

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Una Nedeljković**

**UTICAJ REHABILITACIJE NA OPORAVAK  
OSOBA SA MULTIPLOM SKLEROZOM POSLE  
AKUTNOG POGORŠANJA BOLESTI**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Beograd, 2014. god.**



**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**SCHOOL OF MEDICINE**

**Una Nedeljković**

**EFFECT OF REHABILITATION ON  
RECOVERY OF PERSONS WITH MULTIPLE  
SCLEROSIS AFTER RELAPSE OF DISEASE**

**DOCTORAL DISSERTATION**

**Belgrade, 2014**



**MENTOR:**

**Prof. dr Jelena Drulović**, redovni profesor na katedri neurologije Medicinskog fakulteta ,  
Univerziteta u Beogradu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. **Prof. dr Tatjana Pekmezović**, redovni profesor na katedri epidemiologije Medicinskog  
fakulteta, Univerziteta u Beogradu

2. **Prof. dr Dragana Matanović**, vanredni profesor na katedri fizikalne medicine i  
rehabilitacije Medicinskog fakulteta , Univerziteta u Beogradu

3. **Prof. dr Slobodan Vojinović**, vanredni profesor na katedri neurologije Medicinskog  
fakulteta, Univerziteta u Nišu

**DATUM ODBRANE** \_\_\_\_\_



*Zahvaljujem se mom mentoru, Prof.dr Jeleni Drulović na velikoj pomoći u izvođenju ovog istraživanja, na optimizmu i podršci u važnim trenucima.*

*Posebnu zahvalnost dugujem Prof.dr Tatjani Pekmezović, zahvaljujući kojoj sam se uključila u istraživanje u ovoj oblasti, od koje sam puno naučila i koja me je svojim entuzijazmom i predanošću istraživačkom radu motivisala da napredujem.*

*Veliko hvala kolegama sa Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije na pomoći u prikupljanju podataka i fizioterapeutima Klinike za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničkog centra Srbije bez kojih ovo istraživanje nebi bilo moguće.*





# UTICAJ REHABILITACIJE NA OPORAVAK OSOBA SA MULTIPLOM SKLEROZOM POSLE AKUTNOG POGORŠANJA BOLESTI

Una Nedeljković

## REZIME

**Uvod:** Periodična pojava relapsa bolesti predstavlja jednu od glavnih karakteristika multiple skleroze, a manifestuje se iznenadnim pogoršanjem neurološkog stanja bolesnika. Zlatni standard u terapiji ovih akutnih pogoršanja bolesti je primena visokih doza intravenskog metilprednizolona. Istraživanja su, međutim, pokazala da je oporavak bolesnika posle primene ove terapije nepotpun. Zaostajanje određenog stepena oneposobljenosti, perzistiranje simptoma i njihov uticaj na aktivnosti svakodnevnog života, kao i redukovan kvalitet života obolelih, često su prisutni duži vremenski period nakon završene medikamentne terapije.

Cilj ovog istraživanja je bio da utvrdi da li multidisciplinarna rehabilitacija u kombinaciji sa primenom visokih doza kortikosteroida kod osoba sa multiplom sklerozom u akutnom pogoršanju bolesti, dovodi do boljeg oporavka u odnosu na izolovanu primenu kortikosteroida.

**Metodologija:** Istraživanje je sprovedeno u vidu randomizovanog kliničkog ispitivanja. 49 ispitanika je uključeno u studiju i randomizovano u eksperimentalnu i kontrolnu grupu, a 37 je završilo ispitivanje. Svi bolesnici su primili kortikostroidnu terapiju, a eksperimentalna grupa je dodatno uključena u multidisciplinarni rehabilitaioni program u trajanju od 3 nedelje. Ishodne varijable su bile : Proširena skala funkcionalne oneposobljenosti (EDSS), Skala za procenu funkcionalne nezavisnosti(FIM), Bekov upitnik za procenu depresije (BDI) , Skala težine zamora (FSS) i Upitnik za procenu kvaliteta života obolelih od multiple skleroze ( MSQoL54). Procena oporavka vršena je posle mesec dana i tri meseca od primene medikamentne terapije.

**Rezultati:** Statistički značajno poboljšanje EDSS i FIM skora prisutno je u obe grupe posle mesec dana i tri meseca, ali bez statistički značajne razlike promene skora među grupama. BDI skor pokazuje statistički značajnu promenu vrednosti samo u eksperimentalnoj grupi u oba vremena praćenja, ali se u poređenju sa kontrolnom grupom ne uočava statistički značajna razlika. FSS pokazuje potpuno različiti trend kretanja vrednosti u grupama, ali bez statističke značajnosti promene vrednosti kako unutar grupe, tako i među grupama. Kvalitet života značajno je poboljšan u eksperimentalnoj grupi. Za razliku od kontrolne grupe gde je poboljšanje postignuto samo u fizičkom kompozitnom skor u i to sa srednjom veličinom efekta, u



eksperimentalnoj grupi poboljšanje je postignuto i u fizičkom i u mentalnom kompozitnom skoru, sa izraženom veličinom efekta, naročito posle trećeg meseca. Analizom pojedinačnih domena, izražena veličina efekta ( $ES > 0,8$ ) pokazana je u eksperimentalnoj grupi u domenima emocionalnog funkcionisanja, onesposobljenosti zbog emocionalnih problema, onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja, subjektivne percepcije zdravlja, procene kvaliteta života, socijalnog funkcionisanja.

**Zaključak:** Istraživanje je pokazalo da multidisciplinarna rehabilitacija ima izražen efekat na poboljšanje kvaliteta života posle akutnog pogoršanja bolesti. Uticaj multidisciplinarnе rehabilitacije na depresiju je prisutan, ali nedovoljno izražen. Nijedna od primenjenih terapija nema izraženo dejstvo na zamor. Promene u neurološkoj onesposobljenosti i funkcionalnoj nezavisnosti odvijaju se rano i pod dominantnim uticajem primenjene medikamentne terapije.

**KLJUČNE REČI:** *multipla skleroza, relaps, metilprednizolon, multidisciplinarna rehabilitacija, randomizovano kliničko istraživanje*

**NAUČNA OBLAST:** Medicina

**UŽA NAUČNA OBLAST:** Neurorehabilitacija



# **EFFECT OF REHABILITATION ON RECOVERY OF PERSONS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AFTER RELAPSE OF DISEASE**

Una Nedeljković

## **ABSTRACT**

**Introduction :** One of the main characteristics of multiple sclerosis is intermittent, sudden appearance of relapse of disease, which is characterized by worsening of neurological status. Golden standard for relapse treatment is admission of high dose of methylprednisolon (HDMP). However, research has shown that recovery from relapse is often incomplete. Persistence of certain level of disability and symptoms that influence activity of daily living, as well as reduced quality of life, are often seen for an extended period of time after corticosteroid treatment . The aim of this research was to determine if multidisciplinary rehabilitation (MDR) along with corticosteroids influence better recovery of patients after relapse of disease than corticosteroid therapy alone.

**Methodology:** The study was conducted as randomized controlled trial. Forty-nine patients were included in the study and randomized to control and treatment group and 37 completed the study. HDMP was administered to all patients. Treatment group additionally received MDR program over a 3-week period. Outcome measures were: Expanded Disability Status Scale (EDSS), Functional Independence Measure (FIM), Beck depression Inventory (BDI), Fatigue Severity Scale (FSS) and Multiple Sclerosis Quality of Life Questionnaire ( MSQoL 54). Evaluation of recovery was performed one and three months following HDMP treatment.

**Results:** Statistically significant improvement in EDSS and FIM score was seen in both groups after one and three months, but there was no significant difference in change scores between the groups. There was statistically significant improvement in BDI score only in treatment group in both follow –up time points but, still without significant difference in change scores between the groups. FSS scores showed completely different pattern of change in the groups, nevertheless, statistical difference wasn't achieved either in mean change score in the group or change scores between the groups. Quality of life improved statistically significant in the experimental group. Compared to control group, in which the improvement was demonstrated only in physical composite score with medium effect size, in experimental group, both, physical and mental



composite score improved significantly with large effect size, especially after third month. Analysis of separate domains showed large effect size ( $ES > 0.8$ ) in experimental group for emotional role limitation, physical role limitation, emotional wellbeing, health perception, social function and overall quality of life.

**Conclusion:** The research showed that multidisciplinary rehabilitation had pronounced effect on improvement of quality of life after relapse of disease. The impact of multidisciplinary rehabilitation on depression although present, was not so prominent. Implemented therapy didn't show significant influence on fatigue management. Improvements in neurological disability and functional independence were seen early after relapse and were dominantly influenced by corticosteroid therapy.

**KEY WORDS:** *multiple sclerosis, relapse, methylprednisolon, multidisciplinary rehabilitation, randomized controlled trial*

**SCIENTIFIC FIELD :** Medicine

**SCIENTIFIC SUBAREA :** Neurorehabilitation





# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. EPIDEMIOLOGIJA MULTIPLE SKLEROZE.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. PRIRODNI TOK I FORME BOLESTI .....</b>	<b>3</b>
1.2.1. RELAPSNOM REMITENTNA MULTIPLA SKLEROZA.....	3
1.2.2. KARAKTERISTIKE RELAPSA BOLESTI.....	5
1.2.3. SEKUNDARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA.....	6
1.2.4. PRIMARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA.....	7
<b>1.3. SIMPTOMI I ZNACI MULTIPLE SKLEROZE.....</b>	<b>8</b>
1.3.1. MOTORNE MANIFESTACIJE.....	8
1.3.2. SIMPTOMI I ZNACI OŠTEĆENJA MALOG MOZGA.....	9
1.3.3. SENZITIVNI POREMEĆAJI.....	10
1.3.4. SIMPTOMI I ZNACI OŠTEĆENJA MOŽDANOG STABLA.....	10
1.3.5. KOGNITIVNI POREMEĆAJI.....	11
1.3.6. DEPRESIJA.....	11
1.3.7. POREMEĆAJ FUNKCIJE MOKRAĆNE BEŠIKE, CREVA I SEKSUALNIH FUNKCIJA.....	12
1.3.8. ZAMOR.....	13
<b>1.4. KONCEPT KVALITETA ŽIVOTA.....</b>	<b>15</b>
1.4.1. KVALITET ŽIVOTA POVEZAN SA ZDRAVLJEM.....	15
1.4.2. KVALITET ŽIVOTA OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE.....	16
1.4.2.1. Kvalitet života kao mera uticaja bolesti na život obolelih.....	16
1.4.2.2. Kvalitet života kao mera procene efekta terapije.....	17
1.4.2.3. Kvalitet života kao prognostički faktor.....	18
<b>1.5. TERAPIJSKI PRISTUP.....</b>	<b>19</b>
1.5.1. TERAPIJA RELAPSA BOLEST.....	19
1.5.2. BOLEST MODIFIKUJUĆA TERAPIJA.....	20
1.5.3. SIMPTOMATSKA TERAPIJA.....	21
1.5.3.1 Terapija spasticiteta.....	21
1.5.3.2. Terapija zamora.....	23
1.5.3.3. Terapija depresije.....	24



1.5.3.4. Terapija bola.....	25
1.5.3.5. Terapija poremećaja kontrole mokrenja i defekacije.....	25
1.5.3.6. Terapija seksualnih disfunkcija.....	26
1.5.3.7. Terapija tremora i ataksije.....	26
1.5.3.8. Terapija kognitivnih oštećenja.....	28
1.5.3.9. Terapija funkcija moždanog stabla.....	28
<b>1.6. REHABILITACIJA.....</b>	<b>29</b>
1.6.1. SPECIFIČNOSTI REHABILITACIJE OSOBA SA MULTIPLIM SKLEROZOM ...	30
<b>2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE.....</b>	<b>31</b>
<b>3. MATERIJAL.....</b>	<b>33</b>
<b>3.1. ISPITANICI.....</b>	<b>33</b>
<b>3.2. INTERVENCIJA .....</b>	<b>34</b>
<b>3.3. PRIMENJENI INSTRUMENTI- UPITNICI.....</b>	<b>35</b>
3.3.1. opšti upitnik.....	35
3.3.2. skala EDSS.....	35
3.3.3. skala FIM.....	36
3.3.4. upitnik FSS.....	37
3.3.5. upitnik BDI.....	37
3.3.6. upitnik MSQOL54.....	37
<b>3.4. STATISTIČKA ANALIZA.....</b>	<b>44</b>
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>44</b>
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>70</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>83</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>85</b>
<b>8. PRILOG.....</b>	<b>100</b>
<b>8.1. SPISAK SKRAĆENICA.....</b>	<b>100</b>
<b>8.2. UPITNICI .....</b>	<b>102</b>
8.2.1. UPITNIK FSS.....	102
8.2.2. UPITNIK BDI.....	103
8.2.3. UPITNIK MSQOL54.....	107
<b>8.3. BIOGRAFIJA.....</b>	<b>118</b>



# 1. UVOD

Multipla skleroza (MS) predstavlja hronično inflamatorno oboljenje centralnog nervnog sistema nepoznate etiologije, od koga u svetu boluje 2,5 miliona ljudi.<sup>1</sup>

U najvećem broju slučajeva MS je relapsno remitentnog toka, koji se karakteriše epizodama pogoršanja neurološkog statusa (relapsa) praćenih periodima oporavka i relativne kliničke stabilnosti (remisije). U početnim fazama bolesti oporavak bolesnika posle perioda pogoršanja je potpun.<sup>2</sup> Dužim trajanjem bolesti izvestan neurološki deficit perzistira i vremenom se akumulira.<sup>3</sup> U manjem procentu slučajeva (primarno progresivna forma) bolest se od početka karakteriše postepenim pogoršanjem neurološkog oštećenja i ovi bolesnici za kraće vreme dostižu određeni stepen onesposobljenosti.<sup>4</sup> Podaci ukazuju da posle 15-25 godina od početka bolesti polovina obolelih hoda uz pomoć pomagala, a oko 90 % bolesnika posle 25 godina bolesti ima ozbiljna funkcionalna ograničenja i ireverzibilnu onesposobljenost.<sup>5-7</sup>

Usled razvoja fizičke onesposobljenosti i čestog prisustva izraženog zamora, depresije i kognitivnog oštećenja, radna sposobnost obolelih od MS je smanjena, što uz potrebu za tuđom negom i pomoći u svakodnevnim aktivnostima, može imati i značajne ekonomske posledice.<sup>1</sup> Izražene promene u sferi fizičkog, mentalnog i socijalnog funkcionisanja obolelih čine kvalitet života ovih osoba lošijim u odnosu na obolele od drugih hroničnih bolesti.<sup>8,9</sup>

Rehabilitacija ima za cilj da smanji onesposobljenost, poveća samostalnost u obavljanju dnevnih aktivnosti i poboljša socijalnu integraciju. Postupci u okviru rehabilitacije su brojni i primenjuju se u različitim formama, a jasne preporuke o intenzitetu, trajanju i vremenu započinjanja terapije i dalje nisu definisani. Posebno neistražen segment rehabilitacije vezan je za period pogoršanja bolesti. Relaps bolesti dovodi do pojave novih ili pogoršanja već postojećih neuroloških promena i zahteva primenu visokih doza kortikosterioda venskim putem.<sup>10</sup> Sem fizičkih promena, relaps često dovodi do pojave depresije, izraženog zamora, kognitivnih poremećaja, a udružen je i sa određenim psihološkim promenama, usled ponovnog suočavanja sa prisustvom bolesti i neizvesnošću koju bolest sa sobom nosi.<sup>11, 12</sup> Određen broj bolesnika veoma teško podnosi terapiju kortikosteroidima što dodatno pogoršava uticaj relapsa na obolele.<sup>13</sup> Osim toga, novija istraživanja su pokazala nepotpun oporavak obolelih mesec dana nakon primenjenjane

medikamentne terapije za relaps, sa zaostajanjem simptoma kod više od jedne trećine, kao i njihov uticaj na otežano obavljanje dnevnih aktivnosti.<sup>14, 15</sup> Iako se potreba za rehabilitacijom u ovom periodu nameće kao sasvim logična i opravdana, preporuke za njenu primenu u potpunosti nedostaju. Retki naučni radovi na ovu temu ukazali su na potrebu uključivanja rehabilitacije u tretman relapsa bolesti.<sup>16,17</sup> Kratkotrajna intrahospitalna rehabilitacija istovremno sa primenom kortikosteroida pokazala je pozitivan efekat na oporavak motornih funkcija i smanjenje onesposobljenosti.<sup>16</sup> Uticaj rehabilitacije na zamor, depresiju i kvalitet života u toku relapsa bolesti, kao i efekti multidisciplinarnе rehabilitacije dužeg trajanja u ambulantnim uslovima, nisu do sada ispitivani. Multidisciplinarna rehabilitacija kao model u kome članovi tima paralelno rade, svako u svom domenu, omogućava delovanje na različite aspekte bolesti i jedan je od modela rehabilitacije preporučenih od strane stručnog udruženja za rehabilitaciju osoba sa MS.<sup>16</sup> Ambulantna forma rehabilitacije ima svoje prednosti u odnosu na bolničku u smislu izraženijeg efekta socijalizacije, povećanja aktivnosti i angažovanja obolelih, ali njena primenljivost u fazi relapsa bolesti do sada nije ispitana.

Intenzitet fizičkog opterećenja koji oboleli neposredno nakon relapsa mogu da tolerišu takođe je nepoznat. Imajući u vidu da je za postizanje određenih promena u rehabilitaciji potreban duži vremenski period, optimalno trajanje rehabilitacije i daje je aktuelno pitanje.

Sve ovo ukazuje na potrebu za sistematskim proučavanjem efekata rehabilitacije u različitim fazama i formama bolesti, kako bi se ustanovili validni protokoli i obezbedila maksimalna pomoć obolelima.

## **1.1.EPIDEMIOLOGIJA MS**

Učestalost MS je niska u detinjstvu, a izražen porast obolevanja odigrava se posle 18.godine, dostižući vrhunac između 25. i 35. godine. Nakon ovog uzrasta, učestalost obolevanja lagano opada, da bi u uzrastu starijem od 50.godina pojava bolesti postala retka.<sup>17</sup> Rizik za nastanak MS veći je kod žena, u odnosu 1,5 do 2,5 puta u odnosu na muškarce, a najnovija epidemiološka istraživanja pokazuju čak i trend povećanja ovog odnosa.<sup>18</sup> U regionima sa umerenom klimom, bolest postaje učestalija sa povećanjem geografske širine (kako severne, tako i južne) i češće se javlja među pripadnicim bele rase.<sup>19,1</sup> Ukupna stopa incidencije MS je kod žena 3,6 /100000 osoba –godina i 2/100000 osoba-godina kod muškaraca.<sup>20</sup> Analiza incidencije u Evropi je

pokazala srednju vrednost od 4,2 nova slučaja na 100000 stanovnika godišnje.<sup>21</sup> Stopa incidencije registrovana u Beogradu 1996.godine iznosila je 2/100000 (nepublikovani podaci). Prevalencija u Evropi prosečno za oba pola iznosi 79/100000 stanovnika, sa najvišom registrovanom prevalencijom u Škotskoj, oko 200/100000 i najnižom na Malti 0-34/100000.<sup>22</sup> Standardizovana prevalencija u populaciji Beograda iznosila je 1996.godine 41,5/100000<sup>21</sup>, a prema nepublikovanim podacima iz 2008. godine iz Registra za MS Beograda, iznosi oko 60/100000 stanovnika.

Analize stopa mortaliteta pokazale su da su stope umiranja u ovoj populaciji nešto više u poređenju sa opštom populacijom i njihov porast je veći u grupi osoba sa dužim trajanjem bolesti.<sup>23, 24</sup> Uzrok smrti u MS je posledica onesposobljenosti i pridruženih bolesti, najčešće infekcija. U analizi uzroka smrti u populaciji Beograda između 1985. i 1996. najčešći uzroci su bili respiratorna i srčana insuficijencija kao posledica visokih cervikalnih i bulbarnih lezija, pneumonija i septikemija posle urinarnih infekcija.<sup>25</sup> Medijana preživljavanja od početka bolesti kreće se između 27 i 45 godina<sup>24</sup>, a broj godina izgubljenog života kreće se u opsegu između 5 i 10.<sup>23</sup>

## **1.2. PRIRODNI TOK I FORME MS**

Trenutno prihvaćena klasifikacija MS definiše 3 kliničke prezentacije bolesti: relapsno remitentna, sekundarno progresivna i primarno progresivna.<sup>3</sup>

### **1.2.1. RELAPSNO- REMITENTNA MULTIPLA SKLEROZA**

Tipičan tok bolesti je relapsno-remitentan (RRMS) i prisutan je kod 80 % bolesnika u početnoj fazi bolesti.<sup>3, 5, 26</sup> On se karakteriše pojavom novih ili pogoršanjem već postojećih neuroloških ispada koji su ili subjektivno doživljeni ili dokazani objektivnim neurološkim pregledom i traju najmanje 24 sata.<sup>27</sup> Remitentan tok označava stabilno neurološko stanje između egzacerbacija. Učestalost relapsa je promenljiva, a dužina njihovog trajanja može biti od nedelju do mesec dana, a nekad i duže.<sup>28</sup> Relapsi obuhvataju promene u centralnom nervnom sistemu (CNS) u vidu inflamacije, demijelinizacije, aksonalne transekcije i remijelinizacije.<sup>28</sup> U pozadini remisije

kliničnih simptoma nalazi se nekoliko mehanizama. Remijelinizacija je jedan od njih i njome se ponovo stvara mijelinski omotač, ali on nikad nije isti kao pre oštećenja, a jedna od karakteristika je i što se Ranvijerova suženja nalaze na manjim rastojanjima, te je sprovođenje impulsa ipak sporije u odnosu na ranije.<sup>29</sup> Ovo često klinički nije evidentno, ali se može uočiti određenim neurofiziološkim dijagnostičkim metodama. Osim remijelinizacije, u oporavku određenu ulogu igraju i efekti adaptivnog plasticiteta CNS koji se manifestuju na tri načina: 1) kratkoročno, dolazi do aktiviranja normalno inhibiranih alternativnih puteva i sinapsi,<sup>30</sup> 2) srednjeročno, dolazi do modulacije sinaptičke efikasnosti mehanizmima dugoročne potencijacije i dugoročne depresije<sup>31, 32</sup> 3) dugoročno, dolazi do stvaranja novih sinaptičkih konekcija i razgranjavanja postojećih.<sup>33</sup> U nekim slučajevima dešava se da nemijelinizovana vlakna koja prolaze kroz oštećeni deo počnu da prenose impulse ili se u demijelinizovanom delu aksona uspostavi kontinuirano sprovođenje kao kod nemijelinizovanih vlakana.<sup>34</sup>

Primenom funkcionalne magnetne rezonance pokazano je da još u ranim fazama bolesti dolazi do aktivacije kortikalnih struktura i njihovih neuronskih krugova.<sup>35</sup> Kako bolest napreduje, obrazac aktivacije cerebralnih struktura postaje širi, odnosno stepen kompenzatorne hiperaktivacije je veći, što je veći volumen lezija i poremećaj normalne funkcije.<sup>36</sup> Međutim, u zavisnosti od lokalizacije, lezije mogu nekad da poremete adaptivnu reorganizaciju ili da spreče njeno nastajanje.<sup>37</sup> Takođe, u odmaklim fazama bolesti kapacitet za funkcionalnu reorganizaciju može biti definitivno redukovano.<sup>38</sup>

Dijagnoza MS zasniva se na revidiranim Mc Donaldovih kriterijuma<sup>27</sup> i u slučaju RRMS se relativno lako postavlja kada postoje dva ili više ataka bolesti koji su tipični za MS. Nešto komplikovaniji proces je postavljanje dijagnoze nakon mogućeg prvog ataka bolesti, odnosno klinički izolovanog sindroma (KIS) koji ukazuje na MS. Na ovaj način bolest počinje kod 80-90 % bolesnika, a dalji tok je vrlo promenljiv.<sup>39</sup> Retko KIS može biti monofazna bolest i vremenom se uvećava rizik konverzije KIS u MS.<sup>39</sup> U jednoj od novijih studija pokazan je rizik od 57% za konverziju KIS u MS u prve dve godine.<sup>40</sup> Iz ovog razloga se u poslednje vreme pokušava definisanje novih, jednostavnijih kriterijuma za nalaz na magnetnoj rezonanci (MR) koji bi pokazao postojanje diseminacije u vremenu i prostoru i time omogućio raniju dijagnozu, a samim tim i ranije započinjanje terapije.<sup>41</sup>



### 1.2.2. KARAKTERISTIKE RELAPSA BOLESTI

Relaps predstavlja najprominentniju karakteristiku bolesti. Na bazi ovog obeležja izvršena je podela na različite forme bolesti, prati se njena aktivnost, prognoza, kao i uspeh novih terapija.

Relaps bolesti je nepredvidiv, kako u smislu vremena nastajanja, tako i manifestacija. Simptomi i znaci neurološkog oštećenja koji se u okviru relapsa mogu javiti su brojni i uključuju nagle promene u senzibilitetu, kontroli bešike i creva, ravnoteži, snazi, vidu, koordinaciji, kogniciji i bolu. Podaci o učestalosti različitih simptoma u relapsu su retki. Nedavno razvijeni Upitnik za procenu relapsa je pokazao da su najčešći simptomi koje su oboleli prijavili bili: trnjenje (67 %), zamor (58%), slabost stopala/noge (55%).<sup>15</sup> Slične podatke pokazala je i studija koja je koristila MSSCL ( MS- Related Symptom Check List) - Skalu simptoma veznih za MS.<sup>42</sup> Retrospektivna studija koja je analizirala učestalost simptoma u toku relapsa, pokazala je mnogo manju učestalost mišićne slabosti i ataksije u odnosu na senzitivne promene, i to prosečno 1,56 senzornih relapsa po ekstremitetu, 0,84 mišićne slabosti i 0,34 cerebelarnih relapsa po ekstremitetu, a 0,57 optičkih neuritisa po oku, kod prosečnog trajanju bolesti od 9,3 godine od dijagnoze.<sup>43</sup>

U kojoj meri i na koji način relapsi doprinose onesposobljenosti obolelih i dalje je predmet debate.<sup>44-46</sup> Podaci o uticaju relapsa na dugotrajnu onesposobljenost proistekli iz velikih studija pririodnog toka bolesti, izneta su u narednom poglavlju. Nešto drugačiju sliku pružaju istraživanja koja su akcenat stavila na sam relaps bolesti i zatim u narednom periodu pratila oporavak bolesnika. Jedna od studija koja je pratila oporavak bolesnika posle relapsa, pokazala je da je rezidualni deficit od 0,5 poena u EDSS skor ( eng. Expanded Disability Status Scale, Proširena skala funkcionalne onesposobljenosti ) postojao kod 57% obolelih 65 dana nakon relapsa, a kod čak 54% pogoršanje od 0,45 u EDSS skor posle 161 dana.<sup>47</sup> S obzirom da je oporavak procenjivan EDSS skorom, a imajući u vidu njegova ograničenja,<sup>48</sup> pretpostavlja se da je rezidualni deficit čak i veći od prikazanog. Slične rezultate pokazale su još neke studije, koje su takođe merile onesposobljenost nakon relapsa u relativno kratkom vremenskom intervalu i ukazale na zaostajanje izvesnog stepena neurološkog deficita.<sup>49, 50</sup>

Upotreba mernog instrumenta koji će uzeti u obzir stav bolesnika o primenjenoj terapiji i simptomima bolesti je tek odnedavno prisutna. Na ovo pitanje ukazale su studije koje su pokazale da je poboljšanje nakon primene kortikosteroidne terapije bilo mnogo veće kad je mereno od

strane lekara, nego na osnovu subjektivne procene bolesnika ( 9-23% prema 5% ).<sup>51</sup> Rezultati skorašnje studije Severnoameričkog Komiteta za istraživanje u MS (NARCOMS) su pokazali da je subjektivni osećaj čak oko 30% bolesnika da su se njihovi simptomi pogoršali mesec dana nakon terapije kortikosteroidima, kao i utisak da je sama terapija odgovorna za to pogoršanje. U poređenju sa bolesnicima koji nisu dobijali terapiju, poboljšanje simptoma je ipak bilo veće u grupi podvrgnutoj lečenju.<sup>14</sup> Pilot studija koja je analizirala rezultate primene specifičnog upitnika za procenu relapsa pokazala je da je mesec dana nakon relapsa kod 80 % pacijenta postignuto poboljšanje simptoma, kao i povratak na prethodno zdravstveno stanje, ali su kod polovine obolelih simptomi i dalje uticali na obavljanje aktivnosti svakodnevnog života.<sup>15</sup> Iz ovih studija proizilazi da iako kortikosteroidna terapija kod većine bolesnika pokazuje pozitivne efekte, određen broj pacijenata ima potrebu za eventualno drugačijim ili dodatnim terapijskim pristupom.

