, 2013*). Kako bi se poboljšala brzina, dužina hoda i ravnoteža, preporučuje se trening na traci za trčanje, osim toga za poboljšanje pokretljivosti i ravnoteže primenjuju se tango ples i *Tai Chi* (*van der Marck i sar., 2015*). **Fenomen zaleđivanja** hoda je karakteristika bolesti koja najviše dovodi do onesposobljenosti obolelih (*Tarakad i Janković, 2017*). Kod ovog fenomena, pokretnim pacijentima od pomoći mogu biti senzorni znaci i pomoćni uređaji u cilju prevencije padova, a samim tim i preveniranja frakture ramena, kukova ili povrede glave (*Elman i sar., 2007*). S obzirom da ova manifestacija bolesti najčešće ne reaguje

dobro na farmakološku terapiju, iskustva pacijenata pokazuju da osim fizikalne terapije, pomoć u sprečavanju ili prevazilaženju zamrzavanja pruža slušanje marširajuće muzike ili nekih drugih ritmičkih zvukova, marširajući hod ili vizuelne oznake (*Tarakad i Janković, 2017*).

- **Tremor** je najočiglednija manifestacija bolesti. Većina pacijenata sa tremorom u mirovanju želi lečenje. Glavni razlog nije onesposobljenost nego neprijatnost. Mada, kada se ponovo javi ili je prisutan akcioni tremor, invaliditet postaje stvarnost. Odgovor tremora na medikamente je varijabilan. Ukoliko ne reaguje na farmakološki tretman, kao što je već navedeno, izbor u lečenju može biti duboka moždana stimulacija.
- **Disfagija** je jedna od komplikacija Parkinsonove bolesti, koja se javlja kod većine obolelih (*Chou i Hurtig, 2013*). Poteškoće sa gutanjem su najuočljivije prilikom gušenja sa tečnošću (*Lokk i Delbari, 2012*). Pojava ovih problema može dovesti do neuhranjenosti, dehidratacije i respiratornih komplikacija (*Chou i Hurtig, 2013*) usled aspiracije (*Campbell i sar., 2010*). S obzirom da je gitanje složen proces, u cilju njegove procene primenjuju se dinamičke instrumentalne tehnike (videofluoroskopija, fiberoptička endoskopija). Farmakološki tretman može da poboljša gutanje (*Chou i Hurtig, 2013*). U tretman treba uključiti što ranije logopeda (*Campbell i sar., 2010*). Opcije nefarmakološkog tretmana uključuju promenu konzistencije hrane, primenu sigurne tehnike gutanja, hranjenje rukama, obezbeđivanje dovoljno vremena za hranjenje, što može ublažiti problem i smanjiti rizik od aspiracije. Ako ishrana i hidracija budu neadekvatne te ako dođe do gubitka telesne težine, što sve zajedno doprinosi pogoršanju opšteg stanja, treba razmotriti primenu perkutane endoskopske gastrostome (PEG) (*Lokk i Delbari, 2012*). Enteralna ishrana se razmatra kada nastanu značajni problemi tokom obroka koji narušavaju kvalitet života, kod uznapredovale disfagije ili ako je enteralna ishrana u skladu sa ciljevima nege. Međutim, istraživanja pokazuju da sonde za hranjenje ne sprečavaju aspiraciju i ne produžavaju preživljavanje (*Lum i Kluger, 2020*). Jedan od problema je **sijaloreja** odnosno nekontrolisano curenje pljuvačke iz usta koje nastaje kod obolelih od PB, ne zbog preteranog stvaranja, nego zbog otežanog gutanja pljuvačke (*Chou i Hurtig, 2013*). Tretman uključuje povećanje frekvencije gutanja kojoj prethodi farmakološki tretman smanjenja salivacije (*van der Marck i sar., 2015*). Problem se može



ublažiti nanošenjem kapljica 1% atropina na jezik, primenom transdermalnog flastera hioscina i aplikovanjem botulinskog toksina u pljuvačnu žlezdu (*Campbell i sar., 2010*).

- **Dizartrijska** smanjuje razumljivost i otežava komunikaciju sa drugim osobama (*van der Marck i sar., 2015*). **Hipofonija** dovodi do frustracije pacijenata i njihovih negovatelja (*Campbell i sar., 2010*). U prevazilaženju problema sa dizartrijom uključuju se logopedi. Kako bi se poboljšao intenzitet i kvalitet glasa, između ostalih, koristi se terapija glasa Lee Silverman (eng. *Lee Silverman voice treatment – LSVT*) i tretman za ograničavanje visine glasa (eng. *Pitch limiting voice treatment - PLVT*) (*van der Marck i sar., 2015*).

Parkinsonova bolest se razvija po definisanom kliničkom obrascu. U prodromalnoj fazi, manifestni su pojedini nemotorni simptomi (poremećaj mirisa, konstipacija, somnolencija, apatija i umor). Na osnovu dosadašnjih saznanja, nemotorni simptomi su ključna komponenta Parkinsonove bolesti, i mogu da budu klinički biomarker motorne faze bolesti (*Chaudhuri i sar., 2016*). Osim toga, značajno narušavaju kvalitet života (*van der Marck i sar., 2015; Chaudhuri i sar., 2016*), dok njihov tretman u praksi ostaje u drugom planu u odnosu na motorne simptome bolesti (*Chaudhuri i sar., 2016*). Nemotorni simptomi u PB uključuju neuropsihijatrijske poremećaje, kognitivna oštećenja, autonomne poremećaje, poremećaje spavanja (*Provinciali i sar., 2016; Lökk i Delbari, 2012*), bol (*Elman i sar., 2007*), a od ostalih simptoma mogu se javiti respiratorne poteškoće (*Provinciali i sar., 2016*). Osnovni cilj kontrole nemotornih simptoma je poboljšati kvalitet života i smanjiti teret bolesti (*Lökk i Delbari, 2012*).

#### ❖ Nemotorne manifestacije bolesti

- **Neuropsihijatrijski i kognitivni poremećaji** (apatija, anksioznost, depresija, poremećaji raspoloženja, halucinacije, iluzije, deluzije, kognitivni poremećaji, demencija) (*Tarakad i Jankovic, 2017*) – Od neuropsihijatrijskih poremećaja, osnovni prediktori lošeg kvaliteta života su težina depresije (*Lökk i Delbari, 2012; Rana i sar., 2015*) i kognitivna disfunkcija (*Rana i sar., 2015*). **Depresija** se često javlja kod obolelih (*Campbell i sar., 2010*). Postoji mnogo faktora koji doprinose neprepoznavanju depresije, i koji otežavaju postavljanje dijagnoze. U postavljanju dijagnoze može pomoći odsustvo simptoma (osećaj sramote, krivice, tuge) koji se inače javljaju kod depresivnih osoba koji nisu oboleli od PB, kao i poricanje depresije od strane obolelih. Pacijente je neophodno

ohrabriti da, ukoliko se osećaju depresivno, obaveste svoj zdravstveni tim. Osim toga, na članovima tima je da prepoznaju simptome depresije (*Rana i sar., 2015*). U kasnoj fazi PB neophodna je pažljiva procena obolelih, uz pomoć porodice/negovatelja, kako bi se na vreme otkrila depresija (*Lokk i Delbari, 2012*). Lečenje depresije uključuje farmakološki tretman i psihoterapiju (*Rana i sar., 2015*). Simptomi **psihoze** u vidu vizuelnih **halucinacija** i **deluzija** su prediktori smeštaja obolelih od PB u staračke domove i mortaliteta (*Elman i sar., 2007; Aarsland i sar., 2015*). Medicinska stanja kao što su konstipacija, dehidracija, poremećaj nivoa elektrolita, pneumonija i infekcije urinarnog trakta, mogu biti skriveni uzroci psihoze, koje treba ispitati i tretirati pre uključivanja antipsihotika u lečenje (*Lokk i Delbari, 2012*). Halucinacije se mogu smanjiti ili nestati smanjenjem lekova za Parkinsonovu bolest (*Campbell i sar., 2010*). **Kognitivni poremećaji** imaju značajan uticaj na kvalitet života (*Tarakad i Jankovic, 2017*). **Blagi kognitivni poremećaj** se primećuje u ranim fazama bolesti sa tendencijom progresije ometajući svakodnevno funkcionisanje obolelih od PB (*Rana i sar., 2015*). Kod blagog kognitivnog oštećenja aktivnosti dnevnog života su uglavnom očuvane (*Aarsland i sar., 2015*). Od razvoja **demencije** strahuju i oboleli i njihova porodica/negovatelji (*Pfeiffer, 2016*). U završnoj fazi PB, kontrola demencije i psihoze postaje sve složenija. Prvi korak u lečenju demencije je ukidanje nepotrebnih psihotropnih lekova. Lekovi koji se koriste protiv demencije u Alchajmerovoj bolesti se koriste i u ovom slučaju (*Lokk i Delbari, 2012*).

- **Autonomna disfunkcija** (disfunkcija mokraćne bešike, seksualna disfunkcija, konstipacija, ortostatska hipotenzija) (*Armstrong i Okun, 2020*). **Disfunkcija mokraćne bešike** se često javlja kod obolelih od PB. U ovom slučaju je neophodno isključiti moguće druge uzroke kao što su infekcije urinarnog trakta, benignu hiperplaziju prostate, stres inkontinenciju i dr. Pacijenta treba detaljno ispitati o urinarnim simptomima. Ukoliko postoje urinarni simptomi koji narušavaju kvalitet života treba posavetovati pacijenta da ograniči unos tečnosti u večernjim satima (*Lokk i Delbari, 2012*). Terapijski pristup zavisi od problema koji se javi, a uključuje promenu životnog stila, primenu farmakoterapije (koju treba izbegavati kod starijih osoba zbog neželjenih dejstava), Kegelove vežbe (*Rana i sar., 2015*), injekcije botulinskog toksina (*Pfeiffer, 2016*), uretralnu kateterizaciju (*Lokk i Delbari, 2012; Pfeiffer, 2016*) i hirurške intervencije

(Singer i Moore, 2013). U tretmanu *seksualne disfunkcije*, osim lekova koji mogu da se primene, prvi korak ka rešavanju problema je razgovor sa supružnikom/partnerom i pacijentom (Peres-Lloret, 2021). **Disfunkcija creva** – Jedan od najčešćih problema sa kojim se suočavaju oboleli je **konstipacija**. Uzroci koji dovode do konstipacije kod obolelih od PB su smanjena fizička aktivnost i pokretljivost, stil života, smanjen unos tečnosti, pojedini lekovi (Carrasco i sar., 2018; Nair, 2019), ali i patomehanizmi povezani sa bolešću. Konstipacija ima uticaj na psihosocijalno funkcionisanje što narušava kvalitet života (Carrasco i sar., 2018). Od nefarmakoloških mera daju se saveti pacijentima da unose dovoljnu količinu tečnosti (6 – 8 čaša dnevno), u ishranu uključuje hranu bogati vlaknima, da budu fizički aktivni u skladu sa mogućnostima kako bi podstakli peristaltiku creva i trening creva (Nair, 2019). Farmakološki tretman, koji može da se primeni i kod PB, opisan je kod multiple skleroze u delu tretmana za autonomnu disfunkciju. **Ortostatska hipotenzija** – može da dovede do nestabilnosti pri hodu, umora i pogoršanja kognitivnih funkcija. Nefarmakološki tretman uključuje povećan unos natrijuma, bolju hidraciju, nošenje kompresivnih čarapa i podizanje uzglavlja. Ukoliko se na ovaj način ne postignu odgovarajući rezultati u tretman se uključuju lekovi (Lokk i Delbari, 2012).

- **Poremećaji spavanja** su česti kod obolelih od PB, a uključuju insomniju, fragmentaciju spavanja, prekomernu dnevnu pospanost, poremećaj ponašanja u REM fazi sna, sindrom nemirnih nogu (Rana i sar., 2015), i periodične pokrete nogu tokom spavanja) (Klassen i Adler, 2013). Pristup ovom problemu zahteva identifikovanje i lečenje faktora koji mogu doprineti poremećaju spavanja, kao što su: depresija, anemija, bol i pojedini lekovi (Lum i Kluger, 2020). Osim motoričke disfunkcije, koja je često etiološki faktor nesаницe, na pojavu nesаницe utiču i psihosocijalni faktori i ponašanje (Van Gerpen i Castillo, 2013). Tretman **insomnije** podrazumeva higijenu spavanja i primenu medikamenata (Elman i sar., 2007). Od pomoći može da bude izloženost jakom svetlu tokom dana i održavanje tamnog okruženja noću, kako bi se održao normalan cirkadijalni ritam (Van Gerpen i Castillo, 2013). Efikasan tretman **fragmentacije spavanja** zavisi od identifikovanja uzroka problema (Pfeiffer, 2016). Pojava **poremećaja ponašanja u REM fazi sna** može štetno uticati na pacijenta i porodicu/negovatelja. Predstavlja čest razlog za smeštaj obolelih u staračke domove. Osim farmakološke terapije (npr. klonazepam), neophodno

je primeniti zaštitne mere u cilju obezbeđivanja sigurnog okruženja u spavaćoj sobi (zaseban krevet, postaviti obloge na pod, ukloniti nameštaj sa oštrim ivicama i sl.) (Videnovic i Comella, 2013). U zavisnosti od poremećaja spavanja koji se jave, nefarmakološki tretman može da uključi, osim navedenog, vežbanje, strategiju za uštedu energije, kognitivnu i bihevioralnu terapiju i akupunktura (Lum i Kluger, 2020).

- **Senzorni simptomi** – *Hipozmija* ili *anozmija* se javlja kod većine obolelih (Sveinbjornsdottir, 2016). Olfaktorna disfunkcija je prisutna u ranom stadijumu bolesti, i nezavisna je od stadijuma i trajanja bolesti (Markopoulou i Chase, 2013). Mnoge studije su pokazale da se olfaktorna disfunkcija ne može lečiti (Rana i sar., 2015). Oboleli se žale na pojavu raznih *problema sa vidom*, kao što su: smanjena osetljivost na kontrast, gubitak sposobnosti razlikovanja boja, insuficijencija konvergencije, sindrom suvog oka (Pfeiffer, 2016). Neki problemi mogu da se reše primenom veštačkih suza, korišćenjem naočara, ili bifokalnih ili multifokalnih (progresivnih) sočiva (Rana i sar., 2015).
- **Bol** je uobičajen simptom PB (Lum i Kluger, 2020). Ima negativan uticaj na celokupan kvalitet života ovih pacijenata (Peres-Lloret, 2021). Do pojave bola mogu da dovedu mišićno-koštani uzroci, motorne i nemotorne komplikacije bolesti (Lokk i Delbari, 2012). Rano prepoznavanje i holistička procena bola su veoma važni, kako bi se odredio individualni tretman za svakog pacijenta (Peres-Lloret, 2021). Uspešnost lečenja bola zavisi od identifikovanja uzroka nastanka. U nekim slučajevima bol može da bude lečen prema opštim protokolima za kontrolu bola. Pojedinu medikamentoznu terapiju kod ovih pacijenata treba primeniti sa oprezom. Fizikalna terapija može da bude od pomoći (Lokk i Delbari, 2012). Pojedini uzroci bola neće odgovoriti na primenjenu terapiju, te palijativan pristup nastalom hroničnom bolu, uključuje razumevanje fizičkih aspekata bola, i njegovog funkcionalnog, psihološkog i socijalnog uticaja (Lum i Kluger, 2020).
- **Umor** pacijenti često opisuju kao gubitak energije ili iscrpljenost (Santamaria, 2015). Identifikuju ga kao jedan od svojih onesposobljujućih simptoma, koji im značajno narušava kvalitet života (Pfeiffer, 2016; Peres-Lloret, 2021), a za koji se ne sprovodi tretman u dovoljnoj meri. Umor se može preklapati sa depresijom, apatijom, prekomernom pospanošću, ortostatskom hipotenzijom i bolom, simptomima koji su povezani sa PB. Međutim, umor može da bude zaseban simptom te je neophodno identifikovati primarni umor povezan sa PB i umor povezan sa drugim nemotornim

simptomima iz kojih je proistekao (*Peres-Lloret, 2021*). Umor nema zadovoljavajući odgovor na dostupnu terapiju. U terapiji se primenjuju lekovi i vežbanje (*Santamaria, 2015*).

- **Respiratorna insuficijencija** – U lakšim slučajevima može da se ublaži određenim lekovima i uključivanjem logopeda. U težim slučajevima opcija može da bude primena neinvazivne ventilacije pozitivnim pritiskom (NPPV) ili traheostoma (*Lokk i Delbari, 2012*).
- **Dekubitus** – Predisponirajući faktori za razvoj dekubitusa mogu da budu spoljašnji (npr. pritisak, trenje, vlaga) i unutrašnji (npr. ograničena pokretljivost, ishrana, komorbiditeti) (*Bluestein i Javaheri, 2008*). Rizik od ulceracije mekih tkiva se povećava napredovanjem bolesti i prelaskom u terminalnu fazu. Razvoj dekubitusa može dovesti do smanjenja fizičkog, psihičkog i socijalnog aspekta kvaliteta života. Neophodno je da negovatelji nepokretnih pacijenata obolelih od PB budu edukovani o faktorima rizika na razvoj dekubitusa i obučeni za pravilno pozicioniranje i transfer pacijenata. S obzirom da fizička aktivnost doprinosi sprečavanju kontraktura i bolova koji nastaju usled nepokretnosti, neophodno je sprovoditi aktivne ili pasivne vežbe kod nepokretnih pacijenata. Vežbe disanja pomažu u sprečavanju razvoja hipostatske pneumonije, a česte promene položaja pacijenta pomažu u sprečavanju razvoja dekubitusa (*Lokk i Delbari, 2012*). Ukoliko se dekubitus razvije primenjuje se farmakološki tretman, antidekubitalni dušeci i druga pomagala (koriste se i u prevenciji), kao i hirurške intervencije (*Bluestein i Javaheri, 2008*).

Kontrola motornih simptoma se uglavnom sprovodi farmakološkim tretmanom, koji vremenom može prouzrokovati motorne fluktuacije i pogoršanja pojedinih nemotornih simptoma bolesti. Zbog ograničenja farmakološke terapije, uključuju se komplementarne nefarmakološke metode, u skladu sa specifičnim potrebama i željama obolelih od PB (*van der Marck, 2015*). Primena komplementarne i alternativne terapije uključuje pristupe zasnovane na muzici i plesu, *tai chi* (*Armstrong i Okun, 2020*), terapiju masažom, primenu akupunktura i homeopatiju (*van der Marck, 2015*).

Pacijenti oboleli od Parkinsonove bolesti koji ne reaguju na standardni tretman zahtevaju multidisciplinarni pristup koji uključuje elemente tradicionalne medicine i holističke nege. Pristup treba da bude takav da se očuva autonomija i dostojanstvo pacijenata (*Lokk i Delbari, 2012*). Sastav multidisciplinarnog tima treba individualno prilagoditi svakom pacijentu u pogledu njegovih složenih potreba i problema (*van der Marck, 2015*), s obzirom da će se potrebe vremenom razlikovati od osobe do osobe (*Oliver i Veronese, 2020*). U multidisciplinarni tim mogu da budu uključeni: neurolozi, medicinske sestre specijalisti za Parkinsonovu bolest, fizioterapeuti, logopedi, socijalni radnici, okupacioni terapeuti, dijetetičari (*Chaudhuri i sar., 2016*), psiholozi, farmaceuti, lekari opšte prakse i lekari drugih specijalizacija. Lekari opšte prakse treba da prepoznaju simptome bolesti i neželjene efekte lečenja i upute pacijenta kod neurologa. Neurolozi nakon obavljenog pregleda i postavljene dijagnoze, identifikovanja prisutnih simptoma i znakova bolesti, određuju terapiju i upućuju, po potrebi, drugim zdravstvenim stručnjacima. Medicinske sestre se bave različitim aspektima nege, koordinacijom nege, savetovanjem (*van der Marck, 2015*), edukacijom i pružanjem emocionalne podrške pacijentima i njihovim porodicama/negovateljima (*van der Marck, 2015; Chaudhuri i sar., 2016*). Fizikalna terapija ima za cilj da pojača funkcionalnu sposobnost i smanji komplikacije bolesti (*van der Marck, 2015*). U okviru fizikalne terapije sprovodi se terapija uz pomoć životinja. Program sa terapijskim životinjama nudi brojne mogućnosti, ali nije prikladan za sve pacijente (*Wichmann, 2013*). Okupaciona/radna terapija ima za cilj uključivanje obolelih u aktivnosti koje obuhvataju tri domena: samopomoć, produktivnost i rekreativne aktivnosti. Logopedska terapija ima fokus na govor (hipokinetička dizartrija), komunikaciju (smanjena sposobnost vođenja razgovora), gutanje (disfagija) i nevoljno curenje pljuvačke iz usta. Dijetetičari pomažu obolelim u pogledu optimizacije nutritivnog statusa i rešavanju problema povezanih sa ishranom. Psiholozi pružaju podršku obolelim i njihovim porodicama/negovateljima u prihvatanju i suočavanju sa bolešću. Socijalni radnici pomažu u porodičnim relacijama i finansijskim pitanjima usled gubitka posla (*van der Marck, 2015*).

Palijativno zbrinjavanje osim fizičkih i psiholoških domena, koji su opisani, uključuje emocionalne, socijalne i duhovne aspekte. Kada su u pitanju emocionalni aspekti u Parkinsonovoj bolesti, mada se može reći i u drugim bolestima, oboleli najčešće imaju emocionalne reakcije (tugu, krivicu, bes, strah) kada se suočavaju sa dijagnozom hronične bolesti. Ove reakcije treba razlikovati od anksioznosti i depresije te pružiti ohrabrenje i podršku

pacijentima i porodici/negovateljima. Mehanizam za suočavanje sa neizlečivom bolešću je pronalaženje smisla. Što se tiče socijalnih aspekata, bolest kod obolelih utiče na nezavisnost, socijalne relacije, osećaj identiteta i izgled. Socijalna izolacija narušava kvalitet života i doprinosi smrtnosti. Za održavanje kognitivnih sposobnosti veliku važnost ima društvena aktivnost, koju treba promovisati kroz različite delatnosti. Duhovnost i religija mogu imati uticaj na obolele prilikom donošenja odluka tokom bolesti. Sveštenici ili duhovni vodiči mogu pružiti emocionalnu i duhovnu podršku obolelim (*Lum i Kluger, 2020*).

Što se tiče okruženja, većina obolelih tokom trajanja bolesti je u svom domu. Pomoć im pružaju članovi porodice ili profesionalni negovatelji. Progresijom bolesti dolazi do povećanja invaliditeta, padova, zavisnosti, psihijatrijskih simptoma, halucinacija, što sve zajedno utiče na odluku o smeštaju obolelih u dom za stara lica ili neke druge adekvatne ustanove. Institucionalna nega ima za cilj da spreči komplikacije, ublaži simptome, smanji stres i održi dostojanstvo pacijenta. Terapija koja je do tada primenjivana, polako se zamenjuje merama palijativnog zbrinjavanja (*Lokk i Delbari, 2012*).

Oboleli od Parkinsonove bolesti imaju medicinske, emocionalne, socijalne i duhovne potrebe, od momenta postavljanja dijagnoze i tokom celog trajanja bolesti, koje je neophodno rešiti. Pravovremeni pristup palijativnom zbrinjavanju može da poboljša kvalitet života, kako obolelih tako i njihovih porodica/negovatelja. Pristup palijativnom zbrinjavanju uključuje prepoznavanje palijativnih potreba obolelih u bilo kom momentu tokom trajanja bolesti, saosećanje sa dijagnozom i prognozom, razgovor o ciljevima koji treba da se ostvare unapred isplaniranim zbrinjavanjem, procenu motornih, nemotornih simptoma i psihosocijalnih aspekata (*Lum i Kluger, 2020*).

### *1.6.3 Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem obolelih od amiotrofične lateralne skleroze*

Amiotrofična lateralna skleroza je tipičan primer bolesti u neurologiji sa potrebama palijativnog zbrinjavanja, s obzirom da se radi o teškoj, progresivnoj bolesti sa ograničenim terapijskim mogućnostima i lošom prognozom (*Borasio, 2001*). Zbog prirode bolesti, ovim pacijentima je neophodno palijativno zbrinjavanje od rane faze, odmah nakon postavljanja dijagnoze (*Elman i sar., 2007; Wijesekera i Leigh, 2009; Oliver i Aoun, 2013; Provinciali i sar., 2016*), kako bi se otklonili ili ublažili simptomi i održao kvalitet života, kako obolelih tako i njihovih porodica/negovatelja (*Elman i sar., 2007; Wijesekera i Leigh, 2009; Oliver i Aoun, 2013*). Prvi

radovi koji su opisali palijativnu negu u neurologiji tiču se ALS i fokusirani su na specifične aspekte kao što su progresivne poteškoće u disanju, gutanju i pokretljivosti (*Provinciali i sar., 2016*). Amiotrofična lateralna skleroza se manifestuje kroz ispoljavanje simptoma kao što su: bol, spastičnost, sijaloreja, disfagija, gubitak telesne težine, dispneja, respiratorna insuficijencija, pseudobulbarni afekt (*Robinson i Holloway, 2017*), umor i emocionalne tegobe (*Barnes i Campbell, 2010*). Napredovanjem bolesti, negovatelji takođe nose teret, tako da im najčešće pomažu medicinske sestre i socijalni radnici (*Bromberg i Bromberg, 2017*). Optimalnu negu i brigu ovim pacijentima pruža multidisciplinarni tim (*Barnes i Campbell, 2010; Bromberg i Bromberg, 2017*).

Pacijentima i njihovim porodicama neophodno je pružiti informacije još u ranim fazama bolesti o prognozi, invazivnim postupcima i mogućnostima odlaska u hospis, kako bi mogli na vreme doneti odluke (*Robinson i Holloway, 2017*). S obzirom da je pogoršanje bolesti postepeno, oboleli mogu da donesu odluke o svom izboru (*Bromberg i Bromberg, 2017*). Složenost komunikacije u ALS i ostalim neurološkim bolestima zahteva od neurologa da bude vešt i osetljiv za suočavanje sa različitim situacijama tokom bolesti, kao što je informisanje pacijenata o delikatnim pitanjima (npr. važnost invazivnih procedura ili umiranje) (*Provinciali i sar., 2016*). U obzir treba uzeti individualne želje svakog pacijenta, i što ranije isplanirati negu (*Masrori i Van Damme, 2020*).

Palijativan pristup se bazira na tri osnovna etička principa: autonomiju, dostojanstvo i kvalitet života (*Soriani Desnuelle, 2017*). Ključni aspekti zbrinjavanja obolelih od ALS su: razgovor o dijagnozi, praćenje progresije bolesti, kontrola simptoma, saveti, psihološka i socijalna podrška i odluke o fazi kraja životnog veka (*Dorst i sar., 2017*). Očuvanje komunikacije i mobilnosti su takođe sastavni aspekti njihovog zbrinjavanja, koji mogu poboljšati opšti kvalitet života (*Robinson i Holloway, 2017*).

Nekoliko teških i neprijatnih simptoma ALS se može rešiti opcijama simptomatskog lečenja, uključujući farmakološke i nefarmakološke intervencije (*Masrori i Van Damme, 2020*). Nefarmakološki tretman između ostalog uključuje psihološku i socijalnu podršku, uključivanje rodbine i negovatelja, kao i uputstva u vezi sa odlukama kada dođe kraj života (*Dorst i sar., 2017*).



**❖ Motorne manifestacije bolesti**

- **Slabost mišića** – Slabost i atrofija mišića donjih ekstremiteta dovodi do otežane pokretljivosti, učestalih padova i rizika od povreda (*Kent, 2012*). Osim toga, zbog slabosti mišića oboleli od ALS otežano gutaju hranu i pljuvačku (*Bromberg i Bromberg, 2017*). Neophodno je vršiti procenu rizika od pada i procenu bezbednosti za boravak u kući (*Goutman, 2017*). Loše držanje tela i slabost mišića trupa mogu zahtevati podršku pozicioniranjem i primenu ortoza, specijalizovanih sistema za sedenje, a zbog nemogućnosti držanja glave primenu specijalizovanih okovratnika/kragni (*Kent, 2012*). Od pomoći može da bude na primer, korišćenje pomoćnog pribora za svakodnevne aktivnosti i klizne daske (*Goutman, 2017*). Kako bolest napreduje obolelim će biti potrebna invalidska kolica (*Kent, 2012*), i lift za pacijente. U tretman se uključuje fizikalna terapija (*Goutman, 2017*), koja se generalno primenjuje za tretman mnogih simptoma ALS. Tretman služi za ublažavanje i nadoknađivanje motornih deficita, odnosno, očuvanje i jačanje motorne funkcije, sprečavanje atrofije mišića, kontrakcija, limfedema, tromboze i mišićno koštanog bola zbog neaktivnosti (*Dorst i sar. 2017*). Osim fizikalne, primenjuje se i okupaciona terapija (*Goutman, 2017*).
- **Spasticitet** se često javlja kod obolelih od ALS (*Dorst i sar. 2017*), i može biti vrlo onesposobljavajući problem. Inhibira normalne voljne aktivnosti (*Soriani i Desnuelle, 2017*), pogoršava poteškoće sa mobilnošću i ometa obavljanje svakodневnih aktivnosti (*Dorst i sar. 2017*), čime utiče na kvalitet života (*Soriani i Desnuelle, 2017*). Osim toga može da izazove bol, kontrakture i subluksacije (*Dorst i sar. 2017*). Osnova u lečenju je primena mišićnih relaksanasa, a u nekim slučajevima injekcije botulinskog toksina (*Oskarsson i sar., 2018*). Lekovi (baklofen, tizanidin) koji se primenjuju mogu da izazovu slabost udova, te treba biti obazriv. Osim farmakološkog tretmana, najvažnija je fizikalna terapija koja uključuje vežbe istezanja i ROM vežbe (*Goutman, 2017*), a preporučuje se hidroterapija i krioterapija (*Dorst i sar. 2017*). Fizikalna terapija može pomoći u održavanju obima pokreta i smanjenju ukočenosti i spastičnosti (*Kent, 2012*).
- **Grčevi u mišićima** - Tretman za pojavu grčeva je empirijski, a u smernicama se preporučuju lekovi: levetiracetam, kinin, baklofen, tizanidin ili dantrolen. U praksi se još koriste benzodiazepini, karbamazepin i preparati magnezijuma (*Dorst i sar. 2017*). U

tretmanu grčeva pomaže fizioterapija (vežbe istezanja, masaža, hidroterapija) (Goutman, 2017) i pasivni pokreti (Kent, 2012).

- **Disfagija** - Nemogućnost adekvatnog gutanja može da dovede do aspiriranja hrane i tečnosti, a osim toga dovodi do nepravilne ishrane (Oskarsson i sar., 2018). U procenu i tretman disfagije uključuje se logoped (Kent, 2012). Pacijentima se preporučuje da jedu polako, uzimaju manje zalogaje hrane, manje gutljaje tečnosti, da hrana bude kašasta (Udruženje oboljelih od amiotrofične lateralne skleroze, 2016), da izbegavaju mešanje različitih konzistencija hrane, i koriste sigurne tehnike gutanja, zauzmu uspravan položaj, koncentrišu se kada jedu i piju (Kent, 2012). Kod progresivne disfagije razmatra se enteralna ishrana putem sonde za hranjenje (Goutman, 2017). **Gubitak telesne težine** - Otežano gutanje dovodi do gubitka telesne težine. Međutim, kod ovih pacijenata gubitak telesne težine je uzrokovan i gubitkom mišićnog tkiva, hipermetabolizmom i smanjenim apetitom (van Es i sar., 2017). Preporučuje se uključivanje nutricioniste (Goutman, 2017), redovno sprovođenje kontrole nutritivnog statusa i telesne težine, i kod svakog pacijenta razmotriti kada je najbolje vreme da se započne enteralna ishrana (Dorst i sar. 2017). Prema novim smernicama, indikacija za plasiranje sonde je gubitak 5% telesne mase. Progresivan gubitak kilograma je loš prognostički znak. U ishrani obolelih od ALS se podstiče visokokalorična ishrana, obogaćena proteinima, uz konzumiranje grickalica i nutritivnih šejkova (Goutman, 2017). **Sijaloreja** ili tačnije nagomilavanje pljuvačke i nevoljno curenje iz usta je još jedna manifestacija bolesti koja nastaje zbog otežanog gutanja (Oskarsson i sar., 2018). Dovodi do neprijatnosti pacijenta u socijalnom okruženju (Soriani i Desnuelle, 2017), osim toga povećava rizik od aspiracije i sprečava efikasnu primenu neinvazivne ventilacije (Dorst i sar. 2017). Tretman ovog problema se sastoji u lečenju primenom antiholinergičkih lekova, injekcijom botulinskog toksina u pljuvačnu žlezdu ili radioterapijom. Oralni i faringealni sekreti se odstranjuju aspiriranjem (Oskarsson i sar., 2018).
- **Dizartrijsa** – Tokom progresije bolesti doći će do gubitka efikasne verbalne komunikacije kod nekih pacijenata, što će negativno uticati na kvalitet života (Goutman, 2017). Neophodno je uključiti logopedsku terapiju (van Es i sar., 2017). Uspešne strategije koje se primenjuju kada se javi dizartrijsa uključuju pisanje (olovka i papir ili elektronski) (Goutman, 2017), primenu tabli za pisanje i uređaja za generisanje govora (Oskarsson i

*sar., 2018*). Pametni telefoni i tableti nude mogućnost zvučne komunikacije posredovanjem aplikacija za pretvaranje teksta u govor. Na tržištu postoje brojni uređaji koji mogu pomoći u prevazilaženju problema sa komunikacijom (eng. *eye-gaze technology; voice-banking*). Pacijentu treba osigurati da u svakom trenutku, posebno u hitnim situacijama, može pozvati pomoć. To im se može omogućiti primenom medicinskih sistema upozorenja (npr. pritiskom na taster za zvučnu signalizaciju upućuje se poziv) (*Goutman, 2017*).

- **Respiratorna insuficijencija** kod obolelih od ALS nastaje kao rezultat progresivnog gubitka funkcije respiratornih mišića (*Gelinas, 2014*), i vodeći je uzrok smrtnosti kod ovih pacijenata (*Oskarsson i sar., 2018*). S toga je neophodno redovno pratiti i identifikovati simptome respiratorne disfunkcije koji uključuju otežano disanje u mirovanju ili uz napor, jutarnju glavobolju, ortopneju (*Goutman, 2017*), tahipneju, kašalj, otežano iskašljavanje i upotrebu pomoćne muskulature (*Gelinas, 2014*). Od dijagnostičkih ispitivanja se radi spirometrija (testovi respiratorne funkcije), gasne analize krvi, pulsna oksimetrija i kapnometrija. Respiratorna insuficijencija se sporo razvija tako da bi komplikacije poput atelektaze, pneumonije i plućne embolije trebalo prevenirati (*Dorst i sar. 2017*). Terapijski pristup respiratornih simptoma uključuje kontrolu disajnih puteva i sekrecije, farmakološki tretman, i ventilatornu podršku sa neinvazivnom (NIV) ili invazivnom mehaničkom ventilacijom (IMV) (*Gelinas, 2014*). **Dispneja** – Kako bi se ublažila dispneja, po mogućnosti podići uzglavlje kreveta, uključiti neinvazivnu ventilaciju, po potrebi primeniti farmakološku terapiju (*Goutman, 2017*). Neinvazivna ventilatorna potpora je preferiran tretman za respiratornu insuficijenciju (*Masrori i Van Damme, 2020*), koju treba započeti kada se pojave klinički simptomi (*Dorst i sar. 2017*). Primena neinvazivne ventilacije kod obolelih od ALS kod kojih se razvila respiratorna insuficijencija doprinosi poboljšanju preživljavanja i kvaliteta života (*Dorst i sar. 2017; Oskarsson i sar., 2018*). Primena NIV-a je otežana kod pacijenata sa kognitivnim poremećajima, izraženim bulbarnim simptomima (sijaloreja i gust sekret u disajnim putevima), a osim toga neophodno je i prilagođavanje na NIV (*Dorst i sar. 2017*). Kada neinvazivna ventilacija više ne bude od koristi, razmatra se uključivanje invazivne mehaničke ventilacije preko traheostome (*Goutman, 2017; Oskarsson i sar., 2018*) ili endotrahealnog tubusa (*Soriani i Desnuelle, 2017*).

Invazivna ventilacija značajno produžava preživljavanje, ali sa druge strane narušava kvalitet života. S obzirom da se radi o invazivnoj metodi i kompleksnim zahtevima za negom, ona predstavlja kasnu opciju (*Dorst i sar. 2017*). Pre odluke o primeni invazivne ventilacije, pacijente i njihove porodice/negovatelje treba informisati o posledicama invazivne ventilacije (*Dorst i sar. 2017; Oskarsson i sar., 2018*), i proceniti njihovo psihosocijalno stanje (*Dorst i sar. 2017*). Medikamente kao što su opijati i benzodijazepini trebalo bi izbegavati do terminalne faze bolesti (*Oskarsson i sar., 2018*).

❖ **Nemotorne manifestacije bolesti**

- **Neuropsihijatrijski poremećaji - Pseudobulbarni afekt (pseudobulbarna emocionalna labilnost)** karakteriše patološko smejanje i plakanje. Pogađa približno polovinu ALS pacijenata (*Soriani i Desnuelle, 2017*). Neophodno je informisati pacijenta i njegovu porodicu/negovatelje da se radi o uobičajenom simptomu ALS. Od farmakološke terapije mogu biti od pomoći triciklični antidepresivi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) (*Goutman, 2017*). Ispoljavanje ove manifestacije bolesti ima veliki uticaj na socijalno funkcionisanje i kvalitet života (*Soriani i Desnuelle, 2017*). Od ostalih psihijatrijskih simptoma se javljaju **depresija** i **anksioznost**, koje negativno utiču na kvalitet života. Za kontrolu ovih simptoma, preporučuje se multidisciplinarni pristup koji uključuje psihološku podršku, palijativno zbrinjavanje, fizikalnu terapiju te primenu lekova koji se koriste i kod drugih bolesti (*Esther i McDermott, 2016*). Medikamenti koji se primenjuju su: triciklični antidepresivi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) (*Goutman, 2017*).
- **Kognitivni poremećaji** – Kod malog broja pacijenata obolelih od ALS se razvija demencija frontotemporalnog tipa. Međutim, veći procenat obolelih pokazuje blage do umerene kognitivne promene. U cilju obezbeđivanja najoptimalnije nege za ove pacijente, treba uključiti kliničke neuropsihologe, koji procenjuju prisustvo kognitivne disfunkcije i ponašanje. Najčešći problemi koji se javljaju su poteškoće sa pamćenjem i govorom. Terapeutski pristup je isti kao i kod drugih neurodegenerativnih bolesti (*Goldstein, 2014*). Informisanje pacijenata o bolesti i opcijama lečenja treba da bude prilagođeno komunikacionoj sposobnosti i mentalnom kapacitetu pacijenta (*Dorst i sar. 2017*).

- **Autonomni poremećaji – Poremećaji mokraćne bešike i creva** – Urinarna i fekalna inkontinencija nisu karakteristike ALS, ali kod obolelih mogu da se jave druge promene u funkciji mokraćne bešike i creva, kao što je npr. urgencija (*Bromberg i Bromberg, 2017*). Kontrola urinarne urgencije se postiže primenom lekova (antiholinergika), a u nekim slučajevima i intravezikularnim injiciranjem botulinuskog toksina (*Oskarsson i sar., 2018*). Pacijentima se preporučuje osim medikamentozne terapije, smanjenje unosa tečnosti u večernjim satima i stavljanje noćnih posuda u blizini kreveta (*Bromberg i Bromberg, 2017*). **Konstipacija** je često prisutna kod obolelih. Na pojavu konstipacije kod ALS pacijenata može da utiče neaktivnost zbog mišićne slabosti, smanjen unos tečnosti i ispoljavanje neželjenih dejstava pojedinih lekova (*Gordon, 2011; Bromberg i Bromberg, 2017*). U rešavanju problema preporučuje se unošenje više tečnosti, hrane bogate vlaknima, primena laksativa (*Goutman, 2017; Oskarsson i sar., 2018*), čaj od sene, magnezijum, a po potrebi se primenjuje klistiranje (*Gordon, 2011*).
- **Poremećaji spavanja** su naročito izraženi u poodmakloj fazi bolesti (*Oliver i sar., 2014*). Mogu imati različite uzroke, od kojih su najčešći: respiratorna insuficijencija, nemogućnost promene položaja u krevetu, anksioznost, depresija (*Gordon, 2011; Oliver i sar., 2014*), fascikulacije, grčevi u mišićima (*Oliver i sar., 2014*), i bol (*Gordon, 2011*). U slučaju pojave nesanice osim farmakološke terapije, tretman uključuje higijenu spavanja i lečenje uzroka (*Oliver i sar., 2014; Goutman, 2017*).
- **Bol** predstavlja važan simptom za palijativno zbrinjavanje (*Dorst i sar. 2017*). Nociceptivni bol se često javlja kod obolelih od ALS, a nastaje najčešće zbog gubitka pokretljivosti zglobova (*Soriani i Desnuelle, 2017*) ili nemogućnosti kretanja i promene položaja usled nepokretnosti (*Bromberg i Bromberg, 2017*). Neuropatski bol se retko pojavljuje (*Soriani i Desnuelle, 2017*). U terapiji bola važno je identifikovati uzrok bola, kako bi lečenje bilo usmereno u tom pravcu (*Dorst i sar., 2017; Goutman, 2017*). S obzirom na multifaktorijalnu prirodu bola kod pacijenata sa ALS predloženi su različiti tretmani (*Chiò i sar., 2017*) koji mogu biti u vidu fizikalne terapije (npr. vežbe u cilju prevencije kontraktura) (*Goutman, 2017; Soriani i Desnuelle, 2017*), promene položaja i rasterećenja od pritiska zbog dugotrajnog ležanja (*Goutman, 2017*), i korišćenje adaptivnih pomagala (*Chiò i sar., 2017; Soriani i Desnuelle, 2017*). Farmakološki pristup se zasniva na analgetskoj stepenici Svetske zdravstvene organizacije (*Dorst i sar. 2017*).

Lekovi koji se najčešće primenjuju su: paracetamol, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, a po potrebi i opiodi (*Goutman, 2017*). Prilikom odabira lekova u obzir se moraju uzeti neželjeni efekti i interakcije propisanih lekova (*Dorst i sar. 2017*).

- **Umor** se takođe često javlja kod obolelih od ALS. Od etioloških faktora koji mogu doprineti pojavi umora su loš kvalitet spavanja, stres, depresija, prevelika potrošnja fizičke energije i neželjeni efekti pojedinih lekova (*Gordon, 2011*). Terapijski pristup podrazumeva lečenje uzroka koji su doveli do umora (*Goutman, 2017*), kao i smanjenje ili prilagođavanje aktivnosti u cilju uštede energije (*Gordon, 2011; Goutman, 2017*).

**Kraj života** – Razgovori, saveti i planovi za kraj života predstavljaju važnu komponentu tretmana i nege obolelih od ALS. Kada nastanu tegobe, oboleli više nisu u mogućnosti da iskažu svoje želje i preferencije o zbrinjavanju kada nastupi kraj života, stoga bi bilo poželjno razgovore sprovesti ranije tokom bolesti, pre nutritivnih poteškoća i respiratorne insuficijencije. Na ovaj način bi se blagovremeno donele odluke i isplaniralo zbrinjavanje za terminalnu fazu bolesti. Osim toga, ovo doprinosi lekarima i zdravstvenom timu da u datom trenutku pruže usluge u skladu sa pacijentovim željama (*Goutman, 2017*).

## 1.7 Koncept funkcionalne sposobnosti

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije, zdravlje predstavlja: „stanje potpunog fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i nemoći“ (*World Health Organization, 2021*). U ovoj definiciji je proširen i preciziran deo koji se odnosi na „dobro zdravlje“, što je naročito važno za osobe sa invaliditetom ili hroničnim zdravstvenim problemima. Kada pričamo o funkcionalnoj sposobnosti, ona prema definiciji uključuje fizičke, kognitivne, socijalne i emocionalne sposobnosti u obavljanju aktivnosti dnevnog života (ADŽ). Drugim rečima, funkcionalna sposobnost se odnosi na sposobnost pojedinca da obavlja svakodnevne aktivnosti kako bi ispunio osnovne potrebe. Osim toga, podrazumeva ispunjavanje uobičajenih uloga u porodici, na radnom mestu i u zajednici. Funkcionalna sposobnost pojedinca direktno utiče na zdravlje i kvalitet života, i omogućava nezavisnost.

Promene u funkcionalnim sposobnostima mogu biti primarne (sposobnost se nikad nije razvila), i sekundarne (stečeni gubitak funkcionalnih sposobnosti). Procena funkcionalne sposobnosti, što se tiče adultne populacije, indikovana je kada se uoči gubitak funkcionalne sposobnosti, promena mentalnog statusa i prisustvo komorbiditeta ili slabosti. Procena zahteva vreme, multidisciplinarni pristup i upotrebu različitih instrumenata za procenu. Od funkcionalnih testova u praksi se najčešće koriste Bartelov indeks, Kacov indeks (eng. *Katz index of independence in activities of daily living*), Lotonova skala (eng. *Lawton instrumental activities of daily living scale*) i indeks funkcionalne nezavisnosti (eng. *Functional independence measure*).

Treba napraviti distinkciju u terminima funkcionalna sposobnost, funkcionalne performanse i funkcionalna onesposobljenost. Naime, funkcionalne performanse se odnose na svakodnevne aktivnosti koje pojedinac obavlja, a funkcionalna onesposobljenost/oštećenje se odnosi na različite stepene nesposobnosti pojedinca u izvršavanju zadataka u obavljanju aktivnosti dnevnog života bez pomoći. Postoje dve grupe aktivnosti dnevnog života, osnovne/bazične ADŽ i instrumentalne ADŽ (IADŽ) (*Sargent, 2021*). Osnovne ADŽ uključuju samozbrinjavanje (npr. hranjenje, oblačenje, lična higijena) (*Goverover i sar., 2017; Jonasson i sar., 2017*) i mobilnost, a IADŽ se odnose na veštine koje su neophodne za život u zajednici (rukovanje novcem, uzimanje lekova, upotreba telefona i sl.) (*Goverover i sar., 2017; Sargent, 2021*).

### *1.7.1 Funkcionalna sposobnost obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze*

Multipla skleroza, Parkinsonova bolest i amiotrofična lateralna skleroza su neurološke bolesti koje se međusobno razlikuju po etiologiji, kliničkom toku i lečenju. Međutim, svaka od njih ima značajan uticaj na nivo funkcionalne nezavisnosti svakog obolelog pojedinca, i to u raznim domenima života (*Knapik i sar., 2020*).

**Multipla skleroza** je povezana sa fizičkim, kognitivnim i psihološkim ispadima, i funkcionalnim ograničenjima koja imaju značajan uticaj na svakodnevni život obolelog (*Goverover i sar., 2017*). Kod obolelih od MS funkcionalni deficit može da nastane zbog fizičkog invaliditeta (motorna slabost, spasticitet, ataksija i dr.) (*Amatya i sar., 2019*), poteškoća u kretanju (*Feinstein i sar., 2015*), problema sa vidom, poremećaja ravnoteže, umora, bola, inkontinencije, kognitivnih poremećaja, psihosocijalnih i bihejvioralnih poteškoća (*Amatya i sar., 2019*). Progresija bolesti

dovodi obolele do smanjene sposobnosti u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, ali i otežanom učešću u brojnim domenima života (*Basak i sar., 2014; Conradsson i sar., 2021*), uključujući socijalno funkcionisanje, zaposlenje, finansije, što se odražava na životni standard (*Goverover i sar., 2017*). Sve to narušava kvalitet života obolelih (*Basak i sar., 2014; Conradsson i sar., 2021*). Bolest zahteva dugotrajan, holistički i multidisciplinarni tretman. U cilju poboljšanja funkcionalnih aktivnosti, blagostanja, kvaliteta života i invaliditeta, sprovode se različiti rehabilitacioni programi (*Amatya i sar., 2019*). **Parkinsonova bolest** je neurodegenerativna bolest koju karakterišu motorni i nemotorni simptomi (*Monticone i sar., 2015; Lana i sar., 2016; Ritter i Bonsaksen, 2019*), koji mogu rezultirati padovima, povećanom zavisnošću u obavljanju ADŽ, gubitkom autonomije (*Ritter i Bonsaksen, 2019*), invaliditetom i socijalnom izolacijom (*Monticone i sar., 2015*). Sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti je od suštinskog značaja za samostalan život (*Jonasson i sar., 2017*), i predstavlja važnu odrednicu kvaliteta života (*Bjornestad i sar., 2016*). Smanjenje funkcionalne sposobnosti uz ograničenu pokretljivost (*Ritter i Bonsaksen, 2019*), i gubitak nezavisnosti u obavljanju ADŽ, doprinosi lošijem kvalitetu života obolelih (*Jonasson i sar., 2017; Ritter i Bonsaksen, 2019*). S obzirom da se neaktivnost, koja proističe iz PB, smatra faktorom rizika za nastanak nekoliko bolesti, osim toga može pogoršati pojedine motorne i nemotorne simptome, u tretman ovih pacijenata treba uključiti različite rehabilitacione programe, kako bi se prevenirale njene posledice (*Lana i sar., 2016*). Multidisciplinarni programi koji kombinuju farmakološke i nefarmakološke rehabilitacione tretmane (*Monticone i sar., 2015*), imaju za cilj poboljšanje funkcionalnih sposobnosti, učešće u ADŽ i bolji kvalitet života obolelih (*Monticone i sar., 2015; van der Marck, 2015*). U smernicama za fizioterapeute, koje se primenjuju u lečenju PB, preporučuje se primena modela Međunarodne klasifikacije funkcionisanja, nesposobnosti i zdravlja (MKF), (eng. *International Classification of Functioning, Disability and Health - ICF*), izdatog od strane SZO. Model se preporučuje kako bi se identifikovale specifične potrebe i koncipiralo funkcionisanje pacijenata u svakodnevnom životu (*van Uem i sar., 2017*).

**Amiotrofična lateralna skleroza** je neurodegenerativna bolest sa brзом progresijom, heterogenim simptomima i fatalnim ishodom (*Shamshiri i sar., 2016*). To je jedna od najdestruktivnijih bolesti zbog brzog gubitka motorne i respiratorne funkcije (*Robinson i Holloway, 2017*). Bolest pogađa više domena, kao što su: disanje, ishrana, komunikacija (*Shamshiri i sar., 2016; Rosa Silva i sar., 2020*), i mobilnost, usled mišićne slabosti (*Bromberg i*



*Bromberg, 2017*) i bola zbog spasticiteta (*Oskarsson, ALS, 2018*). Takođe, mogu da se jave kognitivni i bihevioralni poremećaji (*Dorst i sar., 2017*). Sve navedeno dovodi do funkcionalnog gubitka i onemogućava sprovođenje aktivnosti dnevnog života (*Bromberg i Bromberg, 2017; Dorst i sar., 2017; Boentert, 2019*), i instrumentalnih aktivnosti dnevnog života. Bolest, takođe, utiče i na različite aspekte života, kao što su porodični život, socijalni i ekonomski. Obolelim sa ovom dijagnozom je narušeno blagostanje, funkcionalnost i kvalitet života (*Rosa Silva i sar., 2020*).

S obzirom da tokom progresije bolesti dolazi do ozbiljnog pada funkcionalnog kapaciteta, uključivanje multidisciplinarnog tima (*Bromberg i Bromberg, 2017; Rosa Silva i sar., 2020*), uz holistički pristup, u negu i terapiju svakog pojedinca je od suštinske važnosti (*Rosa Silva i sar., 2020*). Naročito je važna fizikalna i radna terapija kako bi se umanjio bol i produžila funkcionalnost obolelog. U svrhu očuvanja funkcionalne nezavisnosti od pomoći mogu da budu različita medicinska pomagala (ortoze za zglobove stopala, hodalice, invalidska kolica, bolnički kreveti, toaletna pomagala i liftovi) (*Oskarsson i sar., 2018*). Proces rehabilitacije, između ostalog, ima za cilj održavanje i unapređenje funkcionalne aktivnosti, kao i poboljšanje kvaliteta života obolelih (*Rosa Silva i sar., 2020*).

# CILJEVI RADA

## I

# HIPOTEZE

## 2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE

### ❖ Ciljevi:

- Identifikovati fizičke simptome i znakove bolesti kod obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze koji se mogu ublažiti palijativnim zbrinjavanjem.
- Utvrditi prisustvo bola kod obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze.
- Proceniti nivo funkcionalne nezavisnosti kod obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u aktivnostima dnevnog života.

### ❖ Hipoteze:

- Očekuje se da će neki od identifikovanih simptoma i znakova biti zajednički za sve tri ispitivane bolesti, kao što su: glavobolja, gubitak apetita, problemi sa spavanjem, motorne slabosti, osećaj umora, problemi sa mokraćnom bešikom i crevima, kao i simptomi i znakovi specifični za pojedine bolesti, kod multiple skleroze: problemi sa ravnotežom, grčevi u mišićima; kod Parkinsonove bolesti: podrhtavanje, ukočenost mišića; kod amiotrofične lateralne skleroze: otežano disanje, gutanje, govor, iskašljavanje i pojačana salivacija, koji se mogu ublažiti palijativnim zbrinjavanjem.
- Bol se kao simptom javlja kod više od 50% obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze.
- Više od 50% obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze je zavisno od pomoći drugih lica u obavljanju aktivnosti dnevnog života.

# MATERIJAL I METODE

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1 Dizajn i mesto istraživanja

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna studija sa retrospektivnim delovima. Prospektivnost se obezbedila prikupljanjem podataka od pacijenata tokom hospitalizacije ili kontrolnog pregleda. Retrospektivnost se ogledala u prikupljanju podataka iz medicinske dokumentacije. Prikupljanje podataka od ispitanika je vršio istraživač lično uz pomoć osoblja ustanove.

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu, u periodu od dvanaest meseci od dana dobijanja dozvole.

#### 3.2 Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

U istraživanje su uključeni hospitalizovani ili ambulantni pacijenti Klinike za neurologiju u Novom Sadu. Ispitanici su podeljeni u tri grupe, na osnovu ispitivane neurološke dijagnoze. Istraživane neurološke bolesti su: multipla skleroza, Parkinsonova bolest i amiotrofična lateralna skleroza. Istraživanje je obuhvatilo ukupno 154 pacijenata, i to 120 pacijenata obolelih od multiple skleroze, i sve pacijente obolele od Parkinsonove bolesti (16 pacijenata) i amiotrofične lateralne skleroze (18 pacijenata) koji su se javili na Kliniku za neurologiju u Novom Sadu tokom jednogodišnjeg perioda.

Za određivanje dovoljnog obima uzorka korišćen je 95% interval poverenja, nivo preciznosti 5% i broj hospitalizovanih pacijenata tokom prethodne godine (*Yamane, 1967*).

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje su:

- $\geq 18$  godina starosti
- oba pola
- dijagnoza neurološke bolesti koja je predmet istraživanja
- potpisan dobrovoljni informisani pristanak ispitanika

Kriterijumi za neuključivanje u istraživanje:

- pacijenti mlađi od 18 godina
- pacijenti sa pridruženim malignim bolestima
- pacijenti koji nisu u mogućnosti da efikasno komuniciraju
- nepristanak pacijenta na istraživanje

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja:

- na zahtev ispitanika

### 3.3 Instrumenti istraživanja

#### 3.3.1 Opšti upitnik

Opšti upitnik (Prilog 1.) - Relevantne podatke o ispitanicima i podatke vezane za bolest, istraživač je prikupio anketiranjem ispitanika i iz medicinske dokumentacije, popunjavajući opšti upitnik koji je dizajniran za potrebe ovog istraživanja.

Opšti upitnik se sastoji iz dva dela. Prvi deo se odnosi na osnovne demografske karakteristike obolelih, a drugi deo na kliničke podatke vezane za bolest koja je predmet istraživanja. Od demografskih podataka prikupljeni su podaci o: polu, starosnom dobu, mestu stanovanja, bračnom stanju, sa kim žive u domaćinstvu, stepenu obrazovanja i radnom statusu. Od kliničkih karakteristika ispitanika prikupljeni su podaci o bolesti koja je predmet istraživanja, aktuelnoj hospitalizaciji ili kontrolnom pregledu, uzrastu kada je došlo do oboljenja, prisustvu bolesti u porodici i pridruženim bolestima.

#### 3.3.2 Upitnik Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu - SPARC

Upitnik Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu (eng. *Sheffield Profile for Assessment and Referral for Care - SPARC-45 v1.1*) (Prilog 2.) – dizajniran je od strane *Academic Unit of Supportive Care*, Univerziteta u Šefildu (*Ahmedzai i sar., 2004; Hughes i sar., 2015*), kao odgovor na zabrinutost da palijativno zbrinjavanje možda neće biti dostupno svim ljudima kojima je potrebno (*Hughes i sar., 2015*). SPARC je multidimenzionalni upitnik za holističku procenu potreba, dizajniran da identifikuje pacijente koji mogu imati koristi od dodatne podrške i palijativnog zbrinjavanja, bez obzira na dijagnozu ili stadijum bolesti (*Ahmed i sar., 2015; Hughes i sar., 2015*). Ovaj instrument je jedan od retkih koji je dizajniran za procenu potreba kod pacijenata obolelih od bilo koje teške bolesti (*Hughes i sar., 2015*). Upitnik SPARC se sastoji od 45 pitanja koja pokrivaju osam domena potencijalnih potreba (*Greater Manchester and Cheshire Cancer Network (NHS), 2009; Ahmed i sar., 2015; Hughes i sar., 2015*).

Domeni i broj pitanja po domenima: komunikacija i informacije - 1; fizički simptomi – 21; psihološki problemi – 9; verska i duhovna pitanja – 2; nezavisnost i aktivnost – 3; porodična i socijalna pitanja – 4; tretman (lečenje) – 2 i lični problemi - 3 (*Greater Manchester and Cheshire Cancer Network (NHS), 2009; Hughes i sar., 2015*). Na kraju upitnika postoji otvoreno pitanje: „Da li postoje neki drugi problemi o kojima biste želeli nešto više da saznate?“, i prazan prostor za odgovor (*Leppert i sar., 2012*).

Na pitanja vezana za komunikaciju/informacije i lična pitanja ponuđeni su odgovori Da/Ne. Od drugog do četrdeset drugog pitanja pacijenti ocenjuju na skali od 0 do 3, stepen zabrinutosti ili uznemirenosti simptomom ili problemom (ishodom) u prethodnom mesecu (*Greater Manchester and Cheshire Cancer Network (NHS), 2009*), koristeći odgovore: 0 - nimalo, 1 – pomalo, 2 – prilično, 3 – veoma mnogo (*Leppert i sar., 2012*).

- Skor 0 pokazuje da nema zabrinutosti u ovoj oblasti.
- Skoru 1 ne bi trebalo dati visok prioritet. Ako je to jedan od najviših rezultata poželjno je istražiti taj problem.
- Skor 2 ili 3 bi trebalo detaljnije istražiti.
- Skor 3 treba smatrati potencijalno hitnim zahtevom za pomoć.

Pacijenti sami popunjavaju upitnik, ili po potrebi uz pomoć neformalnih ili profesionalnih negovatelja (*Greater Manchester and Cheshire Cancer Network (NHS), 2009; Ahmed i sar., 2015*). Pouzdanost i validnost upitnika su zadovoljavajući (*Leppert i sar., 2012*).

Za upotrebu i prevođenje upitnika u ovom istraživanju dobijena je dozvola od autora prof. dr Sam Ahmedzaja (*Professor Sam Ahmedzai, Academic Unit of Supportive Care, University of Sheffield*).

### 3.3.3 Numerička skala za procenu jačine bola - NPRS

Numerička skala za procenu jačine bola (eng. *Numerical Pain Rating Scale - NPRS*) (Prilog 3.) (*McCaffery i Beebe, 1989*) – je jednodimenzionalna skala za samoprocenu jačine bola kod odraslih od 18 i više godina. Na skali se nalazi 11 tačaka sa podeocima od 0 do 10. Skor nula označava odsustvo bola, od 1 do 3 blag bol (malo utiče na svakodnevne aktivnosti), 4 do 6 umereno jak (značajno utiče na svakodnevne aktivnosti), > 7 jak, 10 najjači mogući bol (7 do 10

onemogućava svakodnevne aktivnosti) (*McCaffery i Pasero, 1999*). Pacijenti verbalno ili zaokruživanjem biraju vrednost koja je najviše u skladu sa jačinom bola koji su najčešće osećali poslednjih mesec dana. Broj koji pacijent odabere je skor za jačinu bola. Skala je validna, pouzdana, prevedena na mnoge jezike i laka za primenu. Vreme potrebno za popunjavanje je manje od tri minuta. Za NPRS nije potrebno dopuštenje za primenu u kliničke, obrazovne ili istraživačke svrhe (*Rehabilitation Measures Database, 2010*).

### 3.3.4 Bartelov indeks - BI

Bartelov indeks (eng. *Barthel Index – BI, version 1.0*) (Prilog 4.) (*Mahoney i Barthel, 1965*) – se koristi za procenu funkcionalnog statusa (aktivnosti dnevnog života i mobilnost) pacijenta sa moždanim udarom i drugim neuromišićnim ili mišićnoskeletnim poremećajima. Indeks ukazuje na potrebu za pomoć i negu. Ocena (ne)zavisnosti odnosno poremećaja funkcije kod pacijenta se procenjuje kroz 10 stavki:

1. Hranjenje - (10 = nezavisan; 5 = potrebna pomoć (npr. za sečenje hrane, mazanje itd.); 0 = zavisan);
2. Kretanje od invalidskih kolica do kreveta i nazad - (15 = nezavisan u svim fazama ove aktivnosti; 10 = potrebna minimalna pomoć (fizička ili verbalna – podsećanje pacijenta ili nadgledanje); 5 = potrebna velika pomoć (samostalno zauzima sedeći položaj, ali je potrebna veća pomoć prilikom vertikalizacije ili transfera); 0 = zavisan (pacijent ne može da koristi invalidska kolica);
3. Održavanje lične higijene - (5 = nezavisan (pacijent može samostalno da se umije, opere ruke, zube, da se očeslja, obrije); 0 = potrebna pomoć);
4. Upotreba toaleta - (10 = nezavisan (svlačenje i oblačenje odeće, brisanje, povlačenje vode); 5 = potrebna pomoć; 0 = zavisan);
5. Kupanje - (5 = nezavisan (samostalno obavlja sve aktivnosti u vezi kupanja/tuširanja, bez prisustva druge osobe); 0 = zavisan);
6. Mobilnost (hod po ravnoj površini) – (15 = nezavisan (može da pređe najmanje 50m bez pomoći ili nadzora. Može koristiti pomagala, npr. štap); 10 = potrebna mala pomoć (pacijent šeta uz malu pomoć, najmanje 50m);



6. a) Pokretanje invalidskih kolica – (5 = zavisan od invalidskih kolica (pacijent mora da savladava uglove, manevriše invalidskim kolicima, prelazi najmanje 50m; 0 = nepokretan (može da pređe < 50m));
7. Penjanje i silaženje niz stepenice – (10 = nezavisan (samostalno se penje ili silazi niz stepenice, bez pomoći ili nadzora. Može da koristi rukohvat, štap ili sl.); 5 = potrebna pomoć/nadzor; 0 = zavisan);
8. Oblačenje i skidanje - (10 = nezavisan (pacijent može da npr. zakopča dugmad, zaveže pertle itd.); 5 = potrebna pomoć (pola aktivnosti mora obavljati samostalno); 0 = zavisan);
9. Kontrola pražnjenja creva - (10 = kontinentan (po potrebi može da koristi supozitorije ili klistir); 5 = povremeni ispadi; 0 = inkontinentan);
10. Kontrola pražnjenja mokraćne bešike - (10 = kontinentan; 5 = povremeni ispadi; 0 = inkontinentan).

Sve stavke se ocenjuju na osnovu toga da li je i koliko pacijentu potrebna pomoć drugog lica u izvršavanju svake aktivnosti. Zbir bodova svih stavki predstavlja ukupan skor, koji se kreće od 0 (potpuno zavisan) do 100 (potpuno nezavisan). Viši skor ukazuje na veći stepen nezavisnosti. Interpretacija rezultata: 0 do 20 potpuna zavisnost, 21 do 60 teška zavisnost, 61 do 90 umerena, 91 do 99 mala zavisnost i 100 potpuna samostalnost. Potrebno vreme za popunjavanje je od dva do pet minuta (samoprocenjivanje) ili 20 minuta za direktno posmatranje od strane zdravstvenog radnika. Uzrast za koji se BI primenjuje su odrasli od 18 i više godina. BI je pouzdan i validan instrument za procenu funkcionalnog statusa neuroloških pacijenata (*Mapi Research Trust, 2017*). Dozvola za korišćenje i prevod Bartelovog indeksa na srpski jezik u ovom istraživanju dobijena je od *Mapi Research Trust*, Francuska.

### 3.3.5 Upitnik o uticaju multiple skleroze – MSIS-29

Upitnik o uticaju multiple skleroze (eng. *Multiple Sclerosis Impact Scale – MSIS-29 (version 1)*) (Prilog 5.) (*Hobart i sar., 2001*) – dizajniran je od strane Hobarta i saradnika, 2001. godine. Sadrži ukupno 29 stavki podeljenih u dve podskale. Koristi se za merenje fizičkog (1-20) i psihičkog (21-29) uticaja multiple skleroze na svakodnevni život iz perspektive pacijenta. Vremenski okvir istraživanja se odnosi na proteklih 14 dana. Odgovori su ponuđeni na petostepenoj skali Likertovog tipa: 1 (nimalo), 2 (malo), 3 (umereno), 4 (prilično), 5 (izuzetno).

Potrebno vreme za popunjavanje upitnika je nekoliko minuta (u proseku < 3 minute). Skorovanje fizičkog uticaja izračunava se sabiranjem bodova dobijenih od 1. - 20. pitanja (mogući opseg 20-100). Skorovanje psihičkog uticaja računa se sabiranjem bodova dobijenih od 21. do 29. pitanja (mogući opseg 9-45). Pojedinačni skorovi upitnika (MSIS-29 - Ukupno) i skorovi podskala (MSIS-29 - Fizički uticaj; MSIS-29 - Psihički uticaj) se dalje transformišu u standardizovane vrednosti skora opsega od 0 do 100, na sledeći način:

$$\text{Transformisani skor} = 100 * \frac{\text{Sirovi skor} - \text{Min}}{\text{Max} - \text{Min}}$$

Min= minimalna moguća vrednost sirovog skora, Max= maksimalna moguća vrednost sirovog skora.

Korišćenjem prethodnog izraza dobijene (sirove) vrednosti skora MSIS-29 transformišemo u opseg 0-100 na sledeći način:

$$\text{Skor (MSIS 29)} = 100 * \frac{\text{Sirovi skor (MSIS 29)} - 29}{116}$$

$$\text{Skor (MSIS 29_Fizički uticaj)} = 100 * \frac{\text{Sirovi skor (MSIS 29_Fizički uticaj)} - 20}{80}$$

$$\text{Skor (MSIS 29_Psihički uticaj)} = 100 * \frac{\text{Sirovi skor (MSIS 29_Psihički uticaj)} - 9}{36}$$

Veći skor ukazuje na veći stepen invalidnosti (*Hobart i sar., 2004*). Upitnik zadovoljava sve psihometrijske kriterijume (kvalitet podataka, pretpostavke za skorovanje, prihvatljivost, pouzdanost i validnost). Rezultati analize MSIS-29 upitnika, pokazuju da je klinički koristan i naučno pouzdan kao mera ishoda bolesti, pogodan za klinička ispitivanja i epidemiološke studije (*Hobart i sar., 2001; Rosti-Otajärvi i sar., 2017*).

Dozvola, kao i srpska verzija upitnika MSIS-29 za korišćenje u ovom istraživanju, dobijena je od autora upitnika prof. dr Džeremi Hobarta (*Professor Jeremy Hobart, University of Plymouth*).

### 3.3.6 Upitnik o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest - PDQL

Upitnik o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (eng. *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire - PDQL*) (Prilog 6.) (*de Boer i sar., 1996*) – specifičan upitnik za procenu kvaliteta života obolelih od Parkinsonove bolesti. Dizajniran je 1996. godine od strane de Boer i saradnika. Sadrži 37 pitanja koja pokrivaju četiri domena u Parkinsonovoj bolesti: simptome Parkinsonove bolesti (14), sistemske simptome (7), emocionalno funkcionisanje (9) i socijalno funkcionisanje (7). Većina pitanja se odnosi na uticaj fizičkih manifestacija Parkinsonove bolesti. Odabir jednog odgovora se vrši na petostepenoj Likertovoj skali: 1 (sve vreme), 2 (veći deo vremena), 3 (izvesno vreme), 4 (mali deo vremena) i 5 (nikad). Skor domena je aritmetička sredina svih pitanja datog domena. Ukupan skor je aritmetička sredina svih pitanja u upitniku. Viši skor ukazuje na bolji kvalitet života. Za popunjavanje upitnika potrebno je nekoliko minuta. Od pacijenata se traži da odgovore na pitanja, koliko često su u prethodna tri meseca imali poteškoća sa problemima navedenim u upitniku. Upitnik obuhvata vremenski period od tri meseca zbog hronične prirode Parkinsonove bolesti, mada se može modifikovati prema istraživanju.

PDQL je pouzdan i validan instrument za procenu kvaliteta života pacijenata sa Parkinsonovom bolešću u kliničkim istraživanjima i svakodnevnoj kliničkoj praksi. Upitnik ima zadovoljavajuća psihometrijska svojstva te se preporučuje za upotrebu. Može se primeniti u svim fazama bolesti (*Sampaio i sar., 2012*).

Za korišćenje i prevod na srpski jezik upitnika PDQL u ovom istraživanju dobijena je dozvola od *Mapi Research Trust*, Francuska.

### 3.3.7 Revidirana skala funkcionalnosti pacijenata sa ALS

Revidirana skala funkcionalnosti pacijenata sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom (eng. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – ALSFRS-R*) (Prilog 7.) (*The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale, 1996; Cedarbaum i Stambler, 1997*) – je validiran instrument za praćenje progresije invaliditeta mereći aktivnosti dnevnog života i globalnu funkciju kod pacijenata sa ALS. Prvobitna skala ALSFRS dizajnirana je 1991. godine,

a revidirana 1999. godine. Nova verzija skale ALSFRS-R uključuje dodatnu procenu respiratorne funkcije (dispneju, ortopneju i potrebu za mehaničkom ventilacijom) (*Cedarbaum i sar., 1999*). Sadrži 12 stavki podeljenih u četiri domena. Stavke od 1 do 3 se odnose na bulbarni domen (govor, salivacija, gutanje), od 4 do 6 na finu motoriku (rukopis, sečenje namirnica, oblačenje/higijena), od 7 do 9 na grubu motoriku (okretanje u krevetu, hodanje, penjanje uz stepenice) i od 10 do 12 na disanje (dispneja, ortopneja, respiratorna insuficijencija). U svakoj stavci ponuđeno je pet odgovora od 0 (bez funkcije) do 4 (normalna funkcija). Ukupan skor se dobija zbrajanjem poena svih 12 stavki. Minimalan skor iznosi 0, a maksimalan 48. Viši skor ukazuje na veću funkcionalnost. Vreme potrebno za popunjavanje skale je približno 10 minuta. Skala zadovoljava sve psihometrijske kriterijume. Dostupna je za javnu upotrebu bez dozvole (*Rehabilitation Institute of Chicago, 2010; Mapi Research Trust, 2017*).

### 3.3.8 Lingvistička adaptacija instrumenata istraživanja

Nakon potpisanog Ugovora o prevođenju i Ugovora o korišćenju sa neprofitnom organizacijom, *Mapi Research Trust*, Francuska, dobijena je saglasnost za prevođenje upitnika na srpski jezik i korišćenje u ovom istraživanju. Proces lingvističke validacije upitnika (Bartelov indeks - BI i Upitnik o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest - PDQL), izvršen je u skladu sa smernicama „*Linguistic Validation Guidance of a Clinical Outcome Assessment*“, dobijenim od *Mapi Research Trust*, Francuska.

Upitnici su prevedeni prema međunarodno priznatoj metodologiji za lingvističku validaciju upitnika. Cilj lingvističke validacije upitnika je dobijanje prevoda koji je: konceptualno ekvivalentan originalnom upitniku i uporediv na svim jezicima; kulturološki adaptiran; lako razumljiv za osobe koje ga koriste.

Koraci lingvističke validacije upitnika su uključivali:

1. Prevod originalnog upitnika sa engleskog na srpski jezik (eng. *forward translation*) od strane dva profesionalna prevodioca sa znanjem medicinskog engleskog jezika, nezavisno jedan od drugog. Na ovaj način se dobija prva verzija upitnika. Pisanje izveštaja na engleskom jeziku o prevođenju.
2. Povratni prevod (eng. *backward translation*), koji podrazumeva prevođenje upitnika sa srpskog na engleski jezik, bez uvida u originalnu verziju upitnika na engleskom jeziku,

uradio je treći profesionalni prevodilac. Ovaj korak podrazumeva dobijanje druge verzije upitnika. Pisanje izveštaja sa navođenjem problema ukoliko su se pojavili prilikom prevođenja.

3. Kognitivni intervju odnosno testiranje prevedenog upitnika na manjem broju pacijenata. Nakon testiranja se dobija treća verzija upitnika. Pisanje izveštaja.
4. Lektorisanje treće verzije upitnika nakon čega se dobija finalna verzija upitnika, spremna za primenu. Pisanje izveštaja o koracima lekture.

Za upitnik Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu - SPARC, dozvola za prevod na srpski jezik i korišćenje u ovom istraživanju, dobijena je direktno od autora upitnika, profesora Sam Ahmedzaja (*Profesor Sam Ahmedzai, University of Sheffield*). Proces prevođenja i kulturološke adaptacije upitnika urađen je prema preporukama autora i međunarodno priznatoj metodologiji.

Na svaki primerak, svih upitnika koji su prevedeni na srpski jezik, navedene su reference i informacije o autorskim pravima (SPARC, NPRS, BI, MSIS-29, PDQL, ALSFRS-R).

### **3.4. Etička razmatranja istraživanja**

Pre uključivanja u istraživanje pacijenti su dobili u pisanoj formi da pročitaju Informaciju za ispitanika (Prilog 8). Da bi učestvovali u istraživanju, neophodno je bilo da potpišu Informisanu saglasnost ispitanika (Prilog 9). Istraživanje je bilo dobrovoljno i anonimno. Tajnost i poverljivost podataka o ispitanicima su zagarantovani. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom o etičkim principima koji uključuju ljudske subjekte.

Istraživanje su odobrili Etički odbor Kliničkog centra Vojvodine (Broj 00-20/382 od 29.03.2018.) i Etička komisija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, 19.04.2018. godine.

### **3.5 Metode statističke obrade podataka**

Statistička analiza podataka je izvršena korišćenjem statističkog programa IBM SPSS Statistics 21.0. Obrada podataka je obuhvatila metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina, medijana) i mera

varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata.

Testiranje razlika u distribuciji frekvencija za atributivna obeležja je vršeno primenom hi kvadrat testa. Studentov t-test je primenjen za poređenje prosečnih vrednosti za numerička obeležja dve grupe. Jednosmerna analiza varijase (ANOVA) je primenjena za testiranje razlika u prosečnim vrednostima tri ili više grupa podataka, a dalja međusobna komparacija je vršena primenom Tukey testa. Pirsonov koeficijent korelacije je primenjen za testiranje povezanosti numeričkih obeležja.

Veličina efekta (eng. *size effect*) je korišćena kao statistički pokazatelj koji daje bolji uvid u rezultate istraživanja, to jest koliki je učinak nezavisne promenljive, a ne samo da li on postoji ili ne. Veličina efekta je intepretirana korišćenjem eta-kvadrata ( $\eta^2$ ) za numerička obeležja, pri čemu je korišćena sledeća interpretacija:  $\eta^2=0.01$  slab efekat,  $\eta^2=0.06$  srednji efekat i  $\eta^2=0.14$  jak efekat. Veličina efekta za kategorijalna obeležja je intepretirana korišćenjem Kramerovog (*Cramer*) V koeficijenta, pri čemu su za broj stepeni slobode  $df=2$ , korišćene sledeće granične vrednosti:  $V=0.07$  slab efekat,  $V=0.21$  srednji efekat,  $V=0.35$  jak efekat (*Cohen, 1988*).

Svi testovi su dvostrani sa nivoom značajnosti  $p<0.05$ .

# REZULTATI

## 4. REZULTATI

### 4.1 Sociodemografske karakteristike ispitanika

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 154 ispitanika starosti 20 i više godina, čije su sociodemografske karakteristike prikazane u Tabeli 1, od čega je 120 ispitanika sa multiplom sklerozom, 16 ispitanika sa Parkinsonovom bolesti i 18 ispitanika sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom. Polna distribucija se ne razlikuje značajno između tri analizirane grupe obolelih ( $p=0.257$ ). Više od polovine obolelih od Parkinsonove bolesti čine muškarci (56.3%), kao i kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (55.6%), dok je kod obolelih od multiple skleroze ovaj broj manji (40%). Prosečna starost obolelih se značajno razlikuje ( $F=45.069$ ,  $p<0.001$ ), pri čemu su najmlađi oboleli od multiple skleroze ( $43.08 \pm 11.84$ ), zatim slede oboleli od amiotrofične lateralne skleroze ( $56.94 \pm 9.14$ ), a najstariji su u grupi obolelih od Parkinsonove bolesti ( $70.25 \pm 12.61$ ). Analiziranjem zastupljenosti starosnih kategorija (30-45, 46-65, > 65) dobijamo da je najveći broj obolelih od multiple skleroze (60.5%) starosti 30-45 godina, starosti 46-65 godina kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (61.1%), odnosno starosti 66 i više godina kod obolelih od Parkinsonove bolesti (62.5%). Ukoliko bračni status razmatramo kao dve kategorije (bračna/vanbračna zajednica; žive sami), nije utvrđena značajna razlika između obolelih ( $p=0.387$ ). Manje od dve trećine obolelih od Parkinsonove bolesti (62.5%) živi sam/sama (tj. bez partnera), svaki drugi oboleli od multiple skleroze (50.8%) i 38.9% obolelih od amiotrofične lateralne skleroze. Nešto više od polovine obolelih od multiple skleroze živi sa supružnikom ili decom (51.7%), 56.3% obolelih od Parkinsonove bolesti, odnosno 61.1% obolelih od amiotrofične lateralne skleroze. Svaki četvrti oboleli od Parkinsonove bolesti (25%) živi sam, svaki šesti oboleli od amiotrofične lateralne skleroze (16.7%) i svaki dvanaesti oboleli od multiple skleroze (8.3%), pri čemu nije utvrđena značajna razlika u distribuciji ovog obeležja između tri grupe obolelih ( $p=0.123$ ). Nešto više od dve trećine obolelih od multiple skleroze je iz gradske sredine (68.3%), više od polovine obolelih od Parkinsonove bolesti (56.3%) i 38.9% obolelih od amiotrofične lateralne skleroze, pri čemu je dobijena razlika u distribuciji statistički značajna ( $\chi^2=6.285$ ,  $p=0.043$ ). Najveći broj ispitanika u sve tri grupe ima završenu srednju školu (63.3% multipla skleroza, 56.3% Parkinsonova bolest 72.2% amiotrofična lateralna skleroza), višu ili visoku školu ima manje od trećine obolelih od multiple skleroze (30%), svaki četvrti oboleli od Parkinsonove bolesti (25%) i svaki deveti oboleli od amiotrofične lateralne skleroze (11.1%). Nepotpunu ili završenu osnovu školu ima svaki šesnaesti oboleli od multiple skleroze



(6.7%) i podjednak broj obolelih od Parkinsonove bolesti (18.8%) i amiotrofične lateralne skleroze (16.7%). Ukoliko spojimo kategorije nezavršena osnovna, osnovna škola i srednja škola u jednu kategoriju, tj. analiziranjem nivoa obrazovanja klasifikovanog u dve kategorije (niže obrazovanje, srednja škola; viša/visoka škola, fakultet/postdiplomske studije) nije utvrđena značajna razlika između posmatranih kategorija ( $p=0.239$ ). Postoji značajna razlika u radnom statusu obolelih ( $\chi^2 = 23.792$ ,  $p<0.001$ ). Među obolelima od multiple skleroze najveći broj bio je zaposlen (39.2%), trećina je bila nezaposlena (33.3%), a 27.2% su bili penzioneri. Većina obolelih od Parkinsonove bolesti (81.3%) su bili penzioneri, a ostatak je bio nezaposlen (18.8%). Svaki drugi oboleli od amiotrofične lateralne skleroze (55.6%) je bio penzioner, trećina (33.3%) je bila nezaposlena, a svaki deveti (11.1%) je bio zaposlen.

**Tabela 1.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na sociodemografske karakteristike

Sociodemografske karakteristike	Multipla skleroza (n=120)		Parkinsonova bolest (n=16)		Amiotrofična lateralna skleroza (n=18)		F; $\chi^2$ ; p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Pol</b>							
muški	48	40.0	9	56.3	10	55.6	$\chi^2=2.727$
ženski	72	60.0	7	43.8	8	44.4	$p=0.257$
<b>Starosne kategorije</b>							
30-45	73	60.8	0	0.0	3	16.7	$\chi^2=61.793$
46-65	43	35.8	6	37.5	11	61.1	$p<0.001$
>65	4	3.3	10	62.5	4	22.2	
<b>Prosečna starost (<math>\bar{x}\pm SD</math>)</b>	43.08 $\pm$ 11.84		70.25 $\pm$ 12.61		56.94 $\pm$ 9.14		F=45.069, $p<0.001$
<b>Bračni status</b>							
bračna/vanbračna zajednica	59	49.2	6	37.5	11	61.1	$\chi^2=1.897$
nisu u braku	61	<b>50.8</b>	10	<b>62.5</b>	7	<b>38.9</b>	$p=0.387$
<b>Živi sa</b>							
Supružnik i/ili deca sam/a	62	51.7	9	56.3	11	61.1	$\chi^2=7.254$ , $p=0.123$
negovatelj/roditelj/drugo	48	40.0	3	18.8	4	22.2	
<b>Tip naselja</b>							
gradska	82	<b>68.3</b>	9	<b>56.3</b>	7	38.9	$\chi^2=6.285$
ostalo	38	31.7	7	43.8	11	<b>61.1</b>	$p=0.043$
<b>Nivo obrazovanja*</b>							
osnovna škola i	8	6.7	3	18.8	3	16.7	$\chi^2=2.862$ ,

niže/srednja škola							p=0.239
srednja škola	76	63.3	9	56.3	13	72.2	
viša/visoka škola/ postdiplomske studije	36	30.0	4	25.0	2	11.1	
<b>Radni status**</b>							
zaposlen/a	47	39.2	0	0.0	2	11.1	$\chi^2 = 23.792$
nezaposlen/a	40	33.3	3	18.8	6	33.3	p<0.001
penzioner/ka	33	27.5	13	81.3	10	55.6	

\*prilikom testiranja, osnovna i niže obrazovanje i srednja škola su spojedne u jednu kategoriju

\*\*prilikom testiranja, kategorije student/kinja i ostalo su spojene u kategoriju nezaposlenih

Analiziranjem prosečne starosti obolelih prilikom postavljanja dijagnoze bolesti (Tabela 2), utvrđena je značajna razlika između tri analizirane grupe ( $F=86.085$ ,  $p<0.001$ ), pri čemu su oboleli od multiple skleroze bili najmlađe životne dobi ( $33.38 \pm 9.55$ ), zatim slede oboleli od amiotrofične lateralne skleroze ( $54.67 \pm 10.67$ ), a najstarije dobi su oboleli od Parkinsonove bolesti ( $62.75 \pm 12.50$ ). Nije utvrđena značajna razlika u prosečnoj starosti prilikom postavljanja dijagnoze među obolelima od Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze ( $p=0.052$ ), dok su pacijenti sa multiplom sklerozom bili značajno mlađi u trenutku postavljanja dijagnoze u odnosu na pacijente sa Parkinsonovom bolesti ( $p<0.001$ ), kao i u odnosu na pacijente sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom ( $p<0.001$ ).

**Tabela 2.** Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta starosti obolelih prilikom postavljanja dijagnoze bolesti

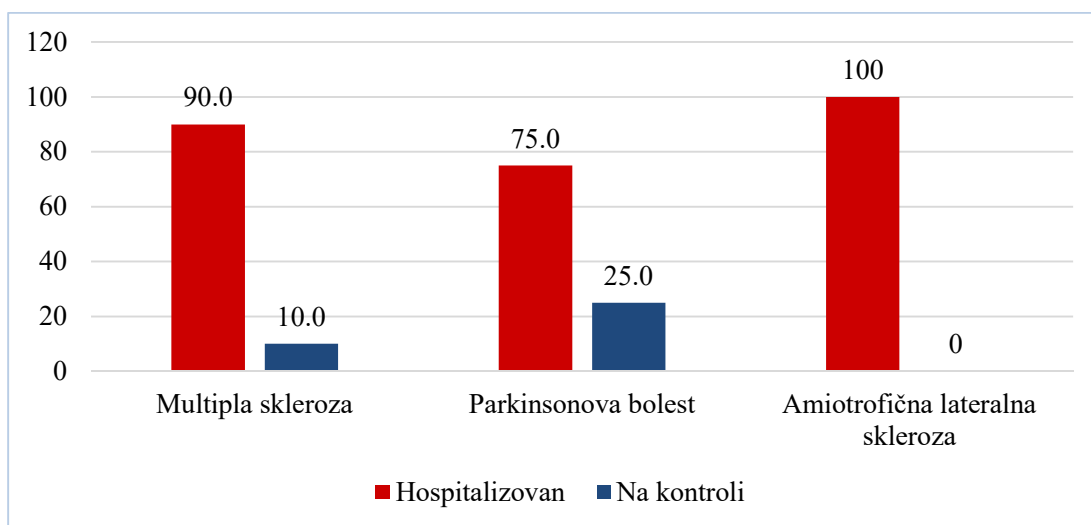
Grupa	N	AS	Med	SD	Min	Max	F; p; $\eta^2$
<b>Multipla skleroza</b>	120	33.38	33.50	9.55	10	60	F=86.085, p<0.001; $\eta^2=0.533^{**}$
<b>Parkinsonova bolest</b>	16	62.75	61.50	12.50	40	88	
<b>Amiotrofična lateralna skleroza</b>	18	54.67	56.00	10.67	33	71	
<b>Ukupno</b>	154	38.92	36.00	14.54	10	88	

\*\*srednji efekat

#### 4.2 Status pacijenata

Tokom istraživanja bilo je hospitalizovano tri četvrtine obolelih od Parkinsonove bolesti (75%), većina obolelih (90%) od multiple skleroze, odnosno svi oboleli od amiotrofične lateralne

skleroze (100%). Preostali oboleli su se lečili ambulantno, odnosno došli su na kontrolu (Grafikon 1).



**Grafikon 1.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na status lečenja

#### 4.3 Porodična anamneza

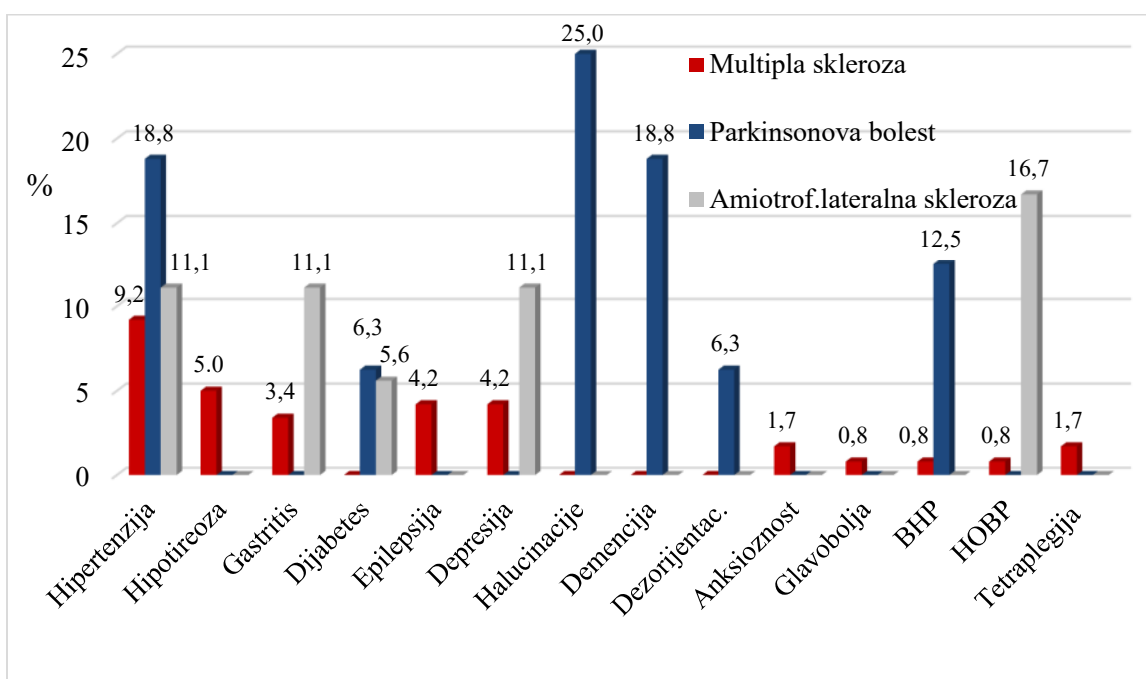
Bolest u porodici je bila prisutna kod 7.5% obolelih od multiple skleroze, kod 6.2% obolelih od Parkinsonove bolesti, a nije bila prisutna kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze, pri čemu nije utvrđena razlika u distribuciji između tri grupe ( $p=0.484$ ). Detaljni podaci o prisustvu bolesti među članovima porodice su prikazani u Tabeli 3.