Zbog svoje nepredvidivosti relapsi prouzrokuju neočekivane krize u ličnom životu i radnom okruženju obolelih. Naime, u toku remisije oboleli mogu zaboraviti ili potisnuti prirodu svoje bolesti, a pojava novog relapsa ih podseća da je bolest sve vreme prisutna i suočava ih sa njihovim begom od realnosti. Relaps je često udružen sa osećajem straha, ljutnje, krivice i žaljenja.<sup>52</sup> Suočavanje sa činjenicom da je u pitanju hronična bolest često je vema teška i za pacijenta i za porodicu. Relapsi mogu imati veliki uticaj na socijalni život osobe. Smanjena pokretljivost, problemi sa bešikom ili crevima, prisustvo zamora, otežavaju obolelima da ostvare odgovarajuće socijalne aktivnosti i uzrokuju njihovo povlačenje.<sup>53</sup> Velike promene u toku relapsa mogu nastati i u partnerskim i porodičnim odnosima, kako zbog nemogućnosti obolelog da funkcioniše na način kao pre pojave pogoršanja, tako i zbog psihičkih promena koje takvo stanje često prate, a sa druge strane opterećenost članova porodice zbog određenih novih uloga i zadataka, kao i emotivne podrške koja se od njih očekuje.<sup>54</sup>

### **1.2.3. SEKUNDARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA**

Kod većine bolesnika koji su u početku imali remitentan tok bolesti, posle 6-22 godina trajanja bolesti, ona poprima polako, ali nezaustavljivo progresivan tok, sa nagomilavanjem neurološkog deficita.<sup>26, 55</sup> Ovakva forma naziva se sekundarno progresivna MS (SPMS). Tokom ove faze bolesti takođe je moguća pojava relapsa, do kojih dolazi kod 40 % bolesnika. Kada bolest uđe u

sekundarno progresivnu fazu, relapsi postaju ređi, ali je kumulativna neurološka onesposobljenost već značajna i rezultat je većeg aksonalnog gubitka koji se ne može kompenzovati reparatornim mehanizmima ni funkcionalnom reorganizacijom korteksa.<sup>28, 56</sup> Pokazano je da kada bolest uđe u progresivnu fazu, ona ima nadalje svoj nezavisan tok, u kojem pojava novih relapsa ne igra ulogu u povećanju sveukupnog neurološkog oštećenja.<sup>44</sup> U nekim studijama je pokazano da progresija u SPMS ne zavisi mnogo od prethodnih kliničkih manifestacija, učestalosti relapsa u prvim godinama bolesti ili njihovog daljeg javljanja, što se od starnе nekih autora naziva amnestičkim procesom.<sup>4</sup> Naime, posle dostizanja onesposobljenosti na EDSS skali od 4.0, ovaj amnestički proces postoji za prethodnu istoriju MS na bilo kom stepenu neurološke onesposobljenosti.<sup>4, 46</sup> Ovakvi rezultati postavljaju pitanje o svrsishodnosti primene imunomodulatornih lekova u cilju smanjenja broja i težine relapsa i njihovog uticaja na nastanak i razvoj sekundarne progresije. Studija italijanske grupe autora, međutim, pokazala je da su bolesnici na interferonu beta, praćeni 7 godina, kasnije dospevali u fazu sekundarne progresije od bolesnika koji nisu bili lećeni na ovaj naćin.<sup>45</sup> Velika, geografski bazirana studija kohorte osoba sa MS, pokazala je da je učestalost relapsa u prve dve godine bolesti povezana sa većom verovatnoćom ulaska u progresivnu fazu bolesti kao i kraćom latencom njenog nastanka.<sup>44</sup>

#### **1.2.4. PRIMARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA**

Ukoliko je bolest od samog početka takva da postoji kumulacija neurološkog deficita, onda se ona može okarakterisati kao primarno progresivna (PP) i javlja se kod 10-15% bolesnika.<sup>2</sup> Postavljanje dijagnoza u slučaju ove forme bolesti je nešto teže, s obzirom da ovi bolesnici imaju postepen i neprimetan početak razvoja neuroloških ispada, bez jasnih relapsa i remisija, zbog ćega je kod njih teže dokazati diseminaciju u vremenu i prostoru. Ovakav tok bolesti, takode može podrazumevati određene periode stabilnog stanja ili ćak i minimalnog poboljšanja, a kod 40% bolesnika mogu se javljati i relapsi.<sup>4</sup> Ovakva forma bolesti, se po nekim istraživaćima, svrstava u progresivno-remitentnu MS ( PRMS) , međutim dosadašnja istraživanja su pokazala da ne postoje osnove za izdvajanje ovakve forme u zaseban klinićki entitet.<sup>7</sup> Pokazano je da se klinićka slika i tok bolesti kod bolesnika sa PPMS i SPMS sa i bez relapsa bitno ne razlikuju.<sup>4</sup> Ovo se dovodi u vezu sa progresivnom neurodegeneracijom u CNS, ne samo u lezijama vidljivim

konvencionalnom MR u beloju<sup>57</sup> ili sivoj masi CNS,<sup>58, 59</sup> već i u naizgled normalnoj beloju ili sivoj masi, naročito u značajnim putevima CNS, kao što je kortikospinalni put.<sup>60</sup>

PPMS se u poređenju sa SPMS javlja u kasnijoj životnoj dobi i od ove forme češće oboljevaju muškarci.<sup>61</sup>

Ova karakteristika povezivana je sa ulogom estrogena u inflamaciji<sup>62</sup> i značajno manjim stepenom inflamacije prisutnim u PPMS u odnosu na SPMS.<sup>63</sup> Novije histopatološke studije su ipak pokazale da i u PPMS postoji značajan stepen inflamacije koji ostaje intratekalno, te je iz tog razloga i efikasnost antiinflamatornih, imunoupresivnih i imunomodulatornih lekova mala.<sup>64</sup> Razlozi zbog kojih progresija u jednoj formi bolesti natupa nakon početne RRMS, a u drugoj ne, i dalje su nepoznati.

Prosečno vreme nastajanja određenih stepena neurološke onesposobljenosti je definisano velikim kohortnim studijama koje su dugom vremenskom priodu pratile bolesnike.<sup>60, 65</sup> Vreme nastajanja određenog stepena neurološke onesposobljenosti kraće je za PPMS nego za RRMS.<sup>66</sup>

U zavisnosti od vremena potrebnog za dostizanje određene neurološke onesposobljenosti, postoji i podela bolesti na benignu i malignu formu. Najčešće korišćena definicija za benignu formu je postizanje EDSS skora  $\leq 3$ , posle  $\geq 10$  godina trajanja bolesti<sup>67</sup> ili  $< 4$  posle 25 godina trajanja.<sup>66</sup> Malignom formom se smatra ona koja u prvih 5 godina dovodi do  $EDSS \geq 6.0$ <sup>68</sup>

### **1.3. SIMPTOMI I ZNACI MULTIPLE SKLEROZE**

Kao posledica brojnih predilekcionih mesta za nastanak demijelinizacionih plakova, velika je i raznovrsnost simptoma i znakova MS. Motorni, senzitivni, vizuelni, simptomi i znaci oštećenja moždanog stabla i malog mozga su naješće manifestacije bolesti. Osim toga, poremećaj funkcije mokraćne bešike, creva, zamor i kognitivni poremećaji veoma su česti. Svaka od ovih manifestacija može se javiti u bilo kojoj fazi bolesti.<sup>69</sup>

#### **1.3.1 MOTORNE MANIFESTACIJE**

Motorni simptomi i znaci proizilaze iz zahvaćenosti kortikospinalnog, kortikobulbarnog, cerebelarnih i senzitivnih puteva. Zahvaćenost kortikospinalnog trakta se javlja u 62 % slučajeva tokom trajanja bolesti.<sup>70,71</sup> Znaci oštećenja kortikospinalnog trakta mogu biti minimalni, u vidu

patološke refleksne aktivnosti, ali i često napredovati do teške mišićne slabosti. Najčešći motorni deficit predstavlja slabost ekstremiteta i to češće ekstenzorne grupe mišića na rukama, a fleksorne na nogama. Noge su češće zahvaćene od ruku i simptomi u nogama se obično javljaju ranije.<sup>69,71</sup> Spasticitet se javlja kod 40-75 % bolesnika sa MS, najčešće u nogama, a ređe u rukama.<sup>72</sup> On ponekad može pomoći bolesniku koji ima slabost u nogama da hoda, ali uzrokuje osećaj zategnutosti i ukočenosti, što izaziva nelagodnost, a često i bol. On takođe povećava osećaj zamora i dovodi do poremećaja sna, a utiče i na smanjenje fizičke aktivnosti, što dovodi do još izraženije ukočenosti i olakšava pojavu kontraktura.

### **1.3.2. SIMPTOMI I ZNACI OŠTEĆENJA MALOG MOZGA**

Učestalost simptoma nastalih kao posledica oštećenja malog mozga je često teško proceniti zbog njihove udruženosti sa slabošću, spasticitetom ili oštećenjem senzibiliteta. Zahvaćenost malog mozga ili njegovih aferentnih ili eferentnih puteva dovodi do ataksije hoda, trupa, ekstremiteta, okularne i bulbarne ataksije, kao i intencionog tremora. Zahvaćenost malog mozga dovodi do cerebelarne ataksije, posteriornih kolumni kičme moždine do senzorne ataksije, a vestibularnog sistema do vestibularne ataksije.

Cerebelarna ataksija hoda se na početku bolesti javlja u oko 13 % slučajeva i ukazuje na lošu prognozu.<sup>73</sup> Tokom bolesti ona se javlja u oko 85 % obolelih, a kod 32 % utiče na funkcionalnu onesposobljenost.<sup>74</sup>

Intencioni tremor predstavlja jedno od najčešćih obeležja i javlja se kod 75% obolelih.<sup>75</sup> Rezultati dosadašnjih istraživanja su pokazali da tremor najčešće zahvata ruke (56%), a zatim noge (10%), glavu (9%) i trup (7%).<sup>76, 77</sup> Izraženost tremora je bila u korelaciji sa stepenom dizartrije, dizmetrije i disdijadohokineze, a povezana je i sa većom onesposobljenošću.<sup>77-79</sup> Amplituda tremora korelira sa stepenom oštećenja u kontralateralnom ponsu.<sup>80</sup> Izraženosti ovih simptoma se dosta teško kvantifikuje i to predstavlja problem u praćenju efekata različitih terapijskih procedura.

### 1.3.3. SENZITIVNI POREMEĆAJI

Senzitivni simptomi predstavljaju najčešće simptome koji se javljaju kao početna klinička manifestacija u MS (43 %) i prisutni su kod 90% bolesnika.<sup>81</sup> Antomska distribucija oštećenja zavisi od lokalizacije lezije, ali je često jedinstvena i ne odgovara dermatomima niti homunkularnom obrascu.<sup>69</sup> Bolesnici češće imaju pozitivne senzacije u vidu parestezija, dizestezija, hiperpatije ili alodinije, nego smanjenje ili odsustvo senzacije.<sup>81</sup>

Specifična senzitivna manifestacija je i Lhermitteov znak koji se javlja kod oko 33 % obolelih i smatra se da je povezan sa oštećenjem vratnog dela kičmene moždine.<sup>82</sup>

Bol je česta pojava kod obolelih od MS sa procenjenom prevalencijom 43- 50%.<sup>83</sup> Može se klasifikovati kao 1) kontinuirani centralni neuropatski bol 2) intermitentni centralni neuropatski bol 3) mišičnoskeletni bol 4) mešoviti neuropatski i nociceptivni bol.<sup>84</sup> Studije su pokazale udruženost bola sa većim neurološkim oštećenjem, starijim uzrastom i dužim trajanjem bolesti.<sup>85</sup> Takođe je pokazana uzajamna povezanost bola, depresije i zamora, kao i uticaj bola na smanjenje kvaliteta života, radne sposobnosti, hod, rekreativne aktivnosti i san.<sup>86</sup>

### 1.3.4. SIMPTOMI I ZNACI OŠTEĆENJA MOŽDANOG STABLA

Najčešće manifestacije oštećenja moždanog stable su poremećaj pokretljivosti očnih jabučica sa pojavom duplih slika i nistagmus koji je najčešće horizontalni. Po nekim istraživanjima učestalost nistagmusa je između 40 i 70 % i on je uglavnom asimptomatski.<sup>73</sup>

Slabost mimične muskulature je opisana u oko 5% slučajeva kao inicijalni simptom, a u 20% slučajeva se javlja u toku bolesti zajedno sa drugim znacima oštećenja moždanog stabla.<sup>87</sup>

Potpuni oporavak je tipičan.

Vrtoglavica se javlja kod 20-50 % bolesnika<sup>88</sup> i najčešće je udružena sa drugim simptomima oštećenja moždanog stabla, kao što su povraćanje i vestibularna ataksija. Vertigo se kod obolelih od MS može javiti i u vidu benignog paroksizmalnog pozicionog vertiga, vestibularne migrene, Menierove bolesti, kao i posledica uzimanja lekova za spasticitet i neuropatski bol, tako da je za optimalni tretman važno postaviti dobru dijagnozu.<sup>89,90</sup>

Dizartrija u MS je posledica slabosti ili ataksije bulbarnih mišića i korišćenjem specifičnih govornih testova za njenu detekciju uočava se u 62 % slučajeva.<sup>91</sup> Ona korelira sa stepenom onesposobljenosti i dužinom trajanja progresije bolesti.<sup>91</sup>

Disfagija se češće javlja u progresivnoj fazi bolesti i posledica je zahvatanja kortikobulbarnih puteva, disfunkcije moždanog stabla i cerebeluma i javlja se u oko 30 -40 % slučajeva.<sup>92</sup> U oko 15 % slučajeva može se javiti i kod osoba sa blagom onesposobljenošću. Poremećaj gutanja je udružen sa povećanim morbiditetom i mortalitetom zbog komplikacija kao što su malnutricija i bronhopneumonia.<sup>93</sup>

U ređa oštećenja spadaju poremećaji sluha, u vidu gubitka sluha, tinitusa, a nekad i centralne hiperakuzije sa fonofobijom.<sup>94</sup>

U retkim slučajevima može doći do respiratorne insuficijencije i neurogenog edema pluća.<sup>95</sup>

### **1.3.5. KOGNITIVNI POREMEĆAJI**

Kognitivni poremećaji su česti i utvrđeni kod 40-60% bolesnika, sa dominantnim poremećajima pamćenja, pažnje i brzine obrade informacije.<sup>96</sup> U jednoj od studija pokazano je postojanje kognitivnih poremećaja kod 29% bolesnika sa KIS, a nakon pet godina praćenja kognitivno oštećenje je postojalo čak kod 54 % bolesnika.<sup>97</sup> Nekada su kognitivni poremećaji suptilni i za njihovo otkrivanje potrebno je primeniti neuropsihološka testiranja. Studije praćenja su pokazale da je u MS kognitivno propadanje sporije u odnosu na degenerativne demencije, a da su niži stepen obrazovanja, raniji početak bolesti i izražena atrofija sive mase faktori rizika za progresiju kognitivnog oštećenja.<sup>98</sup>

### **1.3.6. DEPRESIJA**

Poremećaji raspoloženja, afekta i ponašanja su takođe česti u MS. Prevalencija depresije u MS je oko 50%.<sup>99</sup> Depresija predstavlja kombinaciju uticaja samog patološkog procesa i reakcije bolesnika na posledice bolesti. Studije koje su analizirale promene na MR su pokazale izraženije promene u temporalnoj<sup>100, 101</sup>, kao i u hipokampalnoj regiji<sup>102, 103</sup> kod bolesnika sa depresijom u odnosu na one bez depresije. Rezultati funkcionalne MR su pokazali izmenjen obrazac cerebralne aktivacije pri obradi emocionalnih stimulusa kod obolelih od MS u odnosu na zdrave, čime se

možda može objasniti povećana podložnost za razvoj depresije.<sup>104</sup> Sem strukturalnih promena, u nastanku depresije značajnu ulogu igraju i psihosocijalni faktori od kojih se izdvajaju neizvesnost, neadekvatna sposobnost adaptacije na bolest, bepomoćnost, stres, zamor, neadekvatni socijalni odnosi, gubitak sposobnosti za rekreaciju.<sup>105</sup> Uzimajući u obzir sve ove faktore, kao nezavisni prediktori pojave depresije izdvojeni su: emotivni tip adaptacije na bolest, neizesnost, beznadežnost i stepen fizičkog oštećenja.<sup>106</sup> Faktori koji povećavaju rizik za nastanak depresije u MS takođe su i ženski pol, mlađe životno doba, pozitivna porodična anamneza za depresiju.<sup>107</sup> Neke od studija ukazuju i na značaj poremećaja hipotalamo hipofizne osovine u ravoju depresije kod obolelih od MS.<sup>108</sup>

Prisustvo depresije predstavlja jedan od faktora rizika za samoubistvo, koje je uzrok smrti kod čak 15 % obolelih od MS.<sup>109</sup> Ona može dodatno kompromitovati kognitivnu funkciju, a utiče i na komplikansu sa bolest modifikujućim lekovima. Depresija je često praćena poremećajima spavanja i anksioznošću. Kod bolesnika sa depresijom u anamnezi postoji rizik od njenog pogoršanja tokom terapije interferonom beta, što se mora ozbiljno pratiti.<sup>110</sup>

Iako je učestalost depresije velika, ova dijagnoza se u kliničkoj praksi među obolelima od MS često previdi.<sup>111</sup> Podaci čak ukazuju i na značajan procenat neadekvatnog lečenja depresije u slučajevima kad je dijagnoza postaljena. Prepoznavanje i adekvatno lečenje depresije je od velike važnosti jer je ona prediktor morbiditeta, mortaliteta i kvaliteta života obolelih.<sup>112</sup>

### **1.3.7. POREMEĆAJI FUNKCIJE MOKRAĆNE BEŠIKE, CREVA I POREMEĆAJI SEKSUALNIH FUNKCIJA**

Poremećaj defekacije i mokrenja su jedna od najonesposobljavajućih karakteristika MS i javljaju se kod 78% bolesnika.<sup>113</sup> Poremećaji funkcije mokraćne bešike su različiti i uključuju učestalo mokrenje, urgenciju, inkontinenciju, oklevanje, zadržavanje mokraće i noćno mokrenje. Poremećaji funkcije creva obuhvataju inkontinenciju i opstipaciju. Pokazano je da fekalna inkontinencija korelira sa stepenom onesposobljenosti, trajanjem bolesti i prisustvom uroloških simptoma.<sup>114</sup>

Poremećaj seksualnih funkcija se takođe često javlja i obuhvata primarnu, sekundarnu i tercijernu disfunkciju. Primarna disfunkcija se odnosi na poremećaj nastao direktno kao posledica demijelinizacije i obuhvata erektilnu difunkciju, genitalne parestezije i smanjeni libido.



Sekundarna disfunkcija obuhvata simptome vezane za seksualno funkcionisanje i odnosi se na zamor, mišićnu slabost, spasticitet, bolove. Tercijarna disfunkcija se odnosi na psihološka, socijalna i kulturološka pitanja koja utiču na seksualno funkcionisanje. Studije prevalencije ovih simptoma nisu konzistentne u nalazima, a najnovija studija Celik et al. je pokazala da se seksualna disfunkcija (SD) češće javlja kod žena, a da je kod oba pola najčešći poremećaj sekundarna SD.<sup>115</sup> Pojava SD značajno utiče na sve aspekte kvaliteta života i jedan je od glavnih uzroka stresa, poremećaja u emotivnim vezama i razvoda braka.<sup>116</sup>

### 1.3.8. ZAMOR

Zamor je jedan od najčešćih simptoma u MS i njegova prevalencija varira u zavisnosti od vrste studija i upitnika korišćenih za prećenje i kreće se između 50-80 %.<sup>117, 118</sup> Longitudinalna studija koja je pratila bolesnike tokom tri godine pokazala je da je kod 38% bolesnika zamor bio sve vreme prisutan, dok se kod 37 % sporadično javljao.<sup>117</sup> Precizna i opšte prihvaćena definicija zamora i dalje ne postoji, što doprinosi njenom nedovoljnom razumevanju i posledično nedovoljno dobro usmerenom lečenju.<sup>119</sup> Neke od najčešće korišćenih definicija su „osećaj iscrpljenosti, nedostatak energije i umor“<sup>120</sup>, „subjektivan osećaj nedostatka fizičke i /ili mentalne energije za koju individua ili njen staratelj primećuju da utiče na uobičajene ili željene aktivnosti“<sup>121</sup>, „reverzibilno motorno ili kognitivno oštećenje udruženo sa smanjenom motivacijom, željom za odmorom, koje se javlja spontano ili nakon mentalne i fizičke aktivnosti“,<sup>122</sup> Zamor kod obolelih od MS je u poređenju sa zdravim osobama mnogo izraženiji, više ih onesposobljava, remeti aktivnosti svakodnevnog života i utiče na odsustvovanje sa posla.<sup>120, 123</sup> Oboleli od MS zamor često opisuju kao jedan od simptoma koji ih najviše onesposobljava<sup>124</sup>, a pokazano je da je on i jedan od glavnih razloga smanjenog kvaliteta života obolelih.<sup>120</sup> Zamor se češće javlja kod primarno progresivne i sekundarno progresivne forme bolesti u odnosu na relapsno remitentnu formu, ali se može javiti u bilo kojoj fazi bolesti, pa čak i prethoditi pojavi prvih simptoma.<sup>125, 125, 126</sup>

Izraženiji je u drugoj polovini dana<sup>125</sup> i nakon izlaganja toploti<sup>124</sup>. Rezultati povezanosti zamora i EDSS su kontradiktorni, a velika studija NARCOMS je pokazala značajno povećanje zamora sa pogoršanjem mobilnosti, a pre dostizanja nivoa nemogućnosti samostalnog hoda, nakon čega

dolazi do pojave platoa u registrovanju zamora. Ponovno pogoršanje zamora jalja se kada nastupi vezanost bolesnika za postelju.<sup>127</sup>

Patofiziologija zamora i dalje je nepoznata, iako su brojna istraživanja dovela do novih saznanja o mogućim uzrocima ove pojave. Zamor kod obolelih od MS možemo posmatrati kao primarni, nastao kao direktna posledica oštećenja CNS procesom demijelinizacije i aksonalnim lezijama, kao i neuroendokrinim i imunološkim mehanizmima, te izmenjenim obrascima cerebralne aktivacije<sup>128</sup> Sekundarni zamor odnosi se na onaj koji je nastao kao posledica poremećaja spavanja, depresije, onesposobljenosti, uzimanja određenih lekova (miorelaksanasa, analgetika). Poremećaj spavanja je često prisutan kod obolelih od MS, kako zbog sindroma nemirnih nogu, spasticiteta, noćnog mokrenja, ali i mogućeg poremećaja cirkardijalnog ritma i procesa spavanja.<sup>129</sup>

Depresija je često udružena sa zamorom i njeni simptomi mogu ličiti na simptome zamora, odnosno određeni simptomi postoje i u jednom i u drugom entitetu (nedostatak motivacije, poremećaj spavanja)<sup>130</sup>

Zamor i depresija pozitivno koreliraju, a pokazano je i da je depresija prediktor zamora.<sup>122, 131</sup>

Lečenjem depresije pokazano je i smanjenje zamora i to bez obzira na primenjenu terapijsku proceduru.<sup>132</sup>

U poslednje vreme pridaje se značaj pokušajima sagledavanja zamora sa različitih stanovišta, odnosno razjašnjenje njegove patofiziologije u okviru različitih modela bolesti, pre svega klasičnog, biomedicinskog i kognitivno bihevioralnog pristupa. Klasični, biomedicinski model, zamor sagledava kao primarni poremećaj, težinu bolesti i depresiju kao prediktore zamora, a negativne misli, strah i izbegavanje aktivnosti u vezi sa zamorom kao posledice zamora.<sup>133, 134</sup>

Kognitivno bihevioralni model pretpostavlja način interpretacije simptoma individue kao uzrok pogoršanja zamora, odnosno negativne misli i izbegavanje aktivnosti, kao uzrok a ne posledicu onesposobljenosti.<sup>135</sup> Analiza karakteristika obolelih i njihovog uklapanja u jedan od ova dva modela pokazala je da nijedan model nije adekvatan, već da se integracijom ova dva modela dobija mnogo bolje uklapanje podataka, te se preporučuje kao pravac u razmatranju patofiziologije ovog simptoma.<sup>136</sup>

## **1.4. KONCEPT KVALITETA ŽIVOTA**

U definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), kvalitet života definiše se kao percepcija pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojem živi, kao i u odnosu na sopstvene ciljeve, očekivanja, standarde i interesovanja. Po ovom tumačenju, kvalitet života predstavlja multidimenzionalni koncept koji obuhvata fizičke i psihosocijalne aspekte, koji uključuju najmanje 5 komponenti: fizičko zdravlje pojedinca, psihološki status, materijalnu nezavisnost/stepen samostalnosti, socijalne odnose, kao i odnos prema značajnim pojavama u okruženju.<sup>137</sup> Kao posledica sveobuhvatnog razmatranja faktora koji su od prioritetnog značaja za poboljšanje zdravlja, 1998. godine, usvojena je i nova rezolucija, "Zdravlje za sve - politika za XXI vek.". Prema ovom dokumentu jedan od 10 globalnih ciljeva SZO za XXI vek jeste povećanje preživljavanja i kvaliteta života. U ovom smislu kvalitet života je definisan kao opažanje pojedinca ili grupa da će njihove potrebe biti zadovoljene i prepoznate na vreme kako bi se postigla sreća i ispunjenje.<sup>137</sup>

### **1.4.1. KVALITET ŽIVOTA POVEZAN SA ZDRAVLJEM**

Kako je zdravlje jedan od najvažnijih aspekata života za većinu ljudi, javila se i potreba za definisanjem kvaliteta života povezanim sa zdravljem (KŽPZ). Prema definiciji Patrika i Eriksona, KŽPZ je vrednost pridodata dužini života, modifikovana oštećenjima, funkcionalnim statusom, percepcijama i socijalnim mogućnostima na koje utiču bolest, povreda, lečenje i zdravstvena politika.<sup>138</sup> Uvođenjem ovog koncepta, skreće se pažnja na percepciju bolesti od strane obolelog kao možda i najvažnijeg aspekta poimanja bolesti. Sve do uvođenja ovog pojma, bolest je posmatrana samo kroz objektivne parametre, ne uzimajući u obzir njen uticaj na fizički, mentalni ili socijalni život obolelog.

Subjektivno sagledavanje bolesti predstavlja dopunu objektivnim kliničkim pokazateljima u sveobuhvatnom sagledavanju uticaja bolesti na pojedinca. Subjektivni pokazatelji bi trebalo da odražavaju sve „nebiološke“ faktore koji mogu imati uticaj na ishod bolesti, kao što su karakter ličnosti, motivacija, lična i kulturološka ubeđenja, socijalno-ekonomski status, kao i dostupnost zdravstvene zaštite. Istraživanja koja su se bavila ovom problematikom su pokazala da indikatori koji su zasnovani na samoproceni bolesnika, ne moraju biti u korelaciji sa rezultatima objektivnih

kliničkih merenja (npr. sa stepenom fizičke onesposobljenosti).<sup>139</sup>

Kvalitet života povezan sa zdravljem je pokazatelj sveobuhvatnog zdravstvenog stanja koga saopštava sam bolesnik koristeći standardizovane upitnike. Na osnovu njihove obrade dolazi se do numeričkih skorova koji te subjektivne doživljaje kvantifikuju. Procena KŽPZ u svakodnevnoj praksi je važna jer olakšava izbor prioriteta u planiranju terapijskih postupaka. To se posebno odnosi na situaciju kada su u pitanju modaliteti koji klinički daju vrlo slične efekte, kao i kada lekar mora da donese odluku imajući u vidu toksične efekte leka, preživljavanje i cenu leka. Osim toga, KŽPZ je, takođe, jedan od indikatora kvaliteta nege pružene bolesnicima. Praćenjem KŽPZ mogu se evidentirati promene u toku lečenja, a s obzirom da bolest uvek odražava i lični i socijalni kontekst, može se koristiti i kao mera ukupnog ishoda lečenja.<sup>140</sup>

#### **1.4.2. KVALITET ŽIVOTA OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE**

Iako je MS teško i progresivno neurološko oboljenje, prosečan životni vek obolelih nije mnogo kraći u odnosu na preživljavanje opšte populacije. Rezultati većine istraživanja pokazuju da je srednja dužina života ove grupe bolesnika niža za nešto manje od 5 godina od osoba bez ovog oboljenja.<sup>141</sup> Kako MS ima tendenciju da dovede do izrazite akumulacije onesposobljenosti tokom vremena, ovi bolesnici se dugi niz godina nose sa različitim problemima vezanim za fizičko, mentalno i socijalno zdravlje. Takođe, treba na umu imati i činjenicu da ova bolest uglavnom pogađa ljude u mlađem odraslom dobu, kada je čovek obično na vrhuncu svoje fizičke i stvaralačke moći i kada od života očekuje najviše. Stoga je pitanje kvaliteta života obolelih od MS, značajan aspekt ovog oboljenja. Rezultati dosadašnjih istraživanja su pokazali veliki značaj merenja kvaliteta života obolelih od MS radi procene uticaja bolesti na svakodnevno funkcionisanje ovih pacijenata, procene efekata različitih terapijskih i rehabilitacionih postupaka, a sve veći broj studija ukazuje i na njegovu prediktivnu vrednost.

##### **1.4.2.1 Kvalitet života kao mera uticaja bolesti na život obolelih**

Veliki broj istraživanja, pokazao je da hronične bolesti utiču na različite aspekte svakodnevnog funkcionisanja obolelih. Uticaj bolesti na život bolesnika u velikoj meri zavisi od objektivno izmerenih faktora kao što su stepen funkcionalnih oštećenja i dužina trajanja bolesti. Takođe,

rezultati studija pokazali su i da neke demografske karakteristike ispitanika, kao što su pol, aktuelni uzrast i uzrast pri postavljanju dijagnoze, imaju značaj u sagledavanju individualnog opterećenja bolešću. Međutim, spektar delovanja hronične bolesti na život obolelih je daleko kompleksniji i u njegovoj proceni se moraju uzeti u obzir i subjektivni doživljaji bolesnika, izraženi kroz upitnike o kvalitetu života.