**Tabela 3.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na porodičnu anamnezu

Bolest u porodici	Multipla skleroza (n=120)		Parkinsonova bolest (n=16)		Amiotrofična lateralna skleroza (n=18)	
	n	%	n	%	n	%
nema	111	92.5	15	93.8	18	100.0
prisutna	9	7.5	1	6.2	0	0.0
<b>majka</b>	3	2.5	0	0.0	0	0.0
<b>otac</b>	1	0.8	1	6.3	0	0.0
<b>sin</b>	3	2.5	0	0.0	0	0.0
<b>stric</b>	1	0.8	0	0.0	0	0.0
<b>baka</b>	1	0.8	0	0.0	0	0.0

#### 4.4 Komorbiditeti ispitanika

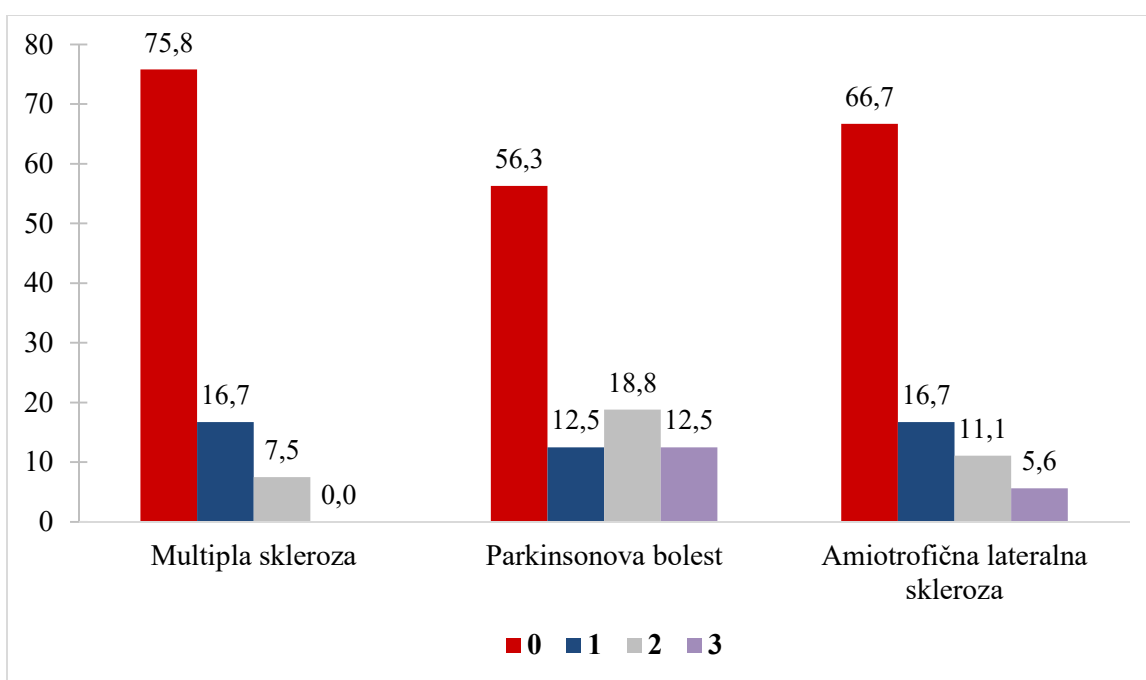
Zastupljenost drugih hroničnih bolesti se značajno razlikovala između tri grupe obolelih ( $\chi^2=7.947$ ,  $p=0.019$ ). Skoro dve trećine obolelih od Parkinsonove bolesti (62.5%) imalo je prisutne i druge hronične bolesti, 38.9% obolelih od amiotrofične lateralne skleroze i skoro četvrtina obolelih od multiple skleroze (23.3%). U grupi obolelih od multiple skleroze najzastupljenija je bila arterijska hipertenzija koja je bila prisutna kod svakog jedanaestog ispitanika (9.2%), zatim slede hipotireoza (5.0%), epilepsija (4.2%) i depresija (4.2%). Svaki četvrti oboleli od Parkinsonove bolesti (25%) imao je halucinacije, a nešto manje od petine obolelih imalo je arterijsku hipertenziju (18.8%), odnosno demenciju (18.8%). Svaki šesti oboleli od amiotrofične lateralne skleroze imao je hroničnu opstruktivnu bolest pluća (16.7%), a kod svakog devetog obolelog (11.1%) bila je prisutna arterijska hipertenzija, depresija i/ili gastritis (Grafikon 2).



\*BHP – benigna hiperplazija prostate; HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća

**Grafikon 2.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na prisustvo komorbiditeta

Jednu pridruženu bolest imao je svaki šesti oboleli od multiple skleroze (16.7%), kao i amiotrofične lateralne skleroze (16.7%), odnosno svaki osmi oboleli od Parkinsonove bolesti (12.5%). Dve pridružene bolesti imao je skoro svaki treći oboleli od Parkinsonove bolesti (31.3%), svaki deveti oboleli od amiotrofične lateralne skleroze (11.1%), odnosno 7.5% obolelih od multiple skleroze. Tri pridružene bolesti imao je svaki osmi oboleli od Parkinsonove bolesti (12.5%), 5.6% obolelih od amiotrofične lateralne skleroze, a nije bilo takvih među obolelima od multiple skleroze (Grafikon 3).



**Grafikon 3.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na broj pridruženih bolesti

#### 4.5 Prisustvo bola

Bol je bio prisutan kod oko dve trećine obolelih (n=100; 64.9%), pri čemu nije utvrđena značajna razlika između tri grupe obolelih (p=0.423). Više od tri četvrtine obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (77.8%) imalo je prisutan bol, više od dve trećine obolelih od Parkinsonove bolesti (68.8%) i manje od dve trećine obolelih od multiple skleroze (62.5%). Podaci su prikazani u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na prisustvo bola

Bol	Multipla skleroza		Parkinsonova bolest		Amiotrofična lateralna skleroza		$\chi^2$ ; p; V
	n	%	n	%	n	%	
ne	45	37.5	5	31.3	4	22.2	$\chi^2=1.719$ p=0.423; V=0.106*
da	75	62.5	11	68.8	14	77.8	
Ukupno	120	100.0	16	100.0	18	100.0	

\*slab efekat

#### 4.6 Ocena jačine bola

Utvrđena je značajna razlika u prosečnoj oceni jačine bola ( $F=3.244$ ,  $p=0.042$ ) između tri grupe obolelih (Tabela 5). Daljom analizom nisu utvrđene značajne razlike u prosečnoj oceni jačine bola između pojedinačnih grupa: oboleli od Parkinsonove bolesti u odnosu na obolele od multiple skleroze ( $p=0.143$ ), oboleli od amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na obolele od Parkinsonove bolesti ( $p=0.998$ ), oboleli od amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na obolele od multiple skleroze ( $p=0.136$ ).

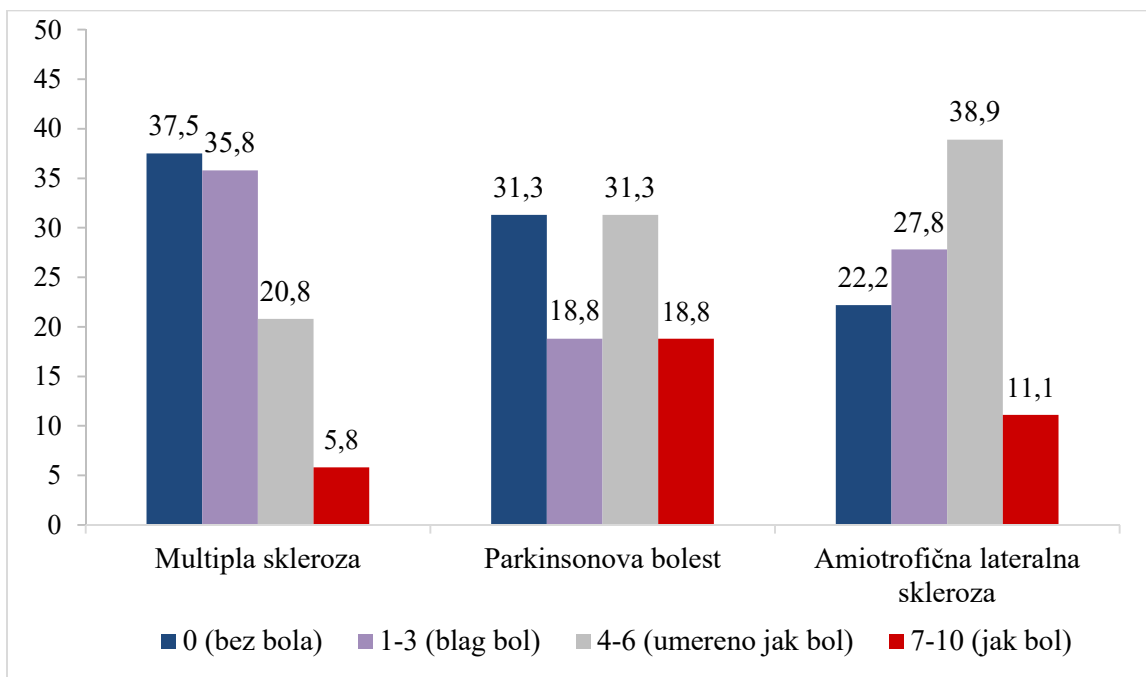
**Tabela 5.** Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta ocene jačine bola (NPRS) među obolelima od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze

Grupa	N	AS	Med	SD	Min	Max	F; p; $\eta^2$
Multipla skleroza	120	2.18	2.00	2.41	0	10	$F=3.244$ , $p=0.042$ ; $\eta^2=0.041^*$
Parkinsonova bolest	16	3.44	4.00	2.92	0	8	
Amiotrofična lateralna skleroza	18	3.39	4.00	2.68	0	8	
Ukupno	154	2.45	2.00	2.54	0	10	

\*slab efekat

Ukoliko izvršimo klasifikaciju jačine bola (NPRS) na sledeći način: bez bola (0), blag bol (1 do 3), umeren bol (4 do 6), jak bol (7 do 10), dobijamo podatke prikazane na Grafikonu 4. Blag bol je bio prisutan kod nešto više od trećine obolelih od multiple skleroze ( $n=43$ ; 35.8%), kod više od četvrtine obolelih od amiotrofične lateralne skleroze ( $n=5$ ; 27.8%) i kod nešto manje od petine obolelih od Parkinsonove bolesti ( $n=3$ ; 18.8%). Umereno jak bol je bio prisutan kod

petine obolelih od multiple skleroze (20.8%), kod skoro trećine obolelih od Parkinsonove bolesti (n=5; 31.3%) i kod 7 obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (38.9%). Jak bol je bio prisutan kod 7 obolelih od multiple skleroze (5.8%), kod skoro petine obolelih od Parkinsonove bolesti (n=3; 18.8%) i kod svakog devetog obolelog od amiotrofične lateralne skleroze (n=2;11.1%).



**Grafikon 4.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na stepen jačine bola

Spajanjem kategorija prikazanih na Grafikonu 4 u dve kategorije: bez bola (0) ili blag bol (1 do 3); umereno jak (4 do 6) i jak bol (7 do 10), dobijamo rezultate prikazane u Tabeli 6.

Umereno jak ili jak bol je bio prisutan kod nešto više od četvrtine obolelih od multiple skleroze (26.7%) što je značajno manje u odnosu na prisustvo kod obolelih od Parkinsonove bolesti, odnosno amiotrofične lateralne skleroze, gde je ovaj stepen bola bio prisutan kod svakog drugog obolelog (50%). Podaci su prikazani u Tabeli 6 i dobijena razlika u distribuciji stepena jačine bola između tri grupe obolelih je značajna ( $\chi^2=6.649$ ,  $p=0.036$ ).

**Tabela 6.** Distribucija i razlika u stepenu jačine bola kod obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze

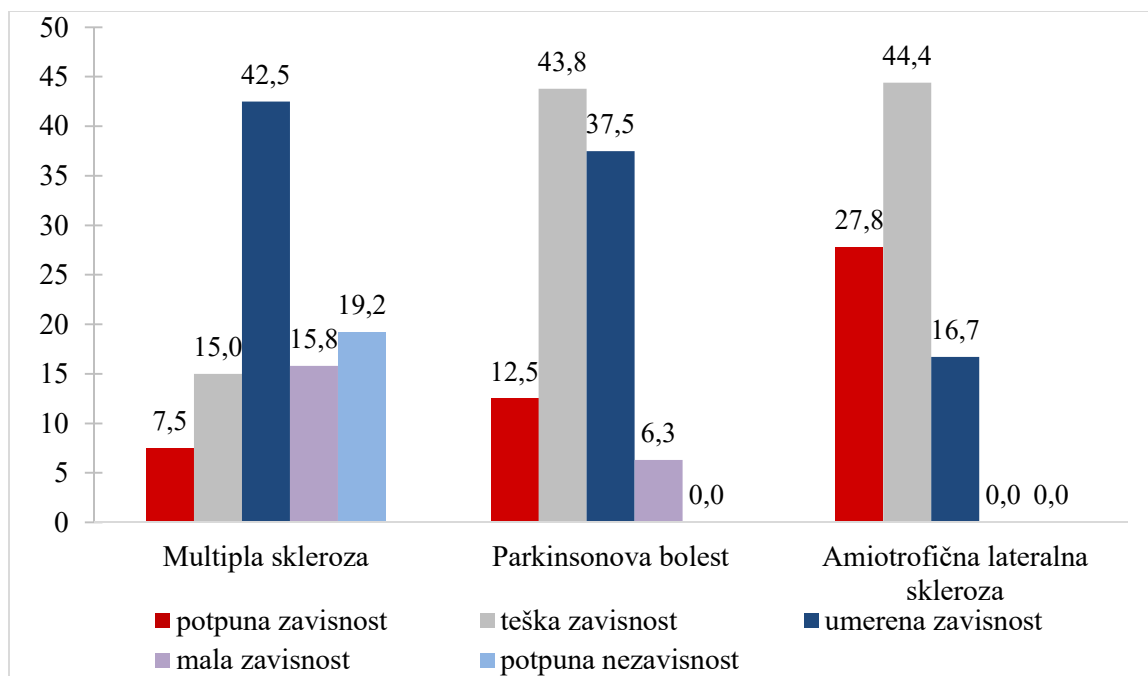
Stepen jačine bola	Multipla skleroza		Parkinsonova bolest		Amiotrofična lateralna skleroza		$\chi^2$ ; p; V
	n	%	n	%	n	%	
Bez bola (0)/ blag bol (1-3)	88	73.3	8	50.0	9	50.0	$\chi^2=6.649$ p=0.036; V=0.208*
Umereno jak (4-6) /jak bol (7-10)	32	26.7	8	50.0	9	50.0	
Ukupno	120	100.0	16	100.0	18	100.0	

\*slab efekat

#### 4.7 Nivo funkcionalne zavisnosti u aktivnostima dnevnog života

Na Grafikonu 5 je prikazana detaljna distribucija funkcionalne zavisnosti tri grupe obolelih, dobijene korišćenjem Bartelovog indeksa. Može se uočiti da je stepen zavisnosti bio veći kod obolelih od Parkinsonove bolesti i obolelih od amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na obolele od multiple skleroze. Potpuna zavisnost je bila prisutna kod 7.5% obolelih od multiple skleroze, kod svakog osmog obolelog od Parkinsonove bolesti (12.5%) i kod više od četvrtine obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (27.8%). Teška zavisnost je bila prisutna kod 15% obolelih od multiple skleroze i kod značajno većeg broja obolelih od Parkinsonove bolesti (43.8%), odnosno amiotrofične lateralne skleroze (44.8%). Broj obolelih sa umerenim stepenom zavisnosti se smanjuje od 42.5% (multipla skleroza), 37.5% (Parkinsonova bolest) do 16.7% (amiotrofična lateralna skleroza). Broj obolelih sa malom zavisnosti se smanjuje od 15.8% kod obolelih od multiple skleroze, svakog šesnaestog (6.3%) obolelog od Parkinsonove bolesti i nije prisutna kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze. Potpuna nezavisnost je bila prisutna kod svakog petog obolelog od multiple skleroze (19.2%), a nije bila prisutna kod obolelih od Parkinsonove bolesti, odnosno amiotrofične lateralne skleroze.





**Grafikon 5.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na nivo funkcionalne zavisnosti (Bartelov indeks)

Spajanjem pet kategorija prikazanih na Grafikonu 5 na sledeći način: 1. potpuna zavisnost/teška zavisnost; 2. umerena zavisnost i 3. mala zavisnost/potpuna nezavisnost, dobijamo podatke prikazane u Tabeli 7.

Utvrđena je značajna razlika u nivou funkcionalne zavisnosti između tri grupe obolelih ( $\chi^2=24.483$ ,  $p<0.001$ ). Potpuna ili teška zavisnost je bila prisutna kod skoro tri četvrtine (72.2%) obolelih od amiotrofične lateralne skleroze što je značajno veći broj u odnosu na zastupljenost u grupi obolelih od Parkinsonove bolesti (56.3%), odnosno multiple skleroze (22.5%). Mala zavisnost ili potpuna nezavisnost je bila prisutna kod više od trećine obolelih od multiple skleroze (35%), kod svakog devetog obolelog od amiotrofične lateralne skleroze (11.1%) i kod svakog šesnaestog (6.3%) obolelog od Parkinsonove bolesti (Tabela 7).

**Tabela 7.** Distribucija i razlika u nivou funkcionalne zavisnosti (Bartelov indeks) kod obolelih od multiple skleroze Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze

Bartelov indeks	Multipla skleroza		Parkinsonova bolest		Amiotrofična lateralna skleroza		$\chi^2$ ; p; V
	n	%	n	%	n	%	
Potpuna/teška zavisnost	27	22.5	9	56.3	13	72.2	$\chi^2=24.483$ p<0.001; V=0.282**
Umerena zavisnost	51	42.5	6	37.5	3	16.7	
Mala zavisnost/potpuna nezavisnost	42	35.0	1	6.3	2	11.1	
Ukupno	120	100.0	16	100.0	18	100.0	

\*\*srednji efekat

#### 4.8 Upitnik Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu (SPARC)

U Tabeli 8 su prikazani deskriptivni parametri SPARC upitnika i šest domena za tri grupe obolelih. Rezultati analize domena *Fizički simptomi* ukazuju da postoji značajna razlika u prosečnim vrednostima između tri grupe obolelih ( $F=14.012$ ,  $p<0.001$ ), pri čemu su najniže vrednosti, tj. slabije izraženi fizički simptomi među obolelima od multiple skleroze, zatim slede oboleli od Parkinsonove bolesti, a najizraženiji su bili kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze ( $F=14.012$ ,  $p<0.001$ ). Daljom analizom je utvrđena značajna razlika između prosečnih vrednosti na ovom domenu kod obolelih od multiple skleroze i Parkinsonove bolesti ( $p=0.004$ ), kao i između obolelih od MS i obolelih od amiotrofične lateralne skleroze ( $p<0.001$ ), dok nije utvrđena razlika između obolelih od Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze ( $p=0.689$ ).

Prosečna vrednost u domenu *Psihološki simptomi* se značajno razlikuje između tri grupe obolelih ( $F=5.038$ ,  $p=0.008$ ), sa najmanje izraženim psihološkim problemima među obolelima od multiple skleroze, zatim slede oboleli od Parkinsonove bolesti, a najizraženiji su kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze. Daljom analizom je utvrđena značajna razlika između prosečnih vrednosti u ovom domenu kod obolelih od multiple skleroze i obolelih od amiotrofične lateralne skleroze ( $p=0.037$ ), a nije utvrđena značajna razlika kod obolelih od multiple skleroze i Parkinsonove bolesti ( $p=0.065$ ), kao i između obolelih od Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze ( $p=0.996$ ).

Analiziranjem prosečnih vrednosti u domenu *Verski i duhovni problemi* utvrđena je značajna razlika između tri grupe obolelih ( $F=4.006$ ,  $p=0.020$ ), sa najnižim vrednostima (tj. najmanje izraženi verski i duhovni problemi) domena u grupi obolelih od multiple skleroze, zatim slede oboleli od amiotrofične lateralne skleroze, a najviše vrednosti imaju oboleli od Parkinsonove bolesti. Daljom analizom je utvrđena značajna razlika u prosečnim vrednostima između obolelih od multiple skleroze i obolelih od Parkinsonove bolesti ( $p=0.043$ ). Nije utvrđena značajna razlika u prosečnim vrednostima ovog domena između obolelih od multiple skleroze i amiotrofične lateralne skleroze ( $p=0.191$ ), kao ni između obolelih od Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze ( $p=0.824$ ).

Prosečna vrednost u domenu *Nezavisnost i aktivnost* se značajno razlikovala između tri grupe obolelih ( $F=10.950$ ,  $p<0.001$ ), sa najmanje problema u vezi nezavisnosti i obavljanja aktivnosti među obolelima od multiple skleroze, zatim slede oboleli od Parkinsonove bolesti, a najizraženiji problemi bili su kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze. Daljom analizom je utvrđena značajna razlika između prosečnih vrednosti na ovoj skali kod obolelih od multiple skleroze i obolelih od Parkinsonove bolesti ( $p=0.037$ ), kao i obolelih od multiple skleroze i amiotrofične lateralne skleroze ( $p<0.001$ ), a nije utvrđena značajna razlika između obolelih od Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze ( $p=0.459$ ). Podaci su prikazani u Tabeli 8.

**Tabela 8.** Prosečni skor i razlike na SPARC domenima među obolelima od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze

SPARC domeni (Brojevi ajtema)	Multipla skleroza AS <sup>a</sup> (SD)	Parkinsonova bolest AS <sup>a</sup> (SD)	Amiotrofična lateralna skleroza AS <sup>a</sup> (SD)	F <sup>b</sup> ; p	$\eta^2$
Fizički simptomi (2-22)	0.59 (0.30)	0.86 (0.26)	0.95 (0.44)	F=14.012 p<0.001	0.157***
Psihološki problemi (23-31)	0.68 (0.57)	1.02 (0.51)	1.04 (0.59)	F=5.038 p=0.008	0.063**
Verski i duhovni problemi (32,33)	0.32 (0.49)	0.63 (0.43)	0.53 (0.40)	F=4.006 p=0.020	0.050*
Nezavisnost i aktivnost (34-36)	1.04 (0.91)	1.65 (0.77)	2.02 (0.98)	F=10.950 p<0.001	0.127**

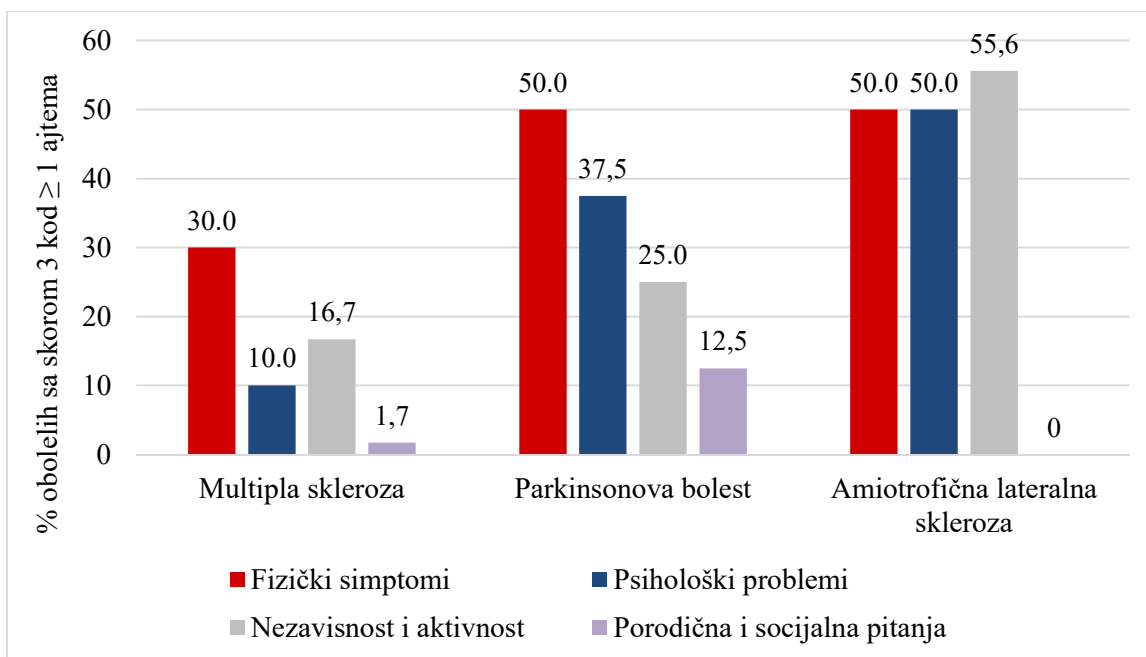
<b>Porodična i socijalna pitanja (37-40)</b>	0.46 (0.40)	0.64 (0.56)	0.60 (0.34)	F=1.854 p=0.160	0.024*
<b>Pitanje o tretmanima (41-42)</b>	0.51 (0.55)	0.63 (0.65)	0.53 (0.50)	F=0.313 P=0.732	0.004 <sup>ns</sup>

<sup>a</sup> Skor 0-3; Više vrednosti ukazuju na jače izražene simptome i distres i lošiji kvalitet života

<sup>b</sup> Jednosmerna analiza varijanse (ANOVA); \*slab efekat, \*\*srednji efekat, \*\*\*jak efekat

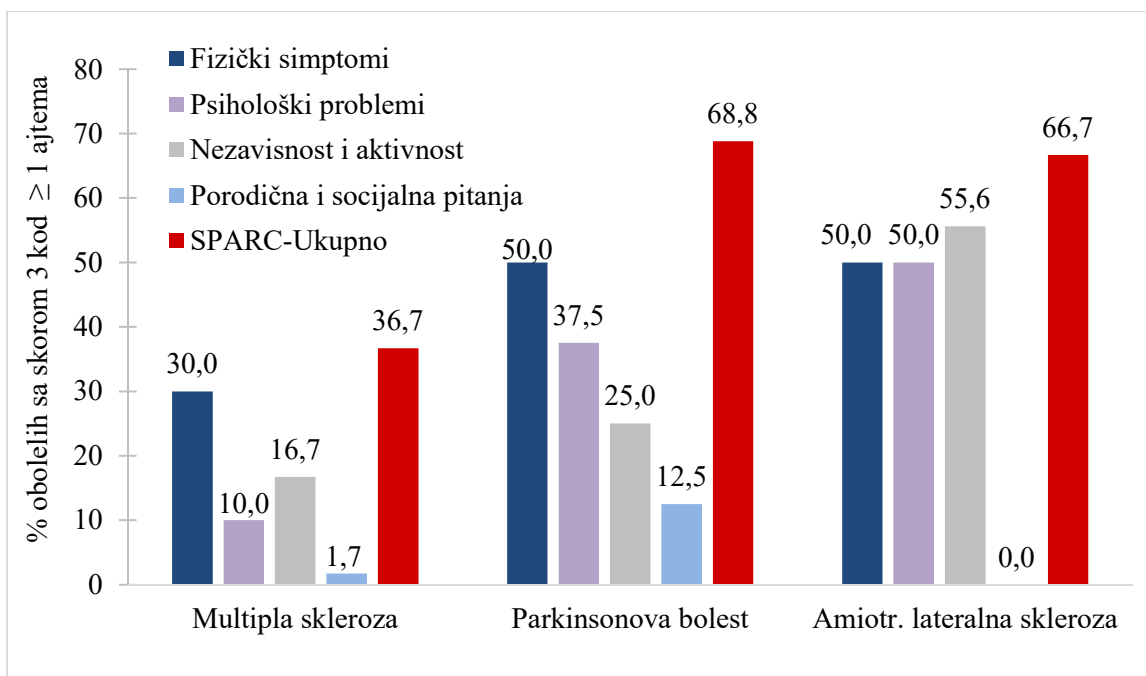
<sup>ns</sup> nije značajno

SPARC upitnik obezbeđuje i samoprocenu potrebe za palijativnim zbrinjavanjem. Sva pitanja su ocenjena na skali 0 do 3, koji predstavlja stepen kojim su ispitanici bili tužni ili uznemireni zbog simptoma ili problema. Odgovori se kreću od 0 („nimalo“) do 3 („veoma mnogo“), pri čemu se odgovor 3 može smatrati potencijalno hitnim zahtevom za pomoć. Analizirali smo pojedinačne skale i pripadajuća pitanja, tj. koliko obolelih ima jedan ili više odgovora bodovanih sa 3 na pitanja iz odgovarajuće skale. Domen u kome su ispitanici izrazili najviše zabrinutosti jeste domen *Fizički simptomi*, gde je svaki drugi oboleo od Parkinsonove bolesti (50%), odnosno svaki drugi oboleo od amiotrofične lateralne skleroze (50%) na bar jedno pitanje iz domena odgovorio sa 3 (veoma zabrinut ili uznemiren simptomom ili problemom), odnosno manje od trećine obolelih od MS (30%). Svaki deseti oboleli od multiple skleroze (10%), više od trećine obolelih od Parkinsonove bolesti (37.5%) i svaki drugi od amiotrofične lateralne skleroze (50%) je bar na jedno pitanje domena *Psihološki problemi* odgovorio sa 3. Svaki šesti oboleli od multiple skleroze (16.7%), svaki četvrti od Parkinsonove bolesti (25%) i više od polovine obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (55.6%) je imao odgovor 3 na bar jedno pitanje u domenu *Nezavisnost i aktivnost*. Svaki deveti oboleli od Parkinsonove bolesti (12.5%), svega 1.7% obolelih od multiple skleroze imalo je odgovor 3 na bar jedno od pitanja iz domena *Porodična i socijalna pitanja*. Za domen *Verski i duhovni problemi*, kao i *Pitanja u vezi tretmana* važi da nije bilo odgovora 3 za nijedno pripadajuće pitanje u nijednoj od tri grupe obolelih. Podaci su prikazani na Grafikonu 6.



**Grafikon 6.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze sa najmanje jednim odgovorom 3 („veoma mnogo“) na pripadajuća pitanja za domene SPARC upitnika

Na Grafikonu 7 su prikazani i oni oboleli kojima je potrebno palijativno zbrinjavanje, to jest oboleli koji imaju najmanje jedan odgovor 3 (veoma zabrinut ili uznemiren simptomom ili problemom) na pitanja iz SPARC upitnika. Dve trećine obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (66.7%), odnosno Parkinsonove bolesti (68.8%) je odgovorilo sa 3 (potencijalno hitni zahtev za pomoć) na bar jedno pitanje iz SPARC upitnika što je značajno više ( $\chi^2=10.361$ ,  $p=0.006$ ) u odnosu na broj kod obolelih od multiple skleroze (36.7%).



**Grafikon 7.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze sa odgovorom 3 („veoma mnogo“) kod najmanje jednog pitanja iz SPARC upitnika

#### 4.8.1 SPARC upitnik – domen Fizički simptomi

U Tabeli 9 je prikazana distribucija prisustva fizičkih simptoma (SPARC upitnik) koji je veoma uznemiravao ili rastuživao (pomalo, prilično, veoma mnogo) obolele od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze.

Analiziranjem fizičkih simptoma (SPARC upitnik, 2 do 23 ajtem) u tri grupe obolelih utvrđeno je da su sledeći simptomi bili zastupljeni kod većine obolelih: osećaj slabosti, osećaj umora, zabrinutost zbog promene u izgledu, osećaj nemira i uzrujanosti, problemi sa crevima, problemi sa bešikom, bol i osećaj da simptomi nisu pod kontrolom, pri čemu nije utvrđena značajna razlika između tri grupe. Osećaj slabosti je bio prisutan kod svih obolelih od PB (100%), kod većine obolelih od MS (92.5%), odnosno ALS (94.4%). Osećaj umora je bio prisutan kod većine obolelih (90.8% MS, 93.8% PB, 94.4% ALS). Zabrinutost zbog promene u izgledu je bila zastupljena kod oko tri četvrtine (MS) ili većeg broja obolelih (81.3% PB, 83.3% ALS). Osećaj nemira i uzrujanosti su bili prisutni kod dve trećine (66.7%) ili više obolelih (72.2% ALS, 93.8%

PB). Problemi sa crevima su bili prisutni kod oko tri četvrtine obolelih (75% PB, 72.2% ALS) i oko dve trećine obolelih MS (64.2%). Problemi sa bešikom su bili prisutni kod oko tri četvrtine obolelih od MS (73.3%), više od dve trećine obolelih od PB (68.8%) i više od polovine obolelih od ALS (55.6%). Bol je bio prisutan kod skoro tri četvrtine obolelih od ALS (72.2%), kod skoro dve trećine obolelih od PB (62.5%) i kod 56.7% obolelih od MS. Osećaj da simptomi nisu pod kontrolom su bili prisutni kod skoro polovine obolelih od MS (46.7%), kod nešto većeg broja obolelih od ALS (61.1%) i kod tri četvrtine obolelih od PB (75%). Za sve navedene simptome nije utvrđena značajna razlika između tri grupe obolelih (Tabela 9).

Glavobolja, suva usta, bolna usta, osećaj mučnine, nagon za povraćanjem, kao i gubitak apetita su bili zastupljeni kod manje od polovine obolelih, i za nijedan od navedenih simptoma nije utvrđena značajna razlika između tri grupe. Glavobolja je bila prisutna kod skoro svakog drugog obolelog od MS (49.2%), kod nešto manjeg broja obolelih od ALS (44.4%) i kod 39.5% obolelih od PB. Osećaj suvih usta je bio prisutan kod više od polovine obolelih od PB (56.3%), kod 43.3% obolelih od MS i kod nešto manje od četvrtine obolelih od ALS (22.2%). Osećaj bolnih usta je bio prisutan kod svega jednog obolelog od MS (0.8%), dok kod ostalih obolelih nije bio prisutan. Osećaj mučnine je bio prisutan kod svakog četvrtog obolelog od PB (25%) kod neznatno manjeg broja obolelih od ALS (22.2%) i oko dva puta manje obolelih od MS (13.3%). Nagon za povraćanjem je bio prisutan kod svakog osmog obolelog od PB (12.5%) i oko dva puta manje je bio zastupljen kod obolelih od MS (5.8%), odnosno ALS (5.6%). Gubitak apetita je bio prisutan kod 61.1% obolelih od ALS i kod više od trećine obolelih od MS (34.2%), odnosno PB (37.5%).

Utvrđena je značajna razlika u zastupljenosti sledećih fizičkih simptoma između tri grupe obolelih: gubitak pamćenja ( $\chi^2=9.064$ ,  $p=0.011$ ), kratak dah ( $\chi^2=50.561$ ,  $p<0.001$ ), kašalj ( $\chi^2=12.230$ ,  $p=0.002$ ), problemi sa spavanjem noću ( $\chi^2=15.192$ ,  $p=0.001$ ), osećaj uspavanosti tokom dana ( $\chi^2=23.452$ ,  $p<0.001$ ), promene u telesnoj masi ( $\chi^2=23.832$ ,  $p<0.001$ ) i problemi sa gutanjem ( $\chi^2=35.739$ ,  $p<0.001$ ).

Problemi sa gubitkom pamćenja su bili zastupljeni kod tri četvrtine obolelih od Parkinsonove bolesti (75%), zatim slede oboleli od amiotrofične lateralne skleroze (44.4%), a najmanje su bili prisutni kod obolelih od multiple skleroze (35.8%). Kratak dah je bio zastupljen kod skoro tri četvrtine obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (72.2%), kod nešto manje od trećine

obolelih od Parkinsonove bolesti (31.3%), a najmanje je bio zastupljen kod obolelih od multiple skleroze (6.7%). Kašalj je bio prisutan kod svakog drugog obolelog od amiotrofične lateralne skleroze (50%), a u značajno manjem broju je bio prisutan kod obolelih od Parkinsonove bolesti (18.8%), odnosno obolelih od multiple skleroze (15%). Problemi sa spavanjem noću su bili zastupljeni kod većine obolelih od Parkinsonove bolesti (93.8%), kod skoro tri četvrtine obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (72.2%), a najmanje kod obolelih od multiple skleroze, gde su ovi simptomi bili zastupljeni kod nešto manje od polovine ispitanika (46.7%). Osećaj uspavanosti tokom dana je bio najzastupljeniji kod obolelih od Parkinsonove bolesti (87.5%), zatim slede oboleli od amiotrofične lateralne skleroze (61.1%), a najmanje je bio zastupljen kod obolelih od multiple skleroze (30.0%). Promene u telesnoj masi je navela većina obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (88.9%), zatim slede oboleli od Parkinsonove bolesti kod kojih su promene u telesnoj masi bile prisutne kod više od polovine ispitanika (56.3%), a najmanja zastupljenost je bila kod obolelih od multiple skleroze (30.8%). Problemi sa gutanjem su bili prisutni kod više od tri četvrtine obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (77.8%), kod svakog drugog obolelog od Parkinsonove bolesti (50%), a najmanje su bili zastupljeni kod obolelih od multiple skleroze (15.8%).

**Tabela 9.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na prisutnost fizičkih simptoma (SPARC upitnik)

Fizički simptomi koji su Vas rastuživali/uznemiravali u poslednjih mesec dana	Multipla skleroza (n=120); %	Parkinsonova bolest (n=16); %	Amiotrofična lateralna skleroza (n=18); %	$\chi^2$ ; p	V
<b>Bol</b>	56.7	62.5	72.2	$\chi^2=1.653$ , p=0.438	0.104*
<b>Gubitak pamćenja</b>	35.8	75.0	44.4	$\chi^2=9.064$ , p=0.011	0.243**
<b>Glavobolja</b>	49.2	37.5	44.4	$\chi^2=0.842$ , p=0.656	0.074*
<b>Suva usta</b>	43.3	56.3	22.2	$\chi^2=4.303$ , p=0.116	0.167*
<b>Bolna usta</b>	0.8	0.0	0.0	-	



<b>Kratak dah</b>	6.7	31.3	72.2	$\chi^2=50.561$ , p<0.001	0.573***
<b>Kašalj</b>	15.0	18.8	50.0	$\chi^2=12.230$ , p=0.002	0.282**
<b>Osećaj mučnine</b>	13.3	25.0	22.2	$\chi^2=2.143$ , p=0.342	0.118*
<b>Nagon za povraćanjem</b>	5.8	12.5	5.6	$\chi^2=1.063$ , p=0.588	0.083*
<b>Problemi sa crevima</b>	64.2	75.0	72.2	$\chi^2=1.068$ , p=0.586	0.083*
<b>Problemi sa bešikom</b>	73.3	68.8	55.6	$\chi^2=2.427$ , p=0.297	0.126*
<b>Osećaj slabosti</b>	92.5	100.0	94.4	$\chi^2=1.337$ , p=0.512	0.093*
<b>Osećaj umora</b>	90.8	93.8	94.4	$\chi^2=0.375$ , p=0.829	0.049 <sup>ns</sup>
<b>Problemi sa spavanjem noću</b>	46.7	93.8	72.2	$\chi^2=15.192$ , p=0.001	0.314**
<b>Osećaj uspavanosti tokom dana</b>	30.0	87.5	61.1	$\chi^2=23.452$ , p<0.001	0.390***
<b>Gubitak apetita</b>	34.2	37.5	61.1	$\chi^2=4.840$ , p=0.089	0.177*
<b>Promene u TM</b>	30.8	56.3	88.9	$\chi^2=23.832$ , p<0.001	0.393***
<b>Problemi sa gutanjem</b>	15.8	50.0	77.8	$\chi^2=35.739$ , p<0.001	0.482***
<b>Zabrinutost zbog promene u izgledu</b>	72.5	81.3	83.3	$\chi^2=1.379$ , p=0.502	0.095 <sup>ns</sup>
<b>Osećaj nemira i uzrujanosti</b>	66.7	93.8	72.2	$\chi^2=4.986$ , p=0.083	0.180*
<b>Osećaj da simptomi nisu pod kontrolom</b>	46.7	75.0	61.1	$\chi^2=5.322$ , p=0.070	0.186*

\* slab efekat, \*\* srednji efekat, \*\*\* jak efekat

## 4.8.2 SPARC upitnik – domen Psihološki problemi

U Tabeli 10 je prikazana zastupljenost psiholoških problema koji su veoma uznemiravali ili rastuživali (pomalo, prilično, veoma mnogo) obolele od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze. Sledeći psihološki problemi koji su bili nazastupljeniji u sve tri grupe obolelih: efekat na seksualni život, osećaj neraspoloženosti i osećaj anksioznosti, pri čemu nije utvrđena značajna razlika između njih. Osećaj da se ne mogu koncentrisati je bio prisutan kod skoro tri četvrtine obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (72.2%), kod većeg broja obolelih od Parkinsonove bolesti (81.3%) i značajno manjeg broja obolelih od multiple skleroze (36.7%), pri čemu je ova razlika u distribuciji statistički značajna ( $\chi^2=17.208$   $p<0.001$ ). Utvrđena je značajna razlika u osećaju da im je sve naporno, između tri grupe obolelih ( $\chi^2=11.119$ ,  $p=0.004$ ). Tri četvrtine obolelih od Parkinsonove bolesti (75%) je imalo osećaj da im je sve naporno, veći broj obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (83.3%) i manje od polovine (47.5%) obolelih od multiple skleroze.

**Tabela 10.** Distribucija obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u odnosu na prisutnost psiholoških problema (SPARC upitnik)

U toku prethodnog meseca koliko Vas je rastuživao ili uznemiravao:	Multipla skleroza (n=120); %	Parkinsonova bolest (n=16); %	Amiotrofična lateralna skleroza (n=18); %	$\chi^2$ ; p	V
Osećaj anksioznosti	63.3	81.3	66.7	$\chi^2=2.018$ , $p=0.365$	0.114*
Osećaj neraspoloženosti	66.7	93.8	72.2	$\chi^2=4.986$ , $p=0.083$	0.180*
Osećaj zbunjenosti	55.0	62.5	55.6	$\chi^2=0.323$ , $p=0.851$	0.046 <sup>ns</sup>
Osećaj da se ne možete koncentrisati	36.7	81.3	72.2	$\chi^2=17.208$ $p<0.001$	0.334**
Osećaj usamljenosti	48.3	62.5	55.6	$\chi^2=1.330$ $p=0.514$	0.093*
Osećaj da Vam je sve naporno	47.5	75.0	83.3	$\chi^2=11.119$ , $p=0.004$	0.269**

<b>Osećaj da život nije vredan življenja</b>	20.0	31.3	38.9	$\chi^2=3.736$ , p=0.154	0.156*
<b>Misli o tome da će se sve završiti</b>	21.7	37.5	44.4	$\chi^2=5.457$ p=0.065	0.188*
<b>Efekat na seksualni život</b>	83.3	87.5	94.4	$\chi^2=1.604$ , p=0.448	0.102*

\*slab efekat, \*\*srednji efekat

<sup>ns</sup>nije značajno

#### 4.8.3 SPARC upitnik – domen Problemi u vezi sa komunikacijom i informacijama

Nije utvrđena značajna razlika u problemima u vezi sa komunikacijom i informacijama između tri grupe obolelih. Detaljna distribucija svakog pitanja je prikazana u Tabeli 11.

**Tabela 11.** Distribucija i razlike u prisutnosti problema u vezi sa komunikacijom i informacijama među obolelim od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze

Da li ste bili u mogućnosti da razgovarate sa stručnim licem o Vašem stanju?	Multipla skleroza		Parkinsonova bolest		Amiotrofična lateralna skleroza		$\chi^2$ ; p; V
	n	%	n	%	n	%	
Vaš izabrani lekar	108	90.0	16	100.0	18	100.0	$\chi^2 = 3.687$ , p=0.158; V=0.155*
Medicinska sestra iz doma zdravlja	60	50.0	9	56.3	10	55.6	$\chi^2 = 0.369$ , p=0.832; V=0.049 <sup>ns</sup>
Medicinska sestra iz bolnice	80	66.7	12	75.0	14	77.8	$\chi^2 = 1.217$ , p=0.544; V=0.089*
Sveštenik ili duhovnik	17	12.4	3	18.8	2	11.1	$\chi^2 = 0.410$ , p=0.815; V=0.052 <sup>ns</sup>
Socijalni radnik	20	16.7	5	31.3	4	22.2	$\chi^2 = 2.118$ , p=0.347; V=0.117*
Porodica	9	92.5	1	93.8	2	88.9	$\chi^2 = 0.343$ , p=0.842; V=0.047 <sup>ns</sup>
Drugi ljudi	77	64.2	12	75.0	14	77.8	$\chi^2 = 1.693$ , p=0.429; V=0.105*

\*slab efekat

<sup>ns</sup>nije značajno

Analiziranjem podataka u Tabeli 12, možemo uočiti značajnu negativnu korelaciju između mogućnosti da razgovaraju o svom stanju sa lekarom i problema u sledećim domenima: Psihološki problemi, Verski i duhovni problemi, Porodična i socijalna pitanja i Pitanje o tretmanima kod obolelih od multiple skleroze. Utvrđena je negativna korelacija između mogućnosti da razgovaraju o svom stanju sa sveštenikom ili duhovnikom i sledećih SPARC domena: Fizički simptomi, Psihološki problemi, Verski i duhovni problemi i Porodična i socijalna pitanja u ovoj grupi obolelih. Takođe je utvrđena negativna korelacija između mogućnosti da razgovaraju sa socijalnim radnikom o svom stanju i sledećih domena: Psihološki problemi, Verski i duhovni problemi, Nezavisnost i aktivnost, Porodična i socijalna pitanja i Pitanje o tretmanima.

Kod obolelih od Parkinsonove bolesti je utvrđena negativna korelacija između mogućnosti da razgovaraju o svom stanju sa sveštenikom ili duhovnikom i domena Verski i duhovni problemi.

Za obolele od amiotrofične lateralne skleroze postoji negativna korelacija između mogućnosti da razgovaraju o svom stanju sa socijalnim radnikom i domena Porodična i socijalna pitanja, kao i negativna korelacija između mogućnosti da razgovaraju sa drugim ljudima o svojim problemima i domena Psihološki problemi.

**Tabela 12.** Korelacija prisutnosti problema u vezi sa komunikacijom i informacijama i SPARC domena kod obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotr. lateralne skleroze

<b>Da li ste bili u mogućnosti da razgovarate sa stručnim licem o Vašem stanju?</b>	<b>Fizički simptomi</b>	<b>Psihološki problemi</b>	<b>Verski i duhovni problemi</b>	<b>Nezavisnost i aktivnost</b>	<b>Porodična i socijalna pitanja</b>	<b>Pitanje o tretmanima</b>
	<b>Multipla skleroza</b>					
Vaš izabrani lekar	0.135	0.188*	0.294**	0.106	0.203*	0.223*
Medicinska sestra iz doma zdravlja	-0.087	-0.021	0.068	0.073	-0.047	0.000

Medicinska sestra iz bolnice	0.046	0.026	0.120	0.030	0.052	-0.011
Sveštenik ili duhovnik	-0.192*	-0.229*	-0.225*	-0.155	-0.215*	-0.147
Socijalni radnik	-0.133	-0.230*	-0.235*	-0.249**	-0.208*	-0.197*
Porodica	0.028	-0.031	0.138	-0.002	0.104	-0.062
Drugi ljudi	-0.011	0.033	0.019	-0.195*	0.013	0.004
<b>Parkinsonova bolest</b>						
Vaš izabrani lekar						
Medicinska sestra iz doma zdravlja	0.050	-0.123	-0.114	0.249	0.235	-0.076
Medicinska sestra iz bolnice	0.390	-0.188	-0.174	0.209	-0.083	-0.346
Sveštenik ili duhovnik	0.220	-0.488	-0.628**	-0.085	-0.317	-0.032
Socijalni radnik	0.016	-0.247	-0.122	-0.378	-0.383	-0.081
Porodica	-0.150	-0.128	0.234	-0.337	0.407	-0.258
Drugi ljudi	-0.255	-0.188	0.000	-0.369	0.050	-0.115
<b>Amiotrofična lateralna skleroza</b>						
Vaš izabrani lekar						
Medicinska sestra iz doma zdravlja	0.000	0.050	-0.064	0.022	-0.009	-0.051
Medicinska sestra iz bolnice	-0.045	-0.086	0.133	-0.431	0.044	0.245
Sveštenik ili duhovnik	0.020	-0.114	-0.428	0.131	-0.293	-0.344
Socijalni radnik	-0.208	-0.301	-0.305	-0.083	-0.543*	-0.245
Porodica	0.177	0.353	0.428	0.179	0.557*	0.344
Drugi ljudi	-0.416	<b>-0.525*</b>	-0.209	-0.010	-0.355	-0.444

\* p&lt;0.05, \*\* p&lt;0.01, \*\*\* p&lt;0.001

## 4.8.4 SPARC upitnik – domen Lični problemi

Analiziranjem ličnih problema između tri grupe obolelih, utvrđena je značajna razlika u potrebnoj pomoći oko ličnih poslova ( $\chi^2= 8.293$ ,  $p=0.016$ ), sa značajno većim prisustvom ovog problema među obolelima od Parkinsonove bolesti (93.8%) i amiotrofične lateralne skleroze (94.4%) u odnosu na obolele od multiple skleroze (70%). Oboleli od Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze su u značajno većem broju želeli informacije o svom stanju ( $p=0.033$ ), nezi ( $p=0.040$ ), lečenju ( $p=0.009$ ), drugim vrstama podrške ( $p=0.021$ ) i finansijskim pitanjima ( $p=0.001$ ) u odnosu na obolele od multiple skleroze (Tabela 13).

**Tabela 13.** Distribucija i razlike u izraženosti prisustva ličnih problema među obolelim od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze

Lični problemi	Multipla skleroza		Parkinsonova bolest		Amiotrofična lateralna skleroza		$\chi^2$ ; p
	n	%	n	%	n	%	
Potrebna pomoć oko ličnih poslova	84	70.0	15	93.8	17	94.4	$\chi^2= 8.293$ , $p=0.016$
Žele da razgovaraju sa drugim profesionalcima o svom stanju ili lečenju	72	60.0	12	75.0	17	94.4	$\chi^2= 8.991$ , $p=0.061$
Žele više informacija o: svom stanju	66	55.0	12	75.0	15	83.3	$\chi^2= 6.846$ , $p=0.033$
nezi	67	55.8	12	75.0	15	83.3	$\chi^2= 6.441$ , $p=0.040$
lečenju	68	56.7	13	81.3	16	88.9	$\chi^2= 9.525$ , $p=0.009$
drugim vrstama podrške	43	35.8	9	56.3	12	66.7	$\chi^2= 7.714$ , $p=0.021$
finansijskim pitanjima	33	27.5	10	62.5	11	61.1	$\chi^2= 13.668$ , $p=0.001$
drugom	20	16.7	4	25.0	3	16.7	$\chi^2= 0.689$ , $p=0.709$

Analiziranjem podataka u Tabeli 14, možemo uočiti da postoji značajna negativna korelacija u potrebnoj pomoći oko ličnih poslova i svih domena SPARC upitnika (osim Pitanja o tretmanu)

kod obolelih od multiple skleroze, a isto važi i za potrebu za informacijama o drugim vrstama podrške i finansijskim pitanjima.

Kod obolelih od Parkinsonove bolesti postoji značana negativna korelacija između Fizičkih simptoma i želje za razgovorom sa lekarima i drugim profesionalcima kao i želje za više informacija o njihovom stanju, nezi i lečenju.

Utvrđena je značajna negativna korelacija između potrebne pomoći oko ličnih poslova i problema iz domena Fizički simptomi među obolelima od amiotrofične lateralne skleroze. Utvrđena je i negativna korelacija između potrebe za informacijama o drugim vrstama podrške i sledeći problema iz domena SPARC upitnika: Psihološki problemi, Nezavisnost i aktivnost i Porodična i socijalna pitanja među obolelim od amiotrofične lateralne skleroze.

**Tabela 14.** Korelacija u izraženosti prisustva ličnih problema i SPARC domena iz SPARC upitnika kod obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze

	Fizički simptomi	Psihološki i problemi	Verski i duhovni problemi	Nezav. i aktivnost	Porodična i socijalna pitanja	Pitanje o tretm.
<b>Multipla skleroza</b>						
Potrebna pomoć oko ličnih poslova	-0.422***	-0.265**	-0.274**	-0.492***	-0.295**	-0.027
Žele da razgovaraju sa drugim profesionalcima o svom stanju ili lečenju	-0.090	-0.097	-0.036	-0.207*	-0.140	-0.117
Žele više informacija o:						
svom stanju	-0.073	-0.081	0.048	-0.149	-0.119	-0.106
nezi	-0.058	-0.091	0.042	-0.142	-0.142	-0.121
lečenju	-0.044	-0.077	0.035	-0.141	-0.133	-0.105
drugim vrstama podrške	-0.125	-0.231*	-0.190*	-0.199*	-0.295**	-0.163
finansijskim pitanjima	-0.242**	-0.230*	-0.249**	-0.332***	-0.335***	-0.127
<b>Parkinsonova bolest</b>						
Potrebna pomoć oko ličnih poslova	0.427	-0.363	-0.389	-0.337	-0.304	-0.258
Žele da razgovaraju sa drugim profesionalcima o svom stanju ili lečenju	-0.631**	-0.057	0.174	-0.241	0.116	-0.115

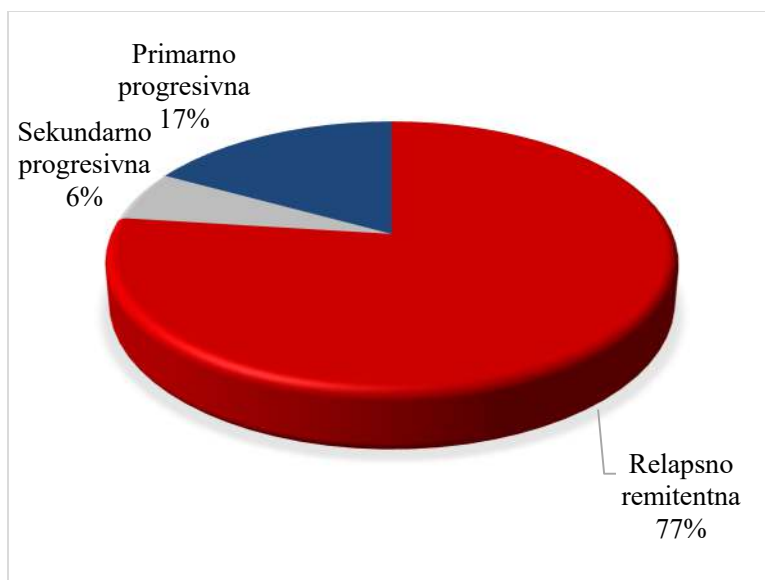
Žele više informacija						
o:						
svom stanju	-0.631**	-0.057	0.174	-0.241	0.116	-0.115
nezi	-0.631**	-0.057	0.174	-0.241	0.116	-0.115
lečenju	-0.607*	0.016	0.048	-0.058	-0.124	0.032
drugim vrstama podrške	0.003	0.134	0.190	0.025	-0.286	0.025
finansijskim pitanjima	0.174	-0.297	-0.234	-0.036	-0.378	-0.568
<b><i>Amiotrofična lateralna skleroza</i></b>						
Potrebna pomoć oko ličnih poslova	-0.512*	-0.437	-0.328	-0.344	-0.433	-0.264
Žele da razgovaraju sa drugim profesionalcima o svom stanju ili lečenju	-0.189	-0.250	-0.017	-0.174	-0.252	-0.264
Žele više informacija						
o:						
svom stanju	0.149	0.000	0.350	-0.009	0.427	-0.179
Nezi	0.149	0.000	0.350	-0.009	0.427	-0.179
lečenju	0.020	0.011	0.428	-0.131	0.161	-0.020
drugim vrstama podrške	-0.340	-0.569*	-0.202	-0.509*	-0.469*	-0.283
finansijskim pitanjima	-0.304	-0.382	-0.203	-0.414	-0.317	-0.163

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

#### 4.9 Forme multiple skleroze

Nešto više od tri četvrtine obolelih od MS (76.7%) je imalo relapsno remitentnu formu bolesti, svaki šesti oboleli je imao primarno progresivnu formu (17.5%), a 5.8% obolelih imalo je sekundarno progresivnu formu bolesti (Grafikon 8).





**Grafikon 8.** Distribucija obolelih od multiple skleroze u odnosu na formu bolesti

#### 4.10 Upitnik o uticaju multiple skleroze – MSIS-29 v1

U Tabeli 15 su prikazani deskriptivni parametri Upitnika o uticaju multiple skleroze na svakodnevni život (MSIS-29 v1), zajedno sa podskalama (Fizički uticaj; Psihički uticaj), pri čemu je izvršena transformacija originalnog upitnika u vrednost 0-100. Prosečna vrednost ukupnog skora iznosi  $35.37 \pm 19.07$ , sa rangom 0-83.62. Prosečna vrednost podskale Fizički uticaj MSIS-29 upitnika iznosi  $39.52 \pm 22.34$ , sa rangom 0-87.50, dok je prosečna vrednost podskale Psihički uticaj upitnika MSIS-29 niža i iznosi  $26.13 \pm 19.42$ , sa rangom 0-86.11.

**Tabela 15.** Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta ukupnog skora i pojedinačnih podskala Upitnika o uticaju multiple skleroze na svakodnevni život (MSIS-29 v1)

MSIS-29 (broj ajtema)	AS	SD	Medijana	Min	Max
<b>Ukupan skor</b>	35.37	19.07	34.05	0	83.62
<b>MSIS-29 - podskala Fizički uticaj (1-20)</b>	39.52	22.34	38.75	0	87.50
<b>MSIS-29 – podskala Psihički uticaj (21-29)</b>	26.13	19.42	19.44	0	86.11

Analiziranjem deskriptivnih parametara prikazanih u Tabeli 16 za pojedinačne ajteme upitnika MSIS-29, utvrđeno je da je multipla skleroza najviše ograničavala sposobnost obolelih da rade zahtevan fizički posao, nose stvari, uznemiravala ih je potreba da hitno idu u toalet radi pražnjenja bešike, problemi u korišćenju prevoznih sredstava, poteškoće u kretanju po kući, problemi sa ravnotežom, nemogućnost njihovog tela da radi ono što žele.

**Tabela 16.** Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta pojedinačnih ajtema Upitnika o uticaju multiple skleroze na svakodnevni život (MSIS-29 v1)

<b>U proteklih 14 dana koliko je multipla skleroza ograničavala Vašu sposobnost da...</b>	<b>AS</b>	<b>SD</b>	<b>Med</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
1. radite zahtevan fizički posao?	3.61	1.16	4.00	1	5
2. snažno stežete stvari (npr. zatezanje slavina)?	2.13	1.19	2.00	1	5
3. nosite stvari?	3.21	1.30	3.50	1	5
<b>U proteklih 14 dana koliko su Vas uznemiravali...</b>					
4. problemi sa ravnotežom?	2.66	1.21	3.00	1	5
5. poteškoće u kretanju po kući?	2.72	1.30	3.00	1	5
6. nespretnost?	2.30	0.99	2.00	1	5
7. ukočenost mišića?	2.58	1.13	3.00	1	5
8. osećaj težine u rukama i/ili nogama?	2.57	1.11	3.00	1	5
9. podrhtavanje ruku i/ili nogu?	1.99	1.07	2.00	1	5
10. grčevi u rukama i/ili nogama?	2.30	1.16	2.00	1	5
11. nemogućnost Vašeg tela da radi ono što Vi želite?	2.66	1.06	3.00	1	5
12. zavisnost od drugih da obavljaju stvari za Vas?	2.62	1.28	2.00	1	5
13. ograničenja u društvenim i slobodnim aktivnostima koje obavljate u kući?	2.50	1.08	2.00	1	5
14. vezanost za kuću u većoj meri nego što biste Vi to želeli?	2.60	1.18	2.00	1	5
15. poteškoće u korišćenju šaka u svakodnevnim poslovima?	1.93	1.11	1.50	1	5
16. primoranost da skratite vreme posvećeno poslu ili ostalim svakodnevnim aktivnostima?	2.25	0.98	2.00	1	5
17. problemi u korišćenju prevoznih sredstava (npr. automobil, autobus, voz, taksi itd.)?	2.78	1.42	3.00	1	5
18. produženje vremena potrebnog za obavljanje nekih aktivnosti?	2.58	1.13	2.00	1	5

19. poteškoće u obavljanju neplaniranih stvari (npr. izaći napolje u trenutku)?	2.50	1.13	2.00	1	5
20. potreba da hitno idete u toalet da ispraznite bešiku?	3.14	1.36	3.00	1	5
21. utisak da se ne osećate dobro?	2.30	0.85	2.00	1	4
22. problemi sa spavanjem?	1.77	0.99	1.00	1	4
23. osećaj psihičkog zamora?	2.18	0.87	2.00	1	5
24. brige u vezi sa Vašom multiplom sklerozom?	2.41	0.97	2.00	1	5
25. osećanja zabrinutosti i napetosti?	2.24	1.14	2.00	1	5
26. osećaj razdražljivosti, nestrpljivosti i netrpeljivosti?	2.24	1.16	2.00	1	5
27. problemi sa koncentracijom?	1.57	0.87	1.00	1	5
28. nedostatak samopouzdanja ili poverenja u druge?	1.42	0.78	1.00	1	5
29. depresivnost?	2.29	1.32	2.00	1	5

Ukoliko analiziramo prosečne vrednosti ukupnog skora za Upitnik o uticaju multiple skleroze na svakodnevni život (MSIS-29 v1), kao i podskala (Fizički uticaj, Psihički uticaj) u odnosu na sociodemografske karakteristike (Tabela 17), utvrđena je značajna razlika samo u odnosu na starost. Prosečne vrednosti ukupnog skora MSIS-29 su značajno više, tj. veći je stepen invalidnosti kod ispitanika starijih od 45 godina ( $41.25 \pm 18.72$ ) u odnosu na mlađe pacijente ( $31.58 \pm 18.44$ ;  $t=2.789$ ,  $p=0.006$ ). Analiziranjem podskale Fizičkog uticaja multiple skleroze na svakodnevni život, utvrđene su značajno više prosečne vrednosti, tj. veći stepen fizičke invalidnosti kod ispitanika starijih od 45 godina ( $44.81 \pm 20.19$ ) u odnosu na mlađe pacijente ( $36.11 \pm 23.12$ ;  $t=2.113$ ,  $p=0.037$ ). Prosečne vrednosti podskale Psihičkog uticaja multiple skleroze na svakodnevni život su značajno više, tj. veći je stepen psihičke invalidnosti kod ispitanika starijih od 45 godina ( $33.33 \pm 22.39$ ) u odnosu na mlađe pacijente ( $21.50 \pm 15.73$ ;  $t=3.400$ ,  $p=0.001$ ).

**Tabela 17.** Ukupni prosečni skor na MSIS-29 v1 upitniku i na svim podskalama: razlike u odnosu na sociodemografske karakteristike ispitanika

Sociodemogr. karakteristike	N	MSIS-29					
		Ukupan skor		Fizički uticaj		Psihički uticaj	
<b>Pol</b>							
muški	48	35.69± 19.75	t=0.149	40.70± 22.35	t=0.472	24.54±20.41	t=0.734
ženski	72	35.15 ±18.74	p=0.882	38.73±22.45	p=0.638	27.20±18.80	p=0.464
<b>Starost</b>							
20-45	73	31.58± 18.44	t=2.789	36.11± 23.12	t=2.113	21.50±15.73	t=3.400
46 i više	47	41.25 ±18.72	p=0.006	44.81±20.19	p=0.037	33.33±22.39	p=0.001
<b>Tip naselja</b>							
grad	82	33.62± 18.42	t=1.480	37.91± 21.86	t=1.161	24.09±17.28	t=1.711
ostalo	38	39.13 ±20.14	p=0.141	42.99±23.27	p=0.248	30.56±23.02	p=0.090
<b>Bračni status</b>							
bračna/ vanbračna zajednica	59	34.77± 16.93	t=0.333 p=0.740	37.99± 20.07	t=0.738 p=0.462	27.64±19.58	t=0.832 p=0.407
žive sami	61	35.94 ±21.06		41.00±24.41		24.68±19.32	
<b>Nivo obrazovanja</b>							
niže obrazovanje	8	45.91±24.03	F=2.638 p=0.076	48.59±26.08	F=2.761 p=0.067	39.93±24.26	F=2.208 p=0.114
srednja škola	76	36.58±18.31		41.76±21.25		25.07±19.34	
viša škola/ fakultet	36	30.46±18.69		32.78±22.74		25.31±17.79	

Analiziranjem upitnika MSIS-29 u odnosu na formu multiple skleroze, dobijamo podatke prikazane u Tabeli 18. Utvrđena je značajna razlika u prosečnim vrednostima ukupnog skora MSIS-29 ( $p < 0.001$ ), i skora podskale Fizički uticaj ( $p < 0.001$ ) i podskale Psihički uticaj ( $p = 0.002$ ) u odnosu na formu multiple skleroze, sa značajno većim vrednostima (veći stepen invalidnosti) kod obolelih sa primarno ili sekundarno progresivnom formom bolesti u odnosu na relapsno remitentnu formu bolesti. Daljom analizom (Tukey test) su utvrđene značajno više vrednosti ukupnog skora MSIS-29 kod pacijenata sa primarno progresivnom u odnosu na relapsno remitentnu formu bolesti ( $p < 0.001$ ), kao i kod pacijenata sa sekundarno progresivnom formom bolesti u odnosu na relapsno remitentnu formu bolesti ( $p = 0.001$ ). Utvrđene su značajno više vrednosti prosečnog skora podskale Fizički uticaj kod pacijenata sa primarno progresivnom u odnosu na relapsno remitentnu formu bolesti ( $p < 0.001$ ), kao i kod pacijenata sa sekundarno

progresivnom formom bolesti u odnosu na relapsno remitentnu formu bolesti ( $p=0.001$ ). Prosečne vrednosti podskale Psihički uticaj su bile značajno više kod pacijenata sa primarno progresivnom formom bolesti u odnosu na pacijente sa relapsno remitentnom formom ( $p=0.006$ ), dok nije utvrđena značajna razlika između pacijenata sa sekundarno progresivnom i relapsno remitentnom formom bolesti ( $p=0.107$ ). Nije utvrđena značajna razlika u vrednostima ukupnog skora MSIS-29 ( $p=0.998$ ) i podskale Fizički uticaj ( $p=0.992$ ), Psihički uticaj ( $p=0.995$ ) između obolelih sa primarno progresivnom i sekundarno progresivnom formom bolesti.

**Tabela 18.** Ukupni prosečni skor na MSIS-29 upitniku i na svim podskalama: razlike u odnosu na formu multiple skleroze

Forma multiple skleroze	N	MSIS-29 v1					
		Ukupan skor	F; p	Fizički uticaj	F; p	Psihički uticaj	F; p
Relapsno remitentna	92	29.65± 16.51	F=24.834 p<0.001	32.73± 19.52	F=25.814 p<0.001	22.80± 17.54	F=6.354 p=0.002
Primarno progresivna	21	54.27± 14.79		62.08±16.52		36.90±21.72	
Sekundarno progresivna	7	53.82± 14.13		61.07± 13.32		37.70± 22.56	
Ukupno	120	35.37± 19.07		39.52±22.34		26.13±19.42	

Kod obolelih od multiple skleroze koji imaju pridružene bolesti, značajno su više prosečne vrednosti podskale Psihičko funkcionisanje ( $38.12±24.71$ ) tj. značajno je veći stepen ograničenja u svakodnevnom životu u odnosu na one koji nemaju pridružene bolesti ( $22.31±15.74$ ) ( $t=4.058$ ,  $p<0.001$ ). Nije utvrđena značajna razlika u prosečnim vrednostima ukupnog skora MSIS-29, kao ni podskale Fizički uticaj u odnosu na prisustvo komorbiditeta kod obolelih od multiple skleroze (Tabela 19).

**Tabela 19.** Ukupni prosečni skor na MSIS-29 upitniku i na svim podskalama: razlike u odnosu na prisustvo komorbiditeta

Komorbiditet	N	MSIS-29 v1					
		Ukupan skor	t; p	Fizički uticaj	t; p	Psihički uticaj	t; p
Nema	91	33.69± 19.01	t=1.723 p=0.088	38.80±22.94	t=0.620 p=0.536	22.31±15.74	t=4.058 p<0.001
Ima	29	40.64± 18.59		41.77±20.56		38.12±24.71	
Ukupno	120	35.37± 19.07		39.52±22.34		26.13±19.42	

Analiziranjem Upitnika o uticaju multiple skleroze na svakodnevni život (MSIS-29 v1), utvrđene su značajno više prosečne vrednosti kako za ukupan skor ( $F=9.525$ ,  $p<0.001$ ), tako i za podskale, Fizički uticaj ( $F=9.190$ ,  $p<0.001$ ) i Psihički uticaj ( $F=4.443$ ,  $p=0.005$ ) u odnosu na stepen jačine bola, sa značajno višim vrednostima, tj. većim invaliditetom kod ispitanika sa većim stepenom bola (Tabela 20). Daljom analizom (Tukey test) utvrđena je značajna razlika u ukupnim vrednostima upitnika MSIS-29 između obolelih bez bola u odnosu na obolele sa blagim bolom ( $p=0.001$ ), osobe sa umereno jakim bolom ( $p<0.001$ ), kao i jakim bolom ( $p=0.002$ ). Daljom analizom prosečne vrednosti skora podskale Fizički uticaj, utvrđena je značajna razlika u vrednostima između obolelih bez bola u odnosu na obolele sa blagim bolom ( $p=0.002$ ), obolelih sa umereno jakim bolom ( $p=0.002$ ), kao i u odnosu na obolele sa jakim bolom ( $p=0.001$ ). Prosečne vrednosti skora podskale Psihički uticaj su se značajno razlikovale između obolelih bez bola u odnosu na obolele sa umereno jakim bolom ( $p=0.005$ ), dok nije utvrđena značajna razlika između ostalih kategorija.

**Tabela 20.** Ukupni prosečni skor na MSIS-29 upitniku i na svim podskalama: razlike u odnosu na stepen jačine bola

Jačina bola	N	MSIS-29					
		Ukupan skor	F; p	Fizički uticaj	F; p	Psihički uticaj	F; p
bez bola	45	25.00±16.24	F=9.525 p<0.001	27.89±19.36	F=9.190 p<0.001	18.58±16.00	F=4.443 p=0.005
blag bol	43	39.39±18.05		44.10±20.20		28.94±19.73	
umereno jak bol	25	42.83±18.09		46.65±22.72		34.33±19.54	
jak bol	7	50.62±16.26		60.71±18.10		28.17±24.13	
<b>Ukupno</b>	120	35.37±19.07		39.52±22.34		26.13±19.42	

#### 4.11 Korelacija upitnika MSIS-29 v1 i SPARC upitnika

U Tabeli 21 je prikazan Pirsonov koeficijent korelacije između ukupnog skora MSIS-29 v1 i pripadajućih podskala i SPARC upitnika i pripadajućih domena. Utvrđena je značajna povezanost (pozitivna korelacija) za sva navedena obeležja.

**Tabela 21.** Korelacija između Upitnika o uticaju multiple skleroze na svakodnevni život (MSIS-29 v1) i pripadajućih podskala i SPARC upitnika i pripadajućih domena

SPARC	MSIS-29 v1		
	Ukupni skor	Fizički uticaj	Psihički uticaj
Fizički simptomi	0.715***	0.602***	0.724***
Psihološki problemi	0.582***	0.367***	0.905***
Verski i duhovni problemi	0.396***	0.216*	0.699***
Nezavisnost i aktivnost	0.759***	0.778***	0.412***
Porodična i socijalna pitanja	0.459***	0.282**	0.732***
Pitanje o tretmanima	0.352***	0.178 <sup>ns</sup>	0.657***

<sup>ns</sup> nema značajne razlike, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

#### 4.12 Korelacija upitnika MSIS-29 v1 i Bartletovog indeksa (stepen funkcionalnosti)

Analiza Upitnika o uticaju multiple skleroze (MSIS-29 v1), ukupnog skora i podskala Fizički uticaj, Psihički uticaj u odnosu na nivo funkcionalnosti prikazana je u Tabeli 22. Nivo funkcionalnosti je prikazan u vidu tri kategorije: potpuna/teška zavisnost, umerena zavisnost, mala zavisnost/potpuna nezavisnost. Prosečne vrednosti ukupnog skora MSIS-29 su bile značajno više, tj. veći je stepen invalidnosti kod obolelih sa većim stepenom funkcionalne zavisnosti ( $F=69.723$ ,  $p < 0.001$ ), a isto važi i za podskalu MSIS 29-Fizički uticaj ( $F=88.260$ ,  $p < 0.001$ ), kao i podskalu MSIS 29- Psihički uticaj ( $F=10.713$ ,  $p < 0.001$ ).

**Tabela 22.** Ukupni prosečni skor na MSIS-29 upitniku i na svim podskalama: razlike u odnosu na nivo funkcionalnosti

Nivo funkcionalnosti	N	MSIS-29					
		Ukupan skor	F; p	Fizički uticaj	F; p	Psihički uticaj	F; p
potpuna/teška zavisnost	27	58.24±12.78	F=69.723 p<0.001	66.34±12.93	F=88.260 p<0.001	40.23±23.03	F=10.713 p<0.001
umerena zavisnost	51	35.58±12.42		41.45±13.98		22.55±16.10	
mala zavisnost/ potpuna nezavisnost	42	20.40±13.78		19.94±15.27		21.43±16.52	
<b>Ukupno</b>	120	35.37±19.07		39.52±22.34		26.13±19.42	

#### 4.13 Upitnik o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (PDQL)

U Tabeli 23 su prikazani deskriptivni parametri Upitnika o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (PDQL) i četiri domena (Simptomi Parkinsonove bolesti, Sistemski simptomi, Emocionalno funkcionisanje, Socijalno funkcionisanje), za obolele od Parkinsonove bolesti.

**Tabela 23.** Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta ukupnog skora i skora po domenima Upitnika o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (PDQL)

PDQL	Broj ajtema	Opseg	AS	SD	Medijana	Min	Max
<b>Ukupan skor</b>	37	37-185	111.50	18.81	110.00	85	138
<b>Simptomi Parkinsonove bolesti</b>	14	0-70	41.50	7.45	43.00	32	54
<b>Sistemski simptomi</b>	7	0-35	21.44	4.30	21.50	15	28
<b>Emocionalno funkcionisanje</b>	9	0-45	31.81	5.54	34.00	22	40
<b>Socijalno funkcionisanje</b>	7	0-35	16.75	4.97	16.50	10	28

Najizraženiji problemi/poteškoće koje su navodili oboleli od Parkinsonove bolesti (Tabela 24) su: poteškoće sa seksom zbog bolesti, manja sposobnost da idu na odmor nego pre bolesti, nemogućnost bavljenja sportom ili slobodnim aktivnostima, nemogućnost bavljenja hobijem, drhtanje ruke/u, problemi sa prevozom (npr. automobil, autobus, voz), problemi sa okretanjem (npr. tokom hodanja) i ukočenost.

**Tabela 24.** Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta svih ajtema Upitnika o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (PDQL)

Tokom prethodna tri meseca poteškoće sa:	AS	SD	Med	Min	Max
1. ukočenošću	<b>2.75</b>	1.06	3.00	1	5
2. generalno se niste osećali dobro	3.25	0.58	3.00	2	4
3. nemogućnošću da se bavite hobijem	<b>2.25</b>	0.86	2.00	1	4
4. napetošću	3.19	0.91	3.00	2	5
5. osećajem nesigurnosti u sebe usled fizičkih ograničenja	3.19	0.83	3.00	2	5



6. drhtanjem ruke/u?	<b>2.25</b>	1.18	2.00	1	5
7. osećajem iscrpljenosti, ili kao da ste bez energije	3.06	0.93	3.00	2	5
8. bavljenjem sportom ili slobodnim aktivnostima	2.06	0.85	2.00	1	4
9. nespretnošću	2.69	0.79	3.00	2	5
10. osećajem postuđenosti zbog bolesti	4.06	1.00	4.00	2	5
11. vučenjem nogu	2.75	1.34	3.00	1	5
12. neophodnošću da odložite ili otkazete društvene aktivnosti zbog bolesti	2.81	0.91	3.00	1	4
13. osećajem ekstremne iscrpljenosti	3.38	1.02	3.50	2	5
14. okretanjem (npr. tokom hodanja)	<b>2.31</b>	1.08	2.50	1	4
15. strahom od mogućeg napredovanja bolesti	2.94	1.00	3.00	2	5
16. sa pisanjem	2.75	0.93	3.00	1	4
17. manjom sposobnošću da idete na odmor nego pre bolesti?	<b>2.06</b>	0.85	2.00	1	4
18. osećajem nesigurnosti u prisustvu drugih?	3.69	0.95	4.00	2	5
19. naspavanošću noću?	3.19	1.11	3.50	1	5
11. naglim promenama dejstva terapije („on/off“ periodi)?	3.13	0.89	3.00	2	4
21. teškim prihvatanjem bolesti?	3.75	1.00	4.00	1	5
22. govorom?	3.63	1.15	4.00	1	5
23. potpisivanjem u javnosti?	3.50	1.10	4.00	1	5
24. hodanjem?	<b>2.44</b>	1.15	3.00	1	4
25. balavljenjem?	4.19	1.11	4.50	1	5
26. osećajem depresivnosti ili obeshrabrenosti?	3.19	1.17	3.00	1	5
27. dužim sedenjem u jednom mestu?	2.69	1.01	3.00	1	5
28. umokravanjem i/ili pojačanom potrebom za mokrenjem?	3.19	1.17	3.00	2	5
29. prevozom (npr. automobil, autobus, voz...)	<b>2.31</b>	1.40	2.00	1	5
30. iznenadnim nekontrolisanim pokretima?	3.50	1.03	3.50	2	5
31. koncentracijom?	3.81	0.83	4.00	2	5
32. ustajanjem (npr. iz stolice)?	2.75	1.00	3.00	1	4
33. zatvorom?	2.94	1.06	2.50	2	5
34. pamćenjem?	3.63	0.72	4.00	2	5
35. okretanjem u krevetu?	2.94	0.93	3.00	1	4
36. seksom zbog bolesti?	<b>1.75</b>	1.06	1.50	1	5
37. zabrinutošću zbog (mogućih posledica) operacije?	3.56	0.96	3.50	2	5

#### 4.14 Korelacija upitnika PDQL i Bartelovog indeksa

U Tabeli 25 su prikazani Pirsonov koeficijent korelacije ( $r$ ) zajedno sa nivoom značajnosti ( $p$ ) za PDQL i vrednost Bartelovog indeksa.

Oboleli od Parkinsonove bolesti sa nižim vrednostima Bartelovog indeksa, tj. većim stepenom funkcionalne zavisnosti imali su niže vrednosti ukupnog skora PDQL, tj. lošiji kvalitet života ( $r=0.664$ ,  $p=0.005$ ), veće poteškoće sa sistemskim simptomima, tj. niže vrednosti domena PDQL-sistemski simptomi ( $r=0.640$ ,  $p=0.008$ ), lošije emocionalno funkcionisanje, tj. niže vrednosti domena PDQL-emocionalno funkcionisanje ( $r=0.566$ ,  $p=0.022$ ) i lošije socijalno funkcionisanje, tj. niže vrednosti domena PDQL-socijalno funkcionisanje ( $r=0.596$ ,  $p=0.015$ ).

**Tabela 25.** Korelacija ukupnog skora i skora po domenima Upitnika o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (PDQL) i vrednosti Bartelovog indeksa (nivo funkcionalnosti)

PDQL	Bartelov indeks
Ukupan skor	$r=0.664$ , $p=0.005$
PDQL-Parkinson simptomi	$r=0.488$ , $p=0.055$
PDQL-Sistemski simptomi	$r=0.640$ , $p=0.008$
PDQL-Emocionalno funkcionisanje	$r=0.566$ , $p=0.022$
PDQL-Socijalno funkcionisanje	$r=0.596$ , $p=0.015$

#### 4.15 Korelacija upitnika PDQL i SPARC upitnika

Analiziranjem povezanosti Upitnika o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (PDQL) i SPARC upitnika kod obolelih od Parkinsonove bolesti (Tabela 26), utvrđena je značajna negativna povezanost domena Nezavisnost i aktivnost sa PDQL ukupnim skorom ( $r=-0.870$ ,  $p<0.001$ ) i domenima: PDQL-Parkinson simptomi ( $r=-0.653$ ,  $p=0.006$ ), PDQL-sistemski simptomi ( $r=-0.810$ ,  $p<0.001$ ), PDQL-emocionalno funkcionisanje ( $r=-0.794$ ,  $p<0.001$ ), kao i PDQL-socijalno funkcionisanje ( $r=-0.729$ ,  $p=0.001$ ), pri čemu je kvalitet života (ukupni, kao i sva četiri navedena domena) značajno lošiji kod obolelih sa višim vrednostima domena upitnika SPARC-Nezavisnost i aktivnost, tj. prisutnim problemom gubitka nezavisnosti i problemima pri samostalnom obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Kvalitet života PDQL-emocionalno

funkcionisanje je značajno lošiji kod obolelih sa višim vrednostima domena upitnika SPARC- psihološki problemi, tj. izraženijim psihološkim problemima ( $r=-0.824$ ,  $p<0.001$ ), kao i kod obolelih sa višim vrednostima domena upitnika SPARC-verski i duhovni problemi, tj. izraženim verskim i duhovnim problemima ( $r=-0.509$ ,  $p=0.044$ ).

**Tabela 26.** Korelacija skorova Upitnika o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (PDQL) i SPARC upitnika

Domeni SPARC upitnika	PDQL				
	Ukupni skor	Parkinson simptomi	Sistemske simptomi	Emocionalno funkcionisanje	Socijalno funkcionisanje
Fizički simptomi	-0.113	-0.144	-0.357	-0.027	0.127
Psihološki problemi	-0.388	-0.151	-0.188	-0.824***	-0.163
Verski i duhovni problemi	-0.070	0.115	0.222	-0.509*	0.063
Nezavisnost i aktivnost	-0.870***	-0.653**	-0.810***	-0.794***	-0.729**
Porodična i socijalna pitanja	-0.072	0.014	0.049	-0.151	-0.165
Pitanje o tretmanima	0.077	0.257	0.159	-0.412	0.228

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$

#### 4.16 Revidirana skala funkcionalnosti pacijenata sa ALS

Prosečna vrednost skora na Revidiranoj skali funkcionalnosti pacijenata sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALSFRS-R) (mogući opseg 0-48) iznosi  $25.50\pm 12.62$ , pri čemu minimalna vrednost iznosi 7, a maksimalna 48. Analiziranjem pojedinačnih domena (mogući opseg 0-12), možemo uočiti da je najbolja funkcionalnost bila na domenu *Bulbarni domen* ( $8.22\pm 2.73$ ), a najlošija na domenu *Gruba motorika* ( $4.50\pm 3.85$ ). Podaci su prikazani u Tabeli 27. Daljom međusobnom komparacijom, utvrđene su značajno niže vrednosti (lošija funkcionalnost) na domenu *Gruba motorika* u odnosu na domene *Bulbarni domen* ( $t=3.722$ ,  $p<0.001$ ) i *Disanje* ( $t=3.444$ ,  $p=0.001$ ), kao i lošiju funkcionalnost na domenu *Fina motorika* u odnosu na *Bulbarni domen* ( $t=3.389$ ,  $p<0.001$ ) i *Disanje* ( $t=3.111$ ,  $p=0.001$ ). Nije utvrđena

značajna razlika u funkcionalnosti za *Bulbarni domen* i *Disanje* ( $p=0.610$ ), kao ni za *Finu motoriku* i *Grubu motoriku* ( $p=0.412$ ).

**Tabela 27.** Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta Revidirane skale funkcionalnosti pacijenata sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALSFRS-R)

ALSFRS-R	AS	SD	Medijana	Min	Max
<b>Ukupan skor</b>	25.50	12.62	21.50	7	48
<b>Bulbarni domen (1-3)</b>	8.22	2.73	7.50	4	12
<b>Fina motorika (4-6)</b>	4.83	4.15	4.50	0	12
<b>Gruba motorika (7-9)</b>	4.50	3.85	3.50	0	12
<b>Disanje (10-12)</b>	7.94	3.35	8.50	3	12

Najlošija funkcionalnost kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze, to jest najniže prosečne vrednosti skale ALSFRS-R imala su pitanja koja pripadaju domenima Gruba motorika, odnosno Fina motorika: penjanje uz stepenice ( $1.11\pm 1.45$ ), sečenje hrane i rukovanje priborom ( $1.28\pm 1.49$ ), zatim okretanje u krevetu i nameštanje posteljine ( $1.44\pm 1.38$ ). Najbolja funkcionalnost (najviše prosečne vrednosti) je postignuta za pitanja iz Bulbarnog domena, odnosno domena Disanje, tj. za salivaciju ( $2.94\pm 0.94$ ), respiratornu insuficijenciju ( $2.89\pm 1.28$ ) i otežano disanje u ležećem položaju ( $2.72\pm 1.28$ ). Podaci su prikazani u Tabeli 28.

**Tabela 28.** Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta svih ajtema Revidirane skale funkcionalnosti pacijenata sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALSFRS-R)<sup>1</sup>

Pripadnost skali <sup>2</sup>	Fina motorika	AS	SD	Medijana	Min	Max
<b>GM3</b>	Penjanje uz stepenice	1.11	1.45	0.5	0	4
<b>FM3</b>	Sečenje hrane i rukovanje priborom	1.28	1.49	1	0	4
<b>GM1</b>	Okretanje u krevetu i nameštanje posteljine	1.44	1.38	1	0	4
<b>FM3</b>	Oblačenje i održavanje lične higijene	1.56	1.42	1	0	4
<b>GM2</b>	Hod	1.94	1.26	2	0	4
<b>FM1</b>	Rukopis	2	1.46	2	0	4
<b>D1</b>	Otežano disanje	2.33	1.14	2	1	4
<b>B3</b>	Gutanje	2.56	1.04	2	1	4

<b>B1</b>	Govor	2.72	1.13	3	0	4
<b>D2</b>	Otežano disanje u ležećem položaju	2.72	1.18	3	1	4
<b>D3</b>	Respiratorna insuficijencija	2.89	1.28	3	1	4
<b>B2</b>	Salivacija	2.94	0.94	3	1	4

<sup>1</sup>Sortirane prosečne vrednosti od najniže (najlošija funkcionalnost) do najviše (najbolja funkcionalnost);

<sup>2</sup>B-bulbarni domen; FM-fina motorika; GM-gruba motorika; D-disanje

Međusobnom komparacijom pojedinačnih ajtema za Bulbarni domen, nisu utvrđene značajne razlike u problemima prilikom govora i salivacije ( $p=0.331$ ), govora i gutanja ( $p=0.381$ ), salivacije i gutanja ( $p=0.069$ ). Podaci su prikazani u Tabeli 29.

**Tabela 29.** Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta ukupnog skora Bulbarnog domena i pripadajućih ajtema kod pacijenata obolelih od amiotrofične lateralne skleroze

Bulbarni domen	AS	SD	Medijana	Min	Max
<b>Ukupan skor</b>	8,22	2,73	7,50	4	12
<b>Govor</b>	2,72	1,13	3,00	0	4
<b>Salivacija</b>	2,94	0,94	3,00	1	4
<b>Gutanje</b>	2,56	1,04	2,00	1	4

Analiziranjem pripadajućih ajtema za domen Fina motorika (Tabela 30), utvrđene su značajno niže vrednosti obolelih od ALS, tj. lošije funkcionisanje prilikom sečenja hrane i rukovanja priborom u odnosu na rukopis ( $t=3.198$ ,  $p=0.005$ ), zatim značajno niže vrednosti (lošije funkcinisanje) za oblačenje i održavanje lične higijene u odnosu na rukopis ( $t=2.204$ ,  $p=0.042$ ), kao i slabije funkcionisanje prilikom sečenja hrane i rukovanja priborom u odnosu na oblačenje i održavanje lične higijene ( $t=2.557$ ,  $p=0.020$ ).

**Tabela 30.** Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta ukupnog skora domena Fina motorika i pripadajućih ajtema kod pacijenata obolelih od amiotrofične lateralne skleroze

Domen Fina motorika	AS	SD	Medijana	Min	Max
<b>Ukupan skor</b>	4,83	4,15	4,50	0	12
<b>Rukopis</b>	2,00	1,46	2,00	0	4
<b>Sečenje hrane i rukovanje priborom</b>	1,28	1,49	1,00	0	4
<b>Oblačenje i održavanje lične higijene</b>	1,56	1,42	1,00	0	4

Analiziranjem pripadajućih ajtema za domen Gruba motorika (Tabela 31), utvrđene su značajno niže vrednosti, tj. lošija funkcionalnost prilikom okretanja u krevetu i nameštanja posteljine u odnosu na probleme prilikom hoda ( $t=2.699$ ,  $p=0.015$ ), kao i značajno lošiju funkcionalnost prilikom penjanja uz stepenice u odnosu na hod ( $t=4.499$ ,  $p<0.001$ ). Nije utvrđena značajna razlika u funkcionisanju obolelih od ALS prilikom okretanja u krevetu i nameštanja posteljine u odnosu na penjanje uz stepenice ( $t=1.683$ ,  $p=0.111$ ).

**Tabela 31.** *Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta ukupnog skora domena Gruba motorika i pripadajućih ajtema kod pacijenata obolelih od amiotrofične lateralne skleroze*

Domen Gruba motorika	AS	SD	Medijana	Min	Max
Ukupan skor	4,50	3,85	3,50	0	12
Okretanje u krevetu i nameštanje posteljine	1,44	1,38	1,00	0	4
Hod	1,94	1,26	2,00	0	4
Penjanje uz stepenice	1,11	1,45	0,50	0	4

Analiziranjem pripadajućih stavki za domen Disanje kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (Tabela 32), utvrđene su značajno niže vrednosti, tj. značajno veće poteškoće pri disanju (dispneja) u odnosu na poteškoće prilikom disanja u ležećem položaju (ortopneja) ( $t=2.715$ ,  $p=0.015$ ), kao i značajno niže vrednosti, tj. Veće poteškoće prilikom disanja (dispneja) u odnosu na respiratornu insuficijenciju ( $t=3.007$ ,  $p=0.008$ ). Nije utvrđena značajna razlika u otežanom disanju u ležećem položaju (ortopneja) i respiratornoj insuficijenciji ( $t=0.825$ ,  $p=0.421$ ).

**Tabela 32.** *Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta ukupnog skora domena Disanje i pripadajućih ajtema kod pacijenata obolelih od amiotrofične lateralne skleroze*

Domen Disanje	AS	SD	Medijana	Min	Max
Ukupan skor	7,94	3,35	8,50	3	12
Otežano disanje (dispneja)	2,33	1,14	2,00	1	4
Otežano disanje u ležećem položaju (ortopneja)	2,72	1,18	3,00	1	4
Respiratorna insuficijencija	2,89	1,28	3,00	1	4

#### 4.17 Korelacija skale ALSFRS-R sa skalom NPRS i Bartelovim indeksom

U Tabeli 33 su prikazani Pirsonov koeficijent korelacije ( $r$ ) zajedno sa nivoom značajnosti ( $p$ ) za ALSFRS-R skalu i Numeričku skalu za procenu jačine bola (NPRS), kao i vrednost Bartelovog indeksa. Pirsonov koeficijent korelacije za ALSFRS-R (zajedno sa pripadajućim domenima) i jačinu bola (NPRS) je negativan, što znači da oboleli sa većom ocenom jačine bola imaju lošiju funkcionalnost za sledeće domene: Bulbarni domen, Fina motorika, Gruba motorika, Disanje, kao i ukupnu funkcionalnost. Visoka pozitivna korelacija između Bartelovog indeksa i ALSFRS-R skora, ukazuje da oboleli od amiotrofične lateralne skleroze sa nižim vrednostima Bartelovog indeksa, tj. većim stepenom funkcionalne zavisnosti imaju niži stepen funkcionalnosti meren ALSFRS-R skorom i njegovim domenima.