Merenja kvaliteta života obolelih od MS u našoj sredini započela su pre 10 godina. Rezultati studije koja je koristila generički upitnik za procenu kvaliteta života SF-36 (eng. Short form 36, Mera zdravlja kratke forme) pokazali su da je KŽPZ bolesnika sa MS korelirao sa stepenom fizičke onesposobljenosti (merene EDSS skorom), dužinom trajanja bolesti kao i stepenom depresivnosti (merenog Bekovom skalom).<sup>9</sup> Prva studija praćenja KŽPZ u ovoj populaciji koja je koristila specifični upitnik za procenu KŽPZ- MSQoL-54 (eng. Multiple Sclerosis Quality of Life 54), započeta je 2003. godine i pokazala je da su najveći doprinos smanjenju kvaliteta života imali domeni Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja i Zadovoljstvo seksualnom funkcijom.<sup>142</sup> U poređenju sa studijama drugih autora, odstupanja u podskalama za Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja, Socijalnog funkcionisanja, Seksualnih funkcija i Zadovoljstva seksualnim funkcijama su bila veća, odnosno, ovi domeni su mnogo više doprineli smanjenju kvalitetu života.<sup>134, 143, 144</sup> Uzroci ovakvih podataka leže u socijalnim i kulturološkim razlikama, ali i organizaciji zdravstvene službe i nedovoljnoj psihosocijalnoj podršci ovim bolesnicima u našoj sredini.

#### **1.4.2.2. Kvalitet života kao mera procene efekata terapije**

Uloga kvaliteta života u proceni efekta neke terapije jako je dobila na značaju u poslednjim godinama, s obzirom da se pokazalo da praćenje efekata neke terapije samo objektivnim pokazateljima nije dovoljno. Naime, za upotrebu lekova koji su sličnih efekata ili oni koji imaju potencijalno velika neželjena dejstva, veoma je bitan podatak o uticaju na KŽPZ, jer se na taj način može odlučiti za određeni terapijski pristup. U ovom smilu KŽPZ bi se mogao predstaviti kao lično opažanje bolesnika do kog stepena primenjena terapija daje više dobrih efekata nego štetnih.<sup>139</sup> Takođe, u kontekstu izbora vrste terapije i procene fizičkih, psiholoških i socijalnih posledica njihove primene na pacijentov život, kvalitet života može se definisati i kao stepen zadovoljstva pri primeni određenih medicinskih preparata i/ili intervencija sa opažanjem trenutnih životnih okolnosti, koje uključuju fizičko, socijalno i materijalno blagostanje

individue.<sup>145</sup> Značaj merenja kvaliteta života kao ishodne varijable u studijama procene efekata terapije, pokazao je svoju primenu i u sagledavanju učestalosti neželjenih efekata.<sup>146</sup>

U polju primene rehabilitacionih procedura kvaliteta života je veoma korišćena mera ishoda, ali se zbog raznovrsnosti dizajna kliničkih studija teško mogu generalizovati zaključci o uticaju rehabilitacije na KŽPZ. Pregledni rad iz 2007.godine Cochrane baze podataka je pokazao da ambulantna multidisciplinarna rehabilitacija dovodi do poboljšanja kvaliteta života i to do kratkoročnih poboljšanja pri primeni kratkotrajnih, intenzivnih programa, odnosno dugoročnih poboljšanja pri primeni dugotrajnijih programa manjih intenziteta.<sup>147</sup> Kineziterapija sprovedena u ambulantnim uslovima, bez obzira da li je bila deo multidisciplinarne rehabilitacije ili samo procedura za povećanje kondicije i snage mišića, je u skoro svim istraživanjima dovela do poboljšanja kvaliteta života.<sup>148-150</sup> Sa druge strane, kineziterapija u bolničkim uslovima, bez obzira na formu nije dala tako dobre rezultate.<sup>151, 152</sup> Na prednost ambulantne nad intrahospitalnom kineziterapijom najverovatnije utiče psihički i socijalni aspekt boravka van bolnice. Sprovedenje terapije u ambulantnim uslovima predstavlja modalitet koji pacijentima omogućava da veći deo vremena provode u svom svakodnevnom okruženju, što utiče na bolje socijalno funkcionisanje, kao i manju onesposobljenost zbog emocionalnog funkcionisanja. Rehabilitacija u bolničkim uslovima može u sebi imati komponentu socijalne izolacije, što verovatno može uticati na kvalitet života.<sup>148</sup> Ipak, velike razlike u studijama onemogućavaju validno generisanje zaključaka i upućuju na potrebu za sistematskim ispitivanjem KŽPZ kao ishoda u rehabilitaciji.

Pitanje domene kvaliteta života na koje rehabilitacija ima najviše uticaja takođe je otvoreno, iako se među radovima izdvaja najveći uticaj na domen fizičkog zdravlja i onesposobljenosti usled fizičkog zdravlja.<sup>153-155</sup>

### **1.4.2.3. Kvalitet života kao prognostički faktor**

Poslednjih godina, istraživanja kvaliteta života usmerena su ka praćenju mogućeg prognostičkog efekta ovog faktora.<sup>156, 157</sup> Nortvedt i saradnici, su pokazali da je niska početna vrednost SF-36 skora (tj. slabiji kvalitet života) povezana sa značajnim povećanjem EDSS vrednosti (tj. pogoršanje bolesti ) godinu dana kasnije. Navedeni autori naročito ističu prediktivnu vrednost pitanja koja su u vezi sa mentalnim zdravljem.<sup>157</sup> U studiji Visschedijka i

saradnika registrovano je da dva domena SF-36 koja se odnose na fizičko zdravlje (Fizičko funkcionisanje i Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja) predstavljaju značajne pokazatelje verovatnoće napredovanja stepena fizičke onesposobljenosti kod bolesnika sa MS nakon vremenskog perioda od 5 godina.<sup>156</sup> U skorije vreme i u našoj populaciji MS pacijenata uočena je prediktivna vrednost domena SF-36 (Onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja) u predviđanju napredovanja bolesti nakon perioda od 3 godine praćenja.<sup>158</sup> Takođe, rezultati druge studije praćenja pokazali su da dva domena MSQoL-54 ( Fizičko zdravlje i Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja) predstavljaju značajne prediktore promene stepena fizičke onesposobljenosti i depresivnosti nakon 6 godina<sup>159</sup>

U oblasti rehabilitacije pronađena je samo jedna studija, grupe domaćih autora, koja je ukazala na prediktivni potencijal Kompozitnog skora fizičkog zdravlja na prijemu, kao i većine domena koji čini ovaj kompozitni skor, u promeni stepena zamora izraženog FSS skalom ( eng. Fatigue Severity Scale) nakon tri nedelje rehabilitacije. Sem ovoga i jedan domen Kompozitnog skora mentalnog zdravlja ( Kognitivno funkcionisanje) takođe je bio prediktor promene FSS<sup>160</sup>

## **1.5. TERAPIJSKI PRISTUP**

Kompleksnost simptoma multiple skleroze , kao i različit tok bolesti uslovljava postojanje više terapijskih pristupa. Osnovna podela u terapijskom pristupu bila bi na medikamentnu i nemedikamentnu terapiju, koje su u lečenju ovih pacijenata ravnomerno zastupljene. Medikamentna terapija može se svrstati u nekoliko grupa, zbog usmerenosti na različite faze bolesti, odnosno ispoljavanja različitih dejstava u odnosu na karakteristike bolesti.

### **1.5.1. TERAPIJA RELAPSA BOLESTI**

Terapija relapsa bolesti svrstana je u posebnu kategoriju zbog svoje specifičnosti. Relaps predstavlja prominentnu karakteristiku MS, a terapija relapsa vezana je za relativno kratkotrajnu upotrebu specifičnih lekova u cilju smanjenja i eliminacije simptoma i znakova aktuelnog relapsa, a koji se ne koriste u drugim fazama bolesti. Kortikosteroidi predstavljaju terapiju izbora u relapsu bolesti, pre svega zbog njihovih biloških efekata, koji obuhvataju antiedematozne, antiinflamatorne i imunomodulatorne efekte , ali i zbog potencijalnog

neuroprotektivnog dejstva. Efekti obuhvataju oporavak hematoencefalne barijere (dejstvom na endotelne ćelije i permeabilnost hematoencefalne barijere), efekte na celularni imunski sistem i zapaljenje, efekte u likvoru.<sup>161, 162</sup> Primena visokih doza metilprednizolona (MP) 500-1000 mg, tokom 3-5 dana ,u intravenskoj (IV) infuziji 250ml 0,9% NaCl predstavlja zlatni standard u lečenju.<sup>10</sup> Nakon toga, moguće je nastaviti sa peroralnom terapijom Pronizonom, počevši od 40mg sa postepenim smanjivanjem doze na polovinu prethodne svaka 4 dana (ukupno 12 dana).<sup>163</sup> Ukoliko se primenom pulsne terapije ne postigne poboljšanje, nakon dve nedelje treba primeniti 3-5 dana 2000mg MP dnevno u IV infuziji u 100ml 0,9%NaCl. Pokazano je da ove doze dovode do značajno boljeg efekta na MR .<sup>164</sup> U slučaju nemogućnosti IV primene leka, može se dati peroralno MP, 500mg 5 dana, koja je pokazala sličnu terapijsku efikasnost.<sup>165</sup> U slučaju alergije na MP, može se primeniti deksametazon, intramuskulatno ili intravenski, tokom dve nedelje.<sup>163</sup> U toku primene kortikosteroida može doći do pojave neželjenih reakcija, sa kojima bolesnike treba blagovremeno upoznati, kao i sa primenom odgovarajuće simptomatske terapije za njihovo smanjenje. Neželjeni efekti tokom terapije mogu izazvati nesanicu, euforiju, anksioznost, glavobolju, bolove u mišićima, crvenilo lica i pojačano znojenje, metalni ukus u ustima i druge ređe simptome.<sup>163</sup> Ukoliko ni primena visokih doza kortikosteroida ne dovede do povoljnog terapijskog odgovora, indikovana je terapijska izmena plazme. Ona se sprovodi u vidu 5-7 ciklusa tokom dve nedelje, a unutar 4-6 nedelja od početka relapsa. U slučaju progresije neurološkog deficita u toku primene pulsne terapije sa terapijskom izmenom plazme može se započeti ranije, paralelno sa upotrebom kortikosteroida.<sup>166</sup>

### **1.5.2. BOLEST MODIFIKUJUĆA TERAPIJA**

Najveći pomak u lečenju MS nastupio je sa pojavom imunomodulatorne terapije sa kojom se započelo pre oko 20 godina. Ova terapija ima za cilj da smanji broj relapsa, da smanje onesposobljenost i progresiju onesposobljenosti, a naročito onu povezanu sa relapsima. Prvu liniju terapije MS predstavljaju interferon beta (INF)1a, 1b i glatiramer acetat (GA).<sup>10</sup> Lekovi druge terapijske linije su imunosupresiv mitoksantron i monoklonsko antitelo natalizumab. Prema smernicama evropske Konsenzus grupe za terapiju multiple skleroze indikovano je da se sa terapijom interferonom započne rano, kod pokretnih pacijenata ( EDSS maksimalno 6.5),



relapsnim tokom bolesti i najmanje dva funkcionalna relevantna ataka tokom poslednje dve godine ili pojavom jednog teškog relapsa sa nepotpunim oporavkom.<sup>10</sup> Od 2005.godine na teret Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije počela je primena IFN 1a i 1b i to kod potpuno samostalno pokretnih bolesnika sa RRMS, sa aktivnim tokom bolesti i najmanje dva funkcionalna relevantna ataka tokom poslednje dve godine .

Kod bolesnika sa SPMS sa relapsima odobreni su INF 1a, 1b i mitoksantron.

Unazad tri godine u upotrebu je ušao i prvi oralni lek za terapiju RRMS- fingolimod, a dve godine kasnije i teriflunomid, a uskoro se očekuje odobrenje i za dimetil fumarat. Pojava ovih lekova izazvala je ogroman interes , jer ovakva terapija popravljaja zadovoljstvo lečenjem i povećava terapijsku adherenciju. Iako je pokazana dobra efikasnost ovih lekova , tek predstoji ispitivanje njihove dugoročne bezbednosti i efikasnosti.

### **1.5.3. SIMPTOMATSKA TERAPIJA**

Simptomatska terapija predstavlja nezaobilazni deo u lečenju obolelih od MS, jer ima za cilj olakšanje ili ukljanjanje brojnih onesosobljavajućih, perzistentnih simptoma, koji se tokom bolesti akumuliraju. Ova terapija je najčešće dugoročna,a nekad i trajna . Najčešće podrazumeva multidisciplinarni pristup u lečenju kako bi se postigao maksimalni efekat.

#### **1.5.3.1.Terapija spasticiteta**

Spasticitet je jedan od simptoma koji je veoma rezistentan na terapiju i često zahteva veliko strpljenje kako bi se došlo do najpovoljnijeg terapijskog odgovora. U terapiji spasticiteta pre svega je važno odrediti kada je potrebno uključiti terapiju i u kojoj meri je potrebno smanjiti spasticitet. Sa jedne strane jak spasticitet može biti generator bola i otežavati kretanje, uzrokujući osećaj ukočenosti, nemogućnost izvođenja adekvatnog pokreta, te formiranje nepravilnog obrasca hoda i povećavanje osećaja zamora. Izražen spapsticitet narušava balans i padovi postaju učestaliji. Sa druge strane, spasticitet je kod postojanja izraženije slabosti potreban da bi omogućio oslonac na ekstremitete i hod. Postoje četiri osnovna pristupa lečenju spasticiteta:

1. Izbegavanje provokativnih faktora koji potenciraju spasticitet, najčešće se odnosi na izbegavanje određenih položaja tela, lečenje febrilnosti, opstipacije, urinarnih infekcija,

eliminisanje bolnih stimulusa. Pacijentima se savetuje da i sami obrate pažnju u kojim situacijama se spasticitet pogoršava, kako bi se takve situacije izbegavale.

2. Kineziterapija predstavlja važan segment u terapiji spasticiteta, ali je broj kontrolisanih istraživanja u ovoj oblasti mali. Kineziterapija se zasniva na laganom istezanju hipertoničnih mišića i održavanju obima pokreta u zglobovima koje ovi mišići pokreću. Smatra se da se putem ovog istezanja redukuju abnormalni senzorni inputi i smanjuje aktivnost alfa motoneurona.<sup>167</sup> Kao uvodna procedura često se savetuje krioterapija<sup>168</sup>, kao i nošenje ortoza noću u određenim situacijama (izraženog spasticiteta i bola). Primena hidrokineziterapije u hladnoj vodi se savetuje zbog lakšeg izvođenja pokreta.<sup>169</sup> Različite tehnike koje se mogu koristiti u kineziterapiji, kao što su Bobat, Vojta ili propioceptivna neuromišićna facilitacija su pokazale ujednačenu efikasnost u smanjenju spasticiteta.<sup>170</sup> Repetitivni trening izolovanog pokreta u ruci takođe može smanjiti spasticitet,<sup>171</sup> kao i funkcionalna električna stimulacija noge.<sup>172</sup> Transkutana električna nervna stimulacija (TENS) i vibroterapija celog tela nisu pokazale smanjenje spasticiteta.<sup>173, 174</sup>
3. Medikamentna terapija – Prvu liniju terapije čine Baklofen i Tizanidin, uvode se postepeno kako bi se smanjila neželjena dejstva.<sup>175</sup> Drugu liniju terapije čine diazepam (koji se zbog neželjnih efekata koji se javljaju pre miorelaksantnih koristi kao dopunska terapija),<sup>176</sup> tetrazepam, tolperison (koriste se kod bolesnika sa bolnim spazmima)<sup>175</sup> Treću liniju terapije čini dantrolen koji se koristi kod izraženog spasticiteta i bolnih spazama kod nepokretnih pacijenata. On izaziva slabost mišića i hepatotoksičan je.<sup>175</sup> Tetrahidrokanabinol (ekstrakt kanabisa) nije pokazao objektivnu efikasnost, ali je subjektivna procena pacijenta o njegovim efektima bila povoljna, te se on u nekim zemljama koristi kao dodatna terapija refrakternog spasticiteta.<sup>177</sup> Primena botulinskog toksina A je za sada pokazana u smanjenju spasticiteta aduktorne grupe mišića. Takođe se savetuje za refrakterne slučajeve spasticiteta.<sup>178</sup>
4. Hirurška terapija –obuhvata reverzibilne i ireverzibilne procedure. U reverzibilne procedure spada ugradnja intratekalne pumpe, koja je pokazala dobre rezultate, ali je zbog invazivnosti procedure i velikih troškova rezervisana za refrakterne slučajeve spasticiteta.<sup>179</sup> Ireverzibilne neurohirurške procedure obuhvataju neuroablativne tehnike (neurotomije, dorzalnu rizotomiju, drez operaciju) i primenjuju se u strogo indikovnim slučajevima.<sup>180</sup>

### 1.5.3.2. Terapija zamora

Terapija zamora sprovodi se kombinacijom medikamentne i nemedikamentne terapije. Precizan protokol lečenja nije utvrđen i čini se da najveći broj pacijenta biva savetovan o odmoru, "čuvanju energije" bez uključivanja u organizovan terapijski program za smanjenje zamora.

Medikamentna terapija zamora obuhvata primenu Amantadina, Modafinila, L karnitina za koje postoje limitirani dokazi o efikasnosti.<sup>181</sup> Ne farmakološka terapija zamora obuhvata nekoliko pristupa:

1. Vežbanje - većina studija se bavila ispitivanjem efekta aerobnog treninga na smanjenje zamora i rezultati ukazuju na izvesne efekte ovakvog treninga, ali ne značajno veće u poređenju sa drugim načinom vežbanja.<sup>182, 183</sup> Trening umerenog intenziteta i dužeg trajanja je pokazao bolje efekte od treninga visokog intenziteta i kratkog trajanja.<sup>184</sup> Novija istraživanja efekata treninga sa progresivnim opterećenjem pokazala njegov pozitivan uticaj na smanjenje zamora.<sup>185</sup> Moguća objašnjenja za ovakav efekat ove vrste vežbi mogu se naći u povećanoj aktivaciji centralnog motornog neurona, a možda i preko stimulacije produkcije antiinflamatornih citokina i nervnog faktora rasta i njegovog uticaja na plasticitet mozga.<sup>186, 187</sup>
2. Primena programa za kontrolu zamora, kao posebnog programa preporučenog od strane MS Saveta za vodiče kliničke prakse - MS i zamor<sup>188</sup>, podrazumeva multidisciplinarni pristup zamoru i kreiran je tako da obolelog usmeri na promene načina ponašanja, stila života i okoline. Iako preporučen, ovaj program je ispitan samo jednoj randomizovnoj kliničkoj studiji (RKS).<sup>189</sup> Kroz šestonedeljni kurs u trajanju od po dva sata, pacijenti su sa stručnjacima različitog profila, prolazili kroz najvažnije aspekte problema zamora: identifikacija sekundarnih uzroka zamora (depresija, nesanicna, dekonicioniranost), promene okoline, rešavanja problema mobilnosti, strategije za veću energetska efikasnost, važnost vežbi, što je dovelo do smanjenja zamora i povećanja samoefikasnosti. Na preporukama ovog udruženja zasniva se i edukacija o „čuvanju energije“ koja je kroz slično koncipiran kurs kao i prethodno opisani, pokazala pozitivne efekte na smanjenje zamora, poboljšanja kvaliteta života i povećanja samoefikasnosti.<sup>190</sup>

3. Kognitivno- bihevioralna terapija (KBT), bazirana na istoimenom patofiziološkom modelu zamora, takođe je nedovoljno ispitana. Ona se bazira na sagledavanju, a zatim i promeni pacijentovog odnosa prema zamoru. Ključne karakteristike ovog pristupa su promena načina na koji se informacija (zamor) interpretira i naglasak na funkcionalnoj aktivnosti uprkos zamoru.<sup>136</sup> RKS koja je poredila efekte ove terapije sa relaksacijom, pokazala je bolje efekte KBT u smanjenju zamora.<sup>191</sup>

Veoma mali broj radova koji je analizirao efekte nefarmakološkog pristupa, a naročito u oblasti edukacija i psihološkog pristupa, onemogućava formiranje preporuka o efikasnosti nefarmakoloških terapija. U toku je velika RKS koja poredi efekte različitih nefarmakoloških terapija na zamor i čiji će rezultati pomoći u davanju smernica za terapiju ovog simptoma.<sup>192</sup>

Izvesna istraživanja su ukazala i na moguće efekte pulsno elekromagnetnog polja u terapiji zamora, ali je broj ispitanika mali za donošenje definitivnih zaključaka.<sup>193</sup>

### **1.5.3.3. Terapija depresije**

Prepoznavanje, a zatim i lečenje depresije je veoma važan deo lečenja obolih od MS. Depresija je često maskirana fizičkim simptomima (zamorom, kognitivnim poremećajima) te je neophodno bolesnika adekvatno testirati. Depresija u velikoj meri utiče na kvalitet života, socijalne interakcije, terapijsku adherenciju, te je njeno lečenje veoma bitno na vreme započeti. Lečenje se sprovodi od strane neuropsihijatra i obuhvata primenu psihoterapije, sa dokazanom efikašnošću KBT u adaptaciji životu sa bolešću.<sup>194</sup> Preporuke za medikamentnu terapiju su iste kao i za terapiju primarne depresije.<sup>181</sup>

Određen broj istraživanja je ukazao i na moguće efekat vežbi na smanjenje depresije, ali nijedno od njih nije uzimao depresiju za primarni ishod ispitivanja. Pacijenti uključeni u aerobni trening i vežbe sa progresivnim opterećenjem, pokazali su smanjenje depresije,<sup>185, 195, 196</sup> kao i grupa pacijenata uključena u ambulantni rehabilitacioni program individualizovan u skladu sa potrebama obolelih.<sup>153, 197</sup> Da li do smanjenja depresije dovodi određen tip vežbi ili je u pitanju neki od propratnih efekata rehabilitacije (socijalni kontakt, diskusija, ohrabrenje, promovisanje samostalnosti) nije za sada poznato. Studije preseka pokazale su negativnu korelaciju između fizičke aktivnosti i depresije i ukazale na značaj daljeg ispitivanja ove povezanosti u smislu utvrđivanja efekata povećanja fizičke aktivnosti na smanjenje depresije kroz RKI.<sup>198-200</sup>

#### **1.5.3.4. Terapija bola**

Bol kod osoba sa MS je često prisutan i različitog je karaktera. Za adekvatno lečenje bola najvažnije je najpre utrditi da li je bol nocicepivne ili neuropatske prirode, što će dalje diktirati terapijski pristup.

Neuropatski bol je mnogo češće zastupljen od nociceptivnog i tretira se jednako kao i u drugim bolestima u kojima se javlja ovaj tip bola ( karbamazepin, gabapentin, pregabalin, amitriptilin) <sup>201</sup> Ukoliko je bol mišićnoskeletnog porekla ( bol u leđima, bol zbog upotrebe pomagala za hod) može se tretirati fizikalnim agensima, vežbama, korekcijom posture, iako dokazi u literaturi za to nisu pronađeni. Primena TENS pokazala se efikasnom u smanjenju bola u leđima, a jedna studija je pokazala i uticaj na smanjenje senzitivnih simptoma u rukama. <sup>202, 203</sup>

#### **1.5.3.5. Terapija poremećaja kontrole mokrenja i defekacije**

Poremećaj zadržavanja urina ( hitnost i učestalost mokrenja) tretira se primenom antiholinergičkih lekova ( oksibutin, tolteridon, trospium hlorid). Za noćno učestalo mokrenje i umoravanje se preporučuje intranazalni desmopresin.

Treba imati u vidu da ovi lekovi mogu pogoršati nekompletno pražnjenje bešike, naročito kod pacijenata sa kombinovanim poremećajem mokrenja. Zbog toga je potrebno stalno kontrolisati postmikcioni rezidualni volumen i titrirati dozu leku kako bi se dobio optimalan terapijski odgovor ili kombinovati sa sterilnom intermitentnom samokateterizacijom (SISK). <sup>204</sup>

Terapija nekompletnog pražnjenja bešike najbolje se sprovodi SISK ukoliko je očuvana motorika ruku, vid i kognicija. Ovaj vid terapije se preporučuje kada je rezidualni volumen veći od 100ml. Bolesnik treba biti dobro edukovan o načinu izvođenja ove procedure od strane specijalizovane medicinske sestre iz tima za MS. Učestalost se određuje shodno potrebama bolesnika, ali prosečna učestalost je 6 puta dnevno. Bolesnicima se savetuje uzimanje methemina ili methionina u cilju spečavanja uriniranih infekcija. <sup>163</sup>

Aplikacija stalnog katetera se savetuje samo ako ne postoji mogućnost SISK, a suprapubična kateterizacija može imati prednost nad transuretralnom <sup>204</sup>

Vežbe jačanja pelvične muskulature, elektrostimulacija i biofeedback takođe su se pokazale uspešnom u tretiranju simptoma od strane urinarnog trakta.<sup>205, 206</sup>

Tretiranje opstipacije vezano je za izmenu higijensko dijetetskog režima, a ukoliko to ne daje rezultate savetuje se upotreba laksativa. Inkontinencija i urgencija defekcije tretiraju se loperamidom.<sup>163</sup>

### **1.5.3.6. Terapija seksualnih disfunkcija**

Kod muškaraca za lečenje erektilne disfunkcije korste se sildenafil, tadalafil. Uporedo je potrebno često sprovođenje psihoterapije, traganje za prisustvom depresije ili drugih mogućih uzroka ove disfunkcije sem demijelinizacije ( zamor, spasticitet, lekovi, poremećaj sfinktera)<sup>174</sup>

Kod bolesnica sa MS mali broj studija se bavio terapijom seksualnih disfunkcija, te se za dispareuniju preporučuje upotreba lubrikanata, a za gubitak libida primena hormonskih preparata.

### **1.5.3.7. Terapija ataksije i tremora**

Lečenje ataksije i tremora je zahtevno i rezultati veoma često nisu zadovoljavajući. Kohranov pregledni rad iz 2007 ukazao je na nedostatak interventnih RKI za ataksiju.<sup>207</sup>

Medikamentna terapija kod bolesnika sa dominantnim posturalnim tremorom zasniva se na pokušaju primene beta blokatora i pirimidona, a kod intencionog tremora najčešće se pokušava sa primenom antiepileptika.<sup>181</sup> Neurohiruške intervencije, kao što su električna stimulacija talamusa (nucleus ventrointermedius) i talamotomija, rezervisane su za osobe sa izraženim, rezistentnim tremorom, s obzirom na rizik od komplikacija koje ova procedura nosi.<sup>163</sup>

Rehabilitacione procedure predstavljaju glavni terapijski pristup u ovom polju. Primena tegova za smanjenje ataksije kako ekstremiteta, tako i trupa već dugo je u upotrebi<sup>208, 209</sup>, iako tačan mehanizam dejstva još uvek nije poznat. Pretpostavlja se da je u pitanju ili promena u senzornom ulaznom signalu (povećanje aferentnog signala) ili promena momenta inercije, te promena biomehanike pokreta.<sup>210</sup> Neka istraživanja su pokazala da je kod osoba sa multiplom sklerozom za posturalnu nestabilnost više odgovorno sprovođenje impulsa kroz somatosenzorne puteve i oštećena integracija informacija na višim nivoima, nego oštećenja u malom mozgu.<sup>211,</sup>

<sup>212</sup> Ovo je uslovalo pristup u rehabilitaciji koji uključuje izazivanje somatosenzorne facilitacije i habituacije, koji je pokazao trend ka boljim rezultatima u odnosu na isključivo motornu strategiju u poboljšanju ravnoteže neposredno nakon završene terapije.<sup>213, 214</sup> Dugoročni efekti ovakve rehabilitacije za sada nisu poznati, kao ni efekti dugotrajnijih rehabilitacionih programa, iako ima određenih podataka da duže trajanje rehabilitacije prouzrokuje veće promene u balansu.<sup>215</sup> U prilog narušene centralne integracije impulsa govore istraživanja koja su analizirala efekte istovremenog vršenja dve radnje (kognitivni zadaci i održavanje posture) koji su u ovoj populaciji pokazali lošije rezultate.<sup>216</sup> Efekti ove vrste treninga kao terapijskog pristupa u poremećaju balansa još uvek nisu publikovani za ovu populaciju. Vežbe usmerene ciljano na poboljšanje balansa pokazale su veći efekat nego nespecifične vežbe.<sup>213</sup> Vežbe progresivnog opterećenja udružene sa vežbama za ravnotežu su u nekim radovima pokazane kao efikasnije u odnosu na izolovanu primenu vežbi za balans.<sup>196, 217</sup> Skorašnja meta analiza o efektima rehabilitacionih procedura na balans je pokazala postojanje malog broja kvalitetnih RKI i ukazala na prisutan mali efekat nekih procedura u poređenju s kontrolnim grupama, ali bez pokazane superiornosti jedne vrste tretmana nad drugom.<sup>218</sup> Za održavanje ravnoteže, naročito kada je u pitanju dinamička ravnoteža, koja je kod obolelih od MS više i ugrožena, očigledan je uticaj i drugih faktora, kao što su slabost mišića, povećan tonus i zamor, tako da ovo pitanje i dalje predstavlja veliki izazov za primenu najadekvatnijih terapijskih postupaka.