**Tabela 33.** *Korelacija skora Revidirane skale funkcionalnosti pacijenata sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALSFRS-R), jačine bola (NPRS) i funkcionalnog statusa (Bartel indeks)*

ALSFRS-R	Jačina bola (NPRS)	Bartelov indeks
<b>Ukupan skor</b>	$r = -0.706, p = 0.001$	$r = 0.918, p < 0.001$
<b>Bulbarni domen</b>	$r = -0.654, p = 0.003$	$r = 0.781, p < 0.001$
<b>Fina motorika</b>	$r = -0.628, p = 0.005$	$r = 0.933, p < 0.001$
<b>Gruba motorika</b>	$r = -0.509, p = 0.031$	$r = 0.942, p < 0.001$
<b>Disanje</b>	$r = -0.763, p < 0.001$	$r = 0.584, p = 0.011$

Analiziranjem povezanosti rezultata SPARC upitnika i Revidirane skale funkcionalnosti pacijenata sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom ALSFRS-R (Tabela 34), utvrđena je značajna negativna povezanost SPARC domena Fizički simptomi, Psihološki problemi, Nezavisnost i aktivnost i Porodična i socijalna pitanja sa ALSFRS-R ukupnim skorom i domenima (Bulbarni domen, Fina motorika, Gruba motorika, Disanje). Kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze koji imaju izraženije fizičke simptome (tj. više vrednosti na domenu SPARC upitnika - Fizički simptomi) lošija je funkcionalnost (niže vrednosti) u svim domenima skale ALSFRS-R: Bulbarni domen ( $r = -0.755, p < 0.001$ ), Fina motorika ( $r = -0.695, p = 0.001$ ), Gruba motorika ( $r = -0.623, p = 0.006$ ) i Disanje ( $r = -0.826, p < 0.001$ ). Obolelih koji imaju izraženije psihološke probleme (tj. više vrednosti na domenu SPARC upitnika - Psihološki problemi) lošija je funkcionalnost (niže vrednosti) u sledećim domenima skale ALSFRS-R: Fina motorika ( $r = -0.509, p = 0.031$ ), Gruba motorika ( $r = -0.562, p = 0.015$ ) i Disanje ( $r = -0.513, p = 0.029$ ). Kod

obolelih od amiotrofične lateralne skleroze koje je veoma uznemiravao gubitak nezavisnosti i nemogućnost obavljanja aktivnosti (tj. više vrednosti na domenu SPARC upitnika - Nezavisnost i aktivnost) lošija je funkcionalnost (niže vrednosti) u svim domenima skale ALSFRS-R: Bulbarni domen ( $r=-0.602$ ,  $p=0.008$ ), Fina motorika ( $r=-0.843$ ,  $p<0.001$ ), Gruba motorika ( $r=-0.916$ ,  $p<0.001$ ) i Disanje ( $r=-0.477$ ,  $p=0.045$ ). Oboleli od amiotrofične lateralne skleroze koje su veoma uznemiravala porodična i socijalna pitanja (tj. više vrednosti na domenu SPARC upitnika - Porodična i socijalna pitanja) lošija je funkcionalnost (niže vrednosti) u sledećim domenima skale ALSFRS-R: Bulbarni domen ( $r=-0.664$ ,  $p=0.003$ ), Fina motorika ( $r=-0.647$ ,  $p=0.004$ ), Gruba motorika ( $r=-0.681$ ,  $p=0.002$ ) i Disanje ( $r=-0.568$ ,  $p=0.014$ ).

**Tabela 34.** Korelacija skora Revidirane skale funkcionalnosti pacijenata sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALSFRS-R) i skora SPARC upitnika

Domeni SPARC upitnika	ALSFRS-R				
	Ukupni skor	Bulbarni domen	Fina motorika	Gruba motorika	Disanje
Fizički simptomi	-0.802***	-0.755***	-0.695**	-0.623**	-0.826***
Psihološki problemi	-0.546*	-0.329	-0.509*	-0.562*	-0.513*
Verski i duhovni problemi	-0.415	-0.301	-0.386	-0.390	-0.393
Nezavisnost i aktivnost	-0.814***	-0.602**	-0.843**	-0.916***	-0.477*
Porodična i socijalna pitanja	-0.715**	-0.664**	-0.647**	-0.681**	-0.568*
Pitanje o tretmanima	-0.119	-0.026	-0.083	-0.206	-0.087

\*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.001$



# DISKUSIJA

## 5. DISKUSIJA

Mnoge progresivne neurološke bolesti karakterišu različiti specifični neurološki, ali i drugi teški simptomi (Golla i sar., 2017; Bužgová i sar., 2020), koji značajno narušavaju kvalitet života obolelog (Bužgová i sar., 2020). Većina ovih bolesti zahteva palijativan pristup (Robinson i Holoway, 2017). Prema podacima, u proseku 10% svih neuroloških pacijenata treba palijativno zbrinjavanje (Golla i sar., 2017). Palijativno zbrinjavanje je usmereno na kontrolu simptoma, što doprinosi očuvanju i poboljšanju fizičke i psihičke funkcije, kao i boljem kvalitetu života (Bužgová i sar., 2020). Osim toga, uključuje pružanje podrške negovateljima (Robinson i Holoway, 2017). Preporučuje se pružanje palijativnih usluga obolelim od progresivnih neuroloških bolesti, kao što su multipla skleroza, Parkinsonova bolest i bolest motornog neurona odnosno amiotrofična lateralna skleroza. Progresijom ovih bolesti dolazi do fizičkog pogoršanja i ispoljavanja mnogih teških simptoma (Bužgová i sar., 2020), te poteškoća u psihosocijalnim i duhovnim domenima (Golla i sar., 2017). Kontrolu simptoma, posebno u naprednim stadijumima bolesti kod obolelih od MS, PB i ALS trebalo bi sprovoditi u sklopu palijativnog zbrinjavanja (Bužgová i sar., 2020). Simptomi koji se javljaju kod neuroloških pacijenata su slični kao kod onkoloških pacijenata, mada se mogu razlikovati po učestalosti i težini (Golla i sar., 2017). Uobičajeni simptomi koji se javljaju kod ovih bolesti su bol, umor, dispneja (Golla i sar., 2017; Bužgová i sar., 2020), konstipacija (Golla i sar., 2017), anksioznost, a specifični neurološki simptomi su spastičnost, paraliza, disfagija, poremećaj govora (Bužgová i sar., 2020), vegetativni poremećaji, epileptični napadi, neuropsihološki i neuropsihijatrijski poremećaji (Golla i sar., 2017).

Težina i ispoljenost simptoma kod teško obolelih od multiple skleroze (Higginson i sar., 2006; Edmonds i sar., 2010; Golla i sar., 2012; Galushko i sar., 2014; Cheong, 2019) i obolelih od Parkinsonove bolesti u naprednom stadijumu bolesti se upoređuje sa težinom simptoma kod onkoloških pacijenata sa metastazama (Ng, 2018). Rezultati istraživanja Klugera i saradnika (2017) to dokazuju. Oni su utvrdili da su tokom bolesti često prisutni veliki teret simptoma, loše duhovno blagostanje i tuga, te da su slični po prevalenciji i težini kao kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom. Takođe, opterećenje pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, fizičkim i psihijatrijskim simptomima je slično ili čak veće nego kod pacijenata sa karcinomom.

Identifikovane su razlike koje postoje između onkoloških pacijenata i pacijenata teško obolelih od multiple skleroze, to su: opterećenje simptomima, stepen invaliditeta, intenzitet nege, vrsta lekova i intervencija sprovedene tokom bolesti. Oboleli od multiple skleroze češće imaju tegobe sa urogenitalnim traktom, mišićno-koštanim sistemom i psihom u odnosu na onkološke pacijente. Kod obolelih od Parkinsonove bolesti ispoljavaju se ekstrapiramidalni motorni simptomi, osim toga u naprednim stadijumima bolesti, dolazi do poteškoća izazvanih lekovima koji se koriste za lečenje PB i razvoja demencije povezane sa PB. Kada je reč o obolima od amiotrofične lateralne skleroze, bolest rezultira pojavom teških simptoma i poteškoća. Oboleli od ALS se suočavaju sa progresivnom parezom različitih grupa mišića, disfagijom uz sijaloreju, rizikom od aspiracije, dizartrijom te potrebom za alternativnim oblicima komunikacije, insuficijencijom respiratornih mišića što dovodi do dispneje i anksioznosti. Osim ovih tegoba, razmatra se terapijski pristup, primena lekova, plasiranje PEG, kontrola lučenja pljuvačke i ventilatorna potpora. Navedeni primeri simptoma ili poteškoća, koji se javljaju u navedene tri bolesti se retko javljaju ili uopšte ne javljaju kod onkoloških pacijenata koji imaju potrebe za palijativnim zbrinjavanjem (*Golla i sar., 2017*).

Glavni aspekti u amiotrofičnoj letralnoj sklerozi koji ugrožavaju život obolelom uključuju neuromišićnu respiratornu insuficijenciju, aspiraciju i pothranjenost sa dehidracijom (*Elman i sar., 2007*). Parkinsonova bolest narušava autonomiju pacijenta i kvalitet života (*Ng, 2018*), a napredovanje bolesti povećava teret simptoma i rizik od smrtnosti (*Ophey i sar., 2018*). Sa sličnim poteškoćama se suočavaju oboleli od multiple skleroze (*Richfield i Johnson, 2019*), čime se ispunjavaju kriterijumi za palijativno zbrinjavanje (*Ophey i sar., 2018*). Dokazano je da oboleli od ovih bolesti imaju potrebe za palijativnim zbrinjavanjem (*Cheong i sar., 2019; Richfield i Johnson, 2019*) i pravo na ovaj vid zbrinjavanja (*Galushko i sar., 2014*), kao i oboleli od malignih bolesti (*Richfield i Johnson, 2019*). Ipak, palijativno zbrinjavanje se ovim pacijentima retko nudi (*Galushko i sar., 2014; Golla i sar., 2017; Ophey i sar., 2018; Cheong i sar., 2019*).

Mnoge poteškoće koje se javljaju, a samim tim i potrebe obolelih su specifične za svaku bolest. Međutim, postoje poteškoće i potrebe koje su zajedničke za većinu obolelih od neuroloških progresivnih bolesti (*Edmonds i sar., 2010; Oliver i sar., 2016*). Istraživanja palijativnog zbrinjavanja pokazuju da su osnovne potrebe zajedničke za sve obolele (psihofizičko, socijalno i

duhovno blagostanje). Ono što je važno jeste, da palijativno zbrinjavanje treba da bude usmereno na osobu, kako bi svaki pacijent kome je ono neophodno, dobio zbrinjavanje zasnovano na njegovim ličnim potrebama, a u skladu sa dokazima i važećim zakonima (*Österlind i Henoch, 2020*).

Iako postoje napori da se pruži što adekvatniji tretman, podaci govore da kod neuroloških pacijenata postoje nezadovoljene palijativne potrebe (*Robinson i Holoway, 2017*). Dosadašnja istraživanja pokazuju da su neke od potreba pacijenata koje su delimično zadovoljene ili nezadovoljene, oslobađanje od tereta simptoma, psihološka podrška, pružanje informacija, tretiranje obolelog sa poštovanjem i dostojanstvom (*JPND Action Group, 2014*).

Da bi se službe za palijativno zbrinjavanje razvijale, kao i da bi se neurološkim pacijentima moglo ponuditi palijativno zbrinjavanje, prvi korak je identifikacija, razumevanje i definisanje palijativnih potreba, kao i kontinuirana procena fizičkih, psihosocijalnih i duhovnih potreba (*Leigh i sar., d.n.; Salem i sar., 2013; Kluger i sar., 2017*). Kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, na primer, fokus palijativnog zbrinjavanja su nezadovoljene potrebe obolelih, te ga treba uskladiti sa pacijentovim prioritetima. Pacijenti često mogu imati složene fizičke, psihičke, socijalne i duhovne potrebe te je u tim situacijama neophodno uključiti specijalističko palijativno zbrinjavanje (*Ng, 2018*). Kliničari često u svakodnevnoj praksi ne mogu da identifikuju nezadovoljene potrebe obolelih. Kako bi brzo identifikovali potrebe, izvršili procenu i trijažu, te rešili nezadovoljene potrebe uz nadgledanje odgovora na intervenciju, od velike pomoći su strukturirani instrumenti za procenu. S obzirom da se radi o holističkom pristupu, procenu ne treba bazirati isključivo na medicinska pitanja, nego integrisati psihičke, socijalne, egzistencijalne i duhovne potrebe (*Richfield i Johnson, 2019*). U praksi, zdravstveni radnici, takođe, iskazuju da je teško identifikovati potrebe obolelih u kasnom stadijumu Parkinsonove bolesti zbog otežane komunikacije i opadanja kognitivnih funkcija. Pravovremeni razgovor sa obolelim, o željama i potrebama za budućom negom, i rano planiranje, pre nego što pacijent izgubi komunikacioni kapacitet, mogu biti od pomoći za pružanje optimalnog palijativnog zbrinjavanja, što potvrđuju i zdravstveni radnici (*Lennaerts i sar., 2019*).

Prethodnih godina poraslo je kliničko i istraživačko interesovanje o integrisanju palijativnog zbrinjavanja u tretman obolelih od neuroloških bolesti. Kada je reč o Parkinsonovoj bolesti

(Kluger i sar., 2017), i multiploj sklerozi, trenutno nema mnogo dostupnih podataka i istraživanja o trendovima korišćenja palijativnog zbrinjavanja kod obolelih. Istraživanje koje je sprovedeno u Sjedinjenim Američkim Državama, u periodu od 2005. do 2014. godine, pokazuje da je nacionalni trend korišćenja palijativnog zbrinjavanja kod pacijenata sa multiplom sklerozom porastao za 120 puta, odnosno sa 0.2% na 6.1% (Lee i sar., 2018). Što se tiče evropskih zemalja, postoje razlike u integrisanju i dostupnosti palijativnog zbrinjavanja, kako između zemalja tako i unutar zemalja (Oliver i sar., 2016). Trenutno ne postoji međunarodno prihvaćen standard za inicijalno uključivanje palijativnog zbrinjavanja. Prema podacima istraživanja, tretman u terminalnoj fazi amiotrofične lateralne skleroze nezadovoljavajući je u 33% slučajeva u Severnoj Evropi i 61% u Južnoj Evropi. U Velikoj Britaniji samo 30% službi za palijativno zbrinjavanje sprovodi zbrinjavanje obolelih od ALS, i samo 8% pacijenata je uključeno od vremena postavljanja dijagnoze (Bede i sar., 2011). U Nemačkoj, iako je jedna od najrazvijenijih zemalja, ima samo nekoliko lekara (1.3 po odeljenju) i medicinskih sestara (2.2 po odeljenju) specijalizovanih za palijativno i hospis zbrinjavanje, i samo oko 3% neuroloških pacijenata dobija usluge palijativnog zbrinjavanja. To je izuzetno mali broj kada se uporedi sa onkološkim pacijentima (oko 80%), koji dobijaju ove usluge (Golla i sar., 2017).

Istraživanja sprovedena na međunarodnom nivou, konstantno identifikuju probleme i prepreke sa primenom palijativnih usluga (Chaudhuri i sar., 2016), i upućivanjem pacijenata sa nemalignim i neurodegenerativnim bolestima na specijalističko palijativno zbrinjavanje (Bede i sar., 2011). Kao moguće prepreke navode se nepredvidiv tok bolesti, nedostatak definisanih kriterijuma za upućivanje i nedostatak specifične ekspertize (Bede i sar., 2011; Saleem i sar., 2013). Neke od važnih razlika u zdravstvenim sistemima su lokalne finansije, pravni i kulturološki faktori. Uočene prepreke kod obolelih od ALS uključuju ograničene resurse i nepoznavanje potreba, koje se menjaju sa napredovanjem bolesti (Bede i sar., 2011). Kada je reč o multiploj sklerozi, istraživanje Cheonga i saradnika (2019) sa ciljem utvrđivanja percepcije pacijenata sa multiplom sklerozom, neurologa i lekara specijalista palijativne medicine o pružanju palijativnog zbrinjavanja obolelim od multiple skleroze u Maleziji pokazuju sledeće rezultate. Pacijenti oboleli od multiple skleroze i neurolozi povezuju palijativno zbrinjavanje sa krajem života. Dok su pojedini neurolozi smatrali da se upućivanjem obolelih na palijativno zbrinjavanje odustaje od pacijenta, pacijenti su to doživljavali kao da im se približava kraj života. Iz tih razloga nisu

smatrali da je palijativno zbrinjavanje neophodno kod obolelih od MS. U istom istraživanju učestvovali su lekari specijalisti palijativne medicine, koji su imali suprotne stavove. Oni vide potrebu za palijativnim zbrinjavanjem, uzimajući u obzir simptome obolelih od MS, njihov kvalitet života, nezavisnost i donošenje odluka na kraju života. Oni konstatuju da se potreba za palijativnim zbrinjavanjem zasniva na individualnim potrebama, a ne na dijagnozi ili stadijumu bolesti. Rezultati istog istraživanja pokazuju identifikovane prepreke za pružanje usluga palijativnog zbrinjavanja obolelim od multiple skleroze u Maleziji. Prva od prepreka je bila negativna percepcija palijativnog zbrinjavanja od strane obolelih od MS i neurologa. Druga od prepreka se odnosila na neurologe i njihovo nerazumevanje kada i kako palijativno zbrinjavanje može da pomogne. Sledeća prepreka koja je identifikovana je vezana za lekare specijaliste palijativne medicine. Naime, lekari specijalisti palijativne medicine smatraju da nisu dovoljno upoznati i da nemaju iskustva sa multiplom sklerozom kako bi mogli savetovati neurologe.

S druge strane, istraživanja o palijativnom zbrinjavanju i multidisciplinarnom pristupu, kod progresivnih neuroloških bolesti, pružaju dokaze o benefitima ovog vida zbrinjavanja. Poboljšanje simptoma bolesti i kvaliteta života obolelih i njihovih porodica, neki su od benefita (*Oliver i sar., 2016*). Istraživanje sprovedeno u Češkoj Republici potvrdilo je pozitivan uticaj uključivanja jednog vida multidisciplinarnog palijativnog pristupa na ublažavanje tereta simptoma, poboljšanje ADŽ i progresiju bolesti, kod obolelih od MS, PB i BMN. Multidisciplinarni tim u ovom istraživanju su sačinjavali neurolog, lekar specijalista palijativne medicine, medicinska sestra, socijalni radnik, psiholog, fizioterapeut, logoped, radni terapeut i sveštenik (*Bužgová i sar., 2020*). *Miller i saradnici (2009)* su potvrdili prednosti multidisciplinarnog pristupa u kontroli simptoma, poboljšanju kvaliteta života i preživljavanju obolelih od ALS. Rezultati mnogih istraživanja o multidisciplinarnom pristupu kod obolelih od Parkinsonove bolesti, u ranoj i kasnoj fazi bolesti, pokazuju poboljšanje zdravstvenog stanja, motornih funkcija i kvaliteta života obolelih (*Ng, 2018*). *Bužgová i sar. (2020)* na osnovu svog istraživanja preporučuju uključivanje palijativnog zbrinjavanja kod obolelih od progresivnih neuroloških bolesti (MS, PB, ALS) pre terminalne faze bolesti. Konsultacije multidisciplinarnih palijativnih timova treba ponuditi pacijentima sa progresivnim neurološkim bolestima kada vrednosti skale *Palliative performance* budu < 70 ili najmanje četiri poena u proceni progresije bolesti.

Generalno, preporučuje se rana implementacija palijativnog zbrinjavanja u tretman neuroloških pacijenata, i primena tokom celog trajanja bolesti (Ng, 2018; Ophey i sar., 2018), uključivanje multidisciplinarnog tima, komunikacija sa pacijentima i njihovim porodicama, kontrola simptoma, planiranje nege unapred, nega na kraju života, kao i obuka i pružanje podrške negovateljima. Osim toga, neophodna je edukacija svih profesionalca koji su uključeni u zbrinjavanje pacijenata i njihovih porodica (Oliver i sar., 2016).

Zbog svega navedenog ovo istraživanje je sprovedeno sa ciljem identifikacije potreba obolelih od neuroloških bolesti za palijativnim zbrinjavanjem na osnovu identifikacije zajedničkih i specifičnih simptoma i znakova bolesti, prisustva bola i procene funkcionisanja u aktivnostima dnevnog života, a uključilo je pacijente obolele od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze.

### ***Sociodemografske karakteristike ispitanika***

Naše istraživanje je uključilo 154 ispitanika obolela od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze, od kojih su ispitanici iz grupe obolelih od multiple skleroze najzastupljeniji. *Bužgová* i saradnici (2020) su u svom istraživanju uključili 151 pacijenta obolelog od MS, PB i ALS, sa većinskim udelom multiple skleroze (55%).

Više od polovine obolelih od PB i ALS je muškog pola, dok je kod obolelih od MS zastupljeniji ženski pol (60%). Od multiple skleroze češće oboljevaju žene (*Ghasemi i sar., 2017*), što pokazuju rezultati našeg istraživanja. Veću zastupljenost žena u odnosu na muškarce pokazuju i rezultati drugih istraživanjima o multiploj sklerozi. Zastupljenost se kreće od 66% (*Montel i Bungener, 2007*), 70.1% (*Basak i sar., 2014*) i 76.5% (*Karampampa i sar., 2012*). Kada su u pitanju Parkinsonova bolest i amiotrofična lateralna skleroza, distribucija po polu je obrnuta u odnosu na multiplu sklerozu. Odnosno obe bolesti pogađaju više muškarce (*Radhakrishnan i Goyal, 2018; Masrori i Van Damme, 2020*). U istraživanju *Prakasha* i saradnika (2016), bilo je 59.9% muškaraca, kod *Fleishera* i saradnika, nešto manje od dve trećine (*Fleisher i sar., 2019*), a kod *Klugera* i saradnika (2018), 71.7 % muškaraca obolelih od PB. Istraživanje *Shamshiria* i saradnika (2016) u koje je bilo uključeno 132 pacijenta sa ALS, 60.6% je muškog pola. Većina njihovih ispitanika je imala spinalni oblik (82.6%), a 17.4% bulbarni oblik bolesti.

Prosečna starost obolelih u našem istraživanju se značajno razlikuje ( $F=45.069$ ;  $p<0.001$ ), pri čemu su najmlađi oboleli od multiple skleroze ( $43.08 \pm 11.84$ ), zatim slede oboleli od amiotrofične lateralne skleroze ( $56.94 \pm 9.14$ ), a najstariji su u grupi obolelih od Parkinsonove bolesti ( $70.25 \pm 12.61$ ). Najveći broj obolelih od MS je u starosnoj kategoriji od 30 do 45 godina, oboleli od ALS od 46 do 65, odnosno oboleli od PB starosti 66 i više godina. U istraživanju *Montela* i *Bungenera* (2007), prosečna starost pacijenata sa MS je 44 godine. Prosečna starost ispitanika sa MS je identična u kanadskoj studiji, a najzastupljeniji su u starosnoj kategoriji od 40 do 49 godina (36.5%) (*Karampampa i sar., 2012*). Što su pokazali i rezultati dugogodišnjeg istraživanja koje je sprovedeno u Sjedinjenim Američkim Državama, na 288 444 pacijenta obolela od multiple skleroze. Najzastupljenija starosna kategorija je od 40 do 49 godina (28.0%), a većinski deo ispitanika (60% - 70%) bio je starosti u rasponu od 30 do 59 godina (*Lee i sar., 2018*). Najniža prosečna starost pacijenata sa MS u analiziranim istraživanjima bila je 38.43



godine (*Basaka i sar. 2014*), a najviša 50.97 godina (*Rosiaka i Zagoždžona 2017*). Prosečna starost ispitanika sa PB u istraživanjima se kretala od 64.37 godina (*Prakash i sar. 2016*) do 78.6 godina (*Fleisher i sar. 2019*). U jednom istraživanju prosečna starosti ispitanika sa ALS iznosi 52.9 godina (*Shamshiri i sar. 2016*).

Kada je reč o bračnom statusu ispitanika u našem istraživanju, u bračnoj/vanbračnoj zajednici živi nešto manje od dve trećine obolelih od ALS, malo manje od polovine od MS i više od trećine obolelih od PB. Druga istraživanja koja su uključivala obolele od MS pokazuju da je oko dve trećine ispitanika u braku (*Basaka i sar. 2014; Rosiak i Zagoždžon 2017*). U istraživanju *Klugera i saradnika (2017)*, većina ispitanika sa PB je u braku (78.9%).

U našem istraživanju sa supružnikom i/ili decom u domaćinstvu živi 61.1% obolelih od ALS, i oko polovina obolelih od PB i MS. Istraživanje o iskustvu sa lečenjem, teretom simptoma, nezadovoljenim potrebama i troškovima lečenja pacijenata sa multiplom sklerozom u Kanadi, uključilo je 241 pacijenta, od kojih najveći broj pacijenata (77.6%) živi sa porodicom, supružnikom ili partnerom, a samo 1 pacijent (0.4%) živi u staračkom domu (*Karampampa i sar., 2012*).

Veći procenat naših ispitanika sa MS i PB živi u gradskoj sredini, a sa ALS u ruralnoj sredini, pri čemu je razlika u distribuciji statistički značajna ( $\chi^2=6.285$ ,  $p=0.043$ ).

U našem istraživanju, najveći broj ispitanika iz sve tri ispitivane grupe ima završenu srednju školu. Višu ili visoku školu/fakultet ima trećina obolelih od MS, četvrtina obolelih od PB i 11.1% oboleli od ALS. Što se tiče radnog statusa, postoji značajna razlika u radnom statusu obolelih ( $\chi^2 = 23.792$ ;  $p<0.001$ ). Među obolelima od multiple skleroze najveći broj bio je zaposlen (39.2%), dok je trećina penzionisana. Obrnuti rezultati su kod obolelih od PB i ALS. Većina obolelih od Parkinsonove bolesti (81.3%) su penzioneri, a manje od petine je nezaposlen. Više od polovine ispitanika sa ALS (55.6%) su penzioneri, trećina je nezaposlena, a samo 11.1% je zaposlen. U kanadskoj studiji, najviše ispitanika sa MS ima završen fakultet (39.4%), i skoro polovina je u radnom odnosu. Zbog MS je penzionisana skoro četvrtina ispitanika (*Karampampa i sar., 2012*). U poljskoj studiji, najveći broj ispitanika sa MS ima završenu srednju školu

(51.38%), a više ili visoko obrazovanje ima oko trećina ispitanika. Rezultati istraživanja *Prakasha* i saradnika (2016) pokazuju da najveći broj ispitanika sa PB ima završenu srednju školu (89.0%), a oko dve trećine je nezaposleno.

Prosečno trajanje Parkinsonove bolesti se kreće od 5.8 godina (*Prakash i sar. 2016*) do 107.5 meseci (od 12 do 336 meseci) (*Kluger i sar. 2017*), pokazuju rezultati istraživanja.

### ***Porodična anamneza***

U našem istraživanju bolest u porodici (majka, otac, sin, stric, baka) je prisutna kod 7.5% obolelih od multiple skleroze, kod 6.2% obolelih od Parkinsonove bolesti, a nije prisutna kod obolelih sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom, pri čemu nije utvrđena razlika u distribuciji između tri grupe ( $p=0.484$ ). Istraživanje sprovedeno u Poljskoj pokazuje malo prisustvo multiple skleroze u najužoj porodici, kod samo 6.4% ispitanika (majka, ćerka, deda) (*Rosiak i Zagożdżon, 2017*).

### ***Komorbidity ispitanika***

Rizik od pojave komorbiditeta se povećava sa godinama života, kao i kod pacijenata sa hroničnim bolestima, poput multiple skleroze. Komorbidity su relativno česti kod obolelih od multiple skleroze, a njihovo prisustvo može da doprinese napredovanju invaliditeta, dijagnostičkom kašnjenju, te da utiče na klinički tok osnovne bolesti i kvalitet života. Osim toga, imaju medicinske i socioekonomske posledice na obolele. Danski autori su pregledom 249 članaka, identifikovali najzastupljenije komorbiditete kod obolelih od multiple skleroze, a to su: depresija (23.7%), anksioznost (21.9%), hipertenzija (18.6%), hiperholesterolemija (10.9%) i hronične bolesti pluća (10%). Što se tiče pojave maligniteta, većina studija pokazuje da je rizik od pojave maligniteta kod obolelih od multiple skleroze kao i kod opšte populacije (*Magyari i Sorensen, 2020*). *Karampampa* i saradnici (2012) su u svom istraživanju identifikovali komorbiditete ispitanika sa multiplom sklerozom. Ispitanici se najviše žale na probleme sa spavanjem (48.5%) sa istim udelom kognitivnih problema (48.5%), zatim na depresiju/anksioznost (36.9%), infekciju urinarnog trakta ili inkontinenciju (35.3%), hipertenziju i artritis sa istom zastupljenošću (10.8%) i osteoporozi (7.1%).

Zastupljenost komorbiditeta u našem istraživanju se značajno razlikuje između tri grupe obolelih ( $\chi^2=7.947$ ,  $p=0.019$ ). Manji procenat ispitanika sa MS se suočava sa arterijskom hipertenzijom (9.2%), i duplo manje sa hipotireozom, epilepsijom, depresijom i gastritisom. Četvrtina

ispitanika sa PB ima halucinacije, nešto manje od petine arterijsku hipertenziju i demenciju. Kada su u pitanju pridružene bolesti kod ispitanika sa ALS, svaki šesti oboleli ima hroničnu opstruktivnu bolest pluća, zatim sledi arterijska hipertenzija (11.1%), a kod manjeg procenta se javlja depresija, gastritis i dijabetes.

Ispitanici oboleli od PB, u istraživanju *Fleishera* i saradnika (2019), imaju prosečno 4.6 pridruženih bolesti. Osim toga identifikovana je polifarmacija odnosno dugotrajna, istovremena primena više lekova, od kojih su neki povezani sa ispoljavanjem neželjenih efekata i lošijim kvalitetom života.

U našem istraživanju, 18.8% pacijenata sa PB ima dve pridružene bolesti, dok jednu odnosno tri ima osmina pacijenata. Jednu pridruženu bolest ima 16.7% obolelih od multiple skleroze odnosno amiotrofične lateralne skleroze, dok u grupi pacijenata sa MS niko nema tri pridružene bolesti, a u grupi sa ALS, tri pridružene bolesti ima 5.6% pacijenata.

### ***Prisustvo i ocena jačine bola***

Podaci govore o visokoj prevalenciji bola kod obolelih od multiple skleroze, amiotrofične lateralne skleroze (*Barnes i Campbell, 2010*) i Parkinsonove bolesti (*Tarakad i Jankovic, 2017*), ali je često neprepoznat (*Barnes i Campbell, 2010*), zanemaren (*Chiò i sar., 2017*) i nedovoljno lečen (*Barnes i Campbell, 2010; Bello-Haas, 2018*). Etiologija nastanka bola je heterogena (*Todorova i Chaudhuri, 2013; Dorst i sar., 2017*). Prisustvo bola kod obolelih od PB se kreće od 40% do 85% (*Sveinbjornsdottir, 2016*), a kod ALS od 15% do 85% (*Chiò i sar., 2017; Hardiman i sar., 2017*). Amiotrofična lateralna skleroza se smatra „bezbolnom“ bolešću, međutim rezultati istraživanja pokazuju da se bol različite etiologije (muskuloskeletni, grčevi u mišićima, spasticitet, dekubitus) može javiti od najranije faze bolesti. Najčešće se javlja u predelu leđa, vrata i ramena (*Bello-Haas, 2018*). Pojava bola kod obolelih od ALS može biti simptom koji prethodi motoričkoj disfunkciji i prediktor kliničkog pogoršanja (*Chiò i sar., 2017*). Nema dovoljno istraživanja koja su vezana za terapiju bola kod obolelih od ALS. Pretpostavlja se da je razlog tome potcenjenost (*Dorst i sar., 2017*) ili zanemarenost prisustva bola kod obolelih od ALS (*Chiò i sar., 2017; Dorst i sar., 2017*), iako ga prijavljuje većina ovih pacijenata (*Chiò i sar., 2017*). Povezan je sa lošijim raspoloženjem, smanjenim fizičkim funkcionisanjem (*Barnes i Campbell, 2010*), pogoršanjem kvaliteta života pacijenata i povećanom prevalencijom depresije (*Chiò i sar., 2017*). U lečenje bola treba uključiti

multidisciplinarni tim (Bužgová i sar. 2020). Kod obolelih od Parkinsonove bolesti je takođe često prisutan. Međutim, oboleli nedovoljno prijavljuju da osećaju bol, a samim tim je nedovoljna kontrola i tretman bola. Rezultati jedne studije pokazuju da od 83% pacijenata sa PB koji su prijavili bol, samo 34% je dobilo analgetike (Todorova i Chaudhuri, 2013). Rezultati sprovedenih istraživanja pokazuju da se prisustvo bola kod obolelih od PB kreće od 76% (Pfeiffer, 2016) do 83% (Tarakad i Jankovic, 2017). Bužgová i saradnici (2020) su u svom istraživanju identifikovali bol i umor, kao najčešće simptome sa kojima se suočavaju oboleli od MS, PB i BMN. U našem istraživanju bol je prisutan kod oko dve trećine ispitanika (64.9%), pri čemu nije utvrđena značajna razlika između tri grupe obolelih ( $p=0.423$ ). Od tri grupe ispitanika, bol je prisutan najviše kod obolelih od ALS (77.8%), dok je podjednako prisutan kod obolelih od PB (68.8%) i MS (62.5%). Ovi rezultati potvrđuju postavljenu hipotezu.

Što se tiče jačine bola, oboleli mogu da osećaju jak bol (Todorova i Chaudhuri, 2013), koji postaje učestaliji i jači kako bolest progredira (Barnes i Campbell, 2010). U našem istraživanju je utvrđena značajna razlika u prosečnoj oceni bola ( $F=3.244$ ;  $p=0.042$ ) između tri grupe obolelih. Prema jačini bola, najveći procenat između tri istraživane grupe, kada je u pitanju blag bol ima 35.8% obolelih od MS, umereno jak bol 38.9% obolelih od ALS i jak bol 18.8% obolelih od PB. Ozbiljnost i jačina bola kod multiple skleroze se poredi sa bolom kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom i osteoartritismom (Barnes i Campbell, 2010). Rezultati jednog istraživanja pokazuju da su oboleli od PB prijavili da osećaju najjači bol, zatim slede oboleli od MS, dok oboleli od BMN (ALS) imaju umereno jak ili slab bol (Bužgová i sar. 2020). Rezultati drugih istraživanja pokazuju razlike u oceni jačine bola kod obolelih od ALS. Većina istraživanja pokazuje prisustvo blagog bola (vrednost na numeričkoj skali za procenu jačine bola od 1 do 10, pokazuje vrednost  $\leq 3$ ). U drugim istraživanjima, pacijenti prijavljuju da osećaju umereno jak ili jak/neizdrživ bol. U prethodnoj deceniji je sprovedeno nekoliko studija o bolu kod pacijenata sa ALS. Međutim, istraživanja o učestalosti, jačini, distribuciji, mehanizmima nastanka i lečenju bola, i dalje nedostaju. Prisustvo bola značajno narušava kvalitet života obolelih i njihovih porodica/negovatelja (Chiò i sar., 2017).

#### ***Nivo funkcionalne nezavisnosti u aktivnostima dnevnog života – Bartelov indeks***

Gubitak sposobnosti za samostalan život i obavljanje aktivnosti dnevnog života, ukazuje na opadanje funkcionalnog statusa, napredovanje bolesti i povećanje invaliditeta (Bjornestad i sar.,

2016), što rezultira povećanom zavisnošću od drugih osoba, i narušavanjem kvaliteta života (Basak i sar. 2014; Bjornestad i sar., 2016).

U našem istraživanju distribucija funkcionalne nezavisnosti dobijena je korišćenjem Bartelovog indeksa. Od tri grupe ispitanika, veći stepen zavisnosti imaju oboleli od amiotrofične lateralne skleroze i Parkinsonove bolesti u odnosu na obolele od multiple skleroze. Potpuna zavisnost je prisutna kod više od četvrtine obolelih od ALS (27.8%), zatim sledi PB (12.5%) i MS (7.5%). Procenat potpuno zavisnih ispitanika sa MS je veći u odnosu na druga slična istraživanja. S druge strane, potpuna nezavisnost je prisutna kod skoro petine obolelih od MS (19.2%), i nijedan ispitanik iz grupe obolelih od PB i ALS nije potpuno nezavisan. Spajanjem kategorija potpuna/teška zavisnost, umerena zavisnost i mala zavisnost/potpuna nezavisnost utvrđena je značajna razlika u nivou funkcionalne zavisnosti između tri grupe obolelih ( $\chi^2=24.483$ ;  $p<0.001$ ).

Podaci o funkcionalnoj sposobnosti u ovom istraživanju dobijeni su i u Šefildovom profilu za procenu i upućivanje na negu (SPARC), u domenu *Nezavisnost i aktivnost*. Rezultati su u skladu sa rezultatima dobijenim u Bartelovim indeksu.

Analiza MSIS-29 pokazuje da su značajno više prosečne vrednosti podskale Psihičko funkcionisanje, što znači da je značajno veći stepen ograničenja u svakodnevnom životu kod ispitanika sa MS koji imaju komorbiditete u odnosu na one koji ih nemaju. Takođe, analiza MSIS-29 pokazuje značajno više prosečne vrednosti za ukupan skor i za podskale (Fizički i Psihički uticaj) u odnosu na stepen jačine bola. Veći invaliditet imaju ispitanici iz grupe obolelih od MS koji imaju veći stepen bola.

Multiplu sklerozu, kao što je već rečeno, karakteriše varijabilnost u pogledu kliničkih manifestacija, toka i prognoze bolesti. Bolest dovodi do funkcionalnog deficita (motornog, senzornog, kognitivnog, bihevioralnog i komunikacionog), koji može da nastane zbog fizičkog invaliditeta, umora, bola, inkontinencije, kognitivnih i psihičkih poteškoća. Navedene manifestacije rezultiraju ograničenjima u svakodnevnom funkcionisanju i zahtevaju rehabilitaciju i multidisciplinarni pristup (Amatya i sar. 2019). Simptomi koji se jave u početnoj fazi MS, u većini slučajeva, ne ometaju aktivnosti dnevnog života. Napredovanjem bolesti, simptomi postaju brojniji i izraženiji, i negativno utiču na ADŽ, što pokazuju mnoga istraživanja (Basak i sar., 2014). Desetogodišnje istraživanje u Švedskoj, koje je uključilo 264 ispitanika sa

blagom, umerenom i teškom multiplom sklerozom, pokazuje da ispitanici sa umerenom MS imaju značajno povećanje zavisnosti u većini domena iz aktivnosti dnevnog života i instrumentalnih ADŽ. Ispitanici sa blagom MS su povećali zavisnost u instrumentalnim ADŽ, a ispitanici sa teškom MS u ADŽ. Osim toga većina ispitanika sa teškom MS pokazuje ograničeno učešće u svim društvenim i životnim aktivnostima od samog početka bolesti (*Conradsson i sar., 2021*). *Basak i saradnici (2014)* su sprovedli istraživanje sa ciljem prikazivanja efekata bolesti i analize povezanosti između aktivnosti dnevnog života i samozbrinjavanja pacijenata koji boluju od multiple skleroze unutar 10 godina. Najveći broj ispitanika, na osnovu odgovora iz Bartelovog indeksa, je „malo“ zavisno (79.1%), dok je 1.5% ispitanika potpuno zavisno u ADŽ. Slični rezultati dobijeni su i u drugim istraživanjima.

#### *Korelacija upitnika MSIS-29 sa BI (nivoom funkcionalnosti)*

Analiza ukupnog skora upitnika MSIS-29, i podskala Fizički i Psihički uticaj u odnosu na nivo funkcionalnosti, pokazuje veći stepen invaliditeta kod obolelih od MS sa većim stepenom funkcionalne zavisnosti, pokazuju rezultati našeg istraživanja.

Kada je reč o Parkinsonovoj bolesti, motorni i nemotorni simptomi, napredovanjem bolesti postaju naglašeniji i dovode do povećanog invaliditeta što rezultira potrebom za pomoći u svakodnevnim aktivnostima (*Ng, 2018*). Osim toga, ograničavaju socijalne aktivnosti i narušavaju kvalitet života. U istraživanjima variraju podaci o učestalosti gubitka nezavisnosti obolelih od PB (*Bjornestad i sar., 2016*). *Macleod i Counsell (2016)* su u istraživanje uključili 198 ispitanika sa PB, prosečne starosti 72.5 godine, i prosečnim trajanjem simptoma 13 meseci. Tokom desetogodišnjeg praćenja, skoro svi pacijenti sa PB su bili funkcionalno zavisni, sa prosečnim trajanjem nezavisnosti od 5.5 godina. Druge studije sa istom tematikom, odnosno praćenjem stepena zavisnosti kod obolelih od PB, dobile su nešto drugačije rezultate. Tokom dugogodišnjeg praćenja obolelih (od četiri do 11 godina), zavisnost je prisutna u dve studije kod 56%, a u trećoj kod 68% ispitanika. Istraživanje *Prakasha i saradnika (2016)*, koje je pratilo uticaj nemotornih simptoma na kvalitet života obolelih od PB tokom dve godine, pokazuje da promene u aktivnostima dnevnog života, nastale usled smanjenja nezavisnosti, direktno utiču na kvalitet života. Rezultati istraživanja *Hermanowicza i saradnika (2019)* pokazuju da nemotorni simptomi u PB imaju negativan uticaj na kvalitet života i obavljanje svakodnevnih aktivnosti kod

više od polovine ispitanika (545 ispitanika, oboleli od PB i negovatelji). Najveći procent ispitanika navodi poteškoće u samozbrinjavanju (72%), a nešto više od polovine obavljanje poslova izvan kuće, kao i kućnih poslova. Ispoljavanje simptoma autonomne disfunkcije, takođe, utiče na svakodnevni život kod više od 50% ovih pacijenata (*Sveinbjornsdottir, 2016*). Za lečenje obolelih od Parkinsonove bolesti već nekoliko godina se primenjuju programi zasnovani na vežbanju. Primena ovih programa doprinosi poboljšanju fizičkog funkcionisanja, samim tim i kvaliteta života. Rezultati jedne studije su pokazali pozitivne promene u funkcionalnom statusu i poboljšanju kvaliteta života pacijenata sa PB, nakon kratkog multidisciplinarnog programa rehabilitacije (*Ritter i Bonsaksen, 2019*).

#### *Korelacija upitnika PDQL sa BI (nivoom funkcionalnosti)*

Na funkcionalnu sposobnost i kvalitet života obolelih od Parkinsonove bolesti negativno utiču vizuelne halucinacije, apatija, depresija, kognitivna oštećenja i dnevna pospanost (*Kluger i sar., 2018*).

Ispitanici iz grupe obolelih od Parkinsonove bolesti koji imaju veći stepen funkcionalne zavisnosti imaju lošiji kvalitet života ( $r=0.664$ ;  $p=0.005$ ), veće poteškoće sa sistemskim simptomima ( $r=0.640$ ;  $p=0.008$ ), lošije emocionalno funkcionisanje ( $r=0.566$ ;  $p=0.022$ ) i lošije socijalno funkcionisanje ( $r=0.596$ ;  $p=0.015$ ), pokazuju rezultati našeg istraživanja.

Pacijenti sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom u istraživanjima ističu da je funkcionalna nezavisnost osnovna za održavanje njihovog fizičkog integriteta i psihološkog blagostanja, sa direktnim uticajem na kvalitet života (*Rosa Silva i sar., 2020*). Istraživanje *Shamshiria* i saradnika (*2016*) pokazuju da se tokom napredovanja ALS svi domeni kvaliteta života značajno pogoršavaju, sa razlikom u zavisnosti od faze bolesti. Kvalitet života je u korelaciji sa promenama koje nastaju, kao i fizičkim i funkcionalnim poteškoćama. Pogoršanje kvaliteta života nastaje nezavisno od pola, starosti i upotrebe leka riluzol. *Bužgová* i saradnici (*2020*) su u svom istraživanju došli do rezultata da je nakon uključivanja multidisciplinarnog palijativnog zbrinjavanja uočena značajna razlika u pogledu funkcionalnog stanja odnosno ADŽ u korist interventne grupe, odnosno pacijenata obolelih od ALS (skala ALSFRS) i obolelih od PB (skala Schwab and England) u odnosu na kontrolnu grupu koja nije imala ovaj vid zbrinjavanja.

*Korelacija skale ALSFRS-R sa NPRS i BI*

Analiza skala ALSFRS-R, NPRS i BI, u našem istraživanju, pokazuje da oboleli od ALS sa većom jačinom bola imaju lošiju funkcionalnost u domenima: Bulbarni, Fina i Gruba motorika, Disanje, kao i ukupnu funkcionalnost. Utvrđena je visoka pozitivna korelacija između Bartelovog indeksa i ALSFRS-R skora, ukazujući da oboleli od ALS sa većim stepenom funkcionalne zavisnosti imaju niži stepen funkcionalnosti, meren ALSFRS-R skorom i njegovim skalama.

*Upitnik Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu (SPARC) – po domenima*

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da u domenu *fizičkih simptoma* postoji značajna razlika u prosečnim vrednostima između tri grupe obolelih ( $F=14.012$ ;  $p<0.001$ ). Najmanje izražene fizičke simptome imaju oboleli od MS, zatim oboleli od PB, a najizraženiji su kod obolelih od ALS ( $F=14.012$ ;  $p<0.001$ ). Fizički simptomi koji se mogu ublažiti palijativnim zbrinjavanjem i koji su zastupljeni kod većine obolelih u sve tri grupe, te kod kojih nije utvrđena značajna razlika između grupa su: osećaj slabosti, umora, zabrinutost zbog promene u izgledu, osećaj nemira i uzrujanosti, problemi sa crevima i bešikom, bol i osećaj da simptomi nisu pod kontrolom. Od navedenih, identifikovani su najzastupljeniji simptomi ( $> 90\%$ ), zajednički za sve tri ispitivane grupe, to su osećaj slabosti i osećaj umora. Takođe, od identifikovanih simptoma zajedničkih za sve tri ispitivane grupe su problemi sa mokraćnom bešikom i crevima. Od sve tri grupe ispitanika, problemi sa mokraćnom bešikom su najprisutniji kod obolelih od MS (73.3%), zatim slede oboleli od PB i na kraju od ALS. Dok je obrnuta situacija kada se radi o problemu sa crevima. Ovaj problem je prisutan kod oko tri četvrtine obolelih od PB i ALS, i u nešto nižem procentu kod obolelih od MS.

Manje od polovine ispitanika se suočava sa glavoboljom, suvim i bolnim ustima, osećajem mučnine, nagonom za povraćanjem i gubitkom apetita. Za ove simptome nije utvrđena značajna razlika između tri grupe ispitanika. Prisustvo glavobolje je identifikovani simptom koji je zajednički za sve tri ispitivane bolesti. Glavobolja je prisutna kod skoro polovine obolelih od MS, u nešto manjem procentu kod obolelih od ALS i kod više od trećine obolelih od PB. Gubitak apetita je zajednički simptom koji se javlja kod sve tri grupe ispitanika, sa najvećim



prisustvom kod pacijenata sa ALS, nešto manje od dve trećine, dok je kod pacijenata sa MS i PB prisutan kod više od trećine ispitanika.

Fizički simptomi i znakovi bolesti kod kojih je utvrđena značajna razlika u zastupljenosti između tri grupe obolelih su: gubitak pamćenja ( $\chi^2=9.064$ ;  $p=0.011$ ), kratak dah ( $\chi^2=50.561$ ;  $p<0.001$ ), kašalj ( $\chi^2=12.230$ ;  $p=0.002$ ), problemi sa spavanjem noću ( $\chi^2=15.192$ ;  $p=0.001$ ), osećaj uspavanosti tokom dana ( $\chi^2=23.452$ ;  $p<0.001$ ), promene u telesnoj masi ( $\chi^2=23.832$ ;  $p<0.001$ ) i problemi sa gutanjem ( $\chi^2=35.739$ ;  $p<0.001$ ). Problem sa spavanjem tokom noći je još jedan od identifikovanih simptoma, koji je zajednički za sve tri ispitivane grupe. Skoro svi ispitanici sa PB, oko tri četvrtine ispitanika sa ALS i nešto manje od polovine ispitanika sa MS se suočava sa problemom spavanja tokom noći.

Od specifičnih simptoma i znakova, karakterističnih za pojedine bolesti, identifikovani su problemi sa gutanjem. Ovi problemi su prisutni kod više od tri četvrtine ispitanika sa ALS, što je ujedno i karakteristika bolesti. Problemi sa gutanjem su, takođe, često prisutni kod pacijenata sa PB. Rezultati ovog istraživanja pokazuju prisustvo kod polovine ispitanika sa PB, dok je prisutnost najmanja kod obolelih od MS, nešto više od šestine ispitanika. Neki od ovih simptoma i znakova, koji se mogu ublažiti palijativnim zbrinjavanjem, biće dodatno obrađeni u delu analize specifičnih upitnika i skala za ispitivane bolesti.

Rezultati istraživanja (*Bužgová i sar., 2020*) pokazuju značajno poboljšanje devet od 11 simptoma u interventnoj grupi (oboleli od MS, PB i BMN), nakon intervencije u obliku konsultacija sa multidisciplinarnim palijativnim timom tokom tri meseca, u odnosu na kontrolnu grupu kod koje nisu sprovedene intervencije. Dva simptoma kod kojih nije došlo do poboljšanja su eliminacija i mokrenje. Osim toga, sprovedene intervencije nisu dale rezultate ni što se tiče poboljšanja u kognitivnim funkcijama obolelih. U istom istraživanju evaluacijom simptoma kod ispitanika od strane lekara, u interventnoj grupi pokazano je poboljšanje simptoma, kao što su: bol, umor, tremor, rigiditet, grčevi, eliminacija, dok su se simptomi: pospanost, dispneja, rigiditet, gutanje, salivacija, eliminacija, pogoršali u kontrolnoj grupi.

*Latorraca* i saradnici (*2019*) su u svom istraživanju došli do rezultata koji su pokazali da intervencije palijativnog zbrinjavanja nemaju nikakav efekat na umor, anksioznost, depresiju, kognitivnu funkciju i invaliditet. Umor je jedan od čestih i otežavajućih simptoma (> 90%) sa kojim se suočavaju oboleli od MS, PB i ALS, a koji negativno utiče na kvalitet života. U jednom

istraživanju do 80% obolelih od multiple skleroze je prijavilo umor (Bužgová i sar., 2020). Istraživanje koje je procenjivalo palijativan tretman kod obolelih od multiple skleroze, pokazuje poboljšanje u ublažavanju bolova i smanjenju mučnine, povraćanja, poteškoća sa ustima i spavanjem (Strupp i sar., 2015 a).

#### *Korelacija upitnika MSIS-29 v1 sa SPARC upitnikom*

Analiza korelacije upitnika MSIS-29 v1 i pripadajućih podskala i SPARC upitnika i pripadajućih domena kod ispitanika iz grupe obolelih od multiple skleroze, utvrđuje značajnu pozitivnu korelaciju za sva navedena obeležja.

#### *Korelacija upitnika PDQL sa SPARC upitnikom*

U našem istraživanju, analiza korelacije SPARC skale i upitnika PDQL kod ispitanika iz grupe obolelih od Parkinsonove bolesti, utvrđuje značajnu negativnu povezanost podskale SPARC-Nezavisnost i aktivnost sa PDQL ukupnim skorom i podskalama PDQL upitnika: Parkinson simptomi, sistemski simptomi, emocionalno funkcionisanje, kao i socijalno funkcionisanje. Kvalitet života (ukupni, kao i sva četiri navedena domena) je značajno lošiji kod obolelih od PB sa višim vrednostima domena Nezavisnost i aktivnost SPARC skale, odnosno prisutnim problemom gubitka nezavisnosti, i problemima pri samostalnom obavljanju svakodnevni aktivnosti. Kvalitet života što se tiče emocionalnog funkcionisanja (PDQL) je značajno lošiji kod obolelih od PB sa izraženijim psihološkim, kao i verskim i duhovnim problemima (SPARC).

#### *Korelacija skale ALSFRS-R sa SPARC upitnikom*

Rezultati našeg istraživanja pokazuju značajnu negativnu povezanost skale SPARC (Fizički simptomi, Psihološki problemi, Nezavisnost i aktivnost, Porodična i socijalna pitanja) sa skalom ALSFRS-R (ukupan skor, i domeni Bulbarni, Fina i Gruba motorika, Disanje). Oboleli od ALS koji imaju izražene fizičke simptome, imaju lošiju funkcionalnost u svim domenima skale ALSFRS-R: Bulbarni domen ( $r=-0.755$ ;  $p<0.001$ ), Fina motorika ( $r=-0.695$ ;  $p=0.001$ ), Gruba motorika ( $r=-0.623$ ;  $p=0.006$ ) i Disanje ( $r=-0.826$ ;  $p<0.001$ ). Ispitanici sa ALS koji imaju izražene psihološke probleme, imaju lošiju funkcionalnost u domenima Fine motorike ( $r=-0.509$ ;  $p=0.031$ ), Grube motorike ( $r=-0.562$ ;  $p=0.015$ ) i Disanja ( $r=-0.513$ ;  $p=0.029$ ), skale ALSFRS-R. Oboleli od ALS koji se brinu zbog nemogućnosti obavljanja svakodnevni aktivnosti i gubitka nezavisnosti (skala SPARC) imaju lošiju funkcionalnost u svim domenima skale ALSFRS-R

(Bulbarni domen ( $r=-0.602$ ;  $p=0.008$ ); Fina motorika ( $r=-0.843$ ;  $p<0.001$ ); Gruba motorika ( $r=-0.916$ ;  $p<0.001$ ) i Disanje ( $r=-0.477$ ;  $p=0.045$ )).

*Bužgová* i saradnici (2020) su u istraživanju sa ciljem utvrđivanja efekata pružanja palijativnog zbrinjavanja, u vidu konsultacija pacijenata obolelih od progresivnih neuroloških bolesti (MS, PB, ALS) sa multidisciplinarnim timom, dobili sledeće rezultate. Pre intervencije odnosno pre konsultacija pacijenata sa multidisciplinarnim timom, nije pronađena statistički značajna razlika u pogledu ocene kognitivnih funkcija, funkcionalnog stanja i simptoma između interventne i kontrolne grupe. Međim, posle intervencije utvrđena je statistički značajna razlika između grupa u pogledu aktivnosti dnevnog života ( $p=0.041$ ), kod pacijenata sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom, ALSFRS ( $p=0.042$ ) i pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, *Schwab i England* ( $p=0.039$ ), sa uvažavanjem evaluacije progresije bolesti ( $p=0.021$ ), i devet od 11 analiziranih simptoma, u korist interventne grupe.

#### ***SPARC upitnik - samoprocena potreba za palijativnim zbrinjavanjem***

Naše istraživanje pokazuje da su ispitanici najviše zabrinuti ili uznemireni simptomima iz domena Fizičkih simptoma (polovina obolelih od PB i ALS, i manje od trećine obolelih od MS). Zabrinutost/uznemirenost iskazuje na bar jedno pitanje iz Psihološkog domena, polovina obolelih od ALS, više od trećine obolelih od PB i svaki deseti oboleli od MS. Kada je u pitanju domen Nezavisnost i aktivnost, više od polovine obolelih od ALS je „veoma mnogo“ zabrinuto/uznemireno zbog gubitka nezavisnosti, četvrtina obolelih od PB i oko šestine obolelih od MS. Na osnovu samoprocene potreba za palijativnim zbrinjavanjem, potrebe (potencijalno hitan zahtev za pomoć) ima dve trećine obolelih od PB i ALS, što je značajno više ( $\chi^2=10.361$ ;  $p=0.006$ ) u odnosu na obolele od MS, kod kojih potrebe ima nešto više od jedne trećine.

U istraživanju *Galushka* i saradnika (2014) koji su sproveli istraživanje u Nemačkoj sa ciljem identifikovanja nezadovoljenih potreba pacijenata sa multiplom sklerozom, došli su do sledećih rezultata. Pacijenti su izrazili nezadovoljene potrebe iz domena podrške porodice i prijatelja, usluga zdravstvene zaštite, organizovanja svakodnevnog života i održavanja „biografskog kontinuiteta“, koji podrazumeva zaposlenje, slobodno vreme, identitet i prihvatanje u društvu. Najviše nezadovoljenih potreba je bilo vezano za usluge zdravstvene zaštite. Pacijenti su ukazali na poteškoće u pristupu različitim uslugama, pronalaženju lekara kompetentnih za multiplu

sklerozu, veliku udaljenost od specijalista, dugo vreme čekanja, i izrazili su želju za kućnim posetama, boljim pristupima za invalide i uslugama prevoza. Kada je u pitanju domen organizovanja svakodnevnog života, najviše nezadovoljenih potreba je bilo vezano za održavanje domaćinstva i prilagođavanje „smeštaja“ njihovim fizičkim potrebama. Pacijenti koji su posao i zaposlenje smatrali kao sastavni deo svog identiteta, izrazili su veliku patnju zbog nemogućnosti daljeg rada i odlaska u prevremenu penziju. Istraživači ove studije zaključuju, da bi se zadovoljile potrebe obolelih od MS, neophodno je da se poboljšaju usluge zdravstvene zaštite i povežu sa postojećim uslugama palijativnog zbrinjavanja. Osim toga, multidisciplinarne usluge treba da budu dostupne pacijentima, da uključuju individualni pristup i da budu prilagođene potrebama pacijenata.

Kada je u pitanju emocionalni aspekt, pojava teških emocija kao što su tuga, krivica, zabrinutost i frustracije su uobičajene kod obolelih od hroničnih bolesti, a u rešavanju problema mogu pomoći saveti psihoterapeuta ili sveštenika/duhovnika (*Kluger i sar., 2017*). Istraživanje *Struppa* i saradnika (*2015 b*) pokazuje da oboleli od multiple skleroze imaju povećanu potrebu za emocionalnom podrškom. Što se tiče emocionalnog aspekta obolelih od Parkinsonove bolesti, *Kluger* i saradnici (*2017*) su u istraživanju identifikovali često prisustvo tuge kod ispitanika, koja je negativno uticala na kvalitet života, bez obzira što su simptomi depresije i anksioznosti, ukoliko su bili prisutni, bili pod kontrolom.

#### *SPARC upitnik – domen Psihološki simptomi/problemi*

Rezultati našeg istraživanja pokazuju značajnu razliku prosečne vrednosti u domenu *Psihološki simptomi/problemi* između tri grupe obolelih ( $F=5.038$ ;  $p=0.008$ ). Najizraženije tegobe iz ovog domena prijavljuju oboleli od ALS, dok su kod obolelih od MS oni najmanje izraženi, od tri grupe ispitanika. Najzastupljeniji psihološki simptomi/problemi u sve tri grupe ispitanika su: efekat bolesti na seksualni život, osećaj neraspoloženosti i anksioznosti, pri čemu nije utvrđena značajna razlika između njih. Utvrđena je statistički značajna razlika između tri grupe ispitanika kada je u pitanju osećaj da se ne mogu koncentrisati ( $\chi^2=17.208$ ;  $p<0.001$ ), i osećaj da im je sve naporno ( $\chi^2=11.119$ ;  $p=0.004$ ). U oba slučaja dominiraju oboleli od PB, zatim slede oboleli od ALS, i značajno manje oboleli od MS.

*SPARC upitnik – domen Verski i duhovni problemi*

Religioznost i duhovnost imaju veliki uticaj na kvalitet života obolelih i njihovih porodica (Lambert, 2014). Parkinsonova bolest dovodi do lošijeg duhovnog blagostanja obolelih, što pokazuju rezultati Klugera i saradnika, upoređujući pacijente sa Parkinsonovom bolešću i pacijente sa karcinomom. Pacijentima i njihovim porodicama treba pomoći da pronađu mir, utehu i smisao života. Dokazano je da molitva, meditacija, duboko disanje i druge duhovne metode, pomažu u suočavanju sa bolešću i održavanju mira kod obolelih od Parkinsonove bolesti. Osim toga, oboleli od uznapredovalih bolesti koji pronalaze utehu u duhovnom verovanju, imaju bolji kvalitet života (Kluger i sar., 2017).

Nekoliko sprovedenih istraživanja pokazuje da kvalitet života obolelih od amiotrofične lateralne skleroze ne zavisi od fizičkih funkcija, već da na njega utiču psihosocijalni i duhovni faktori. Duhovnost i religioznost su ključni u donošenju odluka na kraju života obolelih od ALS (Lambert, 2014).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da oboleli od multiple skleroze imaju najmanje izražene verske i duhovne probleme, zatim slede oboleli od amiotrofične lateralne skleroze, dok su kod obolelih od Parkinsonove bolesti ovi problemi najizraženiji. Utvrđena je značajna razlika prosečnih vrednosti iz ovog domena, između tri grupe obolelih ( $F=4.006$ ;  $p=0.020$ ).

Neophodno je sprovesti više istraživanja, kako bi se razumele duhovne mogućnosti u Parkinsonovoj bolesti (Kluger i sar., 2017) i razjasnio odnos između religioznosti, duhovnosti i želja pacijenata sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom (Lambert, 2014).

*SPARC upitnik – domen Problemi sa komunikacijom i informacijama*

Svaki pacijent obolelo od multiple skleroze treba da bude informisan o dijagnozi, prirodi bolesti, prognozi i mogućnostima lečenja. U jednom istraživanju 70% obolelih od MS i 83% članova njihove porodice ili prijatelja je saglasno da pacijent treba da bude informisan o dijagnozi MS (Ben-Zacharia i Lublin, 2001). Isto tako, mnoge studije pokazuju da većina obolelih od Parkinsonove bolesti i njihove porodice žele što ranije da dobiju više informacija o bolesti (Robinson i Holoway, 2017), prognozi, lečenju (Kluger i sar., 2017), mogućnostima podrške i planiranju nege (Robinson i Holoway, 2017).

Rezultati istraživanja Galushka i saradnika (2014), pokazuju nezadovoljstvo kvalitetom interakcije između lekara i pacijenta. Pacijenti sa MS žele više vremena za razgovor sa lekarima, adekvatnije saopštavanje loših vesti, da se posmatraju individualno, uz više poštovanja, osećanja, te da ih se više sluša. Autori navode da zdravstveno osoblje koje je uključeno u zbrinjavanje obolelih od MS, mora pružiti podršku i informacije obolelim, uz empatiju, kako bi se lakše suočili sa životnim promenama do kojih dovodi MS, kao i njenim posledicama. Istraživanje u kom je učestvovalo 267 pacijenata sa PB pokazuje da 94% pacijenata želi da što ranije dobije informacije o prognozi bolesti i lečenju, dok samo nešto više od četvrtine pacijenata želi razgovor u ranoj fazi bolesti o planovima za kraj života ili petina o opcijama zbrinjavanja na kraju života kao što je hospis (Ng, 2018).

Pacijenti sa ALS žele više informacija o terminalnom stadijumu bolesti i upućivanju u hospis. Takođe, interesuju se o procesu umiranja. Sve informacije koje pacijenti žele da znaju treba im pružiti kroz činjenično stanje, uz empatiju. Informacije vezane za umiranje, mogu im poći u demistifikaciji umiranja i smanjiti anksioznost (Oskarsson i sar., 2018).

U našem istraživanju nije utvrđena značajna razlika u problemima u vezi sa komunikacijom i informacijama između tri grupe obolelih. Svi ispitanici oboleli od PB i ALS, i većina obolela od MS ima mogućnost da razgovara o svojoj bolesti sa izabranim lekarom. Mogućnost (ili potrebu) za razgovor sa socijalnim radnikom ima skoro trećina ispitanika sa PB, nešto više od petine ispitanika sa ALS i oko šestine ispitanika sa MS. Kada je porodica u pitanju, većina ispitanika iz sve tri grupe razgovara o svojoj bolesti sa porodicom.

#### *SPARC upitnik – domen Lični problemi*

Utvrđena je značajna razlika između tri grupe ispitanika u potrebi za pomoći oko ličnih poslova ( $\chi^2=8.293$ ;  $p=0.016$ ). Skoro svim obolelim od ALS i PB, i više od dve trećine obolelih od MS, treba pomoć oko ličnih poslova. Situacija je slična i kada je reč o želji za informacijama. Oboleli od Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u značajno većem broju žele informacije o svom stanju ( $p=0.033$ ), nezi ( $p=0.040$ ), lečenju ( $p=0.009$ ), drugim vrstama podrške ( $p=0.021$ ) i finansijskim pitanjima ( $p=0.001$ ) u odnosu na obolelele od multiple skleroze, pokazuju rezultati našeg istraživanja.

Pacijenti sa multiplom sklerozom žele pomoć od njihovih lekara vezano za tumačenje informacija do kojih su sami došli, zatim, žele više informacija o bolesti, njenom toku, mogućnostima lečenja i različitim postojećim uslugama, pokazali su rezultati jedne studije (*Galushko i sar., 2014*).

### ***Socijalni i porodični aspekti***

Socijalna podrška je važan aspekt društvenih interakcija, koja ima direktan uticaj na očuvanje zdravlja ljudi i kvalitet života. U teškim životnim situacijama dolazi do povećane potrebe za socijalnom podrškom. Rezultati istraživanja pokazuju benefite psihofizičkih aspekata obolelih, koji su dobijali različite oblike socijalne podrške. Takođe, pokazuju da smanjena pokretljivost kod obolelih od multiple skleroze doprinosi manjoj količini socijalne podrške koja se pruža ovim pacijentima, zbog čega se oni osećaju beskorisno, bespomoćno, uz prisustvo nižeg stepena samopoštovanja (*Rosiak i Zagożdżon, 2017*). Porodični život se iz menja korena kada se jednom njenom članu dijagnostikuje multipla skleroza. Osnovni izazovi porodičnog života koji se u tom slučaju javljaju uključuju promenu uloga, pitanja roditeljstva, obrasce porodične komunikacije, zajednički proces tugovanja, sukobljavanje stilova suočavanja sa bolešću, ali i prilagođavanje i reorganizaciju (*LaRocca i Kalb, 2010*).

Parkinsonova bolest, kao i većina bolesti, takođe utiče na porodični i socijalni aspekt (*Kluger i sar., 2017*). Istraživanja pokazuju veliko opterećenje ovih pacijenata, kao i njihovih porodica zbog bolesti (*Oliver i Veronese, 2020*), koja dovodi do promene uloga, gubitka autonomije, finansijskih problema i socijalne izolacije (*Kluger i sar., 2017*) što naglašava potrebu za psihosocijalnom podrškom (*Oliver i Veronese, 2020*). Rezultati jednog istraživanja potvrđuju da pacijenti sa Parkinsonovom bolešću imaju osećaj socijalne izolacije, kao i da izražavaju zabrinutost za svoje funkcionalno i kognitivno stanje. Zbog toga izražavaju želju da zadrže osećaj autonomije, donoseći odluke o njihovom zbrinjavanju koje će se sprovesti u budućnosti dok im još kognitivne sposobnosti nisu narušene (*Robinson i Holoway, 2017*). Rezultati drugog istraživanja pokazuju da se nemotorni simptomi negativno odražavaju na odlaske u restorane (69%), bioskope (61%), druženje sa prijateljima i porodicom (58%) i planiranje sa prijateljima i porodicom (57%) (*Hermanowicz i sar. 2019*).

Kao i prethodne dve bolesti, amiotrofična lateralna skleroza ima značajan uticaj na psihosocijalni aspekt obolelih i njihovih porodica. Istraživanja pokazuju da psihosocijalni faktori više utiču na kvalitet života od pojedinih fizičkih faktora, kao što je na primer slabost. Bolest se obično javlja kod radno sposobne populacije, sa prosečnom starosti od 55 godina, u momentu postavljanja dijagnoze. Zbog bolesti oboleli mora da napusti posao, a kako bolest napreduje, postaje sve više fizički i finansijski zavisna. Supružnik najčešće preuzima negovateljsku ulogu, što dovodi do zabrinutosti obolelog, i osećaja da opterećuje članove porodice. Usled gubitka fizičkih i komunikacionih sposobnosti, dolazi do socijalne izolacije što negativno utiče na raspoloženje i kvalitet života. S obzirom na veliki uticaj psihosocijalnih aspekata na kvalitet života, stručnjaci ukazuju na neophodnost holističkog pristupa kod ovih pacijenata, uključujući pružanje psihosocijalne i duhovne podrške. Pružanje ovih vrsta podrške treba prilagoditi potrebama svakog pacijenta, s obzirom da im se potrebe mogu razlikovati (*Everett i sar., 2020*).

### ***Forme multiple skleroze***

Klasifikacija multiple skleroze na forme (RRMS, PPMS, SPMS, PRMS), može da pomogne u izboru odgovarajuće terapije, osim toga, ima prognostičku vrednost (*Ben-Zacharia i Lublin, 2001*).

U našem istraživanju najzastupljenija forma multiple skleroze je relapsno remitentna (76.7%), znatno manje ispitanika ima primarno progresivnu formu (oko šestine), i najmanje je zastupljena sekundarno progresivna forma bolesti (5.8%). Rezultati našeg istraživanja pokazuju značajnu razliku u prosečnim vrednostima ukupnog skora upitnika MSIS-29, kao i podskala Fizički i Psihički uticaj u odnosu na formu multiple skleroze. Ispitanici koji imaju primarno progresivnu ili sekundarno progresivnu formu bolesti, imaju veći stepen invaliditeta u odnosu na ispitanike sa relapsno remitentnom formom multiple skleroze.

U kanadskom istraživanju najučestalija je relapsno remitentna forma multiple skleroze (68.0%), zatim sekundarno progresivna (12.9%) i primarno progresivna (7.5%), dok 11.6% pacijenata ne zna od koje forme MS boluje (*Karampampa i sar., 2012*).

U istraživanju *Galushka* i saradnika (*2014*), od ukupno 15 pacijenata sa MS koji su uključeni u istraživanje, trećina ispitanika ima relapsno remitentnu formu multiple skleroze, oko četvrtine primarno progresivnu, a ostali ispitanici imaju sekundarno progresivnu ili nepoznatu formu bolesti. Istraživanje koje je uključivalo 573 ispitanika koji su teško oboleli od MS, skoro



polovina ispitanika (47,8%) ima sekundarno progresivnu formu MS, nešto više od četvrtine (27,7%) relapsno remitentnu i 24,5% primarno progresivnu formu MS (*Strupp, 2015 a*). U studiji sprovedenoj u Poljskoj, trećina ispitanika (32,72%) ima relapsno remitentnu formu, zatim 30% primarno progresivnu, četvrtina (25,45%) sekundarno progresivnu, 7,27% relapsno progresivnu, dok kod 4,54% ispitanika forma bolesti nije poznata. Ovo istraživanje pokazuje značajno lošiji kvalitet života kod obolelih od primarno progresivne forme MS u odnosu na ostale forme (*Rosiak i Zagożdżon, 2017*).

### ***Upitnik o uticaju multiple skleroze – MSIS-29 v1***

Oboleli od multiple skleroze su jedna heterogena populacija, kod koje se međusobno razlikuju progresija bolesti i ispoljavanje simptoma, a samim tim su i različite potrebe obolelih. Neurološki tretman nije dovoljan da zadovolji sve potrebe, te uključivanje palijativnog zbrinjavanja, posebno u tretman teško obolelih od multiple skleroze, može biti dragocen (*Strupp, 2015 a*). Procena potreba je od suštinske važnosti za dizajniranje koncepta palijativne i neurološke nege kod teško obolelih pacijenata sa MS. Istraživanja su pokazala da teško oboleli od multiple skleroze imaju mnogo različitih nezadovoljenih potreba, koje se ne odnose samo na fizički domen. Multipla skleroza utiče na psihološki domen, ali pacijenti retko kad dobijaju psihološku podršku (*Galushko i sar., 2014*). Osim toga, oboleli se suočavaju sa socijalnom izolacijom, gubitkom nezavisnosti, promenama nivoa samopouzdanja, društvenim ulogama, nedostatkom informacija i lošom koordinacijom među službama (*Strupp, 2015 a*). U istraživanju koje je imalo za cilj da utvrdi nezadovoljene potrebe obolelih od progresivnih neuroloških bolesti, uključujući i MS, potvrđena je visoka prevalencija osećanja napuštenosti, anksioznosti, depresije i izolovanosti (*D'Amico i sar., 2017*). Depresija se može javiti u bilo kojoj fazi MS, kod svih starosnih kategorija, sa najvećom učestalošću u sekundarno progresivnoj formi bolesti. Prevalencija depresije u MS se kreće od 16% do 41%. Podaci istraživanja pokazuju da nije u korelaciji sa trajanjem bolesti, kao ni sa funkcionalnim oštećenjem. Osim depresije, u visokom procentu se javlja anksioznost (34%), posebno izražena na početku toka bolesti (*Montel i Bugener, 2007*). U studiji sprovedenoj u Poljskoj, identifikovane su inicijalne manifestacije MS, to su: oštećenje vida, poremećaj ravnoteže, peckanje i utrnulost. Poremećaj raspoloženja i tremor su najmanje zastupljeni. Primarne tegobe sa kojima se suočavaju ispitanici su poteškoće sa ravnotežom i motornom koordinacijom, umor, disfunkcija mokraćne bešike i creva, parestezije,

spasticitet, a u znatno manjem procentu, oko trećine ispitanika, ima seksualnu disfunkciju i probleme sa govorom (*Rosiak i Zagoždžon, 2017*).

U našem istraživanju primenom Upitnika o uticaju multiple skleroze – MSIS-29 v1, došli smo do sledećih rezultata, kada su u pitanju ispitanici iz grupe obolelih od multiple skleroze. Bolest najviše ograničava sposobnost obolelih da rade zahtevan fizički posao, da nose stvari, imaju urgentnu potrebu za pražnjenjem mokraćne bešike, suočavaju se sa problemima u korišćenju prevoznih sredstava, imaju poteškoće prilikom kretanja po kući, probleme sa ravnotežom, te njihovo telo nije u mogućnosti da radi ono što oni žele. Od simptoma i znakova bolesti specifičnih za multiplu sklerozu koji se mogu ublažiti palijativnim zbrinjavanjem, između ostalih, identifikovani su problemi sa ravnotežom (AS 2.66; SD 1.21; Med 3.00), i grčevi u mišićima ruku i/ili nogu (AS 2.30; SD 1.16; Med 2.00). Tokom istraživanja, pacijenti su se žalili na parestezije (osećaj utrnulosti posebno u donjim ekstremitetima), ali MSIS-29 ne sadrži to pitanje, tako da nemamo preciznih podataka o učestalosti javljanja tog simptoma.

Analiza prosečnih vrednosti ukupnog skora za upitnik MSIS-29, pokazuje veći stepen invaliditeta kod ispitanika starijih od 45 godina ( $41.25 \pm 18.72$ ) u odnosu na mlađe pacijente ( $31.58 \pm 18.44$ ;  $t=2.789$ ;  $p=0.006$ ). Analiza podskala fizičkog i psihičkog uticaja multiple skleroze na svakodnevni život, takođe pokazuje veći stepen fizičkog odnosno psihičkog invaliditeta kod ispitanika starijih od 45 godina u odnosu na mlađe pacijente.

Teško oboleli od MS mogu da imaju poteškoće u razmatranju i iznošenju svojih potreba. Za njih su važni aspekti reorganizacija svakodnevnog života, restrukturiranje društvenih uloga, kako u porodičnom tako i u profesionalnom životu, i očuvanje ličnog identiteta (*D'Amico i sar., 2017*).

Što se tiče slobodnog vremena, u jednom istraživanju pacijenti oboleli od MS su iskazali da ne postoji alternativa za aktivnosti u kojima su uživali pre nego što su se razboleli, kao što su na primer sportske aktivnosti ili putovanja (*Galushko i sar., 2014*). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da bolest ograničava društvene aktivnosti, kao i slobodne aktivnosti koje pacijenti obavljaju u kući.

### ***Upitnik o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest (PDQL)***

Palijativno zbrinjavanje uz holistički pristup, nastoji da smanji patnju obolelih od Parkinsonove bolesti i njihovih porodica fizičkom, psihosocijalnom i duhovnom podrškom (*Ng, 2018*). Oboleli imaju mnogo nezadovoljenih potreba zbog neprepoznavanja i nedovoljnog lečenja nemotornih

simptoma bolesti (olfaktorna disfunkcija, kognitivne poteškoće, psihijatrijski simptomi, poremećaji spavanja, autonomna disfunkcija, bol i umor), s obzirom da su motorni simptomi (bradikinezija, rigiditet, tremor, posturalna nestabilnost) samo vrh ledenog brega. Osim toga, tu su još i psihosocijalni i duhovni aspekti (*Kluger i sar., 2017*). Međutim, da bi se isplanirale i sprovele palijativne usluge, neophodno je da se razume priroda potreba za palijativnim zbrinjavanjem kod obolelih od PB (*Richfield i sar., 2013*). Podaci govore da pacijenti oboleli od Parkinsonove bolesti potvrđuju da imaju mnoge potrebe tokom trajanja bolesti (*Robinson i Holoway, 2017*). U jednom istraživanju su identifikovane palijativne potrebe obolelih prema fazi Parkinsonove bolesti, i to, u ranoj fazi kada im se postavi dijagnoza, oboleli naglašavaju potrebu za povećanom emocionalnom podrškom. U srednjoj fazi bolesti žele da razgovaraju o ciljevima nege, kao i kontrolu simptoma, dok u kasnim fazama imaju želju na primer za odlaskom u hospis (*Kluger i sar., 2017*).

Sprovedena su mnoga istraživanja sa ciljem identifikacije i procene zastupljenosti motornih i nemotornih simptoma kod obolelih od Parkinsonove bolesti. *Richfield* i saradnici (*2013*), na osnovu analize dostupnih podataka navode 10 najdominantnijih simptoma Parkinsonove bolesti koje prijavljuju pacijenti, a koji se pojavljuju na dnevnom nivou. To su: nepokretnost, bol, usporeno kretanje, nesаница, rigiditet, urinarna frekvencija, urgencija i inkontinencija, anksioznost i pospanost. Rezultati sidnejske multicentrične studije pokazuju zastupljenost sledećih simptoma kod 71% pacijenata sa PB, koji su preživeli više od 20 godina nakon pojave bolesti: demenciju (83%), halucinacije (74%), hipotenziju (48%), konstipaciju (40%) i urinarnu inkontinenciju (20%). Retrospektivno su ustanovljeni: posturalna nestabilnost i padovi (87%), zamrzavanje hoda (81%) i gušenje (48%) (*Radhakrishnan i Goyal, 2018*). U jednom istraživanju više od polovine ispitanika sa PB prijavljuje simptome sa kojima se najviše suočavaju. To su: problemi sa korišćenjem nogu (80%), umor/gubitak energije (84%), pospanost (86%), bol (86%), problemi sa ustima (70%), problemi sa korišćenjem ruku (64%), otežana komunikacija (58%), grčevi (60%), poteškoće sa spavanjem (58%), konstipacija (54%), kratak dah (54%), poteškoće kontrole mokrenja (52%) i otežano gutanje (40%) (*Richfield i sar., 2013*).

Rezultati mnogih istraživanja pokazuju uticaj nemotornih simptoma u Parkinsonovoj bolesti, koji su sve više prepoznati u istraživačkoj literaturi, međutim, nedovoljno su prepoznati u kliničkoj praksi (*Kluger i sar., 2017*). Istraživanja pokazuju da se neki od nemotornih simptoma Parkinsonove bolesti mogu pojaviti godinama pa i decenijama pre pojave motornih simptoma

(*Sveinbjornsdottir, 2016*), te se sugeriše primena holističkog pristupa kod obolelih, kroz palijativno zbrinjavanje, koje treba da uključi rutinsku procenu ovih simptoma. Podaci jednog istraživanja pokazuju da oboleli od Parkinsonove bolesti i njihove porodice/negovatelji prihvataju holističko palijativno zbrinjavanje kao vid terapijskog pristupa u njihovom zbrinjavanju (*Kluger i sar., 2017*).

Prema literaturnim podacima, uobičajeni nemotorni simptomi koji se javljaju su: ortostatska hipotenzija, disfagija, opadanje kognitivnih funkcija, psihijatrijski simptomi, bol i konstipacija (*Robinson i Holoway, 2017*). Istraživanje sa ciljem identifikacije uticaja nemotornih simptoma na kvalitet života obolelih od Parkinsonove bolesti su sprovedi *Prakash* i saradnici (*2016*). Tokom dvogodišnjeg praćenja nemotorni simptomi koji su imali najveći uticaj na kvalitet života su: problemi sa spavanjem, umor, promene raspoloženja, apatija, problemi sa pažnjom i pamćenjem. Urinarna disfunkcija je među najzastupljenijim manifestacijama, ali u ovom istraživanju nije pokazala značajan uticaj na kvalitet života. Tokom istraživanja motorni simptomi su se značajno pogoršali, posebno se to odnosi na tremor, bradikineziju i rigiditet. Međutim, istraživanje pokazuje da, bez obzira na progresiju motornih oštećenja, nemotorni simptomi bolje predviđaju promene kvaliteta života obolelih od PB. Najmanje zastupljene poteškoće ili koje imaju najmanji uticaj na kvalitet života su kardiovaskularni problemi, halucinacije i seksualna disfunkcija. Prema rečima autora istraživanja, ovakvi rezultati nisu iznenađujući s obzirom da se ovi simptomi pojavljuju u kasnijim fazama PB, a da su njihovi ispitanici uglavnom bili u ranoj fazi bolesti. Istraživanje koje je uključilo 109 novodijagnostikovanih pacijenata sa PB, pokazuje da se nemotorni simptomi kao što su: apatija, prekomerna dnevna pospanost, problemi sa spavanjem, konstipacija, javljaju kod 60% - 70% pacijenata pre dijagnostikovanja bolesti. Ostali nemotorni simptomi koji mogu da se jave pre ispoljavanja motornih simptoma su: anhedonija, problemi sa pamćenjem, gubitak mirisa i ukusa, promene raspoloženja, prekomerno znojenje, umor, bol, poremećaji spavanja, depresija i anksioznost. Različite manifestacije autonomne disfunkcije se mogu pojaviti pre dijagnoze, ali postaju izraženije kako bolest napreduje (*Sveinbjornsdottir, 2016*). Istraživanje *Hermanowicza* i saradnika (*2019*) uključilo je 287 obolelih od Parkinsonove bolesti i 378 njihovih negovatelja. Oboleli od PB su prijavili sledeće nemotorne simptome bolesti: probleme sa spavanjem ili prekomerni umor (85%), kognitivne poteškoće (62%), anksioznost (57%), depresiju (50%), halucinacije (23%), deluzije (8%), i u manjem procentu konstipaciju, apatiju, noćne more, bes i

promene raspoloženja. Interesantno je da su negovatelji prijavili pojavu halucinacija kod obolelih, i to duplo više (51%) nego oboleli, kao i deluzije, četiri puta više (32%), u odnosu na obolele od PB. Nešto veća razlika između prijavljenih simptoma između obolelih i negovatelja, odnosno negovatelji ih prijavljuju u većem procentu su: prisustvo kognitivnih poteškoća, anksioznosti i depresije kod obolelih.

Prema literaturnim podacima, smanjenje ili gubitak čula mirisa se pojavljuje mnogo ranije od pojave motornih simptoma, a identifikovano je kod 80% ispitanika (*Sveinbjornsdottir, 2016; Metha i sar., 2008*).

Jedan od najčešćih nemotornih simptoma sa visokom zastupljenošću kod obolelih od PB je umor, i njegova kontrola predstavlja jednu od glavnih nezadovoljenih potreba. Pored poremećaja raspoloženja i apatije, umor ima značajan uticaj na svakodnevno funkcionisanje i kvalitet života obolelih. Osim toga, pacijenti ga prijavljuju kao jedan od simptoma koji ih najviše onesposobljava (*Skorvanek i Balaz, 2021*).

Poremećaji spavanja se često sreću kod obolelih od Parkinsonove bolesti. Nedovoljno spavanje ometa svakodnevnu rutinu, i negativno utiče na motorne simptome i kvalitet života obolelih (*Dean i Amara, 2021*). Približno dve trećine obolelih od PB se suočava sa poremećajima spavanja (*Metha i sar., 2008; Sveinbjornsdottir, 2016*). Prema literaturnim podacima, najčešće dolazi do fragmentacije spavanja (*Porter i sar., 2008; Dean i Amara, 2021*) i prekomerne dnevne pospanosti, od 20% do 60% (*Dean i Amara, 2021*). Zatim, pojave poremećaja ponašanja u REM fazi spavanja od 27% (*Monderer i Thorpi, 2009*) do 46%, sindroma nemirnih nogu od 3% do 21.3% (*Dean i Amara, 2021*), periodičnih pokreta nogu (*Monderer i Thorpi, 2009*) i poremećaja disanja tokom spavanja (15% do 76%). Istraživanja su pokazala da Parkinsonova bolest ne doprinosi pojavi opstruktivne apneje tokom spavanja, kao što se ranije pretpostavljalo. Rezultati drugih istraživanja su pokazali da je opstruktivna apneja tokom spavanja manje prisutna kod obolelih od PB nego kod kontrola. Prisustvo nokturije takođe utiče na spavanje, a zastupljena je kod 60% do 80% obolelih od PB (*Dean i Amara, 2021*).

Autonomna disfunkcija se javlja kod približno 80% obolelih od PB (*Lokk i Delbari, 2012*). Neurogena ortostatska hipotenzija je poznata nemotorna karakteristika obolelih od Parkinsonove bolesti, koju uzrokuje disfunkcija autonomnog nervnog sistema. Povezana je sa lošijim kvalitetom života, povećanim morbiditetom, sinkopom i padovima (*Palma i Kaufmann, 2021*).

Prema literaturnim podacima, prevalencija kod obolelih je približno 20% (*Lokk i Delbari, 2012; Palma i Kaufmann, 2021*), a kod hospitalizovanih starijih osoba, prema podacima stacionarnih ustanova iznosi 60% (*Palma i Kaufmann, 2021*). Gastrointestinalne tegobe su česte kod obolelih od Parkinsonove bolesti. Dolazi do smanjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta, te nastaje otežano pražnjenje želuca i creva (*Sveinbjornsdottir, 2016*). Konstipacija je najčešći gastrointestinalni poremećaj (70% - 80%) (*Sveinbjornsdottir, 2016; Vernetti, 2021*). Prevalencija raste zajedno sa trajanjem bolesti, a kreće se od 24,6% do 63%. Kod obolelih sa trajanjem bolesti više od osam godina kreće se od 52% do 72%. Čest je uzrok svakodnevne nelagodnosti i može dovesti do ozbiljnih komplikacija (*Vernetti, 2021*). Urinarna disfunkcija kod obolelih od PB najčešće se manifestuje frekvencijom, urgencijom i inkontinencijom (*Sveinbjornsdottir, 2016*). Seksualna disfunkcija je česta karakteristika Parkinsonove bolesti, koja se javlja kod oba pola. Rezultati jednog istraživanja pokazuju da je umerena do teška seksualna disfunkcija zastupljenija kod muškaraca nego kod žena (68% vs. 36%) (*Lim i sar., 2021*). Eretilna disfunkcija se razvija kod većine obolelih muškaraca (*Sveinbjornsdottir, 2016; Lim i sar., 2021*). Istraživanje koje je uključilo 268 muškaraca obolelih od PB, prosečne starosti oko 61 godinu, pokazuje da 55% ispitanika ima eretilnu disfunkciju u odnosu na 27% ispitanika iz kontrolne grupe, podudarne prosečne starosti. Slične rezultate (56.1%), pokazuje istraživanje koje je uključilo 1132 novoobolela muškarca sa PB, prosečne starosti oko 67 godina. Eretilna disfunkcija je povezana sa lošijim kvalitetom života i frustracijom zbog ovih poteškoća. Pacijenti mogu da dožive porast seksualnog nagona ili hiperseksualnost zbog lečenja agonistima dopamina. Pacijente treba direktno ili indirektno pozvati da razgovaraju o svojim poteškoćama. S obzirom da je prepoznavanje ovih poteškoća prvi korak ka rešenju problema (*Lim i sar., 2021*).

Kod obolelih od Parkinsonove bolesti povećana je incidencija psihijatrijskih komorbiditeta u odnosu na opštu populaciju (*Tarakad i Janković, 2017*). Prema podacima iz literature, kod više od trećine obolelih javljaju se halucinacije (najčešće vizuelne) i deluzije (5%). Pojava halucinacija i psihoze je povezana sa primenom lekova antiparkinsonika, međutim, postoje podaci koji govore da se vizuelne halucinacije javile i pre primene lekova. Veliku zastupljenost kod obolelih imaju depresija i anksioznost. Metaanaliza pokazuje da klinički značajnu depresiju ima trećina, a veliki depresivni poremećaj 17% obolelih od PB.

Kognitivne poteškoće i demencija se mogu javiti u bilo kojoj fazi bolesti (*Sveinbjornsdottir, 2016*). Blage kognitivne poteškoće se javljaju duplo češće kod obolelih od PB u odnosu na opštu

populaciju (Sveinbjornsdottir, 2016; Richfield i sar., 2013). Istraživanje Pigotta i saradnika (2015), tokom šestogodišnjeg praćenja, pokazuje povećanje prisustva demencije kod obolelih od PB sa 8.5% u prvoj godini na 50% u narednih šest godina. Prema podacima drugih autora, demenciju će imati do 60% obolelih tokom 12 godina trajanja bolesti (Richfield i sar., 2013), a kognitivno oštećenje do 80% nakon osam godina trajanja bolesti (Lokk i Delbari, 2012). Oboleli od PB su u pet puta većem riziku za smeštaj u staračke domove usled pojave demencije i halucinacija (Fleisher i sar., 2019). Apatija je prisutna u rasponu od 16.5 do 42% pacijenata sa PB (Lokk i Delbari, 2012).

Napredovanjem Parkinsonove bolesti, pacijenti se suočavaju sa sve težim simptomima, fizičkim oštećenjima, većim ograničenjima i povećanoj zavisnosti u svakodnevnim aktivnostima, što ujedno dovodi do opterećenja njihovih porodica ili negovatelja. Sve to rezultira povećanom potrebom i dužom hospitalizacijom, kao i povećanom potrebom za smeštaj u staračke domove. U istraživanjima koja su procenjivala potrebe obolelih od Parkinsonove bolesti, identifikovani su sledeći najučestaliji simptomi koje su oboleli prijavljivali. Više od 80% pacijenata prijavljuje usporenost pokreta (Oliver i Veronese, 2020), otežanu pokretljivost, umor, dnevnu pospanost (Ng, 2018) i bol. Približno dve trećine prijavljuje anksioznost (Oliver i Veronese, 2020; Ng, 2018), ukočenost (Oliver i Veronese, 2020), depresiju. Oko polovine pacijenata prijavljuje konstipaciju, urinarnu disfunkciju, otežano gutanje, sijaloreju, dispneju (Ng, 2018), poteškoće sa spavanjem (Ng, 2018; Oliver i Veronese, 2020) i slabost. U jednom od ovih istraživanja, u kom je primenjena Skala palijativnog ishoda, pacijenti su okarakterisali svoje simptome: bol, poteškoće sa hodanjem, poteškoće sa komunikacijom, umor, padove, konstipaciju i poteškoće sa spavanjem, kao ozbiljne. Na osnovu ovoga rezultati pokazuju da imaju umerenu potrebu za palijativnim zbrinjavanjem (Oliver i Veronese, 2020). U drugom istraživanju, kao ozbiljne, pacijanti navode skoro identične simptome: bol, umor, konstipaciju i sijaloreju. Rezultati istraživanja koje je obuhvatilo 814 pacijenata sa PB pokazuju da ispitanici subjektivno osećaju da su ozbiljno pogođeni bolešću. Kao razloge navode otežanu pokretljivost (34.9%), probleme sa koordinacijom (17.0%), probleme sa govorom (12.2%) i ograničenja u svakodnevnim aktivnostima (7.8%) (Ng, 2018).