Rehabilitacioni postupci u cilju smanjenja tremora odnose se na aplikaciju hladnoće, kao i strategije vezane za vizuomotorni proces. Rashlađivanje ruke pokazalo je smanjenje amplitude tremora i poboljšanje funkcionalnih pokreta.<sup>219</sup> Amplituda intencionog tremora je povezana sa deficitnim sprovođenjem vizuelnih informacija, te je shodno tome primenjena strategija adaptiranog softvera pri radu na kompjuteru koji je smanjivao grešku pokreta na ekranu, dovela do smanjenja tremora.<sup>220</sup> Kod osoba sa cerebelarnim simptomima deficit u pokretima očiju je često prisutan.<sup>221</sup> Nestabilna fiksacija pogleda posle sakadičnih pokreta očiju povećava amplitudu tremora, što implicuje razdvajanje sakadičnih pokreta i pokreta ruke u ciljanim pokretima, kao terapijski manevar za smanjenje tremora.<sup>222</sup> Slično tome, uvežbavanje preciznosti pokreta očiju dovelo je do poboljšanja ataksičnog hoda u jednoj studiji.<sup>223</sup>

### **1.5.3.8. Terapija kognitivnih poremećaja**

Terapija kognitivnih poremećaja zahteva prisustvo neuropsihologa u timu za rehabilitaciju, jer je od izuzetne važnosti pravovremeno prepoznavanje kognitivnog deficita, koji se često javlja i u početnoj fazi bolesti. Kognitivna rehabilitacija predstavlja osnov terapije i zasniva se na kompenzatornim tehnikama koje ključuju: trening smanjene funkcije, korišćenje drugih metoda za postizanje istih ciljeva, adaptaciju ciljeva i očekivanja obolelih aktuelnom nivou funkcionisanja, prilagođavanje osoba iz neposredne okoline (njihovih očekivanja) na aktuelni nivo funkcije obolelog.<sup>181</sup>

### **1.5.3.9. Terapija funkcija moždanog stabla**

Terapija se u ovoj grupi poremećaja pre svega odnosi na terapiju dizartrije i disfagije, respiratorne disfunkcije i vertiginoznih smetnji. Dizartrija se tretira logopedskim terapijama, dok disfagija spada u domen fizikalne medicine. Za efikasnu terapiju disfagije najpre je potrebno evaluirati proces gutanja da bi se videlo koja faza ovog procesa je problematična. Videofluoroskopija i endoskopija pružaju precizan uvid u ceo akt gutanja. Videofluoroskopija se savetuje na početku tretmana, a endoskopija u toku procesa rehabilitacije, zbog mogućnosti bezbednih ponavljanih pregleda.<sup>224</sup> Klinički pregled pacijenta takođe je važan kao i anamnestički podaci o kašljanju tokom uzimanja hrane kao i prethodnoj pojavi pneumonije, koji mogu ukazivati na aspiraciju tokom gutanja.

Intervencije u rehabilitaciji akta gutanja obuhvataju nekoliko grupa tehnika<sup>93, 225</sup> :

1. Restitutivne tehnike - koriste nekoliko postupaka kojima se olakšava ili omogućava adekvatno odvijanje akta gutanja. Tu spadaju: stimulacija lica, usta, jezika ( istezanje, pritisak, termalni stimulusi, vibracija), a zatim i tehnike mobilizacije istih delova, funkcionalne vežbe jezika i usta, govor, disajne i govorne vežbe, Masako manevar, upotreba termalnih stimulusa (hladnoće) za izazivanje refleksa gutanja, kao i vežbe podizanja glave koje olakšavaju funkciju gornjeg ezofagealnog sfinktera.

2. Kompenzatorne tehnike obuhvataju :

- Posturalne maneuvre koji modifikuju faringelane dimenzije i preusmeravaju bolus, prevenirajući aspiraciju.



- Promene položaja glave u cilju olakšavanja transporta hrane ka ezofagusu.
- Treniranje specijalnih tehnika gutanja: Mendelson manevar, naglo gutanje, dvostruko gutanje, forsirani ekspirijum nakon progutanog zalogaja.
- Raspoređivanje hrane na funkcionalno očuvaniji deo jezika .

### 3. Adaptivne tehnike:

- Adaptacija konzistencije hrane ( zgušnjavanje tečnosti, kašasta hrana ) koja se unosi, manji bolusi hrane, izbegavanje mleka i slatkiša ( zbog provociranja stvaranja mukusa).
- Upotreba pomagala za uzimanje hrane.
- Uspravan položaj tela i glave, dovoljno vremena za obrok, pauze u hranjenju, pražnjenje usta pre sledeće , regularno gutanje pljuvačke.

Što se tiče lečenja vertiga za sada nema studija koje su specifično bavile terapijom ovog simptoma kod obolelih od MS. Jedna opservaciona studija koja je uključila 4 pacijenta sa MS i ovim simptomom je ukazala na potencijal vestibularne rehabilitacije , koji ostaje da se potvrdi u daljim RKI.<sup>226</sup>

## 1.6. REHABILITACIJA

Rehabilitacija je od strane Svetske Zdravstvene Organizacije definisana kao „ set mera koji pomaže individuama sa onesposobljenošću ili onima kod kojih će ona verovatno nastati, da postignu i održe optimalno funkcionisanje u interakciji sa svojom okolinom“<sup>227</sup>

Rehabilitacioni postupci usmereni su na strukturu i funkciju tela, aktivnosti i participaciju, faktore okoline i lične faktore.

Formulisanje ciljeva rehabilitacije je izuzetno važno i mora se uvek postaviti u određeni vremenski okvir. Ono uključuje uvek i obolelu osobu i članove tima, koji zajednički odlučuju o kratkoročnim, srednjeročnim i dugoročnim ciljevima rehabilitacije.<sup>228</sup> Kratkoročni i srednjeročni ciljevi su uglavnom fokusirani na izazivanje promena aktivnosti i funkcionisanja i odnose se na promene ponašanja, dok su dugoročni ciljevi zapravo opšti ciljevi rehabilitacije.<sup>229</sup>

Postavljanje ciljeva se smatra povoljnim u promociji promene ponašanja individue i adherencije za rehabilitacioni program, delujući verovatno putem povećanja motivacije. Na taj način podržava se i komunikacija i koordinacija članova rehabilitacionog tima, a omogućeno je i konstantno praćenje efikasnosti rehabilitacionog programa. Akronim SMART (engl. Specific, Measurable, Achievable, Realistic (Relevant) and Timed) je uveden kao termin za idelno formiranje ciljeva rehabilitacije koji treba da budu specifični, merljivi, postizivi, realni i u pravo vreme.<sup>230</sup>

### **1.6.1 SPECIFIČNOSTI REHABILITACIJE OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE**

Rehabilitacija je dugotrajan, ali dinamičan proces i kod osoba sa MS ima svoje mesto u svim fazama i formama bolesti.

Da bi se omogućilo delovanje na različite aspekte bolesti i obolelom omogućilo adekvatno funkcionisanje, pristup u lečenju MS mora biti inter/ multidisciplinarnan. Multidisciplinarni timski rad podrazumeva da članovi tima paralelno rade, svako u svojoj disciplini, a rezultat predstavlja zbir uloženog rada i napora svih članova tima. Interdisciplinarni pristup bazira se na zajedničkom radu ka istom cilju. Terapijski pristup je sinergistički i članovi tima se redovno sastaju, diskutuju i postavljaju ciljeve terapije. Članove rehabilitacionog tima čine obolela osoba i njena porodica, fizijatar, neurolog, medicinska sestra, fizioterapeut, radni terapeut, logoped, psiholog, socijalni radnik.

Dobra i potpuna evaluacija medicinskih, psiholoških i socijalnih problema obolelih je neophodna kako bi se postavili adekvatni ciljevi rehabilitacije i postigao maksimalni funkcionalni oporavak.

Multi/interdisciplinarni pristup podrazumeva postizanje sledećih ciljeva:<sup>16</sup>

- Smanjenje oštećenja i onesposobljenosti individue
- Smanjenje ili prevencija komplikacija postojećih simptoma
- Obezbeđivanje adaptivnih strategija za smanjenje onesposobljenosti
- Obezbeđivanje oropedskih pomagala i pomagala za hod u cilju promocije funkcionalne nezavisnosti
- Obezbeđivanje simptomatskog lečenja
- Savetovanje u poboljšanju strategija za život sa bolešću

- Obezbeđivanje obuke i uvežbavanja određenih veština kako bi se se poboljšala radna sposobnost
- Poboljšanje i održavanje opšteg zdravlja i KŽPZ

Rehabilitacija se može odvijati u bolničkim uslovima i to intrahospitalno i ambulantno, u kućnim uslovima i lokalnoj zajednici. Osnovi za specifično upućivanje na neki od ovih vidova rehabilitacije nisu definisani.

Pitanje optimalnog vremena trjanja, intenziteta i vremena započinjanja rehabilitacije takođe su bez preciznih odgovora.

Efekti rehabilitacije na različite simptome i znake bolesti, kvalitet života i psihički status obolelih, dati su u prethodnim poglavljima.

Heterogenost rehabilitacionog programa, kao i izvesne manjkavosti kliničkih istraživanja u rehabilitaciji<sup>231</sup> doprinose otežanom formiranju zaključaka o optimalnom setu rehabilitacionih postupaka u cilju postizanja zadatih rehabilitacionih ciljeva. Adekvatno metodološki postavljena , sistematski sprovedena klinička istraživanja i dalje su potrebna u ovoj širokoj oblasti kako bi smo praktičan rad sa obolelima usmerili ka postizanju optimalnih rezultata.

## **2.0. CILJEVI RADA I HIPOTEZE**

Ciljevi ovog randomizovanog kliničkog ispitivanja su sledeći:

1. Ispitati promenu funkcionalne nezavisnosti bolesnika (1 i 3 meseca od početka terapije relapsa) i utvrditi razliku izmedju eksperimentalne i kontrolne grupe.
2. Ispitati promenu kvaliteta života bolesnika tokom perioda praćenja ( 1 i 3 meseca od početka terapije relapsa) i utvrditi razliku izmedju eksperimentalne i kontrolne grupe.
3. Ispitati promenu neuroloških disfunkcija( fizičke onesposobljenosti, depresije i zamora ) tokom perioda praćenja ( 1 mesec i 3 meseca od početka terapije relapsa) i utvrditi razliku izmedju eksperimentalne i kontrolne grupe.

Postavljene su sledeće pretpostavke:

1. U grupi ispitanika kod koje će biti primenjena ambulantna forma multidisciplinarnе rehabilitacije istovremno sa kortikosteroidnom terapijom doći će do značajnog poboljšanja funkcionalne nezavisnosti u odnosu na grupu sa izolovanom primenom kortikostroidne terapije u periodu praćenja bolesnika (mesec dana i tri meseca nakon počeka terapije relapsa).
2. U grupi ispitanika kod koje će biti primenjena ambulantna forma multidisciplinarnе rehabilitacije istovremno sa kortikosteroidnom terapijom doći će do značajnog poboljšanja kvaliteta života u odnosu na izolovanu primenu kortikosteroida u periodu praćenja (mesec dana i tri meseca nakon počeka terapija relapsa).
3. U grupi ispitanika kod koje će biti primenjena ambulantna forma multidisciplinarnе rehabilitacije istovremno sa kortikosteroidnom terapijom doći će do značajnog smanjenja zamora u odnosu na izolovanu primenu kortikosteroida u periodu praćenja ( mesec dana i tri meseca nakon počeka terapije relapsa).
4. U grupi ispitanika kod koje će biti primenjena ambulantna forma multidisciplinarnе rehabilitacije istovremno sa kortikosteroidnom terapijom doći će do značajnog smanjenja depresivnosti u odnosu na izolovanu primenu kortikosteroida u periodu praćenja (mesec dana i tri meseca nakon početka terapije relapsa).
5. Pretpostavljamo da neće biti razlike među grupama u neurološkoj onesposobljenosti i u periodu praćenja bolesnika (mesec dana i tri meseca nakon počeka terapije relapsa)

### **3.0. MATERIJAL I METODE**

Istraživanje je sprovedeno u vidu randomizovanog kliničkog ispitivanja.

#### **3.1. ISPITANICI**

Istraživanje je obuhvatilo 49 osoba obolelih od MS, primljenih na Kliniku za neurologiju, Kliničkog centra Srbije (KCS) radi primene kortikosteroidne terapije zbog relapsa bolesti u periodu od jula 2011. godine do jula 2013.godine.

Kriterijumi za uključivanje bolesnika u istraživanje bili su :

- 1) Potvrđen relaps kod bolesnika sa relapsno remitentnom formom bolesti, ustanovljenom na osnovu revidiranih Mc Donald kriterijuma<sup>27</sup>, koji je zahtevao primenu visokih doza IVMP.
- 2) Prijem na Kliniku za neurologiju, Kliničkog centra Srbije u okviru ambulantnog ( Dnevna bolnice) lečenja.
- 3) Uzrast od 18 godina i više.

Kriterijumi za isključivanje: prisustvo demencije, alkoholizma, ozbiljne pridružene bolesti (malignitet, srčana oboljenja), trudnoća, sprovedena rehabilitacija u prethodna 3 meseca.

Bolesnici koji su ispunili kriterijume za uključivanje detaljno su obavešteni o istraživanju, a svoj pristanak za učešće u njemu morali su da potvrde potpisom u predviđenom dokumentu. Nakon toga su popunili prvi set upitnika i bili pregledani od strane neurologa i fizijatra kako bi im se odredio stepen onesposobljenosti i funkcionalne nezavisnosti. Bolesnici su zatim randomizovani jednostavnom randomizacijom u eksperimentalnu i kontrolnu grupu na osnovu kompjuterski generisane liste slučajnih brojeva.

Eksperimentalna grupa je uključena u multidisciplinarni rehabilitacioni program neposredno nakon primene IVMP u trajanju od tri nedelje na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju , KCS. Kontrolna grupa je tretirana po standardnom protokolu za primenu IVMT u dnevnoj bolnici, koji ne uključuje automatsko upućivanje bolesnika na rehabilitaciju.

Obe grupe bolesnika su praćene mesec dana i tri meseca nakon primene IVMP, kada su popunjavali isti set upitnika kao i na početku i bili procenjivani od strane neurologa u odnosu na stepen fizičke onesposobljenosti, kao i fizijatra u odnosu na funkcionalnu samostalnost.

Sedam pacijenata ( 3 iz eksperimentalne i 4 iz kontrolne grupe ) je ispalo iz istraživanja zbog ponovne pojave relapsa u toku praćenja, a 5 bolesnika je odustalo ( 2 iz eksperimentalne i 3 iz kontrolne grupe) iz ličnih razloga. Ukupno 37 obolelih od MS je do kraja učestvovalo u istraživanju.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu.

## 3.2 INTERVENCIJA

Svi bolesnici uključeni u studiju su primili 5 dana IVMP u dozi od 1g dnevno.

Eksperimentalna grupa je nakon završetka terapije IVMP bila uključena u rehabilitacioni program. Rehabilitacioni program je bio multidisciplinarnog karaktera, a kineziterapijski program i radna terapija su sprovedeni ambulantno. Bolesnici su bili uključeni u kineziterapijski program i radnu terapiju na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KCS. Konsultacija psihologa, socijalnog radnika, kao i dodatni saveti za pacijente od strane neurologa ( zamor, terapija disfunkcije mokrenja) bili su organizovani na Klinici za neurologiju , KCS.

Kineziterapija je obuhvatala uvodne vežbe , jednake za sve pacijente - zagrevanje, istezanje, vežbe za stabilizaciju trupa i karlice. Dalji kineziterapijski program je obuhvatao specifične vežbe u skladu sa neurološkim disfunkcijama prisutnim kod obolelog i obuhvatao je vežbe za koordinaciju , vežbe za poboljšanje ravnoteže, jačanje mišića, korekciju narušene šeme hoda.

Svi oboleli su uključeni u aerobni trening, na traci za hod, u cilju postizanja povećanja izdržljivosti. Srčana frekvenca je kontinuirano praćena na monitoru trake za hod. Intenzitet aerobnog treninga određivan je individualno, u skladu sa aktuelnim preporukama za obolele od MS<sup>232, 233</sup>, na dva načina: subjektivnim osećajem zamora pacijenta (eng. RPE- Rate of perceived exertion ili Borgova skala)<sup>234</sup> ili u odnosu na maksimalnu frekvencu pulsa za uzrast (  $HR_{max} = 220 - \text{broj godina pacijenta}$  ).<sup>232</sup> Borgova skala zamora je skala od 15 stepeni i bazira se na subjektivnoj proceni zamora. Numeričke vrednosti kreću se od 6 (bez zamora) do 20 ( maksimalni napor). Vrednosti koreliraju sa srčanom frekvencom( dodavanjem nule pored ocene napora okvirno se dobija srčana frekvenca) <sup>234</sup>

Trening je prekidan ako bi subjektivan osećaj zamora bio veći od 14 ili ako bi se dostiglo 70 % HRmax. Maksimalno vreme trajanja aerobnog treninga je bilo 20 minuta na zadatom opterećenju, a dalje intenziviranje treninga je postizano povećanjem brzine hoda na traci. Nakon završetka ovog dela kineziterapijskog programa, pacijenti su pristupali istežanju i relaksaciji.

Kineziterapijski program je sproveden pet dana u nedelji u trajanju od po sat vremena, tokom tri nedelje.

Radna terapija je bila uključena u rehabilitacioni program kod bolesnika koji su imali problem sa funkcijom šake i/ili ruke. Program je obuhvatao individualan rad sa radnim terapeutom u trajanju od sat vremena, tri puta nedeljno i sastojao se u uvežbavanju različitih funkcionalnih aktivnosti, poboljšanju motorike, koordinacije i spretnosti šake i ruke.

Nakon završetka rehabilitacionog programa bolesnicima je dat savet za nastavak vežbi u kućnim uslovima, udruženju obolelih ili centrima za rekreaciju.

### **3.3. PRIMENJIVANE SKALE I UPITNICI**

U istraživanju su korišćene sledeće skale i upitnici :

#### **3.3.1. Opšti upitnik**

Opšti upitnik se sastojao iz dva dela. Prvi deo je sadržao pitanja kojima su obuhvaćene osnovne demografske i socijalne karakteristike obolelih kao što su: pol, uzrast, mesto stanovanja, stepen obrazovanja, zanimanje, zaposlenost i bračni status. Drugi deo opšteg upitnika odnosio se na podatke o uzrastu na početku bolesti i dužini trajanja bolesti.

#### **3.3.2. Skala za procenu fizičke onesposobljenosti – EDSS**

EDSS je skala za procenu fizičke onesposobljenosti obolelih od MS na osnovu koje se, u zavisnosti od neurološkog nalaza, onesposobljenost sumarno prikazuje jednom brojnomo vrednošću. Ocenjuje se 8 funkcionalnih sistema ( vizuelni, moždano stablo, piramidni, senzorni, cerebelarni, bešika i creva, cerebralne ili mentalne funkcije) i pacijentova sposobnost sa hoda. Ovaj skor može imati vrednosti u intervalu od 0 (normalan neurološki nalaz bez obzira na

simptome) do 10 (smrt kao posledica MS)<sup>235</sup> Skala ima dobru validnost i pouzdanost, dok je osetljivost na promenu u nekim istraživanjima pokazana kao nedovoljna.<sup>236</sup> Kao nedostatak se ističe i značajan uticaja hoda na rezultate ukupnog skora.<sup>236</sup> Pri primeni IVMP pokazana je adekvatna osetljivost na promene.<sup>237</sup>

### **3.3.2. Skala za procenu funkcionalne nezavisnosti- FIM ( eng. Functional Independence Measure)**

Ova skala je jedna od najčešće korišćenih u rehabilitaciji. Sastoji se od dva domena: motornog i kognitivnog.<sup>238</sup> Motorni domen se sastoji od 13 stavki koje su svrstane u 4 podgrupe: samozbrinjavanje, kontrola sfinktera, transferi i kretanje. Samozbrinjavanje obuhvata procenu 6 aktivnosti: hranjenje, lična higijena, kupanje, oblačenje gornjeg dela odeće, oblačenje donjeg dela odeće i higijena u toaletu. Kontrola sfinktera procenjuje dve 2 aktivnosti: samostalnost u kontroli mokrenja i defekacije. Transferi obuhvataju procenu 3 transfera: stolica – krevet, ulazak- izlazak iz kade, ustajanje- sedanje na toaletnu šolju. Hod obuhvata procenu samostalnosti za hod po ravnom i stepenicama. Kognitivni domeni obuhvataju procenu komunikacije (razumevanja i izražavanja) i socijalizacije ( interakcije sa okolinom, rešavanja problema i pamćenja ). Svaka aktivnost se ocenjuje ocenom od 1- 7. Ocene su definisane na sledeći način: ocena 7- kompletna nezavisnost; 6- modifikovana nezavisnost ( pacijent je samostalan ali mu je za izvođenje aktivnosti potrebno pomagalo ili više remena); 5- nadgledanje ( pacijentu je potrebna pomoć u smislu prisustva druge osobe, postavljanja stvari koje upotrebljava, ali aktivnosti izvodi samostalno); 4- minimalna pomoć druge osobe ( pacijentu je potrebna pomoć za izvođenje datih aktivnosti do 25% vremena); 3- umerena pomoć druge osobe ( zahteva 25-50% pomoći); 2- maksimalna pomoć ( 50- 75 % potrebna pomoć druge osobe); 1- potpuna pomoć ( više od 75 % potrebna pomoć drugog lica, potrebna pomoć dve osobe ili ne izvodi aktivnost). Ocene 7 i 6 spadaju u kategoriju “Nezavisno funkcionisanje”; 5,4 i 3 u kategoriju” Modifikovana zavisnost u funkcionisanju ”; 2 i 1 – “ Potpuna zavisnost od druge osobe”. Sadržajem ocena u svakom domenu dobija se maksimalni skor u motornom domenu od 91 i kognitivnom od 35 poena. Minimalni skorovi iznose 13 za fizički domen i 5 za kognitivni. Efekat plafona je pokazan za visoko funkcionalne pacijente, a FIM kognitivni domen nije pokazao dobru osetljivost na promenu, što limitira njegovu upotrebu.<sup>236, 239</sup>



### **3.3.3. Skala težine zamora- FSS ( eng. Fatigue Severity Scale)**

FSS je skala za procenu zamora koja sadrži 9 tvrdnji koje ispitanik treba da oceni od 1 (uopšte se ne slažem) do 7 (u potpunosti se slažem), tako da ukupan skor može imati vrednosti od 9 do 63. Zbirna vrednost FSS može se dalje deliti sa 9 i tako se dobija srednja ocena zamora koja može imati vrednosti od 1 (potpuno odsustvo zamora) do 7 (izraženo prisustvo zamora) ili se može ostaviti zbirna vrednost. Vrednosti iznad 4,8 , odnosno veće od 36 označavaju se kao patološke.<sup>240</sup> Adekvatna pouzdanost i validnost za populaciju obolelih od MS je utvrđena u ranijim istraživanjima.<sup>241</sup>

### **3.3.4. Bekov upitnik za procenu depresije- BDI ( eng. Beck Depression Inventory)**

Ovaj upitnik se sastoji od 21 pitanja i predstavlja subjektivnu procenu bolesnika o svom stanju.<sup>242</sup> Svako pitanje obuhvata četiri tvrdnje sa povećavajućim intenzitetom simptoma, označenim brojevima od 0-3, a odnose se na to kako se bolesnik osećao u prethodnih nedelju dana. Ukupan skor se dobija sabiranjem svih pitanja i kreće se od 0-48, a veći skorovi označavaju izraženije simptome depresije. Vrednosti veće od 13 se smatraju pokazateljem prisustva depresije u populaciji obolelih od MS.<sup>243</sup> Validnost i osetljivost na promenu je pokazana u populaciji obolelih od MS.<sup>244</sup>

### **3.3.5. Upitnik za procenu kvaliteta života obolelih od multiple skleroze- MSQoL54 (eng. Multiple Sclerosis Quality of life 54)**

Kao instrument merenja kvaliteta života u ovom istraživanju korišćen je specifični upitnik MSQoL-54. Autor ovog upitnika je Barbara Vickrey<sup>142, 245</sup> od koje je predhodno dobijena pisana saglasnost za njegovu validaciju za naše govorno područje.<sup>147</sup>

MSQoL-54 se sastoji od domena opšteg generičkog upitnika za kvalitet života SF-36 i dodatnih 18 pitanja koja su specifična isključivo za bolesnike sa MS. Sadrži ukupno 54 pitanja podeljenih u 14 domena: Fizičko zdravlje (PH-Physical Health), Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RPL-Role limitations due to physical problems), Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RLE-Role limitations due to emotional problems), bol (P-Pain), Emocionalno

funkcionisanje (EWB-Emotional well-being), Osećaj snage i energije (E-Energy), Subjektivna percepcija zdravlja (HP-Health perception), Socijalno funkcionisanje (SoF-Social function), Kognitivne funkcije (CF-Cognitive function), Uznemirenost zbog zdravstvenost stanja (HD-Health distress), seksualne funkcije (SeF-Sexual function), Promene u zdravstvenom stanju (CH-Change in health), Zadovoljstvo seksulanim životom (SSF-Satisfaction with sexual function) i Subjektivna procena kvaliteta života (QL-Quality of life).

Ispitanici su popunjavali upitnik MSQoL-54 samostalno, u prisusutvu lekara, koji im je bio na raspolaganju u slučaju poteškoća u razumevanju pojedinih pitanja.

Skorovanje rezultata upitnika MSQoL-54 izvršeno je po metodi Likerta <sup>246</sup>, tako što je svaki domen kvaliteta života bodovan na sledeći način:

- Fizičko zdravlje (PH) – pitanja 3-12

Na svako od 10 pitanja PH domena postoje 3 moguća odgovora koja se boduju na sledeći način:

1. Da, vrlo me ograničava (0 bodova)
2. Da, malo me ograničava (50 bodova)
3. Ne, uopšte me ne ograničava (100 bodova)

Ukupan skor se izračunava tako što se bodovi svih pitanja PH domena saberu i zbir podeli sa 10:

$$T (PH)=\sum MSQoL(3-12) / 10$$

- Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RLP) - pitanja 13-16

Na svako od 4 pitanja RLP domena postoje 2 moguća odgovora koja se boduju na sledeći način:

1. DA (0 bodova)
2. NE (100 bodova)

Ukupan skor se izračunava tako što se bodovi svih pitanja RLP domena saberu i zbir podeli sa 4:

$$T (RLP)=\sum MSQoL(13-16) / 4$$

- Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RLE) čine pitanja od 17- 19

Na svako od 3 pitanja RLE domena postoje 2 moguća odgovora koja se boduju na sledeći način:

1. DA (0 bodova)
2. NE (100 bodova)

Ukupan skor se izračunava tako što se bodovi svih pitanja RLE domena saberu i zbir podeli sa 3:

$$T (RLE)=\sum MSQoL(17-19) / 3$$

- Bol (P) se procenjuje pitanjima 21,22 i 52

a) Pitanje broj 21 ima 6 ponuđenih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |             |              |                  |             |
|-------------|--------------|------------------|-------------|
| 1. Nimalo   | (100 bodova) | 2. Vrlo blage    | (80 bodova) |
| 3. Blage    | (60 bodova)  | 4. Umerene       | (40 bodova) |
| 5. Ozbiljne | (20 bodova)  | 6. Vrlo ozbiljne | (0 bodova)  |

b) Pitanja broj 22 i 52 imaju 5 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |               |              |                 |             |
|---------------|--------------|-----------------|-------------|
| 1. Uopšte ne  | (100 bodova) | 2. Sasvim malo  | (75 bodova) |
| 3. Umereno    | (50 bodova)  | 4. dobrim delom | (25 bodova) |
| 5. Vrlo mnogo | (0 bodova)   |                 |             |

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja P domena sabere i zbir podeli sa 3:

$$T(P) = \sum MSQoL(21,22,52) / 3$$

- Emocionalno funcionisanje (EWB) se procenjuje pitanjima 24-28 i 30

a) Pitanja broj 24, 25 i 28 imaju po 6 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |                      |             |                   |              |
|----------------------|-------------|-------------------|--------------|
| 1. Sve vreme         | (0 bodova)  | 2. Većinu vremena | (20 bodova)  |
| 3. Dobar deo vremena | (40 bodova) | 4. Neko vreme     | (60 bodova)  |
| 5. Malo vremena      | (80 bodova) | 6. Nimalo vremena | (100 bodova) |

b) Pitanja broj 26 i 30 imaju 6 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |                      |              |                   |             |
|----------------------|--------------|-------------------|-------------|
| 1. Sve vreme         | (100 bodova) | 2. Većinu vremena | (80 bodova) |
| 3. Dobar deo vremena | (60 bodova)  | 4. Neko vreme     | (40 bodova) |
| 5. Malo vremena      | (20 bodova)  | 6. Nimalo vremena | (0 bodova)  |

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja EWB domena sabere i zbir podeli sa 5:

$$T(EWB) = \sum MSQoL(24,25,26,28,30) / 5$$

- Osećaj snage i energije (E) se procenjuje pitanjima 23,27,29-32

a) Pitanja broj 23, 27 i 32 imaju po 6 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |                      |              |                   |             |
|----------------------|--------------|-------------------|-------------|
| 1. Sve vreme         | (100 bodova) | 2. Većinu vremena | (80 bodova) |
| 3. Dobar deo vremena | (60 bodova)  | 4. Neko vreme     | (40 bodova) |
| 5. Malo vremena      | (20 bodova)  | 6. Nimalo vremena | (0 bodova)  |

b) Pitanja broj 29 i 31 imaju 6 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |                      |             |                   |              |
|----------------------|-------------|-------------------|--------------|
| 1. Sve vreme         | (0 bodova)  | 2. Većinu vremena | (20 bodova)  |
| 3. Dobar deo vremena | (40 bodova) | 4. Neko vreme     | (60 bodova)  |
| 5. Malo vremena      | (80 bodova) | 6. Nimalo vremena | (100 bodova) |

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja E domena sabere i zbir podeli sa 5:

$$T(E)=\sum MSQoL(23,27,29,31,32) / 5$$

- Subjektivna percepcija zdravlja (HP)- pitanje 1, 34-37

Pitanje broj 1 ima 5 ponuđenih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |            |              |                    |             |
|------------|--------------|--------------------|-------------|
| 1. Odlično | (100 bodova) | 2. Veoma dobro     | (75 bodova) |
| 3. Dobro   | (50 bodova)  | 4. Zadovoljavajuće | (25 bodova) |
| 5. Loše    | (0 bodova)   |                    |             |

Pitanja broj 34 i 36 imaju po 5 ponuđenih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |                    |              |                     |             |
|--------------------|--------------|---------------------|-------------|
| 1. Sasvim tačna    | (0 bodova)   | 2. Uglavnom tačna   | (25 bodova) |
| 3. Ne znam         | (50 bodova)  | 4. Uglavnom netačna | (75 bodova) |
| 5. Potpuno netačna | (100 bodova) |                     |             |

Pitanja broj 35 i 37 imaju 5 ponuđenih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |                    |              |                     |             |
|--------------------|--------------|---------------------|-------------|
| 1. Sasvim tačna    | (100 bodova) | 2. Uglavnom tačna   | (75 bodova) |
| 3. Ne znam         | (50 bodova)  | 4. Uglavnom netačna | (25 bodova) |
| 5. Potpuno netačna | (0 bodova)   |                     |             |

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja HP domena sabere i zbir podeli sa 5:

$$T(HP)=\sum MSQoL(1,34,35,36,37) / 5$$

- Socijalno funkcionisanje (SoF)- pitanja 20,31 i 51

Pitanja broj 20 i 51 imaju 5 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |               |              |                 |             |
|---------------|--------------|-----------------|-------------|
| 1. Uopšte ne  | (100 bodova) | 2. Blago        | (75 bodova) |
| 3. Umereno    | (50 bodova)  | 4. Dobrim delom | (25 bodova) |
| 5. Vrlo mnogo | (0 bodova)   |                 |             |

Pitanje broj imaju 33 ima 5 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |                   |              |                   |             |
|-------------------|--------------|-------------------|-------------|
| 1. Sve vreme      | (0 bodova)   | 2. Većinu vremena | (25 bodova) |
| 3. Neko vreme     | (50 bodova)  | 4. Malo vremena   | (75 bodova) |
| 5. Nimalo vremena | (100 bodova) |                   |             |

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja SoF domena sabere i zbir podeli sa 3:  $T(\text{SoF}) = \sum \text{MSQoL}(20,33,51) / 3$

- Kognitivne funkcije (CF)- pitanja 42-45

Sva 4 pitanja CF domena imaju po 6 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |                      |             |                   |              |
|----------------------|-------------|-------------------|--------------|
| 1. Sve vreme         | (0 bodova)  | 2. Većinu vremena | (20 bodova)  |
| 3. Dobar deo vremena | (40 bodova) | 4. Neko vreme     | (60 bodova)  |
| 5. Malo vremena      | (80 bodova) | 6. Nimalo vremena | (100 bodova) |

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja CF domena sabere i zbir podeli sa 4:  $T(\text{CF}) = \sum \text{MSQoL}(42-45) / 4$

- Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja (HD)-pitanja 38-40

Pitanja HD domena imaju 6 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |                      |             |                   |              |
|----------------------|-------------|-------------------|--------------|
| 1. Sve vreme         | (0 bodova)  | 2. Većinu vremena | (20 bodova)  |
| 3. Dobar deo vremena | (40 bodova) | 4. Neko vreme     | (60 bodova)  |
| 5. Malo vremena      | (80 bodova) | 6. Nimalo vremena | (100 bodova) |

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja HD domena sabere i zbir podeli sa 4:

$T(\text{HD}) = \sum \text{MSQoL}(38-41) / 4$

- Seksualne funkcije (SeF)-muškarci pitanja 46-49
- Seksualne funkcije (SeF)-žene- pitanja 46-49

Pitanja SeF domena imaju 4 ponuđena odgovora koji se boduju na sledeći način:

- |                 |               |                          |               |
|-----------------|---------------|--------------------------|---------------|
| 1. Bez problema | (100 bodova)  | 2. Skoro nikakav problem | (66,7 bodova) |
| 3. Mali problem | (33,3 bodova) | 4. Vrlo veliki problem   | (0 bodova)    |

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja SeF domena sabere i zbir podeli sa 4:

$$T(\text{SeF}) = \sum \text{MSQoL}(46-49) / 4$$

- Promena u zdravstvenom stanju (CH) – pitanje 2

Pitanje broj 2 ima 5 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

1. Mnogo bolje nego pre godinu dana (100 bodova)
2. Nešto bolje nego pre godinu dana (75 bodova)
3. Otprilike isti kao pre godinu dana (50 bodova)
4. Nešto gore nego pre godinu dana (25 bodova)
5. Mnogo gore nego pre godinu dana (0 bodova)

Izabrani odgovor na pitanje broj 2 ujedno predstavlja i ukupan skor CH domena.

- Zadovoljstvo seksualnom funkcijom (SSF) – pitanje 50

Pitanje broj 50 ima 5 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

1. Veoma zadovoljan (100 bodova)
2. Malo zadovoljan (75 bodova)
3. Ni zadovoljan ni nezadovoljan (50 bodova)
4. Malo nezadovoljan (25 bodova)
5. Veoma nezadovoljan (0 bodova)

Izabrani odgovor na pitanje broj 50 ujedno predstavlja i ukupan skor SSF domena.

- Subjektivna procena kvaliteta života (QL)- pitanje 53 i 54

U pitanju broj 53 ocena 0 predstavlja najgori mogući, a ocena 10 najbolji mogući kvalitet života.

Pitanje 54 ima 7 mogućih odgovora koji se boduju na sledeći način:

1. Užasan (0 bodova)
2. Nesrećan (16,7 bodova)
3. Uglavnom nezadovoljan (33,3 bodova)
4. Mešovito-podjednako zadovoljan i nezadovoljan (50 bodova)
5. Uglavnom zadovoljan (66,7 bodova)
6. Prijatan (83,3 bodova)
7. Ushićen (100 bodova)

Ukupan skor QL domena se dobije kada se izabrana ocena iz pitanja broj 53 pomnoži sa 10 i doda broj bodova pitanja broj 54, pa se zbir podeli sa 2:

$$T(QL)=(MSQoL53 \times 10 + MSQoL54) / 2$$

Nakon izračunavanja zbirova svakog pojedinačnog domena, usledilo je izračunavanje kompozitnog skora fizičkog zdravlja (PHC-Physical Health Composite Score) i kompozitnog skora mentalnog zdravlja (MHC-Mental Health Composite Score), koji su u vezi sa kvalitetom života. Najpre se svi domeni podele u dve grupe u zavisnosti od toga da li su parametri fizičkog ili mentalnog zdravlja, a zatim se u obe grupe kompozitni skor izračunava na sledeći način: ukupna vrednost svakog domena pomnoži se sa odgovarajućim težinskim koeficijentom (koji je fiksno dat za svaki domen) i zbir tih proizvoda pretstavlja definitivan skor tj. PHC ili MHC.

Domeni PH, HP, E, RLP, P, SeF, SoF, HD su parametri fizičkog zdravlja i na osnovu njihovih vrednosti PHC se računa po formuli:

$$PHC=(PH \times 0.17) + (HP \times 0.17) + (E \times 0.12) + (RLP \times 0.12) + (P \times 0.11) + (SeF \times 0.08) + (SoF \times 0.12) + (HD \times 0.11)$$

Domeni HD, QL, EWB, RLE, CF su parametri mentalnog zdravlja i na osnovu njihovih vrednosti MHC se računa po formuli:

$$MHC=(HD \times 0.14) + (QL \times 0.18) + (EWB \times 0.29) + (RLE \times 0.24) + (CF \times 0.15)$$

Skorovi PHC i MHC mogu imati vrednosti u intervalu od 0 do 100, gde 0 predstavlja najgori mogući, a 100 najbolji mogući kvalitet života koji je u vezi sa fizičkim, odnosno, mentalnim zdravljem.

Psihometrijske karakteristike upitnika su dosta ispitivane i upućuju na njegov izbor u istraživanjima kvaliteta života obolelih od MS.<sup>142, 247</sup>

### 3.4. STATISTIČKA ANALIZA

Statistička analiza prikupljenih podataka uključila je metode deskriptivne statistike, hi kvadrat test i Studentov t test za procenu značajnosti razlike među grupama ispitanika na početku istraživanja.

Značajnost promena srednjih vrednosti ishodnih varijabli unutar svake grupe FSS,BDI,FIM,EDSS ispitivan je Wilkoksonovim testom ekvivalentnih parova.

Među grupna razlika procenjivana je na osnovu značajnosti razlike skora ishodnih varijabli u vremenima posmaranja i zatim njihovim međugrupnim poređenjem korišćenjem serije T testova za nezavisne uzorke.<sup>248</sup>

Značajnost promena domena kvaliteta života unutar grupe za MSQOL54 ispitivana je T testom za vezane uzorke.

ES ( eng. Effect size) se koristi za procenu veličine i značenja promene ishodne varijable. Ona predstavlja standardizovanu meru promene unutar grupe ili razlike u promenama između dve grupe. Ova vrednost ukazuje na kliničku značajnost dobijenih rezultata, jer statistička značajnost koja se dominantno koristi u istraživanjima, ne mora po pravilu ukazivati i na kliničku značajnost. Ona se dobija kada se razlika između skora pre i posle terapije podeli sa SD pre terapije. Vrednosti ES 0-0.19 se smatraju bezznačajnim, 0.20-0.49 malim, 0.50-0.79 srednjim, a 0.8 i više velikim.<sup>249</sup>

## 4. REZULTATI

Od 49 bolesnika inicijalno uključenih u studiju, 37 je završilo ispitivanje.

Osnovne sociodemografske karakteristike ispitanika , kao i karakteristike bolesti prikazane su u tabeli br.1



Tabela 1 Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitanika

Varijabla	Randomizovani u eksperimentalnu grupu (n=17)	Randomizovani u kontrolnu grupu (n=20)	P vrednost
Pol			
- muški	6 (35.3%)	5 (25.0%)	0.495
- ženski	11 (64.7%)	15 (75.0%)	
Uzrast <sup>a</sup> (godine)	41,3±9,9 (22-61)	39,4±10,7 (18-62)	0.583
Obrazovanje (godine)			
- osnovno (1-8)	/	1 (5.0%)	0.085
- srednje (9-12)	6 (35.3%)	14 (60.0%)	
- visoko (13+)	11 (64.7%)	5 (35.0%)	
Bračni status			
- neoženjen/ neudat	4 (23.5%)	8 (40.0%)	0.564
- oženjen/ udat	11 (64.7%)	10 (50.0%)	
- udovci	0	0	
- razvedeni	2 (11.8%)	2 (10.0%)	
Zaposlenje			
- zaposlen/student	10 (58.8%)	11 (55.0%)	0.902
- penzioner	4 (23.5%)	6 (30.0%)	
- nezaposlen	3 (17.6%)	3 (15.0%)	
Uzrast na početku bolesti <sup>a</sup> (godine)	32,5±9,4 (17-51)	32,8±10,7 (16-59)	0.924
Trajanje bolesti <sup>a</sup> (meseći)	104,5±90,3 (0-314)	80,6±71,4 (6-276)	0.375

<sup>a</sup> Srednja vrednost ±SD (opseg)

U obe grupe, osobe ženskog pola su bile brojnije od osoba muškog (1,8-3 :1). Uzrast ispitanika medju grupama je bio bez statistički značajne razlike (41,3 godine u eksperimentalnoj, naspram 39,4 u kontrolnoj). U eksperimentalnoj grupi je bio veći procenat osoba sa visokim obrazovanjem, ali statistički značajna razlika među grupama nije utvrđena.

Većina ispitanika je u obe grupe bila oženjena/ udata, kao i zaposlena. Uzrast na početku bolesti je bio jednak u obe grupe, a u eksperimentalnoj grupi je bolest bila nešto dužeg trajanja , ali bez statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu.

Posmatranjem ishodnih varijabli na početku bolesti ( tabela 2.) vidimo da je većina obolelih na početku istraživanja bila u kategoriji EDSS između 4 -4,5 što označava umerenu

onesposobljenost uz mogućnost samostalnog hoda, bez odmora, od 500 do 300m, kao i mogućnost ispunjavanja dnevnih obaveza prosečne težine.

Tabela 2 Početne vrednosti ishodnih varijabli

Varijable	Eksperimentalna grupa	Kontrolna grupa	p
EDSS	4,4±1,3 (3,0-7,5)	4,0±0,9 (2,5-6,5)	0,2
BDI	12,2±8,9 (0,0-36,0)	14,0±8,3 (2,0-32,0)	0,54
FIM motorni	73,1±16,1 (23,0-88,0)	77,5±8,2 (57,0-89,0)	0,29
FIM mentalni	34,6±0,8 (23,0-35,0)	33,7±2,9 (23,0-35,0)	0,23
FSS	43,05 ±15,3(18,0-63,0)	41,1±12,9(16,0-63,0)	0,67

Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD ( opseg vrednosti)

EDSS- proširena skala onesposobljenosti, BDI- Bekova upitnik za procenu depresije, FIM- Skala za procenu funkcionalne nezavisnosti, FSS- Skala težine zamora

Početne vrednosti BDI nisu označavale izraženo prisustvo depresivnih simptoma, dok su vrednosti FSS bile dosta iznad granice za prisustvo zamora koje se smatra patološkim ( FSS >36), označavajući da je zamor bio jedan od veoma izraženih simptoma u obe grupe bolesnika u trenutku prijema. Motorna funkcionalna nezavisnost je pre primene IVMP bila umereno snižena ( 73,1 u eksperimentalnoj, odnosno 77,5 u kontrolnoj grupi), dok su se skorovi mentalne nezavisnosti nalazili blizu maksimalnih vrednosti, odnosno bili veoma malo izmenjeni. Između eksperimentalne i kontrolne grupe nije bilo statistički značajne razlike ni u jednoj ishodnoj varijabli na početku istraživanja.

U sledećoj tabeli prikazani su rezultati skorova EDSS skale po funkcionalnim sistemima u trenutku prijema. Prikazan je procentualano broj osoba po ocenama u različitim sistemima. Veća ocena označava lošiji neurološki nalaz, ocena 0 predstavlja normalni neurološki nalaz.

Tabela 3 Podskorovi skale EDSS na prijemu

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Cerebelarna funkcija (%)</b>	5,3	15,8	21,1	55,3	2,6
<b>Piramidalna funkcija(%)</b>		10,3	23,1	61,5	5,1
<b>Funkcije moždanog stabla(%)</b>	10,8	51,4	35,1	2,7	
<b>Senzorna funkcija (%)</b>	2,7	24,3	48,6	21,6	2,7
<b>Funkcija bešike i creva(%)</b>	45,9	48,6	5,4		
<b>Vizuelna funkcija (%)</b>	72,2	19,4	8,3		
<b>Mentalna funkcija (%)</b>	64,9	35,1			

Kolone 0,1,2,3,4 značavaju ocene za određene sisteme

Rezultati su prikazani zbirno za ispitivane bolesnike

Rezultati ukazuju na najveći procenat izraženih simptoma u okviru piramidnog sistema ( 61 % bolesnika je sa ocenom 3), gde ocena 3 označava blagu do umerenu paraparezu ili hemiparezu ( ali sa očuvanom funkcijom u kratkim vremenskim intervalima) ili izraženu monoparezu( skoro bez funkcije). Sledeća izražena simptomatologija je od strane cerebelarnog sistema gde je 55,3 % bolesnika imalo ocenu 3 koja označava umerenu trunkalnu ili ataksiju ekstremiteta koja interferira sa funkcijama . Za senzorni sistem najveći procenat bolesnika (48,6%) je imao ocenu 2 koja označava manje izraženo smanjenje osećaja za dodir / bolne stimulse ili poziciju i/ ili umereno smanjenje vibracionog senzibiliteta u jednom ili dva ekstremiteta, ili smanjenje samo vibracionog senzibiliteta u 3 ekstremiteta. Dodatnom analizom, primenom T testa za nezavisne uzorke, nije nađena statistički značajna razlika između dve grupe ni u jednom funkcionalnom sistemu.( rezultati nisu prikazani)

Rezultati ispitivanja kvaliteta života ispitanika neposredno pre primene IVMP dato je u tabelama 4 i 5.

Tabela 4 Početne vrednosti domena kvaliteta života

<b>Varijabla</b>	<b>Eksperimentalna grupa</b>	<b>Kontrolna grupa</b>	<b>p</b>
Fizičko zdravlje (PH)	52,9±5,9 (0-90)	50,5±5,7(0-90)	0,77
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RLPP)	23,5±8,9(0-100)	37,6±8,6(0-100)	0,27
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RLEP)	41,2±10,9(0-100)	51,8±10,5(0-100)	0,48
Bol (P)	49,6±7,5(0-100)	46,3±6,6(0-100)	0,74
Emocionalno funkcionisanje (EWB)	50,8±6,4(12-92)	53,6±4,2(16-80)	0,71
Osećaj snage i energije (E)	47,2±5,8(12-88)	41,0±4,1(4-68)	0,37
Subjektivna percepcija zdravlja (HP)	42,9±4,7 (10-80)	35,7±2,3(10-60)	0,19
Socijalno funkcionisanje (SoF)	53,9±6,2(25-100)	58,3±4,8(25-83)	0,57
Kognitivne funkcije (CF)	68,5±6,1(25-100)	68,5±6,3(10-100)	0,99
Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja (HD)	62,3±5,9(10-100)	54,0±4,6(20-95)	0,27
Seksualne funkcije (SeF)	51,9±8,1(8,3-100)	59,1±8,1(0-100)	0,54
Promene u zdravstvenom stanju (CH)	51,4±3,9(25-75)	52,5±5,1(0-100)	0,88

Zadovoljstvo seksualnim životom (SSF)	50,0±7,1(0-100)	50,0±6,5(0-100)	1,0
Subjektivna procena kvaliteta života (QL)	51,7±4,2(21,6-86,6)	50,0±3,1(13,3-73,3)	0,73

Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD ( opseg vrednosti)

Prema podacima iz tabele 4 vidimo da između dve grupe nije bilo statistički značajne razlike u domenima kvaliteta života. Najveći skorovi su registrovani u domenu kognitivne funkcije (68,5) i uznemirenosti zbog zdravstvenog stanja (62,3;54) , a nešto manji u domenima socijalnog funkcionisanja(53,9;58,3) i seksualne funkcije (51,9;59,1), što govori u prilog njihovom najmanjem doprinosu smanjenju kvaliteta života u našoj grupi obolelih od MS. Najniži skorovi su prisutni u domenu onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja(23,5;37,6), a zatim i subjektivne percepcije zdravlja (42,9;35,7) što označava da su ovi domeni najviše uticali na narušavanje kvaliteta života ove grupe obolelih od MS

Kompozitni skorovi kvaliteta života u domenu fizičkog i mentalnog zdravlja prikazani su u Tabeli 5. Rezultati ukazuju na nešto veće vrednosti mentalnog kompozitnog skora, što označava da je stanje mentalnog zdravlja imalo manji uticaj na smanjenje kvaliteta života ovih ispitanika nego fizičko zdravlje.

Tabela 5 Kompozitni skorovi kvaliteta života na prijemu

<b>Varijabla</b>	<b>Eksperimentalna grupa</b>	<b>Kontrolna grupa</b>	<b>p</b>
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (MPC)	47,7±4,8(13,5-82,9)	46,8±3,8(11,1-73,0)	0,89
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MHC)	52,9±5,8(21,8-90,3)	54,8±4,4(18,8-79,1)	0,80

Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD ( opseg vrednosti)

Kao što se vidi na prikazanoj tabeli, ni u ovim ishodnim varijablama nije bilo razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe.

Svi pacijenti u eksperimentalnoj grupi su uključeni u kineziterapijski program koji je obuhvatio specifične vežbe u skladu sa neurološkom disfunkcijom i aerobni trening. Karakteristike aerobnog treninga date su u tabeli 6

Tabela 6 Karakteristike aerobnog treninga

<b>RB</b>	<b>Brz 1 (km/h)</b>	<b>Vr1 (min)</b>	<b>Fr 1 (br/min)</b>	<b>Brz 2 (km/h)</b>	<b>Vr 2 (min)</b>	<b>Fr2 (br/min)</b>	<b>TR</b>	<b>HR Max (br/min)</b>	<b>%HR max 1</b>	<b>%HR max2</b>
1	2	5	101	4	20	120	14	178	56	67
2	2,2	6	109	3,2	15	123	14	171	63	71
3	2,2	8	84	3,2	10	92	12	172	48	53
4	2,4	10	100	2,5	10	106	12	188	53	56
5	2,7	3	123	4	10	135	13	183	67	74
6	2	5	85	2,5	13	92	13	159	53	57
7	2,2	6	103	3,9	20	120	13	174	59	68
8	2,6	8	105	4	20	112	11	184	57	61
9	2,2	3,5	106	4	12	110	13	177	60	62
10	2,5	5	110	4,2	20	109	15	188	59	58
11	2,3	5	135	2,2	13,5	133	10	188	70	70
12	2,2	5	76	3,7	20	72	10	175	43	42
13	3	10	138	4	18	130	15	193	71	67
14	2	2,5	90	3	7	105	15	168	53	62
15	2,2	8	115	3,8	15	115	15	176	65	65
16	2,5	3	120	4	20	120	15	182	65	65
17	2,2	10	103	3,8	20	125	10	198	52	63

RB-redni broj, Brz1- brzina na traci početni trening, Vr1- vreme provedeno na traci na početnom treningu, Fr1- maksimalna srčana frekvenc za Brz1 i Vr1, Brz2- brzina na traci na poslednjem treningu, Vr2-vreme provedeno na traci na poslednjem treningu, Fr2-maksimalna srčana frekvenc za Brz 2 i vreme 2, TR-ukupni broj sprovedenih treninga, HRmax- maksimalna frekvenc za godine, % HR max 1-dostignuti procenat maksimalne frekvence na početnom treningu, %HR max2- dostignuti procenat maksimalne frekvence na poslednjem treningu

Podaci pokazuju da su svi ispitanici osim jednog sprovodili aerobni trening u zoni između 50 -70 % HRmax, što spada u srednji intenzitet treninga. Jedan ispitanik je ostao u zoni nižeg intenziteta treninga(40% HRmax) . Minimalna brzina je bila 2 km/h, a maksimalna 4,2 km/h. Minimalni broj sprovedenih treninga je bio 10 , a maksimalni 15. Svi bolesnici su tokom rehabilitacije posigli povećanje brzine hoda na traci, ali povećanje intenziteta treninga, u smislu % HR max nije bilo izraženo( maksimalno povećanje je bilo 11%, prosečno 6,6%, 3 bolesnika su ostala na istom %HRmax, a 3 su minimalno smanjila)

Osim kineziterapije, svi pacijenti su imali i konsultativni pregled sa neurologom, psihologom i socijalnim radnikom. 35 % bolesnika je zbog problema sa šakom, odnosno rukom bilo uključeno i u program radne terapije 3 puta nedeljno po sat vremena.

Analiza prisustva značajnosti promene srednje vrednosti ishodnih varijabli unutar svake grupe (osim kvaliteta života koji ce biti predstavljen zasebno) posle mesec dana i tri meseca, kao i između prvog i trećeg meseca prikazana je u tabelama 7 i 8 .

Tabela 7 Eksperimentalna grupa- promene ishodnih varijabli u vremenu posmatranja

<b>EDSS</b>	Prijem - M1	4,5 - 3,5	<b>P=0,002</b>
	Prijem- M3	4,5 - 3,0	<b>P=0,001</b>
	M1-M3	3,5 - 3,0	<b>P=0,003</b>
<b>BDI</b>	Prijem - M1	12,2 - 8,4	<b>P=0,001</b>
	Prijem- M3	12,2 - 8,7	<b>P=0,020</b>
	M1-M3	8,4 - 8,7	P=0,844
<b>FSS</b>	Prijem - M1	41,6-, 36,8	P=0,187
	Prijem- M3	41,6 - 36,4	P=0,073
	M1-M3	36,8 - 36,4	P=0,413
<b>FIM motorni</b>	Prijem - M1	73,1 - 88,7	<b>P=0,001</b>

	Prijem- M3	73,1 - 88,5	<b>P=0,001</b>
	M1-M3	88,7 - 88,5	P=0,380
<b>FIM kognitivni</b>	Prijem - M1	34,6 - 34,6	P=1,000
	Prijem- M3	34,6 - 34,6	P=1,000
	M1-M3	34,6 - 34,6	P=1,000

M1-mesec dana nakon prijema, M3- tri meseca nakon prijema,  
Vrednosti u tabeli su izražene kao srednje vrednosti u datom vremenskom periodu

Vrednosti u tabeli 7 pokazuju da je u ispitivanom periodu došlo do statistički značajne promene u eksperimentalnoj grupi u vrednostima EDSS skora u sva tri vremenska opsega (prijem - M1, M1-M3,  $p < 0,05$ ; prijem-M3,  $p = 0,001$  )

Vrednosti Bekovog upitnika za procenu depresije su se u vremenu između prijema i prvog kontrolnog pregleda statistički značajno snizile u eksperimentalnoj grupi ( $p = 0,001$ ). Između prvog i trećeg meseca nije došlo do statistički značajnog smanjenja, ali je krajnja vrednost posle 3 meseca ostala statistički značajno niža u odnosu na početnu ( $p < 0,05$ ).

Skorovi upitnika za procenu ozbiljnosti zamora(FSS) su se tokom vremena konstantno smanjivali, ali statistički značajna razlika nije uočena ni u jednom vremenskom periodu.

Motorni FIM skor se u eksperimentalnoj grupi od prijema statistički značajno povećao posle prvog meseca, ali je do trećeg meseca ostao nepromenjen, iako uz prisutnu statističku značajnost u poređenju sa bazičnom vrednosti ( $p = 0,001$ ).

Skorovi kognitivnog FIM u eksperimentalnoj grupi se tokom vremena posmatranja nisu menjali.



Tabela 8 Kontrolna grupa - promene ishodnih varijabli u vremenu posmatranja

<b>EDSS</b>	Prijem - M1	4,0 - 3,5	<b>P=0,001</b>
	Prijem- M3	4,0 - 3,0	<b>P=0,001</b>
	M1-M3	3,5 - 3,0	<b>P=0,026</b>
<b>BDI</b>	Prijem - M1	14,0 - 12,0	P=0,111
	Prijem- M3	14,0 - 11,25	P=0,073
	M1-M3	12,0 - 11,25	P=0,979
<b>FSS</b>	Prijem - M1	41,1 - 37,8	P=0,421
	Prijem- M3	41,1 - 40,7	P=0,840
	M1-M3	37,8 - 40,7	P=0,395
<b>FIM motorni</b>	Prijem - M1	77,5 - 86,6	<b>P=0,001</b>
	Prijem- M3	77,5 - 87,8	<b>P=0,001</b>
	M1-M3	86,6 - 87,8	P=0,066
<b>FIM kognitivni</b>	Prijem - M1	33,7 - 34,3	P=0,102
	Prijem- M3	33,7 - 32,8	P=0,715
	M1-M3	34,3 - 32,8	P=1,000

M1-mesec dana nakon prijema, M3- tri meseca nakon prijema,  
Vrednosti u tabeli su izražene kao srednje vrednosti u datom vremenskom periodu

Rezultati tabele 8 pokazuju statistički značajno sniženje skora EDSS u kontrolnoj grupi posle mesec dana i tri meseca od prijema ( $p=0,001$ ), ali i značajno smanjenje od prvog do drugog kontrolnog pregleda ( $p<0,05$ ).

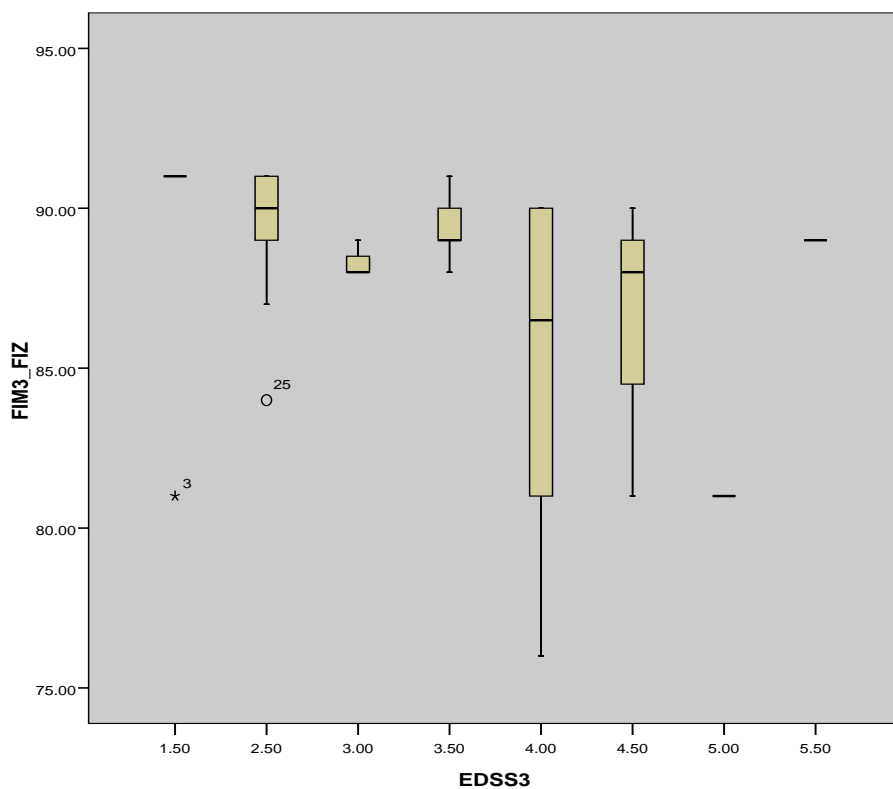
BDI skor je u ovoj grupi ispitanika pokazao konstantno sniženje, ali bez postizanja statističke značajnosti.

Vrednosti FSS skora su se posle mesec dana od prijema smanjile, da bi se posle tri meseca približile vrednostima koje su bile na prijemu. Statistička značajnost nije pokazana ni u jednom vremenskom periodu.

Motorni skor FIM skale je pokazao povećanje vrednosti u sva tri vremena praćenja, a statistička značajnost je postignuta posle prvog meseca i trećeg meseca u poređenju sa prijemom ( $p=0,001$ ).