U našem istraživanju, analiza upitnika PDQL identifikovala je najizraženije simptome i znakove Parkinsonove bolesti, osećanja i/ili poteškoće u društvenim aktivnostima sa kojima se suočavaju oboleli, a to su: poteškoće sa seksom zbog bolesti, strah od mogućeg napredovanja bolesti, poteškoće u bavljenju sportom ili slobodnim aktivnostima, nemogućnost bavljenja hobijem, drhtanje ruke/u, problemi sa prevozom (npr. automobil, autobus, voz), problemi sa okretanjem (tokom hodanja) i ukočenost. Od identifikovanih simptoma i znakova specifičnih za PB, koji se mogu ublažiti palijativnim zbrinjavanjem, između ostalih su tremor (drhtanje ruke/u) i rigiditet (ukočenost).

Ono što je vredno pažnje, a nije tema istraživanja su padovi. Mnogi oboleli od PB doživljavaju česte neobjašnjive padove, koji ostaju jedan od najvećih faktora rizika za hospitalizaciju (*Fleisher i sar., 2019*).

#### ***Revidirana skala funkcionalnosti pacijenata sa ALS (ALSFRS-R)***

Palijativno zbrinjavanje, uz multidisciplinarni pristup (*Hogden i sar., 2017*) je ključno u zbrinjavanju obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (*Brizzi i sar., 2019*). Oboleli od ALS se suočavaju sa mnogim teškim simptomima bolesti, osim toga onemogućeno im je emocionalno izražavanje i socijalna interakcija te pružanje emocionalne, psihološke i socijalne podrške je od izuzetne važnosti (*Oliver i Veronese, 2020*). Simptomi koji se javljaju, postaju učestaliji i intenzivniji napredovanjem bolesti. Prema podacima, najzastupljeniji simptomi su: disfagija 87% (*Oliver i Aoun, 2013*), dispneja od 66% (*Bello-Haas, 2018*) do 85% (*Oliver i Aoun, 2013*), gubitak telesne težine od 29% (*Bello-Haas, 2018*) do 84%, problemi sa govorom (74%) (*Oliver i Aoun, 2013*), bol od 59% (*Bello-Haas, 2018*) do 73% (*Oliver i Aoun, 2013*), konstipacija se javlja kod više od polovine obolelih od PB (*Oliver i Aoun, 2013; Bello-Haas, 2018*), sijaloreja od 23% (*Oliver i Aoun, 2013*) do 52% (*Bello-Haas, 2018*) i emocionalna labilnost (23%) (*Oliver i Aoun, 2013*) do 38%. Prema podacima istraživanjima, osim navedenih simptoma oboleli od ALS prijavljuju i sledeće simptome: umor (90%), ukočenost mišića (84%), grčeve u mišićima (74%), poteškoće sa spavanjem (60%), anksioznost (55%), depresiju (52%) i gubitak apetita (37%). Od navedenih simptoma umor, koji je najčešće prisutan prema podacima istraživanja, najmanje je lečen. Osim umora, nedovoljno lečeni su: dispneja i bol, kod manje od polovine ispitanika obolelih od ALS, zatim oko trećine, ukočenost mišića i sijaloreja, i oko četvrtine pseudobulbarni



afekt i gubitak telesne težine (*Bello-Haas, 2018*). Početak i napredovanje ALS je povezana sa gubitkom telesne težine. Rezultat je neuhranjenost, koja je prisutna kod 16% do 50% obolelih od ALS (*Salameh i sar. 2015*). Disfagija, koja se javlja unutar dve godine od početnih simptoma kod velikog broja obolelih (60% spinalni i 100% bulbarni oblik bolesti) (*Hardiman i sar., 2017*), doprinosi ovom stanju, te se preporučuje razgovor sa obolelim o primeni enteralne ishrane pre nego što dođe do neuhranjenosti. Enteralna ishrana može stabilizovati telesnu težinu. Što se tiče drugih ishoda usled primene enteralne ishrane, u smislu usporavanja progresije bolesti i produženja preživljavanja, rezultati sprovedenih istraživanja nisu usaglašeni (*Salameh i sar. 2015*).

Poremećaji spavanja su česti kod pacijenata sa ALS. Nastaju usled dejstva različitih etioloških faktora, koji zahtevaju identifikaciju i lečenje u cilju očuvanja ili poboljšanja kvaliteta života obolelih (*Boentert, 2019*).

Rezultati retrospektivnog istraživanja koje je uključilo 142 pacijenta obolela od bolesti motornog neurona (ALS) smeštena u hospis, pokazuje pojavu različitih simptoma. Kod većine ispitanika se javljaju problemi sa gutanjem (*Barnes i Campbell, 2010*) i govorom (oko 80%) (*Barnes i Campbell, 2010; Hardiman i sar., 2017*), kod polovine bol, kašalj, nesаница i kratak dah. Takođe, često je prisutna sijaloreja. U ovoj grupi ispitanika srednje preživljavanje od pojave simptoma do smrti bilo je 42 meseca (*Barnes i Campbell, 2010*). Studija sprovedena u Italiji, koja je između ostalih pacijenata sa neurološkim bolestima, uključila i pacijente sa ALS, pokazuje poboljšanje kvaliteta života i kliničkih simptoma kao što su: bol, otežano disanje, poremećaj spavanja i disfunkciju creva, nakon uključivanja tima za palijativno zbrinjavanje (*Oliver i Veronese, 2020*).

Respiratorna insuficijencija kod obolelih od ALS nastaje usled slabljenja respiratorne muskulature (*Bello-Haas, 2018*), i jedan je od najčešćih uzroka mortaliteta kod ovih pacijenata (*Salameh i sar. 2015*). Napredovanjem bolesti, svim obolelim će biti potrebna neka vrsta ventilatorne potpore (*Bello-Haas, 2018*). Neinvazivna i invazivna mehanička ventilacija produžavaju život. Međutim, dok neinvazivna ventilatorna potpora doprinosi boljem kvalitetu života (*Salameh i sar. 2015*), invazivna mehanička ventilacija narušava kvalitet života te se pacijenti za nju retko opredeljuju. O primeni invazivne mehaničke ventilacije, njenim benefitima

i posledicama, treba sa pacijentima razgovarati u što ranijim fazama bolesti, kao i o njihovim željama, kada dođe potreba za ventilatornu potporu (*Salameh i sar. 2015; Dorst i sar. 2017*).

Kod obolelih sa ALS dolazi do ispoljavanja kognitivne disfunkcije, međutim, raniji literaturni podaci govore da nije često prisutna kod ovih pacijenata (1% - 2%). Sve većom primenom različitih instrumenata istraživanja za procenu kognitivnih funkcija, došlo se do podataka da se incidencija kognitivnih poteškoća kreće u rasponu od 30% (*Huynh i sar., 2020*) do 50%, (*Huynh i sar., 2020; Bello-Haas, 2018*). Manifestuju se u vidu promena u organizaciji i planiranju, mentalne fleksibilnosti i smanjenog apstraktnog mišljenja (*Oliver i Veronese, 2020*). Bihevioralne poteškoće su zastupljene u rasponu od 14% do 40%, od kojih su najzastupljenije apatija, razdražljivost, nefleksibilnost, nemir i dezinhibicija (*Huynh i sar., 2020*). Manifestuju se još u vidu usredsređenosti na sebe, emocionalnim otupljivanjem, gubitkom sramote i smanjenom empatijom (*Oliver i Veronese, 2020*). Podaci istraživanja o zastupljenosti depresije kod obolelih od ALS variraju, od prilično visoke (*Dalbello-Haas, 2018*), do relativno niske zastupljenosti (4.4% do 12%), sa većom učestalošću tokom prve godine bolesti nakon postavljene dijagnoze i pacijenata starijih od 65 godina (*Oliver i Veronese, 2020*).

U našem istraživanju, analizom pojedinačnih domena na skali ALSFRS-R, uočena je najbolja funkcionalnost u Bulbarnom domenu, a najlošija u domenu Gruba motorika kod ispitanika obolelih od amiotrofične lateralne skleroze. Dalja analiza i međusobna komparacija ne pokazuje značajnu razliku u funkcionalnosti za Bulbarni domen i Disanje ( $p=0.610$ ), kao ni za domene Fina motorika i Gruba motorika ( $p=0.412$ ). Naše istraživanje utvrđuje najlošiju funkcionalnost kod ispitanika iz grupe obolelih od amiotrofične lateralne skleroze u domenima gruba i fina motorika. Ispitanici prijavljuju poteškoće prilikom penjanja uz stepenice, sečenja hrane i rukovanja priborom, okretanja u krevetu i nameštanja posteljine. S druge strane, najbolja funkcionalnost je vezana za bulbarni domen. Ispitanici nemaju većih problema sa pojačanom salivacijom i respiratornim tegobama, kao što su dispneja, ortopneja i respiratorna insuficijencija. Razlog za ovakve rezultate je verovatno to što niko od ispitanika sa ALS nije bio u terminalnoj fazi bolesti.

Kao i kod obolelih od Parkinsonove bolesti, važno je spomenuti padove. Kod obolelih od ALS padovi se često dešavaju, što rezultira povećanjem nastanka povreda, morbiditeta i mortaliteta.

Prema podacima jedne klinike za ALS, učestalost padova je 46%. Rezultati jednog istraživanja pokazuju smrtnu ishodu povezanu sa padom ovih pacijenata (1.7%) (*Bello-Haas, 2018*).

S obzirom da trenutno nema dovoljno istraživanja na temu palijativnog zbrinjavanja obolelih od progresivnih neuroloških bolesti (*Bužgová i sar., 2020*), u budućnosti bi trebalo sprovesti više istraživanja kako bi se: definisale potrebe pacijenata i najadekvatniji pristupi za njihove specifične potrebe pacijenata, kao i njihovih negovatelja (*Kluger i sar., 2017*), definisali zadaci palijativnog zbrinjavanja (*Strupp i sar., 2015 a*), procenila efikasnost palijativnog pristupa kod ove populacije (*Oliver i sar., 2016*), i identifikovalo najbolje vreme za integrisanje palijativnog zbrinjavanja u tok lečenja obolelih (*D'Amico i sar., 2017*). Postojeći principi palijativnog zbrinjavanja treba i dalje razvijati, a takođe je potrebna bolja saradnja i razmena informacija između neuroloških timova i timova za palijativno zbrinjavanje (*Oliver i sar., 2016*).

# ZAKLJUČAK

## 6. ZAKLJUČAK

Na osnovu istraživanja o potrebama za palijativnim zbrinjavanjem obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze i dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Najizraženiju potrebu za palijativnim zbrinjavanjem između tri grupe ispitanika imaju oboleli od amiotrofične lateralne skleroze, zatim oboleli od Parkinsonove bolesti.
2. Najzastupljeniji zajednički simptomi i znakovi bolesti u sve tri ispitivane grupe, koji se mogu ublažiti palijativnim zbrinjavanjem su: osećaj slabosti, osećaj umora, problemi sa crevima, problemi sa mokraćnom bešikom i bol.
3. Poteškoće sa mokraćnom bešikom i ravnotežom, te otežano kretanje su najučestaliji simptomi i znakovi bolesti specifični za multiplu sklerozu koji se mogu ublažiti palijativnim zbrinjavanjem.
4. Tremor ruke/u, ukočenost mišića i otežano okretanje tokom hoda su najučestaliji simptomi i znakovi bolesti specifični za Parkinsonovu bolest koji se mogu ublažiti palijativnim zbrinjavanjem.
5. Otežano disanje, gutanje, govor i pojačana salivacija, simptomi i znakovi bolesti specifični za amiotrofičnu lateralnu sklerozu koji se mogu ublažiti palijativnim zbrinjavanjem su identifikovani, ali nisu bili najučestaliji kod naših pacijenata.
6. Poteškoće prilikom penjanja uz stepenice, okretanja u krevetu i hoda su najučestalije, koje prijavljuju oboleli od amiotrofične lateralne skleroze.
7. Bol je prisutan kod 64.9% pacijenata iz sve tri ispitivane grupe, i to kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze 77.8%, obolelih od Parkinsonove bolesti 68.8% i obolelih od multiple skleroze 62.5%.
8. U odnosu na jačinu bola, najviše pacijenata prijavljuje: jak bol oboleli od Parkinsonove bolesti (18.8%), umereno jak bol oboleli od amiotrofične lateralne skleroze (38.9%), i blag bol oboleli od multiple skleroze (35.8%).
9. Većina pacijenata iz sve tri ispitivane grupe je zavisno od pomoći drugih osoba u obavljanju aktivnosti dnevnog života.
10. Stepen zavisnosti je veći kod obolelih od amiotrofične lateralne skleroze i Parkinsonove bolesti u odnosu na obolele od multiple skleroze.

# LITERATURA

## 7. LITERATURA

Aarsland, D., Steenoven, I.V., Taylor, J.P. et al. 2015, „Neuropsychiatric aspects of Parkinson’s disease“, in Jankovic, J., Tolosa, E., eds., *Parkinson’s disease & movement disorders, 6th ed.*, Philadelphia: Wolters Kluwer, pp 370-395.

Ahmed, N., Hughes, P., Winslow, M., Bath, P.A. et al. 2015, „A pilot randomized controlled trial of a holistic needs assessment questionnaire in a supportive and palliative care service“, *J Pain Symptom Manage*, vol. 50, no. 5, pp. 587-98.

Ahmedzai, S.H., Payne, S.A., Bestall, J.C. et al. 2004, „Developing a screening measure to assess the distress caused by advanced illness that may require referral to specialist palliative care“, *Academic Palliative Medicine Unit, Sheffield Palliative Care Studies Group. Final Report to Elizabeth Clark Charitable Trust. Sheffield: The University of Sheffield.*

Alcubierre, R., Sánchez-Dalmau, B. F., & Muñoz, S. 2020, „Multiple sclerosis in ophthalmology: beyond optic neuritis“, *Medicina clinica*, vol. 155, no. 2, pp. 70–76.

Al-Chalabi, A., Hardiman, O., Kiernan, M. C., Chiò, A., Rix-Brooks, B., & van den Berg, L. H. 2016, „Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system“, *The Lancet. Neurology*, vol. 15, no. 11, pp. 1182–1194.

Archives of neurology 1996, „The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis“, *The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group*, vol. 53, no. 2, pp. 141-147.

Armstrong, M.J. & Okun, M.S. 2020, "Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review", *JAMA*, vol. 323, no. 6, pp. 548-560.

Barnes, J., & Campbell, C. 2010, „Palliative care in multiple sclerosis and motor neurone disease“, *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*, vol. 71, no. 1, pp. 21–25.

Basak, T., Unver, V., & Demirkaya, S. 2015, „Activities of daily living and self-care agency in patients with multiple sclerosis for the first 10 years“, *Rehabilitation nursing: the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses*, vol. 40, no. 1, pp. 60–65.

Bello-Haas, V.D. 2018, „Physical therapy for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: current insights“, *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, vol. 8, pp. 45–54.

Ben-Zacharia, A.B. & Lublin, F.D. 2001, „Palliative care in patients with multiple sclerosis“, *Neurologic clinics*, vol. 19, no. 4, pp. 801–827.

Bjornestad, A., Tysnes, O. B., Larsen, J. P., & Alves, G. 2016, „Reliability of Three Disability Scales for Detection of Independence Loss in Parkinson's Disease“, *Parkinson's disease*, vol. 2016, 1941034.

- Bluestein, D., & Javaheri, A. 2008, „Pressure ulcers: prevention, evaluation, and management“, *American family physician*, vol. 78, no. 10, pp. 1186–1194.
- Boentert, M. 2019, “Sleep disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis: current perspectives”, *Nature and Science of Sleep*, vol. 9, no. 11, pp. 97-111.
- Boersma, I., Miyasaki, J., Kutner, J. & Kluger, B. 2014, „Palliative care and neurology: time for a paradigm shift“, *Neurology*, vol. 83, no. 6, pp. 561–7.
- Borasio, G.D. 2001, „Palliative care in ALS: searching for the evidence base“, *Amyotroph Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, vol. 2 no. 1 SUPPL., pp. S31-S35.
- Brass, S.D., Duquette, P., Proulx-Therrien, J. & Auerbach, S. 2010, „Sleep disorders in patients with multiple sclerosis“, *Sleep Medicine Reviews*, vol. 14, no. 2, pp. 121-129.
- Brinar, V. 2009, „Demijelinizacijske bolesti središnjega živčanog sustava“, in Brinar i sur., eds., *Neurologija za medicinare, Zagreb: Medicinska naklada*, 302-324 pp.
- Brizzi, K., Paganoni, S., Zehm, A., De Marchi, F. Et al. 2019, „Integration of a palliative care specialist in an amyotrophic lateral sclerosis clinic: Observations from one center“, *Muscle & nerve*, vol. 60, no. 2, pp. 137–140.
- Brkljačić, Ž.M., 2010, „Palijativna medicina u Hrvatskoj – nužnost implementacije u zdravstveni sustav“, *Medicina*, vol. 46, no. 1, pp. 37-42.
- Bromberg, M., B. & Bromberg, D., B. 2017, „Navigating life with amyotrophic lateral sclerosis“, *New York: Oxford University Press*.
- Brown, R.H. & Al-Chalabi, A. 2017, „Amyotrophic Lateral Sclerosis“, *The New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 2, pp. 162-172.
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C. & Tremlett, H. 2014, „Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity“, *Neurology*, vol. 83, pp. 11, pp. 1022–1024.
- Brownlee, W.J., Hardy, T.A., Fazekas, F. & Miller, D.H. 2017, „Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges“, *Lancet*, vol. 389, no. 10076, pp. 1336-1346.
- Bučuk, M., Dijan, K., Tomić, Z. & Sonnenschein I. 2014, „Amiotrofična lateralna skleroza“, *Medicina fluminensis*, vol. 50, no. 1, pp. 7-20.
- Bužgová, R., Kozáková, R., & Bar, M. 2020, „Pain, physical symptoms and functional assessment in progressive neurological disease in palliative care“, *BMJ Supportive & Palliative Care*, 0, pp. 1–8.
- Campbell, C. W., Jones, E. J., & Merrills, J. 2010, „Palliative and end-of-life care in advanced Parkinson's disease and multiple sclerosis“, *Clinical medicine (London, England)*, vol. 10, no. 3, pp. 290–292.



- Carrasco, P., Timmermann, A.J., L. & Pedrosa, D.J. 2018, „Management of constipation in patients with Parkinson’s disease“, *NPJ Parkinson's Disease* vol. 4, p. 6.
- Cedarbaum, J.M., Stambler, N., Malta, E., Fuller, C, et al. 2019, „The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function“, *BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci*, vol. 169, no. 1-2, pp. 13-21.
- Cedarbaum, J.M. & Stambler, N. 1997, „Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials“, *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 152 no. 1 SUPPL., pp. S1-S9.
- Chakraborty, A., Brauer, S. & Diwan A. 2020, „A review of possible therapies for Parkinson's disease“, *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 76, pp. 1-4.
- Chaudhuri, K.R., Bhidayasiri, R. & van Laar, T. 2016, „Unmet needs in Parkinson's disease: New horizons in a changing landscape“, *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 33, no. 1 SUPPL., pp. S2-S8.
- Cheong, W.C., Mohan, D., Warren, N. & Reidpath, D.D. 2019, „Assessing palliative care for multiple sclerosis: A qualitative study of a neglected neurological disease“, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 35, pp. 86–91.
- Chiò, A., Mora, G. & Lauria, G. 2017, „Pain in amyotrophic lateral sclerosis“, *Lancet Neurology*, vol. 16, no. 2, pp. 144-157.
- Chiò, A., Logroscino, G., Traynor, B.J., Collins, J. et al. 2013, „Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature“, *Neuroepidemiology*, vol. 41, no. 2, pp. 118-30.
- Chou, K.L. & Hurtig, H.I. 2013, „Tremor, Rigidity, and Bradykinesia“, in Pfeiffer, R.F., Wszolek, Z.K., Ebadi, M., eds., *Parkinson's disease, 2nd ed.*, Boca Raton: Taylor & Francis Group, pp. 191-201.
- Clinical Gate, 2020, „Parkinson’s disease“. Dostupno na: <https://clinicalgate.com/parkinsons-disease-8/> . [Pristupano: 15.01.2021]
- Cohen, J. eds. 1988, "Statistical power analysis for the behavioral sciences - 2nd.edn", *Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum*.
- Compston, A. & Coles, A. 2002, "Multiple sclerosis", *Lancet (London, England)*, vol. 359, no. 9313, pp. 1221–1231.
- Conradsson, D. Ytterberg, C., Engelkes, C., Sverker Johansson et al. 2021, „Activity limitations and participation restrictions in people with multiple sclerosis: a detailed 10-year perspective“, *Disability and Rehabilitation*, vol. 43, no. 3, pp. 406-413.
- Couratier, P., Corcia, P., Lautrette, G., Nicol, M. et al. 2016, „Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature“, *Revue neurologique*, vol. 172, no. 1, pp. 37–45.

- Crnošija, L., Krbot, S.M., Gabelić, T. & Habek, M. 2017, „Uloga evociranih potencijala u multiploj sklerozi“, *Tehničke znanosti*, vol. 21, no. 1, pp. 9-11.
- D'Amico, E., Zanghì, A., Patti, F., Zappia, M. 2017, „Palliative care in progressive multiple sclerosis“, *Expert review of neurotherapeutics*, vol. 17, no. 2, pp. 123–127.
- D'Amico, E., Zanghì, A., Serra, A., Murabito, P. et al. 2019, „Management of dysphagia in multiple sclerosis: current best practice“, *Expert review of gastroenterology & hepatology*, vol. 13, no. 1, pp. 47–54.
- De Boer, A.G., Wijker, W., Speelman, J.D. & de Haes J.C. 1996, „Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire“, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 61, no. 1, pp. 70-4.
- Diamond, E.L. & Carver, A.C. eds. 2014, „Palliative care in neurology“, *Best Practices in Neurological Care*, Bruce Ovbiagele, pp. 216–231.
- Dieplinger, A., Kundt, F.S. & Lorenzl, S. 2017, „Palliative care nursing for patients with neurological diseases: what makes the difference?“, *Br J Nurs*, vol. 26, no. 6, pp. 356-359.
- Dobson, R. & Giovannoni, G. 2019, „Multiple sclerosis - a review“, *European Journal of Neurology*, vol. 26, no. 1, pp. 27-40.
- Dorst, J., Ludolph, A.C. & Huebers, A. 2017, „Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis“, *The advances neurological disorders*, 11, 1756285617734734.
- Downing, J., Milićević, N., Haraldsdottir, E. & Ely, J. 2012, „Palijativna medicina priručnik za studente medicine“, *Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*, p. 181.
- Društvo multiple skleroze Srbije. 2020, „Vodič kroz multiplu sklerozu“, Dostupno na: <https://multiplaskleroza.org.rs/wp-content/uploads/pdf/MSvodoc.pdf> [Pristupano: 2.4.2020]
- Dutta, R. & Trapp, B.D. 2011, „Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis“, *Progress in Neurobiology*, vol. 93, no. 1, pp. 1-12.
- Edmonds, P., Hart, S., Gao, W., Vivat, B. et al. 2010, „Palliative care for people severely affected by multiple sclerosis: evaluation of a novel palliative care service“, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, vol. 16, no. 5, pp. 627–636.
- Elman, L.B., Houghton, D.J., Wu, G.F., Hurtig, H.I. et al. 2007, „Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, and multiple sclerosis“, *Journal of palliative medicine*, vol. 10, no. 2, pp. 433-57.
- Emamzadeh, F.N. & Surguchov, A. 2018, „Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors“, *Frontiers in Neuroscince*, vol. 12, p. 612.
- Er, F. & Mollaoglu, M. 2011, „Disability and activities of daily living in the patients with multiple sclerosis“, *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, vol. 28, no. 2, pp. 190–203.

- Everett, E.A., Pedowitz, E., Maiser, S., Cohen, J. 2020, „Top Ten Tips Palliative Care Clinicians Should Know About Amyotrophic Lateral Sclerosis“, *Journal of palliative medicine*, vol. 23, no. 6, pp. 842–847.
- Feinstein, A., Freeman, J., & Lo, A. C. 2015, „Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed“, *The Lancet. Neurology*, vol. 14, no. 2, pp. 194–207.
- Fitch, M.I., Fliedner, M.C. & O’Connor, M. 2015, „Nursing perspectives on palliative care“, *Ann Palliat Med.*, vol. 4, no. 3, pp. 150-5.
- Fleisher, J.E., Klostermann, E.C., Hess, S.P., Lee, J. et al. 2020, „Interdisciplinary palliative care for people with advanced Parkinson's disease: a view from the home“, *Annals of palliative medicine*, vol. 9, no. 1 SUPPL., pp. S80–S89.
- Frischer, J.M., Weigand, S.D., Guo, Y., Kale., N. at al. 2015, „Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque“, *Annals of Neurology*, vol. 78, no. 5, pp. 710-721.
- Garg, N. & Smith, T.W. 2015, „An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis“, *Brain Behavior*, vol. 5, no. 9, e00362.
- Gelinas, D. 2014, „Respiratory complications“, in Oliver, D., Borasio, G., D. & Johnston, W., eds., *Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis from diagnosis to bereavement*, 3rd ed., New York: Oxford University Press, 65-90 pp.
- Ghasemi, N., Razavi, S. & Nikzad, E. 2017, „Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy“, *Cell journal*, vol. 19, no. 1, pp. 1-10.
- Goldman, S.M. & Tanner, C.M. 2015, „Epidemiology of Parkinson’s disease“, in Jankovic, J., Tolosa, E., eds., *Parkinson’s disease & movement disorders - 6th ed.*, Philadelphia: Wolters Kluwer, pp 100-136.
- Golla, H., Fink, G.R., Rolke, R. & Lorenzl, S. et al. 2017, „New Structures in Neurology: Palliative Care for Neurological Patients“, *Neurology International Open*, 1: E117–E126.
- Goodin, D.S. 2015, „The pathogenesis of multiple sclerosis“, *Clinical and Experimental Neuroimmunology. MS Center at the University of California, San Francisco*, vol. 6, no. 1 SUPPL., pp. S2–S22.
- Gordon P. H. 2011, „Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, diagnosis and management“, *CNS drugs*, vol. 25, no. 1, pp. 1–15.
- Goverover, Y., Genova, H.M., DeLuca, J. & Chiaravalloti, N.D, eds. 2017, „Impact of Multiple Sclerosis on Daily Life“, Chiaravalloti, N.D., Goverover, Y. eds., *Changes in the Brain*, New York: Springer-Verlag, pp. 145-165.
- Goutman, S. A. 2017, „Diagnosis and Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders“, *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, vol. 23, no. 5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders, pp. 1332–1359.

Goy, E.R., Carter, J. & Ganzini, L. 2008, „Neurologic disease at the end of life: caregiver descriptions of Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis“, *Journal of palliative medicine*, vol. 11, no. 4, pp. 548-554.

Greater Manchester and Cheshire Cancer Network (NHS). 2009, „North Trent Cancer Network“, Holistic needs assessment process, information & training Manual, Mar; section 5. version 01/08, 92 p.

Ha, A.D., Kim, S.D. & Fung, V.S.C. 2013, „Motor features of Parkinson’s disease“, in Jankovic, J. ed., *Parkinson’s disease: diagnosis, motor symptoms and non-motor features*, London: Future Medicine, pp 21-34.

Halper, J. & Holland, N.J. eds. 2011, „Comprehensive nursing care in multiple sclerosis - 3rd. edn.“, *New York: Springer Publishing Company*.

Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E.M. et al. 2017, „Amyotrophic lateral sclerosis“, *Nature reviews. Disease primers*, vol. 3, 17071.

Hardmeier, M., Leocani, L. & Fuhr, P. 2017, „A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as biomarkers for clinical trials in MS“, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, vol. 23, no. 10, pp. 1309–1319.

Hauser, S.L., Jorge, R., Oksenberg, J.R., Sergio, E. et al. 2015, „Multiple sclerosis“, in Rosenberg, R.N. & Pascual, J.M., eds., *Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease, 5th ed.*, Amsterdam: Elsevier, pp. 1001-1014.

Hermanowicz, N., Jones, S. A. & Hauser, R. A. 2019, „Impact of non-motor symptoms in Parkinson's disease: a PMDAAlliance survey“, *Neuropsychiatric disease and treatment*, vol. 15, pp. 2205–2212.

Higginson, I.J., Gao, W., Saleem, T.Z., Chaudhuri, K.R. et al. 2012, „Symptoms and quality of life in late stage Parkinson syndromes: a longitudinal community study of predictive factors“, *PloS one*, vol. 7, no. 11, e46327.

Higginson, I.J., Hart, S., Silber, E., Burman, R. et al. 2006, „Symptom prevalence and severity in people severely affected by multiple sclerosis“, *Journal of palliative care*, vol. 22, no. 3, pp. 158–165.

Hobart, J., Lamping, D., Fitzpatrick, R. & Riazi, A. 2001, „The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure“, *Brain*, 124(Pt 5), pp. 962-973.

Hobart, J.C., Riazi, A., Lamping, D.L., Fitzpatrick, R., & Thompson, A.J. 2004, „Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome“, *Health technology assessment (Winchester, England)*, vol. 8, no. 9, iii–48.

Hobson, E.V. & McDermott, C.J. 2016, „Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis“, *Nature reviews. Neurology*, vol. 12, no. 9, pp. 526–538.

- Hogden, A., Foley, G., Henderson, R.D. & James, N. 2017, „Amyotrophic lateral sclerosis: improving care with a multidisciplinary approach“, *Journal of multidisciplinary healthcare*, vol. 10, pp. 205–215.
- Huang, W. J., Chen, W. W. & Zhang, X. 2017, „Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments“, *Experimental and therapeutic medicine*, vol. 13, no. 6, pp. 3163–3166.
- Hughes, P., Ahmed, N., Winslow, M., Walters, S.J. et al. 2015, „Consumer views on a new holistic screening tool for supportive and palliative-care needs: Sheffield Profile for Assessment and Referral for Care (SPARC): a survey of self-help support groups in health care“, *Health Expect*, vol. 18, no. 4, pp. 562-77.
- Hunter, S.F. 2016, „Overview and diagnosis of multiple sclerosis“, *The American Journal of Managed Care*, vol. 22, no. 6 SUPPL., pp. s141-150.
- Huynh, W., Ahmed, R., Mahoney, C.J., Nguyen, C. et al. 2020, „The impact of cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis“, *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 20, no. 3, pp. 281-293.
- Huynh, W., Simon, N.G., Grosskreutz, J., Turner, M.R. et al. 2016, „Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis“, *Clinical Neurophysiology*, vol. 127, no. 7, pp. 2643-2660.
- Ivanković, V., Mikulić, A., & Pavlović Cvetkov, N. 2011, „Socijalni rad u palijativnoj skrbi neuroloških bolesnika“, *Neurologia Croatia*, vol. 60, no. 3-4, pp. 171-176.
- Izadi, S., Nikseresht, A.R., Poursadeghfard, M., Borhanihighi, A., & Heydari, S. T. 2015, „Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Fars Province“, *Southern Iran. Iranian journal of medical sciences*, vol. 40, no. 5, pp. 390–395.
- Jančić, J., Ivančević, N., Nikolić, B. & Popović, M. 2018, „Vizuelni evocirani potencijali – sadašnji koncepti i buduće perspektive“, *Vojnosanitetski Pregled*, vol. 75, no. 5, pp. 496–503.
- Jankovic, J. 2013, „Parkinson’s disease: diagnosis, motor symptoms and non-motor features“, *London: Future Medicine Ltd*.
- Javalkar, V., McGee, J., & Minagar, A. 2016, „Clinical manifestations of multiple sclerosis: an overview“, in Minagar, A., ed., *Multiple sclerosis a mechanistic view*, 1st ed., 1–12 pp.
- Jonasson, S.B., Hagell, P., Hariz, G.M., Iwarsson, S. & Nilsson, M. H. 2017, „Psychometric Evaluation of the Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale“, *Parkinson's disease*, vol. 2017, 4151738.
- Kaminska, M., Kimoff, R. J., Schwartzman, K. & Trojan, D. A. 2011, „Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: evidence for association and interaction“, *Journal of the neurological sciences*, vol. 302, no. 1-2, pp. 7–13.
- Karampampa, K., Gustavsson, A., Miltenburger, C., Kindundu, C. M. et al. 2012, „Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of

- MS patients in Canada“, *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology*, vol. 19, no. 1, e11–e25.
- Karrisa, C.A., Calvo, A., Price, T.R. & Geiger, J.T. 2016, „Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040“, *Nature Communication*, vol. 11, no. 7, 12408.
- Karussis, D. 2014, „The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review“, *Journal of Autoimmunity*, 48-49, pp. 134-42.
- Katz Sand, I. 2015, „Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis“, *Current Opinion in Neurology*, vol. 28, no. 3, pp. 193-205.
- Kent, A. 2012, „Motor neurone disease: an overview“, *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))*, vol. 26, no. 46, pp. 48-57.
- Khaled, M.M.K. 2016, „Multiple sclerosis: New insights and trends“, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, vol. 6, no. 5, pp. 429–440.
- Kiernan, M.C., Vucic, S., Cheah, B.C., Turner, M.R. et al. 2011, „Amyotrophic lateral sclerosis“, *Lancet (London, England)*, vol. 377, no. 9769, pp. 942–955.
- Kisić, T.D. 2009, „Ispitivanje kvaliteta života bolesnika sa multiplom sklerozom“, *Vojnosanitetski Pregled*, vol. 66, no. 8, pp. 645-650.
- Klassen, B.T. & Adler, C.H. 2013, „Restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep“, in Pfeiffer, R.F., Wszolek, Z.K., Ebadi, M., eds., *Parkinson's disease, 2nd ed.*, Boca Raton: Taylor & Francis Group, pp. 235-248.
- Klepac, N. 2011, „Neurodegenerativne bolesti i palijativna medicina“, *Neurologia Croatia*, vol. 60, no. 3-4, pp.131-36.
- Knapik, A., Krzystanek, E., Szeffler-Derela, J., Siuda et al. 2020, „Affective Disorder and Functional Status as well as Selected Sociodemographic Characteristics in Patients with Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease and History of Stroke“, *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, vol. 56, no. 3, p. 117.
- Kostić, M. 2010, „Uloga Th1 i Th17 imunog odgovora u patogenezi multiple skleroze“, *Acta medica Mediana*, vol. 49, no. 4, pp. 61-69.
- Kostić V. 2010, „Neurologija za studente medicine“, Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet.
- Krupp, L.B., Serafin, D.J. & Christodoulou, C. 2010, „Multiple sclerosis-associated fatigue“, *Expert Review Neurotherapeutics*, vol. 10, no. 9, pp. 1437-47.
- Latorraca, C.O., Martimbianco, A., Pachito, D.V. & Torloni, M.R. 2019, „Palliative care interventions for people with multiple sclerosis“, *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 10, no. 10, CD012936.

- Lee, Y. J., Yoo, J. W., Hua, L., Kim, P. C. et al. 2018, „Ten-year trends of palliative care utilization associated with multiple sclerosis patients in the United States from 2005 to 2014“, *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, vol. 58, pp. 13–19.
- Leigh, P.N., Higginson, I., Saleem, T., Wei, G., et al. , „Defining the palliative care needs of people with late stage idiopathic Parkinson’s disease (IPD), multiple system atrophy (MSA), and progressive supranuclear palsy (PSP)“, *London: King’s College London*, 60 p.
- Leppert, W., Majkowicz, M. & Ahmedzai, S.H. 2012, „The adaptation of the Sheffield Profile for Assessment and Referral for Care (SPARC) to the Polish clinical setting for needs assessment of advanced cancer patients“, *J Pain Symptom Manage*, vol. 44, no. 6, pp. 916-22.
- Liedholm, L.J., Gard, A., Binzer, M. & Fredrikson, S. 1995, „Multipel skleros--det finns imitatorer! [Multiple sclerosis--the great imitator!]“, *Nordisk medicin*, vol. 110, no. 6-7, pp. 184–199.
- Lim, S.Y., Tan, A.H. & Grossmann, M. 2021, „Clinical trials for erectile dysfunction in Parkinson’s disease“, in Perez-Lloret, S., ed., *Clinical trials in Parkinson's disease*, New York: Springer Science+Business Media, 367-378 pp.
- Logroschino, G. & Piccininni, M. 2019, „Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference“, *Neuroepidemiology*, vol. 52, no. 1-2, pp. 93–103.
- Lokk, J. & Delbari, A. 2012, „Clinical aspects of palliative care in advanced Parkinson's disease“, *BMC palliative care*, 11, 20.
- Loma, I. & Heyman, R. 2011, „Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment“, *Current Neuropharmacology*, vol. 9, no. 3, pp. 409-416.
- Longinetti, E. & Fang, F. 2019, „Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature“, *Current opinion in neurology*, vol. 32, no. 5, pp. 771–776.
- Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Cutter, G.R., et al. 2014, „Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions“, *Neurology*, vol. 83, no. 3, pp. 278–286.
- Lugassy, M. 2016, „Palliative care approach to Parkinson’s and other neurodegenerative Diseases“, *Alexandria: National Hospice and Palliative Care Organization*, pp. 9.
- Lum, H.D. & Kluger, B.M. 2020, „Palliative Care for Parkinson Disease“, *Clin Geriatr Med*, vol. 36, no. 1, pp. 149-157.
- Macleod, A. D. & Counsell, C. E. 2016, „Predictors of functional dependency in Parkinson's disease“, *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 31, no. 10, pp. 1482–1488.
- Magyari, M. & Sorensen, P.S. 2020, „Comorbidity in Multiple Sclerosis“, *Frontiers in neurology*“, vol. 11, p. 851.

- Mahoney, F.I. & Barthel, D.W. 1965, „Functional evaluation: The Barthel Index“, *Maryland State Medical Journal*, 14, pp. 61-65.
- Mapi Research Trust. 2017, „Barthel index, scaling and scoring“, *Lyon (F): Mapi Research Trust*, 6 p.
- Marie Curie. 2015, „Triggers for palliative care“, [ebook]. *London: Registered Charity, England and Wales, Scotland*, p. 44. Dostupno na: <https://www.mariecurie.org.uk/globalassets/media/documents/policy/policy-publications/june-2015/triggers-for-palliative-care-full-report.pdf> [Pristupano: 20.05.2019.]
- Marissa, N., Dean, M.N., & Amara, A.W. 2021, „Clinical trials for sleep disorders and daytime somnolence in Parkinson’s disease“, in Perez-Lloret, S., ed., *Clinical trials in Parkinson's disease*, *New York: Springer Science+Business Media*, 271-292 pp.
- Markopoulou, K. & Chase, B.A. 2013, „Olfactory dysfunction in Parkinson’s disease and Parkinsonian syndromes“, in Pfeiffer, R.F., Wszolek, Z.K., Ebadi, M. eds., *Parkinson’s disease*, 2nd ed., *Boca Raton: Taylor & Francis Group*, pp. 277-290.
- Marsili, L., Rizzo, G. & Colosimo, C. 2018, „Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease“, *Frontiers in neurology*, vol. 9, p. 156.
- Martinović, A. 2015, „Farmakoterapijske mogućnosti u liječenju bolesnika s multiplom sklerozom“, Specijalistički rad, *Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet*. Dostupno na: <https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A241/datastream/PDF/view> [Pristupano: 22.10.2020]
- Masrori, P. & Van Damme, P. 2020, „Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review“, *European Journal of Neurology*, vol. 27, no. 10, pp. 1918–1929.
- Massano, J. & Bhatia, K.P. 2012, „Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management“, *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, vol. 2, no. 6, a008870.
- Mathis, S. Goizet, C., Soulages, A., Vallat, J.M. et al. 2019, „Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: A review“, *Journal of the neurological sciences*, vol. 399, pp. 217–226.
- McCaffery, M. et al. 1989, „Pain: Clinical manual for nursing practice“, *St. Louis (MO): Mosby*.
- McCaffery, M. & Pasero, C. 1999, "Pain: Clinical Manual“, *St. Louis (MO): Mosby*.
- McFarland, H.F. & Martin, R. 2007, „Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity“, *Nature immunology*, vol. 8, no. 9, pp. 913–919.
- Mehta, S.H., Morgan J.C. & Sethi K. D. 2008, „Sleep disorders associated with Parkinson’s disease: role of dopamine, epidemiology and clinical scales of assessment“, *CNS Spectr*, vol.13 no. 3 Suppl 4, pp. 6–11.



- Mesaroš, Š., Drulović, J., Stojavljević, N. & Lević, Z. 2002, „Značaj magnetske rezonancije u dijagnostici i razumevanju prirode patoloških promena u multiploj sklerozi“, *Srp Arh Celok Lek*, 130, pp. 226-231.
- Miletić-Drakulić, S., Todorović, N. & Jevdjić, J. 2006, „Progresivne forme multiple skleroze:korelacija sa T1-hipointenzivnim lezijama magnetne resonance“, *Medicinski časopis*, vol. 3, pp. 7-11.
- Milićević, N. 2002, „The hospice movement: history and current worldwide situation“, *Arch Oncol*, vol. 10, no. 1, pp. 29-32
- Miller, R.G., Jackson, C.E., Kasarskis, E.J., England, J.D. et al. 2009, „Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology“, *Neurology*, vol. 73, no. 15, pp. 1227–1233.
- Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2013, „Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje multiple skleroze“ [ebook]. *Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije*, 56 p. Dostupno na: [https://www.zdravlje.gov.rs/view\\_file.php?file\\_id=545&cache=sr](https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=545&cache=sr) [Pristupano: 20.05.2019.]
- Monderer, R. & Thorpy, M. 2009, „Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease“, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 9, pp. 173–180.
- Montel, S., Albertini, L., Desnuelle, C. & Spitz, E. 2012, „Evolution of quality of life, mental health, and coping strategies in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study“, *Journal of palliative medicine*, vol. 15, no. 11, pp. 1181-1184.
- Montel, S.R. & Bungener, C. 2007, „Coping and quality of life in one hundred and thirty five subjects with multiple sclerosis“, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, vol. 13, no. 3, pp. 393-401.
- Monticone, M., Ambrosini, E., Laurini, A., Rocca, B. Et al. 2015, „In-patient multidisciplinary rehabilitation for Parkinson's disease: A randomized controlled trial“, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 30, no. 8, pp. 1050–1058.
- Mora, G. & Chiò, A. 2015, „Disorders of upper and lower motor neurons“, in Sghirlanzoni, A., Lauria, G., Chiapparini, L. eds., *Prognosis of Neurological Diseases*, Italija: Springer-Verlag, pp. 261-272.
- Moustafa, A.A., Chakravarthy, S., Phillips, J.R., Gupta, A. et al. 2016, „Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework“, *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 68, pp. 727-740.
- Multiple Sclerosis International Federation., eds. 2020, "Atlas of MS - 3rd edn, 23 page. Dostupno na: <https://www.atlasofms.org/map/united-kingdom/epidemiology/number-of-people-with-ms#> [Pristupano: 15.01.2021]

Murphy, R., O'Donoghue, S., Counihan, T. & McDonald, C. 2017, „Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis“, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 88, no. 8, pp. 697-708.

Murphy, K.L., Bethea, J.R. & Fischer, R. 2017, „Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis—Current Therapeutic Intervention and Future Treatment Perspectives - Chapter 4“, in Zagon, I.S., McLaughlin, P.J., ed. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. Brisbane (AU): Codon Publications. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470151>, [Preuzeto: 21.12.2020]

Murtagh, F.E. Bausewein, C., Verne, J., Groeneveld, E.I. et al. 2014, „How many people need palliative care? A study developing and comparing methods for population-based estimates“, *Palliative medicine*, vol. 28, no. 1, pp. 49-58.

Nair, S. 2019, „Palliative care in neurological diseases“, in Prabhakar, H., & Zulfiqar Ali, Z., eds., *Textbook of neuroanesthesia and neurocritical care*, Singapore: Springer Nature Singapore, pp. 277- 295.

Nicholas, G., LaRocca, N.G. & Kalb, R.C. 2010, „Addressing Psychosocial Issues“, in Halper, J. & Holland, N.J., eds., *Comprehensive nursing care in multiple sclerosis, 3rd ed.*, New York: Springer Publishing Company, 131-168 pp.

Ng, J.S.C. 2018, „Palliative care for Parkinson's disease“, *Annals of palliative medicine*, vol. 7, no. 3, pp. 296–303.

Obrador, E., Salvador, R., López-Blanch, R., Jihad-Jebbar, A. et al. 2020, „*Oxidative Stress, Neuroinflammation and Mitochondria in the Pathophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Antioxidants (Basel, Switzerland)*“, vol. 9, no. 9, p. 901.

Oliver, D. & Aoun, S. 2013, „What palliative care can do for motor neurone disease patients and their families“, *Eur J Palliat Care*, vol. 20, no. 6, pp. 286-9.

Oliver, D., Borasio, G.D. & Johnston, W. eds. 2014, „*Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis: from diagnosis to bereavement - 3rd. edn.*“, Oxford: Oxford University Press, p. 317.

Oliver, D., Borasio, G.D. & Johnston, W. 2014, „Pain, psychological distress, and other symptoms“, in Oliver, D., Borasio, G.D., & Johnston, W., eds., *Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis from diagnosis to bereavement, 3rd ed.*, New York: Oxford University Press, 127-144 pp.

Oliver, D., de Visser, M. & Voltz, R. 2020, „Editorial: Palliative Care in Neurology“, *Frontiers in neurology*, 10, pp. 1370.

Oliver, D. & Silber, E. 2013, „End of life care in neurological disease“, *London (UK): Springer-Verlag*, Chapter 2, p. 19-32.

Oliver, D. J. 2020, „Neurological palliative care — who, how, when?“, *Palliat Med Pract*, vol. 14, no. 2, pp. 75–7.

Oliver, D. 2002, „Palliative care for motor neurone disease“, *Pract Neurol*, 2, pp. 68-79.