FIM kognitivni skor se minimalno povećao posle prvog meseca, da bi se zatim, nakon trećeg meseca smanjio, ali bez statistički značajne razlike. Dodatno je urađena distribucija FIM fizičkog skora posle 3 meseca u odnosu na vrednosti EDSS, a rezultati su prikazani na Grafikonu 1.

Grafikon 1 Distribucija vrednosti FIM fizičkog skora posle 3 meseca u odnosu na EDSS



FIM3\_FIZ- fizički skor FIM posle 3 meseca, EDSS3- EDSS vrednosti posle 3 meseca

Grafikon pokazuje da su vrednosti FIM skora različite u odnosu na stepen onesposobljenosti, odnosno da su kod bolesnika sa većom onesposobljenošću uglavnom prisutni i niži skorovi FIM.

Dalja analiza podataka usmerena je ka ispitivanju razlike između dve grupe (eksperimentalne i kontrolne) u odnosu na razlike skorova ishodnih varijabli. Izračunate su razlike vrednosti ishodnih varijabli u okviru svake grupe posle mesec dana i tri meseca u odnosu na početne vrednosti, kao i vrednosti posle tri meseca u odnosu na one posle mesec dana (srednja vrednost razlike), a zatim su te vrednosti poređene među grupama. Rezultati ovih analiza prikazani su u tabelama 9- 11.

Tabela 9 Razlika skorova ishodnih varijabli - međugrupna razlika posle mesec dana

Skale	eksperimentalna (n=17)	kontrolna (n=20)			
	Srednja vrednost razlike(SD)	Srednja vrednost razlike(SD)	Srednja razlika	95% IP za srednju razliku	p
EDSS	-0,9 (1,3)	-0,6 (0,7)	-0,3	-0,9 do 0,4	0,424
BDI	-3,8 (3,4)	-2,0 (11,0)	-1,8	-7,5 do 3,8	0,518
FIM motorni	+15,6 (16,0)	+9,1 (6,4)	+6,5	-1,4 do 14,4	0,102
FIM kognitivni	0,0 (0,0)	+0,7 (2,4)	-0,7	-1,9 do 0,6	0,284
FSS	-5,7(13,9)	-3,3(17,3)	-2,44	-12,7 do 7,8	0,632

SD- standardna devijacija, IP-interval poverenja

Serijom nezavisnih T testova izračunata je statistička značajnost razlike promena vrednosti ishodnih varijabli između dve grupe posle mesec dana od prijema IVMP. Vrednosti razlike označene predznakom – označavaju da su vrednosti „posle“ manje od vrednosti“ pre“, što za upitnike FSS, BDI i skalu EDSS označava poboljšanje skorova ovih varijabli, u vremenu „posle“, jer manji skor predstavlja bolji rezultat.

Rezultati pokazuju da je u svim ishodnim varijablama, osim u kognitivnom FIM skoru došlo do poboljšanja rezultata i da su oni u eksperimentalnoj grupi bili viši nego u kontrolnoj grupi, ali nisu dostigli statističku značajnost. Najveća promena, uzimajući u obzir ukupan mogući broj poena na datoj skali, postignut je u FIM motornoj podskali i to za eksperimentalnu grupu, ali u poređenju sa kontrolnom grupom promena je bila bez statističke značajnosti.

Tabela 10 Promena skora ishodnih varijabli-međugrupna razlika između prvog i trećeg meseca

Skale	eksperimentalna (n=17)	kontrolna (n=20)			
	Srednja vrednost razlike(SD)	Srednja vrednost razlike(SD)	Srednja razlika	95% IP za srednju razliku	p
EDSS	-0,5(0,5)	-0,3(0,5)	-0,2	-0,5 do 0,05	0,105
BDI	0,3(4,5)	-0,7(11,2)	1,0	-4,9 do 6,9	0,723
FIM motorni	-0,2(3,3)	1,2(2,9)	-1,5	-3,6 do-0,6	0,157
FIM kognitivni	0,0 (0,0)	+0,1 (0,3)	-0,1	-0,3 do 0,05	0,190
FSS	-0,9(9,5)	3,9(12,7)	3,0	-11,1 do 3,5	0,300

SD- standardna devijacija, IP-interval poverenja

Tabela 10 prikazuje promene skorova ishodnih varijabli za svaku grupu između prvog i trećeg meseca i poredi te promene među grupama. U ovom periodu promene skorova su za obe grupe bile manje nego u prvom vremenskom intervalu. U eksperimentalnoj grupi takođe primećujemo i manje pogoršanje skora BDI u odnosu na prvi vremenski interval, s obzirom da je promena sa predznakom +, kao i FIM motorni koji ovde ima predznak -. Razlike među grupama nisu u većoj meri promenjene sem u domenu FIM motornog skora i FSS. Statistička značajnost međugrupne razlike u promenama skorova ishodnih varijabli nije postignuta ni za jednu skalu i upitnik.

Tabela 11 prikazuje promene ishodnih varijabli od prijema do testiranja nakon trećeg meseca. Iako ni ovde nije prisutna statistička značajnost za međugrupnu razliku ni za jednu varijablu, vidimo da je razlika promena u skorovima FSS između dve grupe najizraženija, a za njom odmah i promena u skorovima FIM motorne podskale.

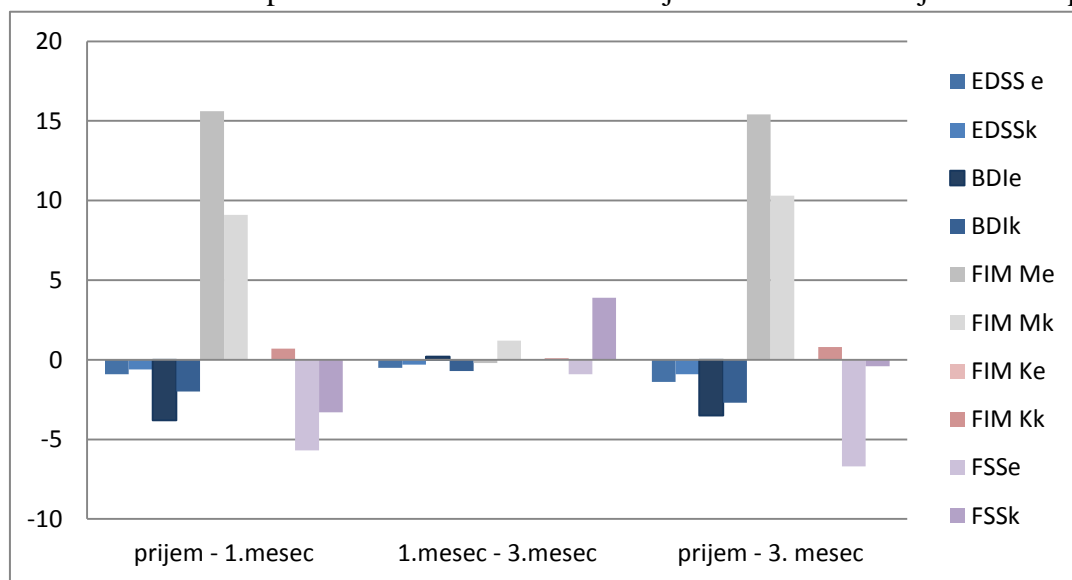
Tabela11 Promena skora ishodnih varijabli-međugrupna razlika posle tri meseca

	Ekperimentalna grupa (n=17)	Kontrolna grupa (n=20)			
	Srednja vrednost razlike(SD)	Srednja vrednost razlike(SD)	Srednja razlika	95% IP za srednju razliku	P
EDSS	-1,4 (1,4)	-0,9 (0,8)	-0,5	-1,3 do 0,3	0,184
BDI	-3,5 (6,2)	-2,7 (7,0)	-0,8	-5,2 do 3,7	0,725
FIM motorni	+15,4 (16,3)	+10,3 (6,9)	+5,1	-3,1 do 13,2	0,217
FIM kognitivni	0,0 (0,0)	+0,8 (7,8)	+0,8	-3,0 do 4,7	0,657
FSS	-6,7(13,2)	-0,4(16,6)	-6,2	-15,9 do 3,5	0,204

SD- standardna devijacija, IP-interval poverenja

Radi lakšeg uvida u promene i međugrupne razlike u različitim vremenima posmatranja, ovi rezultati su prikazani grafički

Grafikon 2 Razlike promene skorova ishodnih varijabli u vremenskim jedinicama posmatranja



FIM M- motorni FIM, FIM K- kognitivni FIM, e- eksperimentalna grupa, k- kontrolna grupa

Rezultati su izraženi kao razlika skorova za dati vremenski interval

Grafikon 2 jasno pokazuje da se najveći deo promena odigrao u periodu do završetka prvog meseca. Promene između prvog i trećeg meseca su male i uključuju i promene u suprotnom smeru, odnosno pogoršanje skorova za FSS za kontrolnu grupu i BDS (minimalno) za eksperimentalnu. Rezultati posle trećeg meseca su kao posledica ovakvog vida menjanja skorova,

veoma blizu onih posle prvog meseca, jedino je vidljiva nešto veća razlika za FSS skor u eksperimentalnoj grupi.

Promene kvaliteta života su posebno analizirane s obzirom na veliki broj domena i mogućih promena unutar svakog od njih.

Najpre su analizirane razlike skorova za sve domene kvaliteta života kao i za kompozitne skorove fizičkog i mentalnog zdravlja, posle mesec dana i tri meseca od IVMP, kao i posle trećeg meseca u odnosu na prvi mesec i testirane međugrupne razlike.

Rezultati su prikazani u tabelama 12-14 i grafikonima 3 i 4.

Posle prvog meseca ( tabela 12) u obema grupama je došlo do poboljšanja skorova u svim domenima kvaliteta života, sem u domenu seksualne funkcije za eksperimentalnu grupu i promene u zdravstvenom stanju za obe grupe. Najveća razlika je bila u domenu onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja u eksperimentalnoj grupi, gde je jedino i dostignuta statistički značajna razlika među grupama ( $p < 0,05$ )

Sledeća po veličini je bila razlika skorova u domenu onesposobljenosti zbog emocionalnih problema ( srednja razlika 20,4), ali bez statističke značajnosti međugrupne razlike.

Ostale promene, od kojih su neke bile čak izraženije u kontrolnoj grupi, su male i bez statističke značajnosti.

Tabela 12 Razlike skorova domena kvaliteta života: prijem – mesec dana

MSQoL-54	Eksperimentalna grupa (n=17)	Kontrolna grupal (n=20)			
	Srednja vrednost razlike(SD)	Srednja vrednost razlike (SD)	Srednja razlika	95% IP za srednju razliku	P
Fizičko zdravlje (PH)	+14,1 (25,3)	+13,5 (16,3)	0,6	-13,4 to 14,6	0,929
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja(RLP)	+29,4 (40,7)	-2,6 (35,4)	32,0	6,6 to 57,4	<b>0,015</b>
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema(RLE)	+23,5 (45,3)	+3,1 (42,6)	20,4	-8,9 to 49,8	0,167
Bol (P)	+14,8 (13,1)	+10,4 (25,4)	4,4	-9,5 to 18,2	0,525
Emocionalno funkcionisanje (EWB)	+15,8 (18,9)	+10,6 (22,1)	5,2	-8,7 to 19,0	0,455
Osećaj snage i energije	+8,5 (14,4)	+11,0 (20,5)	-2,5	-14,6 to 9,5	0,673

(E)					
Subjektivna percepcija zdravlja(HP)	+5,0 (9,5)	+11,0 (15,8)	-6,0	-14,9 to 2,9	0,180
Socijalno funkcionisanje(SoF)	+11,8 (16,4)	+7,9 (19,2)	3,8	-8,2 to 15,9	0,521
Kognitivne funkcije(CF)	+4,1 (18,9)	+8,5 (30,9)	-4,4	-17,1 to 9,0	0,512
Uznemirenost zbog zdravstvenost stanja(HD)	+1,5 (15,6)	+4,7 (24,3)	-3,3	-17,2 to 10,6	0,635
Seksualne funkcije (SeF)	-3,5 (23,2)	+4,1 (28,4)	-7,6	-25,1 to 9,9	0,385
Promene u zdravstvenom stanju(CH)	-13,2 (30,8)	-15,0 (40,1)	1,8	-22,4 to 25,9	0,883
Zadovoljstvo seksualnim životom(SSF)	0,0 (50,0)	-7,5 (45,2)	7,5	-24,3 to 39,3	0,685
Subjektivna procena kvaliteta života(QL)	+7,8 (16,5)	+4,0 (12,3)	3,8	-5,8 to 13,5	0,425
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PHC)	+10,7 (10,2)	+8,1 (11,1)	2,6	-4,6 to 9,8	0,467
Kompozitni skor mentalnog zdravlja(MHC)	+12,4 (14,1)	+6,5 (18,7)	5,9	-5,2 to 17,2	0,287

SD- standardna devijacija

Tabela 13 Razlike skorova domena kvaliteta života posle tri meseca - mesec dana

MSQoL-54	Ekperimentalna grupa (n=17)	Kontrolna grupal (n=20)			
	Srednja vrednost razlike(SD)	Srednja vrednost razlike (SD)	Srednja razlika	95% IP za srednju razliku	P
Fizičko zdravlje (PH)	0,8(10,2)	-4,0(16,5)	4,9	-4,4 do 14,24	0,297
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja(RLP)	4,4(35,6)	2,5(44,3)	1,9	-25,3 do 29,09	0,887
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema(RLE)	7,8(25,1)	-8,3(43,1)	16,2	-7 do 40,28	0,182
Bol (P)	-1,6(27,1)	-4,6(27,7)	3,0	-15,39 do 21,39	0,742
Emocionalno	-0,7(16,38)	-3,2 (19,3)	2,5	-9,6 do 14,58	0,678

funkcionisanje (EWB)					
Osećaj snage i energije (E)	4,2 (17,5)	-3,6(22,4)	7,8	-5,77 do 21,44	0,250
Subjektivna percepcija zdravlja(HP)	8,8(11,8)	-0,2(15,3)	9,1	-0,19 do 18,33	<b>0,055</b>
Socijalno funkcionisanje(SoF)	5,4(13,2)	1,7(16,8)	3,7	-6,48 do 13,93	0,464
Kognitivne funkcije(CF)	0,3(12,8)	-2,5(16,7)	2,8	-7,27 do 12,85	0,576
Uznemirenost zbog zdravstvenost stanja(HD)	9,4(19,2)	6,5(23,0)	2,9	-11,38 do 17,2	0,682
Seksualne funkcije (SeF)	12,7(17,9)	5,8(32,3)	6,9	-10,99 do 24,82	0,439
Promene u zdravstvenom stanju(CH)	-13,2(47,7)	-11,2(40,1)	-1,9	14,43 do -31,28	0,891
Zadovoljstvo seksualnim životom(SSF)	10,3(48,5)	10,0(42,5)	0,3	14,94do -30,04	0,984
Subjektivna procena kvaliteta života(QL)	3,7(12,8)	-1,3(13,2)	5,1	-3,68 do 13,8	0,248
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PHC)	5,2(7,7)	0,01(13,2)	5,2	-2,21do 12,59	0,163
Kompozitni skor mentalnog zdravlja(MHC)	3,7(9,6)	-2,6(15,6)	6,3	-2,51 to 15,19	0,155

SD –standardna devijacija

U intervalu između prvog i trećeg meseca (tabela 13) najveća razlika je postignuta u domenu nezadovoljstva usled emocionalnih problema (srednja razlika 16,2), ali bez postizanja statistički značajne razlike među grupama. Druga po redu najveća promena posle trećeg meseca od primene IVMP u odnosu na skor posle prvog meseca, je postignuta u domenu subjektivne percepcije zdravlja, gde je eksperimentalna grupa poboljšala skor, a eksperimentalna pogoršala, čineći razliku promene među grupama skoro statistički značajnom ( $p=0,055$ ). Sve razlike su, osim promene u zdravstvenom stanju, imale pozitivan predznak što ukazuje da je u slučaju poboljšanja ono uvek bilo veće u eksperimentalnoj grupi, odnosno u slučaju pogoršanja ono je bilo manje (jer smo razliku promene među grupama izračunavali kao „eksperimentalna grupa“ – „kontrolna grupa“). Razlike u kompozitnim skorovima fizičkog i mentalnog zdravlja su u eksperimentalnoj grupi bile veće nego u kontrolnoj i to izraženije za fizički kompozitni skor.



Razlike u skorovima između prijema i trećeg meseca posle IVMP prikazane su u tabeli 14.

U odnosu na početne vrednosti, razlike skorova posle tri meseca su bile najveće u domenima onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja (srednja razlika 33,9) i onesposobljenosti zbog emocionalnih problema (srednja razlika 36,6), sa statistički značajnom razlikom među grupama ( $p < 0,05$ ). U kompozitnom skor mentalnog zdravlja došlo je takođe do statistički značajnog poboljšanja u eksperimentalnoj grupi u odnosu na kontrolnu (srednja razlika 12,3,  $p < 0,05$ )

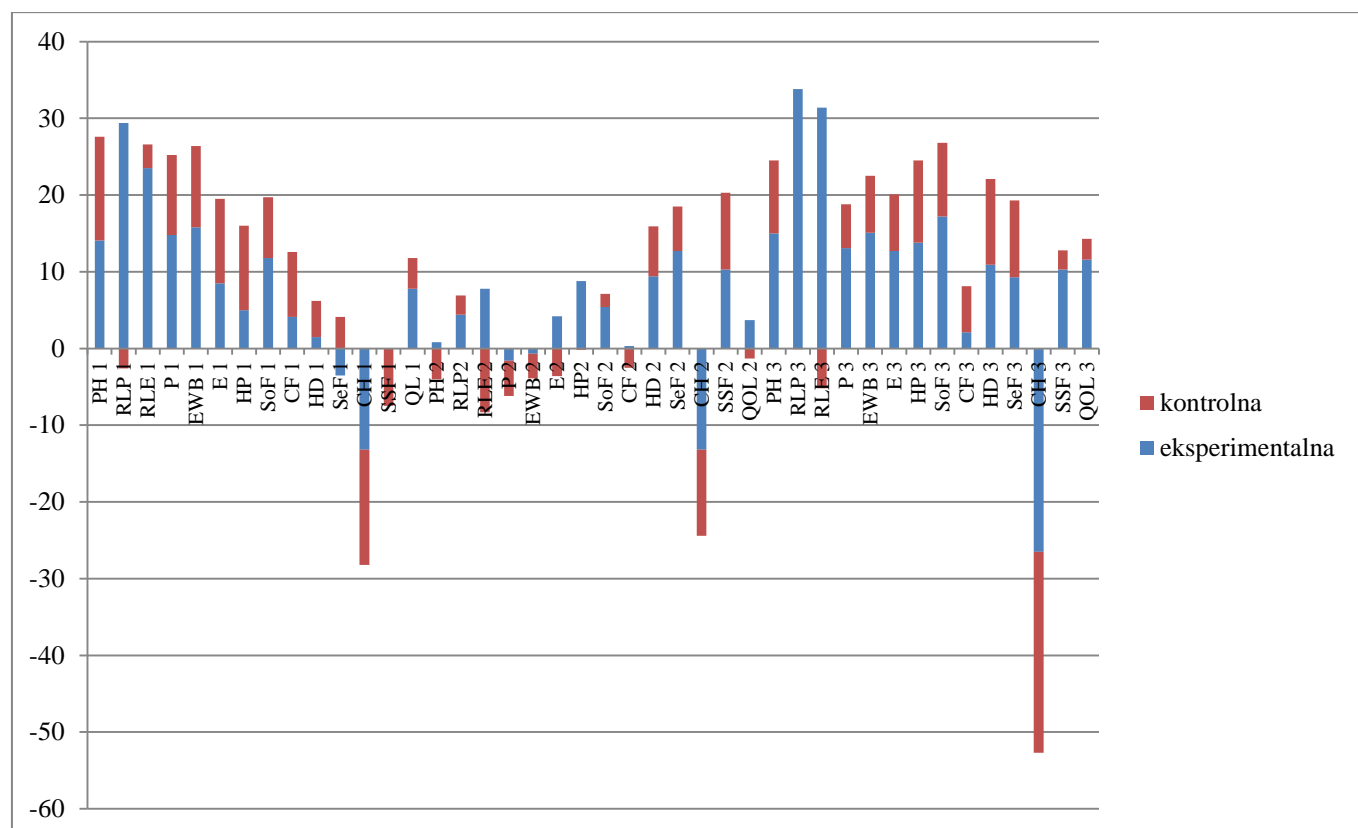
Tabela 14 Razlike skorova domena kvaliteta života: prijem –tri meseca

MSQoL-54	Eksperimentalna grupa (n=17)	Kontrolna grupal (n=20)			
	Srednja vrednost razlike(SD)	Srednja vrednost razlike (SD)	Srednja razlika	95% IP za srednju razliku	P
Fizičko zdravlje (PH)	+15,0 (19,7)	+9,5 (16,8)	5,5	-6,7 to 17,7	0,366
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja(RLP)	+33,8 (38,59)	-0,1 (42,1)	33,9	6,8 to 61,1	<b>0,016</b>
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema(RLE)	+31,4 (36,3)	-5,2 (43,6)	36,6	9,5 to 63,7	<b>0,010</b>
Bol (P)	+13,1 (26,7)	+5,7 (31,6)	7,4	-12,3 to 27,1	0,452
Emocionalno funkcionisanje (EWB)	+15,1 (15,3)	+7,4 (22,4)	7,7	-5,4 to 20,7	0,242
Osećaj snage i energije (E)	+12,7 (18,4)	+7,4 (21,8)	5,3	-8,1 to 18,7	0,434
Subjektivna percepcija zdravlja(HP)	+13,8 (14,2)	+10,7 (18,8)	3,1	-8,2 to 14,3	0,584
Socijalno funkcionisanje(SoF)	+17,2 (13,9)	+9,6 (19,5)	7,5	-3,9 to 19,1	0,191
Kognitivne funkcije(CF)	+2,1 (13,6)	+6,0 (21,8)	-3,9	-16,3 to 8,4	0,523
Uznemirenost zbog zdravstvenost stanja(HD)	+10,9 (22,9)	+11,2 (18,4)	-0,4	-14,1 to 13,4	0,957
Seksualne funkcije (SeF)	+9,3 (27,8)	+10,0 (32,4)	-0,7	-21,0 to 19,7	0,946
Promene u zdravstvenom stanju(CH)	-26,5 (32,4)	-26,2 (41,7)	-0,2	-25,5 to 25,1	0,986
Zadovoljstvo	+10,3 (47,6)	+2,5 (39,6)	7,8	-21,3 to 36,9	0,590

seksualnim životom(SSF)					
Subjektivna procena kvaliteta života(QL)	+11,6 (14,4)	+2,7 (13,5)	8,9	-0,4 to 18,2	0,061
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PHC)	+15,9 (10,2)	+8,1 (14,2)	7,8	-0,6 to 16,2	0,069
Kompozitni skor mentalnog zdravlja(MHC)	+16,2 (12,6)	+3,8 (16,5)	12,3	2,3 to 22,3	<b>0,017</b>

Grafikon 3 prikazuje promene skorova domena kvaliteta života u tri prethodno predstavljene tabele

Grafikon 3 Razlike promene skorova domena kvaliteta života u vremenskim jedinicama posmatranja

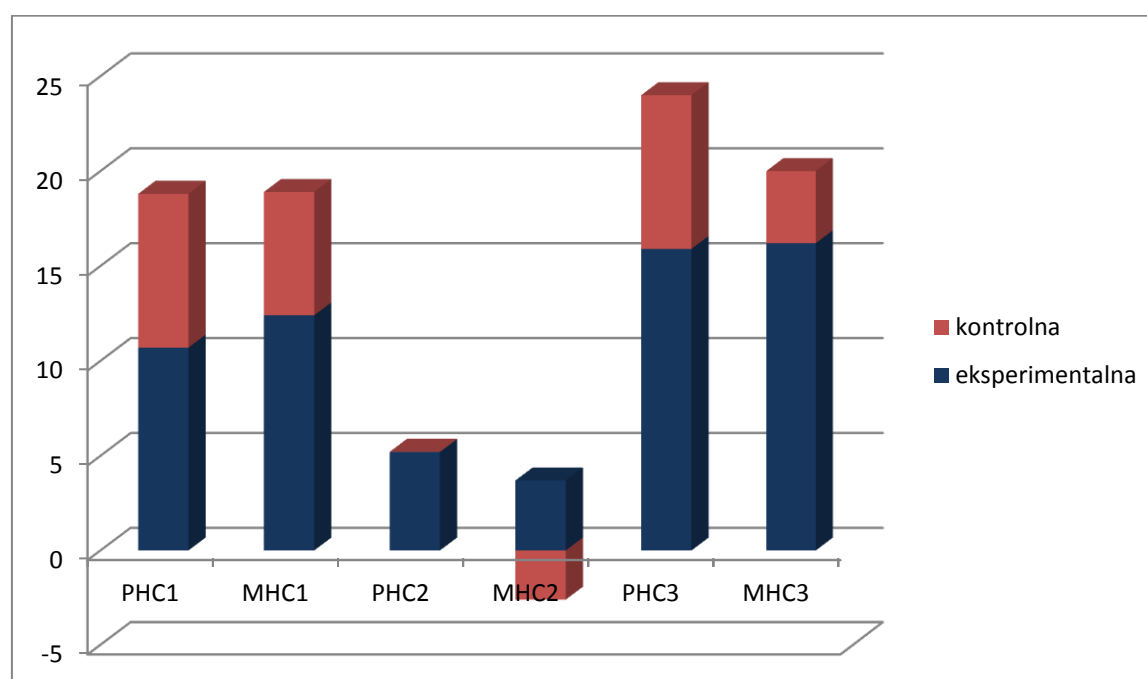


Oznaka 1 pored domena kvaliteta život odnosi se na razliku između prvog meseca i prijema, oznaka 2 razliku između trećeg i prvog meseca , a oznaka 3 – razliku između trećeg meseca i prijema

Na grafikonu 3 uočavamo da su neki od domena zadržali početni trend povećanja skora i razlike među grupama ( RLP i RLE), a neki su nakon male promene skora posle mesec dana, nakon tri meseca dostigli mnogo veću razliku skorova unutar grupe (HD, CH) , a za neke domene i između grupa (QL).

Grafikon 4 pokazuje razlike kompozitnih skorova fizičkog i mentalnog zdravlja u istim vremenskim intervalima posmatranja.

Grafikon 4 Razlike kompozitnih skorova kvaliteta života u vremenskim jedinicama posmatranja



Oznaka 1 pored kompozitnog skora odnosi se na razliku skorova posle mesec dana i početnih vrednosti, oznaka 2 razliku između trećeg meseca i prvog , a oznaka 3 – razliku između trećeg meseca i početnih vrednosti

Najveća razlika među grupama je postignuta između početnih vrednosti i nakon 3 meseca, iako je veća razlika u eksperimentalnoj grupi bila prisutna sve vreme. Posle prvog meseca razlike među grupama su bile približno jednake za fizički i mentalni kompozitni skor. Između prvog i trećeg meseca povećava se razlika među grupama, iako se vrednost razlike oba kompozitna skora za eksperimentalnu grupu smanjuje u odnosu na razliku prijem-prvi mesec. U ovom periodu vrednosti mentalnog kompozitnog skora se izrazito smanjuju u kontrolnoj grupi.

Razlika u kompozitnim skorovima ( fizičkom i mentalnom) posle tri meseca u odnosu na početne vrednosti veća je u eksperimentalnoj grupi, a razlika među grupama izraženija je za mentalni kompozitni skor zbog manjeg porasta razlike u skor (MHC3) u kontrolnoj grupi.

Dalja analiza obuhvatila je izračunavanje veličine efekta za sve domene kvaliteta života, kao i za kompozitne skorove za dva vremenska perioda – posle mesec dana i tri mesca od IVMP.

Rezultati su prikazani u tabelama 15, 16 i grafikonima 5 i 6.