- Oliver, D. & Veronese, S. 2020, „Specialist palliative care for Parkinson's disease“, *Ann Palliat Med.* vol. 9, no. 1 SUPPL., pp. S52-S62.
- Oliver, D. 2019, „Palliative care in neurology – Collaboration“, *Palliative care*, vol. 405, supplement, p. 63-64.
- Oliver, D. J., Borasio, G. D., Caraceni, A., de Visser, M. et al. 2016, „A consensus review on the development of palliative care for patients with chronic and progressive neurological disease“, *European journal of neurology*, vol. 23, no. 1, pp. 30–38.
- Ophey, A., Eggers, C., Richard, Dano., Timmermann. et al. 2018, „Health-Related Quality of Life Subdomains in Patients with Parkinson’s Disease: The Role of Gender“, *Parkinson’s Disease*, vol. 2018, Article ID 6532320, page 9.
- Oskarsson, B., Gendron, T.F. & Staff, N.P. 2018, „Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018“, *Mayo Clinic proceedings*, vol. 93, no. 11, pp. 1617-1628.
- Österlind, J., Henoch, I. 2020, „The 6S-model for person-centred palliative care: A theoretical Framework“, *Nursing Philosophy*, 00:e12334.
- Palma, J.A. & Kaufmann, H. 2021, „Clinical trials for orthostatic hypotension in Parkinson’s disease and other synucleinopathies“, in Perez-Lloret, S., ed., *Clinical trials in Parkinson's disease*, New York: Springer Science+Business Media, 323-366 pp.
- Pagano, G., Niccolini, F. & Politis, M. 2016, „Imaging in Parkinson's disease“, *Clinical medicine (London, England)*, vol. 16, no. 4, pp. 371-375.
- Perez-Lloret, S. eds. 2021, „Clinical Trials In Parkinson's Disease“, *New York: Humana Press*.
- Pfeiffer, R.F. 2016, „Non-motor symptoms in Parkinson's disease“, *Parkinsonism & related disorders*, vol. 22, no. 1 SUPPL., pp. S119-S122.
- Pfeiffer, R.F., Wszolek, Z.K. & Ebadi, M., eds 2013, „Parkinson’s Disease – 2nd. ed.“, *Boca Raton, Florida: CRC PressTaylor & Francis Group*.
- Pigott, K., Rick, J., Zie, S. et al. 2015, „Longitudinal study of normal cognition in Parkinson’s disease“, *Neurology*, vol. 85, pp. 1276–1282.
- Porter, B., Macfarlane, R. & Walker, R. 2008, „The frequency and nature of sleep disorders in a community based population of patients with Parkinson’s disease“, *Eur. J. Neurol*, vol. 15, pp. 50–54.
- Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I. et al. 1983, „New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols“, *Ann Neurol.*, vol. 13, no. 3, pp. 227-231.
- Postuma, R.B. Berg, D., Stern, M., Poewe, W. et al. 2015, „MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease“, *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 30, no. 12, pp. 1591-1601.

- Požar, H. i Požar, Č. 2019, "Autoimune bolesti sa hiljadu lica", *Praxis medica*, vol. 48, no. 3-4, pp. 19-24.
- Prakash, K.M., Nadkarni, N.V., Lye, W.K., Yong, M.H. et al. 2016, „The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study“, *European journal of neurology*, vol. 23, no. 5, pp. 854-860.
- Provinciali, L., Carlini, G., Tarquini, D., Defanti, C.A. et al. 2016, „Need for palliative care for neurological diseases“, *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, vol. 37, no. 10, pp. 1581-1587.
- Przedborski, S. 2015, „Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease“, in Jankovic, J., Tolosa, E., eds., *Parkinson's disease & movement disorders - 6th ed.*, Philadelphia: Wolters Kluwer, pp 162-195.
- Racosta, J.M., Kimpinski, K., Morrow, S.A. & Kremenchutzky, M. 2015, „Autonomic dysfunction in multiple sclerosis“, *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, 193, pp. 1–6.
- Radbruch, L., & Payne, S. 2009, „White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1. Recommendations from the European association for palliative care“, *European Journal of Palliative Care*, vol. 16, no. 6, pp. 278-89. Dostupno na: <https://eapcresearchcongress2020.eu/wp-content/uploads/2020/11/White-Paper-on-standards-and-norms-for-hospice-and-palliative-care-in-Europe.pdf> [Pristupano: 21.09.2020.]
- Radbruch, L., & Payne, S. 2010, „White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2. Recommendations from the European Association for Palliative Care“, *European Journal of Palliative Care*, vol. 17, no. 1, pp. 22-33. Dostupno na: <https://eapcresearchcongress2020.eu/wp-content/uploads/2020/11/White-Paper-on-standards-and-norms-for-hospice-and-palliative-care-in-Europe.pdf> [Pristupano: 21.09.2020.]
- Radhakrishnan, D.M. & Goyal, V. 2018, „Parkinson's disease: A review“, *Neurology India*, 66 Suppl, pp. S26-S35.
- Rana, A.Q., Ahmed, U.S., Chaudry, Z.M. & Vasan, S. 2015, „Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms“, *Expert review of neurotherapeutics*, vol. 15, no. 5, pp. 549-562.
- Ransohoff, R.M., Hafler, D.A., Lucchinetti, C.F. 2015, „Multiple sclerosis-a quiet revolution“, *Nature reviews. Neurology*, vol. 11, no. 3, pp. 134-142.
- Raquel de Carvalho, L., Lysandra Nogueira de, A., Cardoso, F. & Rodrigues-de-Paula, F. 2016, „Main determinants of physical activity levels in individuals with Parkinson's disease“, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 74, no. 2, pp. 112-116.
- Rehabilitation Measures Database. 2010, „Numeric Pain Rating Scale“, *Chicago: Rehabilitation Institute of Chicago*. Dostupno na: <http://www.rehabmeasures.org/Lists/RehabMeasures/PrintView.aspx?ID=891> [Pristupano: 18.01.2018.]

- Reich, D.S., Lucchinetti, C.F. & Calabresi, P.A. 2018, „Multiple Sclerosis“, *N Engl J Med*, vol. 378, no. 2, pp. 169-180.
- Reichmann, H. 2010, „Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease“, *Neurodegenerative diseases*, vol. 7, no. 5, pp. 284–290.
- Richfield, E.W., Jones, E.J. & Alty, J.E. 2013, „Palliative care for Parkinson's disease: a summary of the evidence and future directions“, *Palliat Med*. 2013, vol. 27, no. 9, pp. 805-810.
- Richfield, E.W. & Johnson, M.J. 2020, „Palliative care in Parkinson's disease: review of needs assessment tools“, *Ann Palliat Med*, vol. 9, no. 1 SUPPL., pp. S6-S15.
- Ritter, V.C. & Bonsaksen, T. 2019, „Improvement in quality of life following a multidisciplinary rehabilitation program for patients with Parkinson's disease“, *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, vol. 2019:12, pp. 219–227.
- Robinson, M.T. & Holloway, R.G. 2017, „Palliative Care in Neurology“, *Mayo Clinic proceedings*, vol. 92, no. 10, pp. 1592-1601.
- Rosa Silva, J. P., Santiago Júnior, J. B., Dos Santos, E. L. & de Carvalho, F. O. 2020, „Quality of life and functional independence in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review“, *Neuroscience and biobehavioral reviews*, vol. 111, pp. 1–11.
- Rosiak, K. & Zagożdżon, P. 2017, „Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis“, *Psychiatria polska*, vol. 51, no. 5, pp. 923-935.
- Rosti-Otajärvi, E., Hämäläinen, P., Wiksten, A., Hakkarainen, T. et al. 2017, „Validity and reliability of the Finnish version of the Multiple Sclerosis Impact Scale-29“, *Brain and behavior*, vol. 7, no. 7, e00725.
- Saberi, S., Stauffer, J.E., Schulte, D.J. & Ravits, J. 2017, „Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants“, *Neurologic Clinics*, vol. 33, no. 4, pp. 855-76.
- Salameh, J.S., Brown, R.H., Jr. & Berry, J.D. 2015, „Amyotrophic Lateral Sclerosis: Review“, *Seminars in neurology*, vol. 35, no. 4, pp. 469–476.
- Saleem, T.Z. Higginson, I.J., Chaudhuri, K.R., Martin, A. et al. 2013, „Symptom prevalence, severity and palliative care needs assessment using the Palliative outcome scale: a cross sectional study of patients with Parkinson's disease and related neurological conditions“, *Palliative Medicine*, vol. 27, no. 8, pp. 722–731.
- Sampaio, C., Goetz, C.G. & Schrag, A. 2012, „Rating Scales in Parkinson's disease: clinical practice and research“, New York: *Oxford University Press*.
- Santamaria, J. 2015, „Sleep and fatigue in Parkinson's disease“, in Jankovic, J., Tolosa, E., eds., *Parkinson's disease & movement disorders*, 6th ed., Philadelphia: Wolters Kluwer, pp 1084-1110.
- Sargent, L. 2020, „Functional Ability - Chapter 2“ in Giddens J.F. ed., *Concepts for Nursing Practice* – 3rd. edn., Amsterdam: Elsevier, pp. 80 - 90

Sauerbier, A., Jenner, P., Todorova, A. & Chaudhuri, K.R. 2016, „Non motor subtypes and Parkinson's disease“, *Parkinsonism & related disorders*, vol. 22, no. 1 SUPPL., S41-S46.

Sauerbier, A. & Chaudhuri, K.R. 2015, „Nonmotor symptoms in Parkinson's disease“, in Jankovic, J., Tolosa, E., eds., *Parkinson's disease & movement disorders, 6th ed.*, Philadelphia: Wolters Kluwer, pp 137-161.

Schapiro, R.T. 2003, „Managing the symptoms of multiple sclerosis“, 4th ed., *New York: Demos Medical Publishing*.

Shamshiri, H., Fatehi, F., Abolfazli, R., Harirchian, M. et al. 2016, „Trends of quality of life changes in amyotrophic lateral sclerosis patients“, *Journal of the neurological sciences*, vol. 368, pp. 35–40.

Shaw, C.E., Quinn, A. & Daniel, E. 2014, „Amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease“, in Oliver, D., Borasio, G.D. & Johnston, W., eds., *Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis from diagnosis to bereavement, 3rd ed.*, New York: Oxford University Press, 1-20 pp.

Singer, C. & Moore, H. 2013, „Urological dysfunction“, in Pfeiffer, R.F., Wszolek, Z.K., Ebadi, M., eds., *Parkinson's disease, 2nd ed.*, Boca Raton: Taylor & Francis Group, pp 327-341.

Skorvanek, M. & Balaz, M. 2021, „Clinical trials for depression, anxiety, fatigue, and apathy in Parkinson's disease“, in Perez-Lloret, S., ed., *Clinical trials in Parkinson's disease*, New York: Springer Science+Business Media, pp. 227-269.

Solomon, A.J., Naismith, R.T. & Cross, A.H. 2019, „Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice“, *Neurology*, vol. 92, no. 1, pp. 26-33.

Soriani, M.H. & Desnuelle, C. 2017, „Care management in amyotrophic lateral sclerosis“, *Revue neurologique*, vol. 173, no. 5, pp. 288–299.

Stankov, S. & Stepančev, B. 2018, „Značaj uloge vitamina D kod obolelih od multiple skleroze“, *Medicinski časopis*, vol. 52, no. 1, pp. 15-21.

St Christopher's. 2020, „Dame Cicely Saunders“, Dostupno na: <https://www.stchristophers.org.uk/about/damecicelysaunders> [Pristupano: 15.07.2020.]

Stepanović-Petrović, R. & Micov, A. 2015, „Novine u terapiji multiple skleroze“, *Arhiv za farmaciju*, vol. 65, no. 4, pp. 223-236.

Stojković, L. & Živković, M. 2016, „Hemokini i hemokinski receptori u patogenezi multiple skleroze“, *Medicinski časopis*, vol. 50, no. 3, pp. 96-106.

Strupp, J., Golla, H., Galushko, M. & Buecken, R. 2015, „Self-rating makes the difference: identifying palliative care needs of patients feeling severely affected by multiple sclerosis“, *Palliative and Supportive Care*, vol. 13, no. 3, pp. 733-740.

- Strupp, J., Voltz, R. & Golla, H. 2016, „Opening locked doors: Integrating a palliative care approach into the management of patients with severe multiple sclerosis”, *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 22, no. 1, pp. 13-8.
- Sveinbjornsdottir, S. 2016, „The clinical symptoms of Parkinson's disease“, *Journal of Neurochemistry*, vol. 139, no. 1 SUPPL., S318-S324.
- Tarakad, A. & Jankovic, J. 2017, „Diagnosis and Management of Parkinson's Disease“, *Seminars in neurology*, vol. 37, no. 2, pp. 118-126.
- Tesauro, M. Bruschi, M., Filippini, T., D'Alfonso, S. et al. 2021, „Metal(loid)s role in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: Environmental, epidemiological, and genetic data“, *Environmental research*, 192, 110292.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll. et al. 2018, „Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria“, *The Lancet. Neurology*, vol. 17, no. 2, pp. 162–173.
- Titlić, M. 2019, „Evocirani potencijali u dijagnostici demijelinizacijskih bolesti“, *Medicus*, vol. 28, no. 1, pp. 89-93.
- Todorova, A. & Chaudhuri, K.R. 2013, „Olfaction, pain and other sensory abnormalities in Parkinson's disease“, In Jankovic, J. ed., *Parkinson's disease: diagnosis, motor symptoms and non-motor features*, London: Future Medicine, pp 35-52.
- Toft, M. & Wszolek, Z. K. 2013, „Overview of the Genetics of Parkinsonism“, in Pfeiffer, R.F., Wszolek, Z.K., Ebadi, M., eds., *Parkinson's disease, 2nd ed.*, Boca Raton: Taylor & Francis Group, pp 117-129.
- Tur, C. 2016, „Fatigue Management in Multiple Sclerosis“, *Current treatment options in neurology*, vol. 18, no. 6, p. 26.
- Tysnes, O.B. & Storstein, A. 2017, „Epidemiology of Parkinson's disease“, *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, vol. 124, no. 8, pp. 901-905.
- Udruženje multiple skleroze Republike Srpske. 2020, Dostupno na: <http://www.uomsrs.org/ोजना.html>. [Pristupano: 15.12.2020]
- Udruženje oboljelih od amiotrofične lateralne skleroze. 2016, „Ishrana oboljelih od amiotrofične lateralne skleroze“, *Vodič pravilne ishrane za oboljele od ALS Banjaluka*, Dostupno na: [https://udruzenjeals.org/wp-content/uploads/2016/11/ishrana\\_ALS.pdf](https://udruzenjeals.org/wp-content/uploads/2016/11/ishrana_ALS.pdf) [Pristupano: 18.12.2020]
- van der Marck, M.A, Kalf, J.G., Faber, M.J. & Bloem, B.R. 2015, „Nonpharmacologic multidisciplinary approach to the treatment of Parkinson's disease“, in Jankovic, J., Tolosa, E., eds., *Parkinson's disease & movement disorders*, 6th ed., Philadelphia: Wolters Kluwer, pp. 1322-1344.
- van Es, M.A., Hardiman, O., Chio, A. & Al-Chalabi, A. et al. 2017, „Amyotrophic lateral sclerosis“, *Lancet (London, England)*, vol. 390, no. 10107, pp. 2084-2098.

van Gerpen, J.A. & Castillo, P. 2013, „Insomnia and excessive daytime sleepiness in Parkinson’s disease“, in Pfeiffer, R.F., Wszolek, Z.K., Ebadi, M. eds., *Parkinson’s disease, 2nd ed.*, Boca Raton: Taylor & Francis Group, pp. 291-300.

van Uem, J., Cerff, B., Kampmeyer, M., Prinzen, J. et al. 2018, „The association between objectively measured physical activity, depression, cognition, and health-related quality of life in Parkinson’s disease“, *Parkinsonism & related disorders*, vol. 48, pp. 74–81.

Veauthier, C. 2015, „Sleep disorders in multiple sclerosis. Review“, *Curr Neurol Neurosci Rep.* vol.15, no. 5, p. 21.

Vernetti, P.M. 2021, „Clinical trials for constipation in Parkinson’s disease“, in Perez-Lloret, S., ed., *Clinical trials in Parkinson’s disease*, New York: Springer Science+Business Media, pp. 379-394.

Veronese, S. 2010, „What are the palliative care needs of people severely affected by neurodegenerative conditions, and how can a specialist palliative care service best meet these needs“, Disertacija, *Canterbury (UK): University of Kent*, 339 p. Dostupno na: <https://kar.kent.ac.uk/33910/1/PhD%20thesis%20Simone%20Veronese%20.pdf> [Pristupano 15.02.2018.]

Videnovic, A. & Comella, C.L. 2013, „REM sleep behavior disorder“, in Pfeiffer, R.F., Wszolek, Z.K., Ebadi, M. eds., *Parkinson’s disease, 2nd ed.*, Boca Raton: Taylor & Francis Group, pp. 301-308.

Vrabec-Matković, D. & Šklebar, D. 2011, „Principi palijativne skrbi u zbrinjavanju bolesnika s neurološkim bolestima“, *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, vol. 7, no. 28, pp. 1-3.

Wade, B.J. 2014, „Spatial analysis of global prevalence of multiple sclerosis suggests need for an updated prevalence scale“, *Mult Scler Int.*, vol. 2014, 124578.

Wagner-Sonntag, E. 2014, „Control of symptoms: dysphagia“, in Oliver, D., Borasio, G., D., & Johnston, W., eds., *Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis from diagnosis to bereavement, 3rd ed.*, New York: Oxford University Press, 91-102 pp.

Walsh, P., Kane, N. & Butler, S. 2005, „The clinical role of evoked potentials“, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76 Suppl (2) (Suppl 2), ii16-22.

Wang, T., Huang, W. & Zhang, Y. 2016, „Clinical Characteristics and Urodynamic Analysis of Urinary Dysfunction in Multiple Sclerosis“, *Chinese medical journal*, vol. 129, no. 6, pp. 645–650.

Weissert, R. 2013, „The immune pathogenesis of multiple sclerosis“, *J Neuroimmune Pharmacol*, vol. 8, no. 4, pp. 857-66.

Wichmann, R. 2013, „Role of physical therapy in management of Parkinson’s disease“, in Pfeiffer, R.F., Wszolek, Z.K., Ebadi, M. eds., *Parkinson’s disease, 2nd ed.*, Boca Raton: Taylor & Francis Group, pp. 937-944.



Wijesekera, L.C. & Leigh, P.N. 2009, „Amyotrophic lateral sclerosis“, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 4, no. 3, pp. 1-22.

World Health Organization. 2006, „Neurological disorders: public health challenges“, [ebook]. Geneva (CH): WHO Press, 232 p. Dostupno na: [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/neurological\\_disorders\\_report\\_web.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/neurological_disorders_report_web.pdf) [Pristupano 15.02.2018.]

World Health Organization. 2002, „WHO Definition of Palliative Care“, [online]. Dostupno na: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> [Pristupano 15.02.2018.]

World Health Organization WHOQOL user manual. 1998, „Programme on mental health“, [ebook]. Geneva: Department of Mental Health, 106 p. Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77932/1/WHO\\_HIS\\_HSI\\_Rev.2012.03\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77932/1/WHO_HIS_HSI_Rev.2012.03_eng.pdf) [Pristupano 23.02.2018.]

Zidar, J. 2009, „Paliativno zbrinjavanje bolesnika s amiotrofičnom lateralnom sklerozom“, *Glas pul boln*, V/2, pp. 143-145.

Yamane, T. ed. 1967, „Statistics, an introductory analysis-2nd.edn.“, *New York: Harper and Row*.

Yamout, B. & Al Khawajah, M. 2017, „Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis“, *Mult Scler Relat Disord*, 17, pp. 234-237.

# **PRILOZI**

## 8. PRILOZI

### 8.1 Prilog 1 Opšti upitnik

#### OPŠTI UPITNIK

Današnji datum: \_\_\_\_\_ Broj protokola (popunjava istraživač): \_\_\_\_\_

**Naziv istraživanja:** Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze

**Molim Vas da popunite upitnik dopisivanjem ili zaokruživanjem odgovora.**

#### I OPŠTI PODACI

1. **Ime i prezime:** \_\_\_\_\_ (uvid ima samo istraživač)
2. **Broj istorije bolesti/broj kartona (popunjava istraživač):** IB \_\_\_\_\_ BK \_\_\_\_\_
3. **Pol:**
  - a) Muški
  - b) Ženski
4. **Koliko imate godina?** \_\_\_\_\_
5. **Mesto stanovanja:**
  - a) Selo
  - b) Grad
  - c) Prigradsko naselje
6. **Bračno stanje:**
  - a) Oženjen/udata
  - b) Neoženjen/neudata
  - c) Razveden/razvedena
  - d) Udovac/udovica
  - e) Vanbračna zajednica
7. **Trenutno živite sa:**

a) Supružnikom	e) Supružnikom i decom
b) Decom	f) Roditeljima
c) Sam/a	g) Drugo
d) Negovateljnom	

**8. Stepen obrazovanja:**

- a) Bez škole
- b) Osnovna škola
- c) Srednja škola
- d) Viša/strukovna škola
- e) Fakultet
- f) Postdiplomske studije

**9. Radni status:**

- a) Zaposlen/a
- b) Nezaposlen/a
- c) Penzioner/ka
- d) Student/kinja
- e) Ostalo

**II PODACI O BOLESTI****10. Da li ste sada:**

- a) Hospitalizovani (ležite na Klinici)
- b) Na kontroli (u ambulanti)

**11. Zbog koje bolesti ste sada hospitalizovani/na kontroli?**

- a) Multipla skleroza
- b) Parkinsonova bolest
- c) Amiotrofična lateralna skleroza

**12. Koliko godina ste imali kada je bolest utvrđena?**

---

**13. Da li neko u Vašoj porodici boluje od ove bolesti?**

- a) Ne
- b) Da (označite ko):  majka  otac  brat  sestra  sin  ćerka  supružnik
- c) Ne znam

**14. Da li bolujete od drugih hroničnih bolesti?**

- a) Ne
- b) Da, navedite bolest: \_\_\_\_\_

**HVALA NA SARADNJI I ODVOJENOM VREMENU!**

## 8.2 Prilog 2 Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu

Prilog 2

### **Šefildov profil za procenu i upućivanje na negu**

*(Sheffield Profile for Assessment and Referral for Care - SPARC)*

**Želeli bismo da saznamo nešto više o Vama  
i Vašim problemima.**

**Molimo Vas da popunite ovu anketu (uz pomoć rođaka ili  
negovatelja ako je potrebno) i vratite ga istraživaču.**

**Ne postoje "pravi" ili "pogrešni" odgovori.  
Ako niste sigurni šta se pitanjem od Vas zahteva,  
nemojte odgovarati.**

**HVALA**

Autorsko pravo: Academic Unit of Supportive Care, University of Sheffield, Sheffield

PROBLEMI U VEZI SA KOMUNIKACIJOM I INFORMACIJAMA		
1. Da li ste bili...	Da	Ne
a. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIZIČKI SIMPTOMI	Zaokružite jedan odgovor po liniji			
U proteklom mesecu, koliko su Vas...	Nimalo	Pomalo	Prilično	Veoma mnogo
2. _____	0	1	2	3
3. _____	0	1	2	3
4. _____	0	1	2	3
5. _____	0	1	2	3
6. _____	0	1	2	3
7. _____	0	1	2	3
8. _____	0	1	2	3
9. _____	0	1	2	3
10. _____	0	1	2	3
11. _____	0	1	2	3
12. _____	0	1	2	3
13. _____	0	1	2	3
14. _____	0	1	2	3
15. _____	0	1	2	3
16. _____	0	1	2	3

<b>FIZIČKI SIMPTOMI nastavak</b>		<b>Zaokružite jedan odgovor po liniji</b>			
<b>U proteklom mesecu, koliko su Vas...</b>		Nimalo	Pomalo	Prilično	Veoma mnogo
17.		0	1	2	3
18.		0	1	2	3
19.		0	1	2	3
20.		0	1	2	3
21.		0	1	2	3
22.		0	1	2	3

<b>PSIHOLOŠKI PROBLEMI</b>		<b>Zaokružite jedan odgovor po liniji</b>			
<b>U proteklom mesecu, koliko Vas je...</b>		Nimalo	Pomalo	Prilično	Veoma mnogo
23.		0	1	2	3
24.		0	1	2	3
25.		0	1	2	3
26.		0	1	2	3
27.		0	1	2	3
28.		0	1	2	3
29.		0	1	2	3
30.		0	1	2	3
31.		0	1	2	3

<b>VERSKI I DUHOVNI PROBLEMI</b>		<b>Zaokružite jedan odgovor po liniji</b>			
<b>U proteklom mesecu, koliko su Vas...</b>		Nimalo	Pomalo	Prilično	Veoma mnogo
32.		0	1	2	3
33.		0	1	2	3

<b>NEZAVISNOST I AKTIVNOST</b>		<b>Zaokružite jedan odgovor po liniji</b>			
<b>U proteklom mesecu, koliko Vas je...</b>		Nimalo	Pomalo	Prilično	Veoma mnogo
34.		0	1	2	3
35.		0	1	2	3
36.		0	1	2	3

<b>PORODIČNA I SOCIJALNA PITANJA</b>		<b>Zaokružite jedan odgovor po liniji</b>			
<b>U proteklom mesecu, koliko su Vas...</b>		Nimalo	Pomalo	Prilično	Veoma mnogo
37.		0	1	2	3
38.		0	1	2	3
39.		0	1	2	3
40.		0	1	2	3

<b>PITANJA O TRETMANIMA</b>		<b>Zaokružite jedan odgovor po liniji</b>			
<b>U proteklom mesecu, koliko su Vas...</b>		Nimalo	Pomalo	Prilično	Veoma mnogo
41.		0	1	2	3
42.		0	1	2	3



**LIČNI PROBLEMI**

	Da	Ne
43. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. <b>Da li želite više...</b>	<b>Da</b>	<b>Ne</b>
a. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. _____ (navedite): _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Da li postoje...***Nastavite na drugoj stranici ako je potrebno***Autorsko pravo: Academic Unit of Supportive Care, University of Sheffield, Sheffield**

### 8.3 Prilog 3 Numerička skala za procenu jačine bola

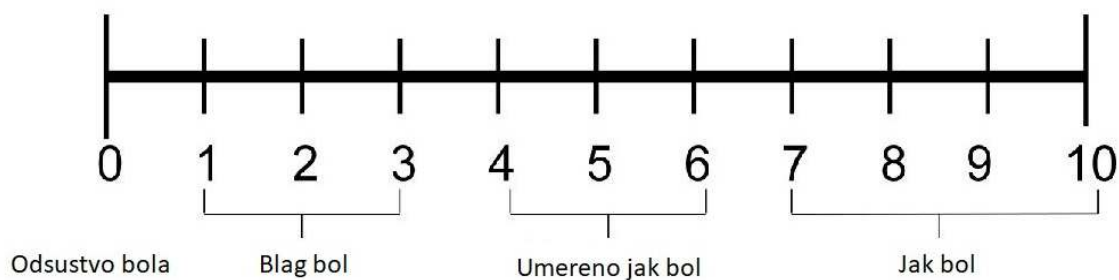
#### Prilog 3

#### Numerička skala za procenu jačine bola

(Numerical Pain Rating Scale - NPRS)

Ime i prezime: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Molim Vas zaokružite jedan broj na skali od 0 (odsustvo bola) do 10 (najjači moguć bol) koliko je najčešće bio jak bol koji ste osećali tokom poslednjih mesec dana.



McCaffery, M., Beebe, A., et al. (1989). Pain: Clinical manual for nursing practice, Mosby St. Louis, MO.

## 8.4 Prilog 4 Bartelov indeks

## Prilog 4

## BARTELOV INDEKS

	<i>Uz pomoć</i>	<i>Samostalno</i>
1.	5	10
2.	5-10	15
3.	0	5
4.	5	10
5.	0	5
6.	10 0*	15 5*
7.	5	10
8.	5	10
9.	5	10
10.	5	10

**Informacije o autorskim pravima**

Barthel Index<sup>©</sup> MedChi, 1965. Sva prava zadržana.

Medicinsko društvo savezne države Merilend (engl. *Maryland State Medical Society*) je vlasnik autorskih prava za Bartelov indeks.

Mahoney FI, Barthel D. „Functional evaluation: the Barthel Index.“  
Maryland State Med Journal 1965; 14:56-61. Koristi se uz dozvolu.

Za menjanje Bartelovog indeksa ili njegovo korišćenje u komercijalne svrhe neophodna je dozvola.

Bartelov indeks - Srbija/srpski - Mapi Institute.  
Barthel-Index\_AU2.0\_sr\_agreed version

## 8.5 Prilog 5 Upitnik o uticaju multiple skleroze

## Prilog 5

<b>U proteklih 14 dana koliko je multipla skleroza ograničavala Vašu sposobnost da...</b>	nimalo	malo	umereno	prilično	izuzetno
1. <input type="text"/>	1	2	3	4	5
2. <input type="text"/>	1	2	3	4	5
3. <input type="text"/>	1	2	3	4	5

<b>U proteklih 14 dana koliko su Vas uznemiravali...</b>	nimalo	malo	umereno	prilično	izuzetno
4. <input type="text"/>	1	2	3	4	5
5. <input type="text"/>	1	2	3	4	5
6. <input type="text"/>	1	2	3	4	5
7. <input type="text"/>	1	2	3	4	5
8. <input type="text"/>	1	2	3	4	5
9. <input type="text"/>	1	2	3	4	5
10. <input type="text"/>	1	2	3	4	5
11. <input type="text"/>	1	2	3	4	5
12. <input type="text"/>	1	2	3	4	5

Molimo Vas da proverite da li ste odgovorili na sva pitanja pre nego što predete na sledeću stranicu.

© 2000 University of Plymouth and University College of London. All Rights Reserved  
 MSIS-29 – Serbia/Serbian – Final version – 25 Jan 08 – Mapi Research Institute.  
 f:/institut/cultadap/project/4410/study4410/final\_versions/msis29serq.doc-25/01/2008

<b>U proteklih 14 dana koliko su Vas uznemiravala...</b>	nimalo	malo	umereno	prilično	izuzetno
13.	1	2	3	4	5
14.	1	2	3	4	5
15.	1	2	3	4	5
16.	1	2	3	4	5
17.	1	2	3	4	5
18.	1	2	3	4	5
19.	1	2	3	4	5
20.	1	2	3	4	5
21.	1	2	3	4	5
22.	1	2	3	4	5
23.	1	2	3	4	5
24.	1	2	3	4	5
25.	1	2	3	4	5
26.	1	2	3	4	5
27.	1	2	3	4	5
28.	1	2	3	4	5
29.	1	2	3	4	5

**Molimo Vas da proverite da li ste zaokružili SAMO JEDAN broj za SVAKO pitanje.**

8.5.1 Prilog 5 a) *Forme multiple skleroze*

**Prilog 5 a)**

KLINIČKI CENTAR VOJVODINE  
KLINIKA ZA NEUROLOGIJU  
NOVI SAD

**FORMA MULTIPLE SKLEROZE**

1. Klinička slika bolesti se kod mene ispoljava tako što:
  - a) se povremeno javlja pogoršanje bolesti koje je praćeno različitim tegobama, koje spontano ili nakon primene terapije prođu ili se značajno umanje;
  - b) je na početku bolesti bilo povremenih naglih pogoršanja koja su spontano ili nakon primene terapije prolazila, a sada nemam iznenadne atake pogoršanja i poboljšanja, već imam postepeno pogoršanje neuroloških ispada koji ne prolaze;
  - c) od početka bolesti imam postepeno pogoršanje bolesti, sa povremenim mirovanjem, bez faze potpunog ili značajnog oporavka.

## 8.6 Prilog 6 Upitnik o kvalitetu života za Parkinsonovu bolest

<b>UPITNIK O KVALITETU ŽIVOTA ZA PARKINSONOVU BOLEST (PDQL)</b>
---

Sledeća pitanja su o Vašem zdravlju, osećanjima i društvenim aktivnostima, uglavnom u vezi sa Vašom bolešću.

Želeli bismo da saznamo **koliko često** su Vas ometali problemi navedeni u nastavku **tokom prethodna tri meseca**.

**Koliko često ste, tokom prethodna tri meseca, imali poteškoća sa:**

	Sve vreme	Veći deo vremena	Izvesno vreme	Mali deo vremena	Nikada
1.	1	2	3	4	5
2.	1	2	3	4	5
3.	1	2	3	4	5
4.	1	2	3	4	5
5.	1	2	3	4	5
6.	1	2	3	4	5
7.	1	2	3	4	5
8.	1	2	3	4	5
9.	1	2	3	4	5
10.	1	2	3	4	5
11.	1	2	3	4	5
12.	1	2	3	4	5
13.	1	2	3	4	5
14.	1	2	3	4	5

## Koliko često ste, tokom prethodna tri meseca, imali poteškoća sa:

	Sve vreme	Veći deo vremena	Izvesno vreme	Mali deo vremena	Nikada
15.	1	2	3	4	5
16.	1	2	3	4	5
17.	1	2	3	4	5
18.	1	2	3	4	5
19.	1	2	3	4	5
20.	1	2	3	4	5
21.	1	2	3	4	5
22.	1	2	3	4	5
23.	1	2	3	4	5
24.	1	2	3	4	5
25.	1	2	3	4	5
26.	1	2	3	4	5
27.	1	2	3	4	5
28.	1	2	3	4	5
29.	1	2	3	4	5
30.	1	2	3	4	5

PDQL © 1996 Angela G De Boer, Sva prava zadržana.

Srbija/srpski – originalna verzija



**Koliko često ste, tokom prethodna tri meseca, imali poteškoća sa:**

	Sve vreme	Veći deo vremena	Izvesno vreme	Mali deo vremena	Nikada
31.	1	2	3	4	5
32.	1	2	3	4	5
33.	1	2	3	4	5
34.	1	2	3	4	5
35.	1	2	3	4	5
36.	1	2	3	4	5
37.	1	2	3	4	5

PDQL © 1996 Angela G De Boer, Sva prava zadržana.

Srbija/srpski – originalna verzija

**8.7 Prilog 7 Revidirana skala funkcionalnosti pacijenata sa ALS****Prilog 7****Revidirana skala funkcionalnosti pacijenata sa amiotrofičnom  
lateralnom sklerozom***(Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised - ALSFRS-R)*

Ime pacijenta: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**1. GOVOR**

- 4  Uredan govor
- 3  Jasno uočljiv poremećaj govora
- 2  Govor razumljiv samo uz ponavljanje
- 1  Pri govoru postoji potreba za nevokalnom komunikacijom
- 0  Potpun gubitak govora

**2. LUČENJE PLJUVAČKE (SALIVACIJA)**

- 4  Normalna
- 3  Blago povećana količina pljuvačke u ustima, curenje pljuvačke iz usta tokom noći
- 2  Umereno povećana količina pljuvačke u ustima, minimalno curenje pljuvačke iz usta danju i noću
- 1  Izrazito povećana količina pljuvačke u ustima, curenje pljuvačke iz usta
- 0  Izrazito povećana količina pljuvačke sa stalnom potrebom za korišćenje maramice

**3. GUTANJE**

- 4  Uredna ishrana
- 3  Rani problemi u ishrani – povremeno zagrcnjavanje
- 2  Potreba za izmenom konzistencije hrane
- 1  Potreba za dodatnom ishranom preko sonde
- 0  Potpuna parenteralna ili enteralna ishrana

**4. RUKOPIS**

- 4  Uredan
- 3  Spor ili neuredan rukopis, sve reči su čitljive
- 2  Delimično nečitljiv rukopis
- 1  Spособnost držanja olovke uz nemogućnost pisanja
- 0  Nemogućnost držanja olovke

**5. a) SEČENJE HRANE I RUKOVANJE PRIBOROM**

**Pacijenti bez gastrostome - Upotrebi 5b ako je > 50% kroz gastrostomu**

- 4  Uredno
- 3  Spor i nespretno, ali pomoć nije potrebna
- 2  Mogućnost sečenja namirnica, sporo i nespretno, potrebna pomoć
- 1  Potreba da drugo lice seče hranu, samostalno jede
- 0  Potreba da drugo lice hrani

**5. b) SEČENJE HRANE I RUKOVANJE PRIBOROM**

**Pacijenti sa gastrostomom - 5 b opcija je upotrebljena ako pacijent ima gastrostomu i samo ako je primarna metoda (više od 50%) ishrane**

- 4  Uredno
- 3  Nespretno, ali samostalno obavljanje
- 2  Potrebna pomoć drugog lica oko zatvarača i pričvršćivača
- 1  Potrebna minimalna pomoć drugog lica
- 0  Nemogućnost izvođenja bilo kog aspekta zadatka

**6. OBLAČENJE I ODRŽAVANJE LIČNE HIGIJENE**

- 4  Uredno
- 3  Nezavisno i samostalno samozbrinjavanje sa naporom ili smanjenom efikasnošću
- 2  Povremena asistencija ili korišćenje supstitucionih metoda
- 1  Potrebna asistencija drugog lica u samozbrinjavanju
- 0  Potpuna zavisnost

**7. OKRETANJE U KREKETU I NAMEŠTANJE POSTELJINE**

- 4  Uredno
- 3  Samostalno, sporo i nespretno
- 2  Samostalno, veoma otežano
- 1  Samostalno započinje radnju, zahteva pomoć drugog lica
- 0  Bepomoćan

**8. HOD**

- 4  Uredan
- 3  Lake teškoće u hodu
- 2  Hod uz pomoć drugog lica
- 1  Nemogućnost hoda
- 0  Gubitak bilo kakvog svrsishodnog pokreta nogu

**9. PENJANJE UZ STEPENICE**

- 4  Uredno
- 3  Sporo
- 2  Blaga nestabilnost ili zamor
- 1  Potrebna pomoć drugog lica
- 0  Potpuna nemogućnost penjanja uz stepenice

**10. OTEŽANO DISANJE (DISPNEJA)**

- 4  Odsutno
- 3  Javlja se prilikom hoda
- 2  Javlja se prilikom jedne ili više sledećih radnji: hranjenje, kupanje, oblačenje (ADL)
- 1  Javlja se u miru, u sedećem ili ležećem položaju
- 0  Značajne teškoće sa disanjem koje zahtevaju primenu mehaničke ventilacije

**11. OTEŽANO DISANJE U LEŽEĆEM POLOŽAJU (ORTOPNEJA)**

- 4  Odsutno
- 3  Teškoće sa spavanjem noću, zbog gubitka daha, noću obično ne koristi više od dva jastuka
- 2  Potreba da se noću koristi više od dva jastuka
- 1  Spavanje je moguće isključivo u sedećem položaju
- 0  Nemogućnost spavanja bez mehaničke podrške

**12. RESPIRATORNA INSUFICIJENCIJA**

- 4  Odsutna
- 3  Intermitentna primena BiPAP-a
- 2  Kontinuirana primena BiPAP-a noću
- 1  Kontinuirana primena BiPAP-a danju i noću
- 0  Invazivna mehanička ventilacija preko tubusa ili traheostome

Interpretacija rezultata:

Ukupan skor = zbroj poena svih 12 stavki

Minimalni skor: 0

Maksimalni skor: 48

Viši skor ukazuje na veću funkcionalnost.

---

Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci. 1999;169(1-2):13-21.

Copyright: Public domain

ALS Functional Rating Scale Revised (ALS-FRS-R). Version: May 2015

**8.8 Prilog 8 Informacija za ispitanika****Prilog 8**

KLINIČKI CENTAR VOJVODINE  
KLINIKA ZA NEUROLOGIJU  
NOVI SAD

**INFORMACIJA ZA ISPITANIKA**

**Naziv istraživanja:** Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze

Poštovani/a,

na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu sprovodi se istraživanje sa ciljem utvrđivanja potreba za palijativnim zbrinjavanjem obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze. Vi ispunjavate uslove za učešće u istraživanju. Ovim putem želim da Vas zamolim da pažljivo pročitate informacije o ovom istraživanju i odlučite da li želite da učestvujete u njemu.

Vaše učešće u ovom istraživanju je dobrovoljno i anonimno. Tajnost podataka koje budete davali tokom istraživanja je zagarantovana. Ukoliko pristanete da učestvujete u istraživanju dobićete upitnike da popunite samostalno ili uz pomoć istraživača. Ukoliko ne želite da učestvujete u istraživanju možete se slobodno o takvoj odluci izjasniti. Vaša odluka neće imati nikakav uticaj na Vaše lečenje. Takođe, bez ikakvih posledica možete odustati u bilo koje vreme, bez navođenja razloga. Rezultati istraživanja će se koristiti za izradu doktorske disertacije i isključivo u naučne svrhe. Od učešća u ovom istraživanju ne možete očekivati nikakvu materijalnu dobit. Takođe, nećete imati nikakvih materijalnih troškova.

Vaše uključivanje u istraživanje za Vas ne bi predstavljalo nikakav napor, niti ćete biti dodatno izlagani posebnim procedurama. Ukoliko odlučite da učestvujete u istraživanju, molim Vas da potpišete obrazac Informisana saglasnost ispitanika i na taj način potvrdite svoje učešće u istraživanju. Za sve dodatne informacije stojim Vam na raspolaganju.

*Hvala što ste pročitali ovaj obrazac i razmotrili učestvovanje u ovom istraživanju!*

S poštovanjem,  
Branimirka Arandelović

**8.9 Prilog 9 Informisana saglasnost ispitanika****Prilog 9**

KLINIČKI CENTAR VOJVODINE  
KLINIKA ZA NEUROLOGIJU  
NOVI SAD

**INFORMISANA SAGLASNOST ISPITANIKA**

**Naziv istraživanja:** Potrebe za palijativnim zbrinjavanjem  
obolelih od multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze

1. Pročitao/la sam tekst informacije za ispitanika i dobio/la potrebne informacije o cilju i načinu istraživanja koje će se sprovesti na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.
2. Razumem da je moje učestvovanje dobrovoljno te se mogu povući u bilo koje vreme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posledica, te da moja odluka neće uticati na dalji tok lečenja.
3. Informisan/a sam da je tajnost mojih podataka koji će se koristiti u istraživanju zagarantovana.
4. Informisan/a sam da će se rezultati istraživanja koristiti za pisanje doktorske disertacije i isključivo u naučne svrhe.
5. Informisan/a sam da od istraživanja ne mogu očekivati nikakvu materijalnu dobit, kao i da neću imati nikakvih materijalnih troškova.
6. Dobrovoljno pristajem da učestvujem u navedenom istraživanju što potvrđujem svojim potpisom.

Potpis pacijenta

\_\_\_\_\_

Potpis istraživača

\_\_\_\_\_

U Novom Sadu, \_\_\_\_\_ godine

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

## План третмана података

<b>Назив пројекта/истраживања</b>
<b>Потребе за палијативним збрињавањем оболелих од мултипле склерозе, Паркинсонове болести и амиотрофичне латералне склерозе</b>
<b>Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање</b>
<b>а) Клинички центар Војводине, Клиника за неурологију</b>
<b>Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање</b>
/
<b>1. Опис података</b>
<p>1.1 Врста студије</p> <p>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</p> <p><b>Докторска дисертација</b></p> <p>1.2 Врсте података</p> <p><b>а) квантитативни</b></p> <p>б) квалитативни</p> <p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p><b>а) анкете, упитници, тестови</b></p> <p>б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</p> <p>в) генотипови: навести врсту _____</p> <p><b>г) административни подаци: <u>Медицинска документација</u></b> _____</p> <p>д) узорци ткива: навести врсту _____</p> <p>ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____</p>



- е) текст, навести врсту \_\_\_\_\_
- ж) мапа, навести врсту \_\_\_\_\_
- з) остало: описати \_\_\_\_\_

### 1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

#### 1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- а) Excel фајл, датотека **.xlsx, .csv**
- б) SPSS фајл, датотека **.spv, .sav**
- с) PDF фајл, датотека **.pdf**
- д) Текст фајл, датотека **.docx**
- е) JPG фајл, датотека **.jpg, .jpeg, .png, .tif**
- ф) Остало, датотека \_\_\_\_\_

#### 1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- а) број варијабли **велики број варијабли**
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **154**

#### 1.3.3. Поновљена мерења

- а) да
- б) не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је \_\_\_\_\_
- б) варијабле које се више пута мере односе се на \_\_\_\_\_
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као \_\_\_\_\_

Напомене: \_\_\_\_\_

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 2. Прикупљање података

### 2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип \_\_\_\_\_

б) корелационо истраживање, навести тип \_\_\_\_\_

ц) анализа текста, навести тип \_\_\_\_\_

д) остало, навести шта **Проспективна студија са ретроспективним деловима**

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

### 2.2 Квалитет података и стандарди

#### 2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? \_\_\_\_\_

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

\_\_\_\_\_

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

**Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова, одбацавањем екстрема и валидацијом добијених података.**

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

**Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима.**

### 3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

**3.1.1. Подаци ће бити депоновани у Репозиторијум докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду.**

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>

3.1.3. DOI \_\_\_\_\_

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

a) Да

b) Да, али после ембарга који ће трајати до \_\_\_\_\_

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог \_\_\_\_\_

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

---

---

### 3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? \_\_\_\_\_

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

---

---

*Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.*

---

---

### 3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? \_\_\_\_\_

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? **Да** **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? **Да** **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

**Да** **Не**

Образложити

---

---

## 4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

#### 4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности ([https://www.paragraf.rs/propisi/zakon\\_o\\_zastiti\\_podataka\\_o\\_licnosti.html](https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html)) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

##### 4.1.1. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

**29.03.2018., Етички одбор Клиничког центра Војводине**

**19.04.2018, Етичка комисија Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду**

##### 4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

---

---

## 5. Доступност података

### 5.1. Подаци ће бити

#### а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

---

---

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

---

---

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

**Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима**

## 6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

**Бранимирка Аранђеловић, [branimirka.arandjelovic@gmail.com](mailto:branimirka.arandjelovic@gmail.com)**

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

**Бранимирка Аранђеловић, [branimirka.arandjelovic@gmail.com](mailto:branimirka.arandjelovic@gmail.com)**

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима

другим истраживачима

**Бранимирка Аранђеловић, [branimirka.arandjelovic@gmail.com](mailto:branimirka.arandjelovic@gmail.com)**