Tabela 15 Srednje vrednosti skorova domena kvaliteta života i veličina efekta u vremenskim jedinicama praćenja za eksperimentalnu i kontrolnu grupu

MSQoL-54		Početna vrednost	Posle mesec dana	Posle tri meseca
<b>Fizičko zdravlje</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor	52,9 (24,3)	67,1 (23,3)*	67,9 (22,8)**
	ES		0,56 (0,04, 1,07)	0,76 (0,24, 1,27)
Kontrolna grupa	Skor	50,5 (25,7)	64,0 (24,9)**	60,0 (27,1)*
	ES		0,83 (0,35, 1,30)	0,56 (0,09, 1,03)
<b>Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor	25,5 (36,9)	52,9 (44,9)**	57,3 (43,9)**
	ES		0,72 (0,20, 1,23)	0,88 (0,36, 1,39)
Kontrolna grupa	Skor	37,6 (38,5)	35,0 (43,2)	37,5 (46,2)
	ES		-0,07 (-0,54, 0,39)	-0,11 (-19,83, 19,61)
<b>Onesposobljenost zbog emocionalnih problema</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor	41,1 (44,9)	64,7 (41,6)**	72,5 (41,2)**
	ES		0,52 (0,01, 1,05)	0,86 (0,35, 1,38)
Kontrolna grupa	Skor	51,9 (44,9)	55,0 (44,9)	46,7 (45,1)
	ES		0,07 (-0,39, 0,54)	-0,11 (-0,59, 0,34)
<b>Bol</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor	49,6 (30,9)	64,4 (31,9)**	62,7 (31,9)
	ES		1,13 (0,61, 1,64)	0,49 (-0,02, 1,00)
Kontrolna grupa	Skor	46,3 (29,5)	56,7 (30,5)	52,1 (29,7)
	ES		0,41 (-0,06, 0,88)	0,18 (-0,29, 0,65)

**Emocionalno funkcionisanje**

Eksperimentalna grupa	Skor ES	50,8 (26,6)	66,5 (20,3)** 0,83 (0,31, 1,34)	65,9 (18,7)** 0,98 (0,46, 1,50)
Kontrolna grupa	Skor ES	53,6 (18,9)	64,2 (17,8)* 0,48 (0,01, 0,94)	61,0 (22,5) 0,32 (-0,13, 0,80)

**Osećaj snage i energije**

Eksperimentalna grupa	Skor ES	47,3 (23,8)	55,8 (23,4)* 0,58 (0,07, 1,10)	60,0 (25,0)** 0,69 (0,17, 1,20)
Kontrolna grupa	Skor ES	41,0 (18,4)	52,0 (16,5)* 0,53 (0,07, 1,00)	48,4 (23,8) 0,33 (-0,13, 0,80)

**Subjektivna percepcija zdravlja**

Eksperimentalna grupa	Skor ES	42,9 (29,3)	47,9 (22,4)* 0,53 (0,01, 1,03)	56,8 (22,8)** 0,97 (0,46, 1,49)
Kontrolna grupa	Skor ES	35,7 (13,2)	46,7 (18,9)** 0,70 (0,22, 1,16)	46,5 (21,5)* 0,57 (0,10, 1,04)

**Socijalno funkcionisanje**

Eksperimentalna grupa	Skor ES	53,9 (25,4)	65,7 (20,6)** 0,72 (0,20, 1,23)	71,08 (22,9)** 1,23 (0,71, 1,74)
Kontrolna grupa	Skor ES	58,3 (21,4)	66,2 (23,8) 0,41 (-0,05, 0,88)	67,9 (25,1)* 0,49 (0,02, 0,96)

**Kognitivne funkcije**

Eksperimentalna grupa	Skor ES	68,5 (25,2)	72,6 (20,5) 0,21 (-0,30, 0,73)	72,9 (24,2) 0,10 (-0,26, 0,47)
Kontrolna grupa	Skor ES	68,5 (28,6)	77,0 (21,7) 0,40 (-0,06, 0,87)	74,5 (26,1) 0,28 (-0,19, 0,74)

**Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja**

Eksperimentalna grupa	Skor ES	62,3 (24,3)	63,8 (24,4) 0,09 (-0,41, 0,61)	73,2 (24,5) 0,48 (-0,04, 0,99)
Kontrolna grupa	Skor ES	54,0 (20,6)	58,7 (23,8) 0,19 (-0,27, 0,66)	65,2 (23,3) 0,61 (0,14, 1,08)

**Seksualne funkcije**

Eksperimentalna grupa	Score ES	51,9 (33,7)	48,5 (32,8) -0,14 (-0,66, 0,37)	61,3 (32,5) 0,33 (-0,18, 0,85)
Kontrolna grupa	Skor ES	59,2 (36,2)	63,3 (41,9) 0,14 (-0,32, 0,61)	69,1 (37,5) 0,30 (-0,16, 0,78)

**Promena u zdravstvenom stanju**

Eksperimentalna grupa	Score ES	51,5 (16,5)	38,2 (29,5) -0,43 (-0,94, 0,08)	25,0 (34,2)** -0,81 (-1,33, -0,30)
Kontrolna grupa	Skor ES	52,5 (22,8)	37,5 (29,8) -0,37 (-0,84, 0,09)	26,3 (32,9)** -0,62 (-1,09, -0,16)

**Zadovoljstvo seksualnim životom**

Eksperimentalna grupa	Skor ES	50,0 (29,3)	50,0 (20,5) 0,00 (-0,51, 0,51)	60,3 (33,1) 0,21 (-0,29, 0,73)
Kontrolna grupa	Skor ES	50,0 (29,2)	42,5 (33,5) -0,16 (-0,63, 0,30)	52,5 (27,9) 0,06 (-0,41, 0,53)

**Subjektivna procena kvaliteta života**

Eksperimentalna grupa	Skor ES	51,8 (17,3)	59,6 (17,8) 0,47 (-0,04, 0,99)	63,3 (17,4)** 0,80 (0,29, 1,31)
Kontrolna grupa	Skor ES	50,0 (13,9)	54,0 (18,1) 0,32 (-0,14, 0,79)	52,7 (20,4) 0,20 (-0,27, 0,66)

ES- eng. effect size ( veličina efekta); (\*p<0.05, \*\*p<0.01)

Rezultati su predstavljani u vidu srednjih vrednosti i standardnim devijacijama u zagradi, a vrednosti ES sa 95% intervalom poverenja ( u zagradi) Negativne vrednosti ES označavaju pogoršanje kvaliteta života

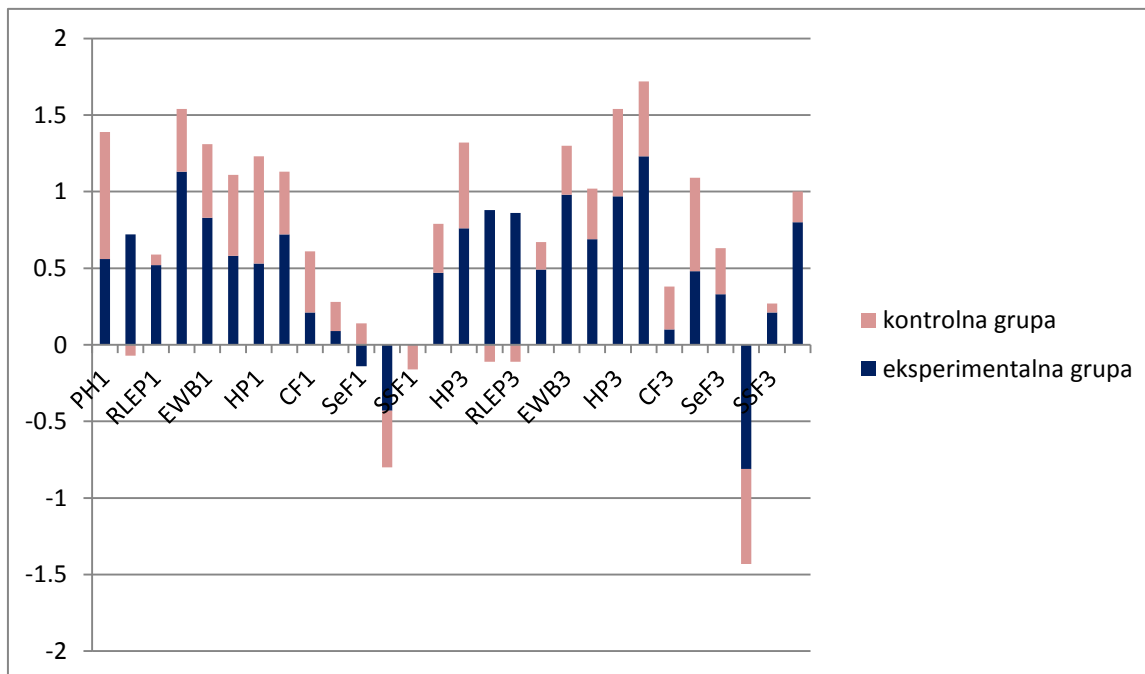
Visoko statistički značajne promene vrednosti skorova onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja, emocionalnih problema, emocionalnog i socijalnog funkcionisanje ( $p < 0,001$ ) dobijene su u eksperimentalnoj grupi u oba vremena posmatranja.

Subjektivna procena kvaliteta života i osećaj snage i energije bili su statistički značajno veći posle 3 meseca u eksperimentalnoj grupi ( $p < 0,001$ ) u odnosu na prijem. Posle prvog meseca je u eksperimentalnoj grupi došlo do statistički značajnog smanjenja bola. ( $p < 0,001$ ) Promena u zdravstvenom stanju (pogoršanje) je u obe grupe posle 3. meseca bilo statistički značajno veće u odnosu na početne vrednosti ( $p < 0,001$ ). Statistički značajne promene su posle prvog meseca

evidentirane u kontrolnoj grupi za domene subjektivne percepcije zdravlja ( $p < 0,001$ ), osećaja snage i energije ( $p < 0,05$ ), emocionalnog funkcionisanja ( $p < 0,05$ ) i fizičkog zdravlja ( $p < 0,001$ ), a značajnost promene se zadržala u domenu subjektivne percepcije zdravlja i fizičkog zdravlja ( $p < 0,05$ ) i posle tri meseca. U domenu socijalnog funkcionisanja je, u odnosu na početnu vrednost, u kontrolnoj grupi postignuta statistički značajna promena posle trećeg meseca ( $p < 0,05$ ).

Veličina efekta promene domena kvaliteta života za obe grupe prikazana je na grafikonu 5

Grafikon 5 Uporedni pregled veličine efekta promene domena kvaliteta života u periodu praćenja



Broj jedan pored domena kvaliteta života označava skorove posle prvog meseca, a broj 3 posle trećeg meseca

Posle prvog meseca najveća veličina efekta je bila u domenu bola u eksperimentalnoj grupi (1,13) što pripada kategoriji velikog efekta, a zatim u domenu emocionalnog funkcionisanja (0,83). U kategoriji srednje veličine efekta u eksperimentalnoj grupi bile su vrednosti domena onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja (0,72) i socijalnog funkcionisanja (0,72). Jednaka veličina efekta u obe grupe (0,5) je bila u domenu osećaja snage i energije. Veličina efekta promene subjektivne percepcije zdravlja je bio veći u kontrolnoj grupi (0,7) posle prvog meseca nego u eksperimentalnoj (0,5), kao i u domenu fizičkog zdravlja (0,8 kontrolna; 0,5

eksperimentalna). U domenu onesposobljenosti zbog emocionalnih problema veličina efekta je bila 0,5, što spada u graničnu vrednost srednje veličine efekta, ali je u kontrolnoj grupi veličina efekta za isti domen bila zanemarljiva (0,07).

Posle trećeg meseca najveća veličina efekta je bila u domenu socijalnog funkcionisanja (1,23), a zatim u domenima emocionalnog funkcionisanja(0,98), subjektivne percepcije zdravlja (0,97), onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja (0,88), emocionalnih problema(0,86) i subjektivnog kvaliteta života (0,8). U poređenju sa ovim, vrednosti veličine efekta u kontrolnoj grupi su za iste domene bile znatno niži, a za onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja i emocionalnih problema su imali čak negativan predznak, što ukazuje na pogoršanje kvaliteta života, dok su za druge domene bili u kategoriji zanemarljivog (QOL), niskog ( EWB i SoF) i srednjeg efekta( HP). Zanemarljiva veličina efekta promene je u obe grupe posle tri meseca bila u domenima kognitivne funkcije ( eksperimentalna 0,1; kontrolna 0,2) , zadovoljstva seksualnom funkcijom ( eksperimentalna 0,21; kontrolna 0,06) , a u domenu seksualne funkcije veličina efekta je bila mala (0,3). U obe grupe promena u zdravstvenom stanju je imala negtivan predznak, ukazujući na njeno pogoršanje posle 3 meseca, sa čak visokom veličinom efekta u eksperimentalnoj grupi. Veličina efekta promene kompozitnih skorova, kao i rezultati unutar grupne promene kompozitnih skorova u vremenu posmatranja data je u tabeli 16 i grafikonu 6.

Tabela 16 Srednje vrednosti kompozitnih skorova kvaliteta života i veličina efekta u vremenskim jedinicama praćenja za eksperimentalnu i kontrolnu grupu

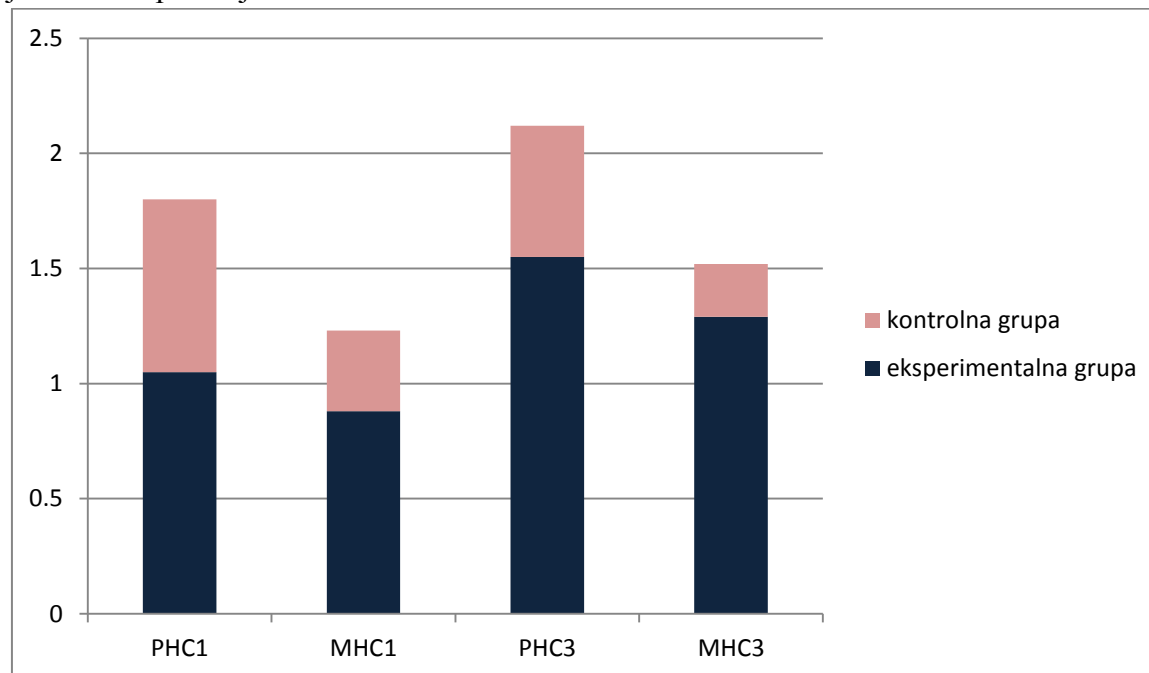
<b>Kompozitni skor fizičkog zdravlja</b>		Početna vrednost	Posle mesec dana	Posle tri meseca
Eksperimentalna grupa	Skor		58,4 (21,1)**	63,7 (22,4)**
	ES	47,7 (19,8)	1,05 (0,53; 1,56)	1,55 (1,03; 2,07)
Kontrolna grupa	Skor		54,9 (17,6)**	55,0 (20,8)*
	ES	46,9 (17,2)	0,72 (0,26; 1,20)	0,57 (0,10; 1,04)
<b>Kompozitni skor mentalnog zdravlja</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor	52,9 (23,8)	65,4 (20,6)**	69,1 (21,7)**
	ES		0,88 (0,37; 1,39)	1,29 (0,77; 1,80)
Kontrolna grupa	Skor	54,8 (19,7)	61,3 (19,5)	58,7 (20,3)
	ES		0,35 (-0,12; 0,81)	0,23 (-0,24; 0,70)

ES, effect size; (\*p<0,05, \*\*p<0,01) Rezultati su predstavljeni u vidu srednjih vrednosti i standardnim devijacijama u zagradi, a vrednosti ES sa 95% intervalom poverenja ( u zagradi)



Rezultati unutar grupne promene su pokazali da je u odnosu na početne vrednosti došlo do statistički značajne promene kompozitnih skorova fizičkog i mentalnog zdravlja u eksperimentalnoj grupi u oba vremena posmatranja ( $p < 0,001$ ). U kontrolnoj grupi statistički značajna razlika je postignuta samo za fizički kompozitni skor.

Grafikon 6 Uporedni pregled veličine efekta promene kompozitnih skorova u vremenskim jedinicama praćenja



Broj jedan pored kompozitnog skora označava vrednosti posle prvog meseca, a broj 3 posle trećeg meseca

Rezultati grafikona jasno ukazuju da je veličina efekta kompozitnog skora fizičkog i mentalnog zdravlja veća u eksperimentalnoj grupi u obe vremenske jedinice posmatranja i svi se nalaze u kategoriji velike veličine efekta ( $>0,8$ ). Veličina efekta fizičkog kompozitnog skora u kontrolnoj grupi je posle mesec dana na granici velikog efekta (0,75), ali posle trećeg meseca pada na srednju veličinu efekta (0,5). Veličina efekta kompozitnog skora mentalnog zdravlja je u oba vremena u kontrolnoj grupi na nivou male veličine (posle 1. meseca 0,35; posle 3. meseca 0,23)

## 5. DISKUSIJA

Istraživanja vezana za relaps bolesti pokazala su da je oporavak bolesnika bolji ukoliko se podvrgnu medikamentnoj terapiji<sup>14</sup>, kao i da je IVMP zlatni standard u terapiji relapsa.<sup>10</sup> Oporavak nakon relapsa bolesti je ispitivan u više studija, ali je procenjivan upotrebom različitih skala i u nejednakim vremenskim intervalima, tako da i rezultati među studijama variraju. Cochrane sistematski pregled o efektima IVMP na oporavak nakon relapsa bolesti pokazao je poboljšanje na EDSS skali kod 59% bolesnika posle 4 nedelje od primljene terapije.<sup>250</sup> Rezultati NARCOMS studije pokazuju sličan procenat opravka među bolesnicima, ali ukazuju i na potrebu za primenom skala i upitnika kojima bolesnici sami ocenjuju uspešnost terapije. Na osnovu podataka dobijenih od bolesnika o njihovom utisku uspešnosti primenjene terapije, oko 30 % bolesnika je negiralo smanjenje simptoma bolesti mesec dana nakon primenjene terapije.<sup>14</sup> Podaci iz ove studije takođe govore i da je oko 20 % pacijenata nakon relapsa bilo upućeno na fizikalnu terapiju, ali oporavak ove grupe zasebno nije analiziran. S obzirom da se određeni procenat bolesnika i nakon primene IVMP ne oporavi, otvara se pitanje mogućnosti primene dodatnih terapijskih postupaka u cilju poboljšanja ishoda oporavka. Do danas je poznata samo jedna studija koja je analizirala efekat multidisciplinarnе intrahospitalne rehabilitacije primenjene u toku terapije IVMP, čiji su rezultati pokazali povoljne efekte na oporavak bolesnika.<sup>251</sup> Bolesnici su praćeni posle mesec dana i tri meseca od terapije IVMP kako bi se procenili rani i dugotrajni efekti primenjene terapije, što je primenjeno i u našoj studiji. Pošto se danas smatra da svako pogoršanje neurološkog nalaza u periodu manjem od mesec dana pripada istom relapsu, ovaj vremenski interval je uzet kao minimalni period za najraniju procenu efekta primenjene terapije. Tri meseca posle terapije IVMP, kao drugo vreme analiziranja podataka, je izabrano jer se smatra da je to dovoljno dug period da se pacijent vrati u svoj uobičajeni životni ritam, a da su efekti terapije i dalje prisutni i nisu maskirani drugim faktorima. Skale i upitnici izabrani za ovo istraživanje su imali za cilj da omoguće sveobuhvatno analiziranje oporavka bolesnika i pruže uvid u različite aspekte narušenog zdravlja. Sa jedne strane, korišćene su objektivne skale (EDSS, FIM) čije su vrednosti skorova procena ispitivača, a sa druge, subjektivne (BDI, FSS, MSQoL54) koje odražavaju aktuelno zdravstveno stanje iz perspektive pacijenta.

Naša grupa ispitanika je reprezentativna u odnosu na populaciju obolelih od MS. Zastupljenost ženskog pola je 2-3 puta veća nego muškog, prosečni uzrast bolesnika je 40 godina, a uzrast u kome se bolest javila je 32 godine.

U okviru EDSS najizraženiji simptomi su bili prisutni od strane cerebelarnog i piramidnog sistema, a zatim senzitivnog, dok su promene u okviru ostalih sistema minimale. Ovo je u većoj meri u skladu sa podacima istraživanja Giordano i sar,<sup>252</sup> koji su u kohorti italijanske grupe bolesnika sa multiplom sklerozom pokazali najveće oštećenje piramidnog sistema, zatim senzornog, pa moždanog stabla. Postojeće razlike mogu odražavati posledice nižeg prosečnog EDSS skora i većeg broja obuhvaćenih pacijenata u italijanskoj grupi, kao i kraćeg trajanja bolesti u našoj grupi. U njihovom radu nije prikazan stepen oštećenja funkcionalnih sistema, što takođe može uticati na tumačenje rezultata. U nekim istraživanjima su najizraženiji simptomi i znaci u toku relapsa procenjivani na osnovu specijalno konstruisanih upitnika<sup>15, 42</sup> koji su analizirali subjektivne smetnje bolesnika, što onemogućava adekvatno poređenje sa našim istraživanjem. Ovi upitnici su pokazali najveću zastupljenost trnjenja( 68%), zamora (58%) i slabosti noge (55%).<sup>15</sup>

Prisustvo zamora u relapsu dokumentovano je u malom broju radova i sem prethodno pomenutog, koji nije kvantifikovao zamor nijednom metodom, analiziran je u još jednom radu, u vidu studije preseka (Healy i sar, 2012).<sup>253</sup> Ova grupa autora koristila je različit merni instrument u odnosu na našu studiju, a u studiju su bili uključeni bolesnici koji su imali relaps u periodu do 45 dana od trenutka ispitivanja i poređeni su sa grupom u stabilnoj fazi bolesti. U odnosu na pacijente u stabilnoj fazi bolesti, ispitanici u ovom istraživanju su imali nešto više skorove zamora, ali bez statističke značajnosti među grupama. Zbog potpuno drugačijeg dizajna istraživanja ovi rezultati ne mogu se porediti sa našim, a pitanje izraženosti zamora kao simptoma u toku relapsa bolesti i dalje ostaje otvoreno. Naša grupa ispitanika je imala izražen osećaj zamora, sa visokim vrednostima FSS upitnika, ali nemamo podatke o tome da li bi i naši pacijenti izdvojili zamor kao jedan od najizraženijih simptoma relapsa. Poređenjem zamora na prijemu u našem istraživanju sa kohortom MS bolesnika Srbije (Kisić i sar, 2010), vrednosti u toku relapsa su bile više (u našem istraživanju 42.1 prema 33.6), a ispitanici su bili sličnih sociodemografskih karakteristika, EDSS vrednosti i dužine trajanja bolesti.<sup>254</sup>

Simptomi depresije na prijemu, u našoj grupi ispitanika, nisu bili izraženi, a u literaturi je nađeno samo jedno istraživanje koje ispitivalo prisustvo depresije u toku relapsa (Healy i sar, 2012) i

koje nije pokazalo postojanje razlike u skorovima depresije između grupe koja je u skorije vreme imala relaps, u odnosu na one u stabilnoj fazi bolesti. Poređenjem naših početnih vrednosti sa vrednostima kohorte MS pacijenta u Srbiji dobijeni su slični rezultati ( naša vrednost je iznosila 12,2 za eksperimentalnu i 14 za kontrolnu grupu, prema 14,5 ).<sup>9</sup> Kako su ispitanici po drugim karakteristikama bili slični jedni drugima, može se zaključiti da relaps bolesti u našoj grupi ispitanika nije doveo do značajne pojave depresije.

Početne vrednosti FIM motornog skora su u najvećoj meri bile snižene u domenima hoda i penjanja/ silaženja uz / niz stepenice, što je posledica dominantne zahvaćenosti cerebelarnog i piramidnog sistema u našoj grupi ispitanika. Vrednosti FIM kognitivnog skora su bile na početku istraživanja veoma visoke, blizu maksimalnih vredosti, što ukazuje na minimalne promene u mentalnoj sferi funkcionisanja usled relapsa u našoj grupi ispitanika.

Po našem saznanju, FIM upitnik do sada nije korišćen u istraživanjima vezanim za relaps bolesti. Kvalitet života u toku relapsa je ispitivan u nekoliko studija i naši rezultati su u poređenju sa drugim studijama pregledno prikazani u tabli koja sledi. Rezultati su prikazani kao srednje vrednosti skorova različitih domena kvaliteta života upitnika MSQoL54. Kolona označena kao Nedeljković i sar. prikazuje rezultate aktuelnog istraživanja.

Domeni kvaliteta života	Skorovi (Giordano i sar.)	Skorovi (Parkin i sar.)	Skorovi (Nedeljković i sar.)	Skorovi (Kisić i sar.)
Fizičko zdravlje (PH)	61	20,0	51,6	44,8
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RLP)	25,1	13,2	31,1	32,5
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RLE)	53,1	53,5	46,9	44,6

Bol (P)	63,9	58,6	47,8	75,7
Emocionalno blagostanje (EWB)	54,1	63,7	52,3	52,2
Osećaj snage i energije (E)	42,2	32,0	43,8	46,4
Subjektivna percepcija zdravlja (HP)	48,6	46,2	39,1	46,2
Socijalno funkcionisanje (SoF)	67,8	47,5	56,3	58,9
Kognitivne funkcije (CF)	72,0	60,8	68,5	77,4
Uznemirenost zbog zdravstvenost stanja (HD)	58,7	48,8	57,8	67,7
Seksualne funkcije (SeF)	78,1	46,1	55,9	56,6
Promena u zdravstvenom stanju (CH)	33,7	31,9	52,1	44,0
Zadovoljstvo seksualnom funkcijom (SSF)	69,2		50	46,6
Subjektivna procena kvaliteta života (QL)	58,6	49,9	50,8	54,6

Prve tri kolone ( Giordani i sar, Parkin i sar, Nedeljković i sar.)<sup>252, 255</sup> odnose se na kvalitet života u toku relapsa i obuhvataju različite populacije. Četvrta kolona (Kisić i sar) pokazuje skorove kvaliteta života u kohorti MS bolesnika u Srbiji, koja se nije bavila specifično relapsom bolesti već je pratila obolele od MS u periodu od 6 godina.<sup>254</sup> Giordani i sar. su analizirali italijansku kohortu bolesnika sa dužim trajanjem bolesti (11,9 godina) , a nešto nižim EDSS skorom (3,5), dok je kohorta Parkin i sar. analizirala englesku kohortu MS bolesnika, sa većim EDSS skorom od našeg( 63% imao je EDSS>4). U odnosu na italijansku kohortu razlika je izražena u domenima seksualne funkcije i zadovoljstva seksualnom funkcijom, a u odnosu na englesku, u domenima fizičkog zdravlja i onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja. Razlike u ova dva poslednja domena mogu se tumačiti većim EDSS skorom u engleskoj kohorti, koji pozitivno korelira sa ovim domenima.<sup>144, 254</sup> Niži skorovi seksualnih funkcija i zadovoljstvo seksualnim funkcijama u našoj studiji u skladu su sa istraživanjem Kisić i sar. i pripisuju se socijalnim i kulturološkim razlikama.<sup>254</sup> U obe kohorte, u odnosu na našu, primećuje se razlika u domenu promene zdravstvenog stanja. Ovaj domen odnosi se na samo jedno pitanje“ U poređenju sa godinu dana ranije, kako bi ste ocenili svoje zdravlje sada?” i naši rezultati bi sa prosečnom vrednošću 50,8 spadali u kategoriju odgovora“isto kao pre godinu dana“, dok bi u druge dve kohorte rezultati pripadali grupi odgovora „ nešto gore nego pre godinu dana“, što se opet može objasniti razlikama u trajanju bolesti i višim skorom EDSS, te progresijom bolesti u ovim kohortama. U poređenju sa kohortom bolesnika u Srbiji odstupanja u kvalitetu života ni u jednom domenu nisu velika.<sup>254</sup>

Za razliku od istraživanja Craig i sar,<sup>251</sup> u našem istraživanju je primenjena rehabilitacije koja je bila znatno dužeg trajanja i sveobuhvatnija u primeni kineziterapijskih procedura. Iako preporuke o dužini i intenzitetu terapije za sada nisu generisane, mi smo poznajući efekte našeg dosadašnjeg rada, odlučili da aktuelnu praksu za bolesnike u stabilnoj fazi bolesti u našoj ustanovi, primenimo i kod bolesnika u periodu neposredno nakon relapsa, poštujući strogo individualni pristup u radu. Kako je svaki relaps specifičan i može se manifestovati veoma različitim simptomima i znacima oštećenja CNS, nije bilo moguće kreirati opšti rehabilitacioni program, te je shodno tome i zastupljenost različitih kineziterapijskih postupaka varirala među obolelima. Učestalost sprovođenja programa, dužina trajanja pojedinačne terapije , kao i ukupnog programa, bila je identična za sve obolele.

Aktuelna praksa u našoj ustanovi u toku lečenja relapsa podrazumeva primenu kineziterapije, ali samo za pacijente hospitalizovane radi lečenja relapsa i među njima pre svega onih, sa izraženim motornim deficitom. Rehabilitacioni program je ograničen dužinom trajanja hospitalizacije i bolničkim uslovima. Stoga je primenjeni rehabilitacioni program u ovom istraživanju obuhvatio kategoriju bolesnika koja nije sistematski upućivana na rehabilitaciju ( ambulantni pacijenti), podrazumevao je intenzivniji i dugotrajniji rehabilitacioni program i u okviru njega primenu aerobnog treninga, kao najveći iskorak u odnosu na dosadašnju praksu. Uključivanju ove vrste treninga u program rehabilitacije nakon relapsa je prethodilo pilot istraživanje (nepublikovani podaci) o njegovoj tolerabilnosti od strane ove grupe pacijenta. Kako u literaturi nema podataka o ovoj vrsti treninga u populaciji pacijenata sa relapsom, rukovodili smo se generalnim preporukama datim za obolele od MS<sup>233</sup>

Svi ispitanici su dobro podneli ovu vrstu fizičkog opterećenja, nije bilo pojave neželjenih efekata, niti odustajanja. Različit broj aerobnih treninga koji su bolesnici imali rezultat je osećaja umora i sledstvenog neredovnog sprovođenja treninga. Ipak, svi pacijenti su imali 10 ili više treninga (65% je imalo 13 i više). Postignuća pacijenata, u smislu postignutog intenziteta i trajanja treninga, nije moguće poroditi sa drugim istraživanjima, jer ovakvi podaci u potpunosti nedostaju. Osim kineziterapije, oboleli su po potrebi upućivani i na radnu terapiju(35% pacijenata) Jednom pacijentu je prepisana ortoza za stopalo i jednom pomagalo za hod (štap).

Promena EDSS skora u vremenu je po grupama bila značajna u odnosu na početnu vrednost i u prvom i u trećem mesecu. Razlika skorova u našem istraživanju je posle prvog meseca iznosila 1,0 za eksperimentalnu grupu i 1,5 za kontrolnu. Istraživanja Grčić i sar,<sup>256</sup> Ozakbas i sar,<sup>257</sup> su pokazala veoma slične vrednosti razlika skorova nakon primene IVMP posle mesec dana. Razlike skorova trećeg meseca i prijema su i u eksperimentalnoj i u kontrolnoj grupi iznosile 1,5 . Druga istraživanja nisu pratila promene EDSS skora u ovako dugom vremenskom periodu, ali su Giordano i sar.<sup>252</sup> i Hoogervorst i sar.<sup>237</sup> pokazali smanjenje EDSS skora za 1 poen u periodu od 8 nedelja nakon IVMP. Kako ni u jednom periodu posmatranja nije bilo međugrupne razlike, razlike u skorovima EDSS u vremenu mogu se pripisati dejstvu primenjenog IVMP i spontanog oporavka. U skladu sa tim, sledi da rehabilitacioni program sproveden u toku relapsa, ne utiče na promenu EDSS skora. Ovo je u saglasnosti sa drugim istraživanjima u kojima intrahospitalna i ambulantna rehabilitacija sprovedena van relapsa bolesti takođe ne utiče na promenu skora EDSS.<sup>151, 153</sup>

Razlika vrednosti FIM motornih skorova između trećeg meseca i prijema je bez statističke značajnosti među grupama, sa razlikama od 15,4 za eksperimentalnu grupu i 10,3 za kontrolnu i veličinom efekta od -0,9 i -1,5. Ovako velike promene skorova postignute su već posle prvog meseca. Razlika između prijema i prvog meseca i prijema i trećeg meseca su visoko statistički značajne unutar svake grupe. Istraživanje sprovedeno od strane Khan i sar.<sup>147</sup> pratilo je grupu bolesnika sličnih demografskih karakteristika, trajanja bolesti, EDSS skora i sličnih početnih skorova motornog i kognitivnog FIM u toku intrahospitalne multidisciplinarnе rehabilitacije. Vrednosti FIM skorova u ovoj grupi ispitanika pokazale su statistički značajnu razliku između eksperimentalne i kontrolne grupe posle 12 meseci od početka terapije. Postignuta razlika skorova (posle- pre) je bila -3,0 za eksperimentalnu grupu, 1,78 za kontrolnu, a izračunata veličina efekta je bila 1,13. Razlika u odnosu na naše istraživanje je bila dominantno prisutna progresivna faza bolesti (73 bolesnika) i veoma intenzivna multidisciplinarna rehabilitacija u trajanju od 3 sata dnevno, pet dana u nedelji, u ukupnom trajanju od 3-6 nedelja. Koji od ova dva razloga više utiče na povećanje funkcionalne nezavisnosti merene FIM skalom, ne možemo sa sigurnošću odrediti. S obzirom da su i druga istraživanja, kako intrahospitalne, tako i ambulantne rehabilitacije pokazala statistički značajnu promenu FIM skora, takođe u grupama bolesnika bez prisutnog aktuelnog relapsa (RR i progresivna forma MS)<sup>258, 259</sup> nameće se zaključak da je u našoj grupi ispitanika onesposobljenost novonastala i u potpunosti reverzibilna, te da rehabilitacija u ovako ranoj fazi nakon relapsa ne dovodi do značajne razlike u oporavku funkcionalne nezavisnosti. Rezultati ukazuju da se oporavak funkcionalne nezavisnosti u našoj grupi bolesnika odigrao posle mesec dana i da su se postignuta poboljšanja održala i posle tri meseca.

Međutim, treba imati na umu da iako kod ovih pacijenta postoji velika promena FIM skora, izvesna onesposobljenost ostaje i nakon 3 meseca. Analizom distribucije FIM motornih skorova po EDSS grupama uočili smo da su ovi skorovi manji u grupama sa EDSS >4, nego u grupama sa manjim EDSS. Postoji mogućnost da među različitim grupama EDSS skorova postoji razlika u promeni skora motornog FIM, jer su neka istraživanja utvrdila da FIM skorovi variraju u grupama sa različitim nivoom neurološkog oštećenja.<sup>260</sup> U našem istraživanju ova analiza nije izvedena jer mali broj pacijenta po grupama EDSS ne bi dao validne zaključke.

Kognitivni FIM je na početku istraživanja u obe grupe imao skoro maksimalne vrednosti, tako da je bilo očekivano da se promene neće uočiti zbog postojanja efekta „plafona“. Osim toga, i u



drugim istraživanjima koja nisu bila vezana za relaps bolesti, ovaj skor je pokazao slabo izraženu osetljivost na promene.<sup>259</sup> Sa druge strane, postavlja se i pitanje specifičnosti postupaka rehabilitacije koje bi do ove promene mogle da dovedu. Naime pacijenti sa kognitivnim deficitom zahtevaju intenzivan i dugotrajniji rad sa logopedom i psihologom da bi rezultati bili vidljivi. U ovim u saglasnosti je i gore pomenuto istraživanje Khan i sar. koje je uprkos visokim početnim vrednostima kognitivnog skora intenzivnim i specifično usmerenim programom rehabilitacije upeo da dobije statistički značajne razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe.<sup>147</sup>

Uticaj vežbi na depresiju ili depresivno raspoloženje je u okviru psihijatrije oblast koja se već dugo ispituje i u okviru koje su objavljeni mnogobrojni radovi. Najnoviji zaključak Cochrane sistematskog pregleda randomizovnih kliničkih istraživanja je da vežbe pokazuju srednju veličinu efekta na depresivno stanje kada se porede sa placebom ili kontrolnom grupom, ali da u odnosu na standardnu terapiju nema razlike.<sup>261</sup> Vežbe koje su se najčešće koristile su aerobni trening i vežbe snage, a istraživanja koja su poredila efekte različitih tipova vežbi nisu pronašla razliku među njima.<sup>262</sup> Meta analiza podataka RKS pokazala je izraženiji efekt vežbi kod osoba koje su imale manje izraženu depresiju ( depresivno raspoloženje)<sup>263</sup> Mehanizam kojim vežbe utiču na smanjenje depresije još uvek nije objašnjen. Pобољшanje raspoloženja u vezi sa povećanjem kondicije je pokazano tek u polovini studija<sup>261</sup> a dosta veliki broj radova je ukazao i na povezanost vežbi i neurogeneze, angiogeneze, povećanog metabolizma u CNS i drugih promena u mozgu koje poboljšavaju memoriju i učenje<sup>264</sup> Ispitivanje uticaja vežbi na depresiju kod obolelih od MS do sada nije bilo sprovedeno u smislu postavljanja depresije kao primarnog ishoda, niti su u studije uključivani bolesnici sa dijagnostikovanom depresijom od strane psihijatra.<sup>265</sup> Depresija je u ovoj populaciji uvek ispitivana kao jedan od pratećih ishoda i merena je različitim skalama, što utiče na šarenolikost rezultata i nemogućnost izvođenja konzistentnih zaključaka.

Naše istraživanje je pokazalo razliku u BDI skoru u eksperimentalnoj grupi u prvom vremenskom periodu kao skoro dva puta veću u odnosu na kontrolnu grupu, kao i statistički značajnu promenu u odnosu na početak u oba vremenska perioda praćenja, što u kontrolnoj grupi nije bio slučaj. Ipak, statistički značajna razlika među grupama nije dostignuta. Ipak, ovi rezultati ukazuju na efekat primenjene rehabilitacije na smanjenje depresivnog raspoloženja u eksperimentalnoj grupi, koje je najizraženije neposredno nakon završetka rehabilitacije, ali koje se zadržava i dva meseca

kasnije. Nijedan od naših bolesnika nije uzimao medikamente za depresivne simptome, niti je bio upućen kod psihijatra na evaluaciju.

Pozitivne efekte rehabilitacije na depresivne simptome pokazalo je i istraživanje Patti i sar., u progresivnoj fazi bolesti, kod bolesnika koji su imali na početku visinu skorova BDI približnu našim.<sup>153</sup> Nakon 12 nedelje kombinovane rehabilitacije u ambulantnim uslovima i primene vežbi u kućnim uslovima, došlo je do promene u BDI skoru od -2,2 u eksperimentalnoj i 0,1 u kontrolnoj, sa veličinom efekta od 0,5. Studija koja je pratila bolesnike uključene u aerobni trening u trajanju od 10 nedelja nije pokazala poboljšanje na skoru BDI<sup>266</sup> dok je istraživanje koje je poredilo aerobni trening sa klasičnom terapijom( istezanje, vežbe za balans i koordinaciju ) prijavilo veće poboljšanje u grupi sa klasičnom terapijom (90% naspram 60%)<sup>267</sup> Kombinacija aerobnog treninga i vežbi snage dala je takođe pozitivne rezultate u grupi ispitanika Roppolo i sar. takođe procenjujući depresiju BDI skalom.<sup>268</sup>

Praćenjem promena skorova zamora u našoj grupi ispitanika, vidimo da se početno visoke vrednosti u obe grupe ( FSS>36) posle prvog meseca smanjuju, nešto izraženije u eksperimentalnoj, ali bez statistički značajne razlike. Srednja razlika u eksperimentalnoj grupi iznosi -5,7, dok je u kontrolnoj -2,4. Posle 3 meseca razlika među grupama je još izraženija jer vrednosti u eksperimentalnoj grupi nastavljaju da se smanjuju, dok u kontrolnoj rastu i približavaju se početnim vrednostima (razlika skrova za eksperimentalnu grupu je -6,7, a za kontrolnu -0,4). Kao što je već napomenuto, za sada nema istraživanja koja su pratila promenu zamora nakon relapsa tako da odgovarajuće poređenje naših rezultata nije moguće. Rezultati promene skorova FSS u toku sprovođenja rehabilitacionih programa razlikuju se dosta među sobom, jer se razlikuju i sprovedeni rehabilitaioni programi i grupe ispitanika. Pregledni rad Andearsen is sar.<sup>184</sup> ukazao je na značaj uključivanja grupe koja ima zamor u istraživanje ovog simptoma i postojanje velikog broja studija koje nisu uključivale ovaj kriterijum, te se postavlja pitanje relevantnosti izvedenih zaključaka. Izbor skala za procenu zamora takođe varira među istraživanjima. Pokazano je da najčešće korišćene skale FSS i MFIS mere različite aspekte zamora, što dodatno otežava donošenje zaključaka o efektima različitih kineziterapijskih postupaka.<sup>269, 270</sup> Procedure koje su u okviru rehabilitacije najčešće korišćene su aerobni trening, koji je u studiji Cakt i sar, bio udružen sa vežbama za ravnotežu, istezanjem i hodom i doveo do značajnog smanjenja FSS u eksperimentalnoj grupi.<sup>196</sup> Razlike vrednosti FSS skora su u ovom istraživanju, nakon 8 nedelja treninga sprovedenog dva puta nedeljno, bile -9,6 za

eksperimentalnu i -3 za kontrolnu grupu. Sa druge strane, trening koji je uključivao samo bicikl ergometar u trajanju od 4 nedelje, 5 dana nedeljno, nije doveo do statistički značajnog smanjenja FSS u radu Mostert i Kesselring, iako je razlika skorova „posle-pre“ u eksperimentalnoj grupi bila -4,9, a u kontrolnoj -1,4.<sup>152</sup> Dalgas i sar. su pokazali prisutan pozitivan efekat intenzivnog treninga sa progresivnim opterećenjem u trajanju od 12 nedelja na smanjenje FSS u odnosu na kontrolnu grupu sa razlikom skorova: -4,2 naspram 0,1.<sup>185</sup> Kombinovani trening ( aerobni i progresivno opterećenje) u kombinaciji bolničke rehabilitacije i vežbi u kućnim uslovima nije doveo do smanjenja FSS skora u velikom RKS Surraka i sar.<sup>271</sup>

Činjenica da naš rehabilitacioni protokol nije uključivao nijedan drugi tretman zamora ( kognitivno-bihevioralni, „konzervacija energije“) sem saveta o adekvatnom raspoređivanju dnevnih aktivnosti, stvaranju prioriteta, odmoru, verovatno utiče na samo delimičan uspeh u smanjenju zamora. Naime, pokazano je da mnoge od psiholoških tehnika imaju uspeh u smanjivanju zamora<sup>190, 191</sup> i moguće je da bi smo kombinacijom još neke od ovih tehnika sa kineziterapijskim programom dobili daleko bolje rezultate.

Kvalitet života ispitanika u eksperimentalnoj grupi se statistički značajno poboljšao u odnosu na kontrolnu grupu u domenu onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja mesec dana nakon prijema. Ovo ukazuje na efekte rehabilitacionog programa koji su usloveli da ovi bolesnici osećaju manje ograničenje u obavljanju dnevnih i poslovnih aktivnosti. Ipak, promene u ovom domenu nisu bile dovoljne da izazovu statistički značajnu promenu kompozitnog fizičkog skora koja bi se razlikovala od kontrolne grupe. Posle mesec dan od IVMP, posmatrajući svaku grupu zasebno, došlo je do statistički značajnog povećanja fizičkog i mentalnog kompozitnog skora, a postignute vrednosti razlike su odgovarale onima prezentovanim u studiji Ozakbas i sar,<sup>257</sup> te bi se mogle pripisati efektu primenjenog IVMP. Iste rezultate dobili su i Giordano i sar. osam nedelja nakon primene IVMP.<sup>252</sup> Ova grupa istraživača prikazala je i rezultate promena vrednosti po domenima MSQoL54, gde su statistički značajne razlike izostale u domenu subjektivne procene kvaliteta života, kognitivne funkcije, seksualne funkcije, zadovoljstva seksualnim životom i subjektivne percepcije zdravlja. U našoj grupi ispitanika, takođe nije bilo statistički značajne promene skorova u domenima seksualne funkcije, zadovoljstva seksualnom životom i kognitivne funkcije, ali i uznemirnosti zbog zdravstvenog stanja, u obe grupe. Sa druge strane, promene u subjektivnoj percepciji zdravlja i subjektivnoj proceni kvaliteta života su u eksperimentalnoj grupi posle tri meseca u odnosu na početak bile statistički visoko značajne sa veličinom efekta

promene skora od 0,8 i 0,9 . Nesumnjivo je da su promene koje su u našem istraživanju prisutne, posledica pridruženog rehabilitacionog programa terapiji IVMP u eksperimentalnoj grupi. Odsustvo promena u određenim domenima se može objasniti na nekoliko načina. Domeni koji su bazirani na evaluaciji ispitanika, kao što je npr. subjektivna procena kvaliteta života, su mnogo više podložni promenama u iskustvu ispitanika i značenju koje oni dodeljuju domenu.<sup>272</sup> Ovo je posledica fenomena poznatog kao „ promena u odgovoru“ ili „ prilagođavanje uma“ i odnosi se na promene u unutrašnjim standardima bolesnika za određene sposobnosti ili promene prioriteta i vrednosti , rekonceptualizaciji ciljeva, a koji treba da budu deo terapijskog cilja i koje rehabilitacija može da indukuje.<sup>273</sup> Sa druge strane, domeni koji su zasnovani na mogućnost izvođenja određenih funkcija ili percepciji istih, kao što je na primer fizičko zdravlje, su na ovaj fenomen u velikoj meri neosetljivi.<sup>272</sup> Odsustvo promene može biti i posledica potencijalno manjeg efekta rehabilitacije na određene domene kvaliteta života ili nepostojanja specifičnih postupaka rehabilitacije da bi se određene promene postigle , kao što je na primer poboljšanje kognitivne funkcije koje nije ostvarljivo rehabilitacionim programom koji ne uključuje kognitivnu terapiju.

U odnosu na karakteristike upitnika treba naglasiti da je osetljivost MSQoL54 na promenu u relapsu pokazana, ali podaci o potencijalnoj razlici u osetljivosti u različitim lingvističkim i kulturološkim sredinama nisu ispitivane.<sup>252</sup>

Dosadašnji radovi iz polja rehabilitacije osoba sa MS i njihovog uticaja na kvalitet života se dosta razlikuju. Pre svega, to su radovi koji analiziraju efekte rehabilitacije u istraživanjima koja kao kriterijum isključenja imaju pojavu relapsa u prethodnih 1-3 meseci, gde su korišćeni različiti upitnici za procenu kvaliteta života i što je još važnije, primenjavani veoma različiti programi rehabilitacije, te je poređenje rezultata istraživanja neadekvatno. Ukoliko se ograničimo na poređenje onih istraživanja koja su koristila MSQoL54 opet ćemo naići na različite rezultate. Romberg i sar. su pokazali odsustvo efekta nakon 6 meseci rehabilitacije (intra-hospitalna rehabilitacija u trajanju od 3 nedelje, praćena vežbama u kućnim uslovima) na promene u kvalitetu života ispitanika,<sup>151</sup> dok su Carter i sar. dobili povećanje oba kompozitna skora pri primeni „pragmatične rehabilitacije“ nakon 3 meseca praćenja.<sup>274</sup> Grupa ispitanika u istraživanju Carter i sar. je bila slična našoj po dužini trajanja bolesti, EDSS skoru i delimično po primenjenoj terapiji, sa tim da je uključila većinu bolesnika sa RR formom u stabilnoj fazi bolesti i 20 % onih sa SPMS. Ipak, analizom domena MSQoL54 uočen je drugačiji obrazac poboljšanja u odnosu na

naš, što je verovatno posledica početno različito narušenih domena kvaliteta života. Studija Craig i sar. je jedina imala isti dizajn kao i naša, ali je koristila generički upitnik za procenu kvaliteta života (SF36) i pokazala je statistički značajno povećanje samo u domenu socijalnog funkcionisanja posle 3 mesesa.<sup>251</sup> Verovatno je upravo odsustvo specifičnog upitnika za procenu kvaliteta života uslovlilo takve rezultate, usled nemogućnosti uočavanja određenih bolesti specifičnih problema. Danas je MSQoL54 uvrštena u grupu bazičnih ishodnih mera u okviru studija koje ispituju efekat vežbi kod obolelih od MS,<sup>275</sup> te su naši rezultati u proceni kvaliteta života u potpunosti validni.

Nakon tri meseca od prijema možemo reći da se dejstvo multidisciplinarnе rehabilitacije u potpunosti ispoljilo, dovodeći do najvećih efekata u domenima socijalnog i emocionalnog funkcionisanja, onesposobljenosti zbog emocionalnih problema i fizičkog zdravlja i subjektivne procene kvaliteta života. Ovo je u saglasnosti sa pionirskim radom Bethoux i sar. o oporavku bolesnika posle akutnog pogoršanja bolesti, u kome su istakli da se promene u kvalitetu života posle relapsa postižu odloženo, između 6 i 12 nedelja i ukazali na moguću ulogu rehabilitacije.<sup>42</sup> Naš rehabilitacioni program je bio organizovan tako da su osim adekvatne kineziterapije koja je bila usmerena ka tretiranju individualnih problema, pacijenti imali i mogućnost svakodnevnog razgovora sa fizioterapeutima i jednom nedeljno sa fizijatrom. Na ovaj način bolesnici su dobijali još jedan oblik stimulacije, jer se o njihovim problemima, reakcijama na vežbe, kao i savetima za svakodnevne aktivnosti, dodatno obraćala pažnja, a kroz neformalni pristup omogućavala bolja komunikacija. Ovaj vid pristupa veoma je sličan kognitivno bihevioralnom pristupu koji su opisali Carter i sar, a koji je podrazumevao postavljanje ciljeva, pronalaženje socijalne podrške, razumevanje odnosa uloženog i dobijenog u cilju promocije fizičke aktivnosti.<sup>274</sup> Sem toga, oboleli od MS su vežbali istovremeno sa drugim pacijentima koji se rehabilituju u našoj klinici, od kojih su se razlikovali po kliničkim karakteristikama a često i po sociodemografskim, ali su u toku sprovođenja rehabilitacije činili grupu. Kako socijalni život predstavlja veoma važnu komponentu kvaliteta života, a smanjenje socijalnih kontakata ga značajno narušava,<sup>276</sup> verovatno je i dejstvo grupe doprinelo pozitivnim efektima rehabilitacije na kvalitet života. Ovakav vid komunikacije pridodaje rehabilitacionom programu pozitivni efekat socijalnih kontakata, interakcije, mogućnost sagledavanja bolesti, problema i funkcije iz različitih uglova, što pacijentima može biti od velike pomoći.

Poznato je da određen broj istraživača kritički posmatra efekte rehabilitacije napominjući da istraživanja ne razdvajaju vežbe od socijalnog kontakta i da se ne može utvrditi koji od postupaka je od značaja za efekte primenjene terapije.<sup>231</sup> Postupci koji se primenjuju u okviru rehabilitacije mogu se podeliti na tri grupe: fizičke postupke - kineziterapija (specifična i nespecifična), upućivanje drugim članovima tima (i efekti njihove terapije) i socijalne (psihičke). Rigidni metodološki pristup u naučnim istraživanjima zahteva kvantifikaciju svakog od ovih postupaka, što je za prva dva postupka izvodljivo, dok je za treći u praktičnom radu nemoguće. Čini se da bi samim pokušajem ograničavanja i kontrole ovog dela terapije, on izgubio na značaju, jer se njegova posebnost u odnosu na efekte drugih bihevioralnih terapija ogleda upravo u udruženosti sa kineziterapijskom komponentom. Po našem saznanju, za sada nema studija koje su poredile efekat rehabilitacije sa kognitivno bihevioralnom terapijom, te je zaključke o superiornosti jedne od terapija nad drugom nemoguće doneti. Vežbe same za sebe imaju efekta, uglavnom na smanjenje fizičke onesposobljenosti, poboljšavajući hod, ravnotežu, aktivnosti dnevnog života<sup>151</sup>, dok ohrabrenje i podizanje samopouzdanja idu u korak sa postignutim ciljevima i čini se da samo tako udruženi, uz mogućnost interakcije dovode do postizanja najpovoljnijih rezultata. Velika veličina efekta kako za fizički, tako i za mentalni kompozitni skor kvaliteta života, koja je bila prisutna odmah nakon završetka rehabilitacionog programa i koja se nakon tri meseca čak i povećala, upravo je pokazatelj sveobuhvatnog efekta koji rehabilitacija može da pruži pacijentima.

Značajne promene koje su u eksperimentalnoj grupi u našem istraživanju postignute od velike su važnosti, jer smo pokazali da u relapsu bolesti rana primena multidisciplinarnе rehabilitacije može u velikoj meri poboljšati kvalitet života bolesnika odmah po završetku programa, ali još izraženije u periodu nakon toga. Kvalitet života je za većinu bolesnika važniji od objektivnih pokazatelja onesposobljenosti<sup>277</sup> i zato je svaki podatak o mogućim uticajima na njegovo poboljšanje od velikog značaja.

## 6.0 ZAKLJUČAK

Randomizovano kliničko istraživanje sprovedeno je do kraja na grupi od 37 ispitanika. Svi ispitanici su primljeni na Kliniku za neurologiju, KCS, radi primene IVMP zbog relapsa bolesti . Eksperimentalna grupa je odmah po završetku IVMP započela multidisciplinarni rehabilitacioni program u ambulantnim uslovima, u Klinici za FMR, KCS. Kontrolna grupa je lečenje obavljala u skladu sa aktuelnim protokolom za primenu IVMP koji ne uključuje sistematsko upućivanje bolesnika na rehabilitaciju. Rezultati istraživanja su pokazali:

1. Bolesnici uključeni u program multidisciplinarna rehabilitacije u ambulantnim uslovima, koja je započeta neposredno nakon završene terapije IVMP, su dobro tolerisali fizičko opterećenje. Nije bilo pogoršanja neurološkog stanja, niti razvoja bilo kakvih neželjenih događaja tokom sprovođenja programa.
2. U periodu od mesec dana i tri meseca od prijema dolazi do smanjenja fizičke onesposobljenosti merene EDSS skalom u obe grupe ispitanika, bez prisutne statistički značajne razlike među grupama, što ukazuje na odsustvo efekata rehabilitacije na ovu ishodnu varijablu.
3. Promene u motornom skor u FIM skale posle mesec dana i tri meseca od prijema bolesnika ne pokazuju statistički značajnu razliku među grupama, što ukazuje da sprovedena rehabilitacija nema uticaj na promenu vrednosti ovog pokazatelja funkcionalne nezavisnosti bolesnika. Vrednosti motornog FIM skora se unutar obe grupe ispitanika maksimalno povećavaju u toku prvog meseca i ostaju ne promenjene do kraja trećeg, što pokazuje da se oporavak funkcionalne nezavisnosti u toku relapsa odigrao u toku prvog meseca od terapije IVMP i da su efekti koji su tada postignuti ostali nepromenjeni u naredna dva meseca.
4. Vrednosti kognitivnog skora FIM skale su bile minimalno snižene na prijemu i nisu se značajno menjale tokom vremena ni u jednoj grupi ispitanika, ukazujući kako na odsustvo promene tokom relapsa, tako i na odsustvo efekta rehabilitacije na ovaj domen funkcionalne nezavisnosti.

5. Vrednost BDI skora su na prijemu bile blago povišene, ukazujući da depresija nije bila izražen simptom u ovoj grupi obolelih od MS. Mesec dana nakon primene IVMP došlo je do statistički značajnog sniženja vrednosti BDI skora u eksperimentalnoj grupi, koje se na istom nivou održalo do trećeg meseca. U kontrolnoj grupi nije došlo do statistički značajne promene vrednosti BDI skora posle mesec, niti posle tri meseca od primene IVMP. Ipak, statistički značajna razlika među grupama nije pokazana za promenu vrednosti BDI skora u oba vremena posmatranja, tako da se uticaj multidisciplinarne rehabilitacije na ovu ishodnu varijablu ne može sa sigurnošću tvrditi.

6. Ispitanici su pokazali izražene simptome zamora na prijemu, koji su se u obe grupe smanjili nakon prvog meseca. Posle trećeg meseca primećen je trend daljeg smanjenja zamora u eksperimentalnoj grupi, za razliku od kontrolne grupe gde su se vrednosti vratile skoro na početni nivo. Uprkos različitom trendu promena, statistički značajna razlika nije nađena kako unutar grupa, tako ni između eksperimentalne i kontrolne grupe. Ovi rezultati pokazuju da nijedna od primenjenih terapija nije imala značajan uticaj na smanjenje zamora, iako rehabilitacija pokazuje potencijalno polje dejstva.

7. Promene u kvalitetu života su posle prvog meseca bile statistički značajno veće u eksperimentalnoj grupi u odnosu na kontrolnu u domenu onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja, a posle trećeg meseca i u domenu onesposobljenosti zbog emocionalnih problema i mentalnom kompozitnom skor. Izražena veličina efekta ( $ES > 0,8$ ) pokazana je u eksperimentalnoj grupi u domenima emocionalnog funkcionisanja, onesposobljenosti zbog emocionalnih problema, onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja, subjektivne percepcije zdravlja, procene kvaliteta života, socijalnog funkcionisanja. Izražena veličina efekta za kompozitni fizički i mentalni skor bila je prisutna u eksperimentalnoj grupi već nakon prvog meseca, a zatim se do trećeg meseca povećala. U kontrolnoj grupi je, nasuprot tome, pokazana umerena veličina efekta i to samo za fizički skor, koja se do trećeg meseca smanjila. Rezultati jasno pokazuju da primenjena rehabilitacija značajno doprinosi poboljšanju kvaliteta života ove grupe bolesnika i to izraženije u kasnijem periodu, tri meseca nakon primene IVMP.



## 7.0 LITERATURA

- 1 Neurological disorders: Public health challenges. Geneva: World Health organization 2006.
- 2 Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, Moseley IF, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *BMJ* 1990; 300: 631-4.
- 3 Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
- 4 Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-8.
- 5 Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112 : 1419-28.
- 6 Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172-7.
- 7 Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129: 606-16.
- 8 Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, van Agt HM, Bijl RV, de Boer JB, et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 895-907.
- 9 Drulovic J, Pekmezovic T, Matejic B, Mesaros S, Manigoda M, Dujmovic I, et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis in Serbia. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 147-52.
- 10 Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255: 1449-63.
- 11 Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 529-32.
- 12 Dalos NP, Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P. Disease activity and emotional state in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983; 13: 573-7.
- 13 Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther* 2011; 33: 1413-32.
- 14 Nickerson M, Marrie RA. The multiple sclerosis relapse experience: patient-reported outcomes from the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) Registry. *BMC Neurol* 2013; 13: 119.
- 15 Perrin Ross A, Williamson A, Smrtka J, Flemming Tracy T, Saunders C, Easterling C et al. Assessing relapse in multiple sclerosis questionnaire: results of a pilot study. *Mult Scler Int.* 2013;.
- 16 Bethoux F, Miller DM, Kinkel RP. Recovery following acute exacerbations of multiple sclerosis: from impairment to quality of life. *Mult Scler* 2001; 7: 137-42.

- 17 Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1225-30.
- 18 Recommendations on Rehabilitation Services for Persons with Multiple Sclerosis in Europe. 2nd ed. Brussels: European Multiple Sclerosis Platform (EMSP), 2012: 27.
- 19 Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003; 61: 1373-7.
- 20 Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 932-6.
- 21 Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53: 1711-8.
- 22 Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008; 71: 129-35.
- 23 Pekmezovic T, Jarebinski M, Drulovic J, Stojsavljevic N, Levic Z. Prevalence of multiple sclerosis in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 353-7.
- 24 Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 700-22.
- 25 Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol* 2008; 15: 123-7.
- 26 Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, Myhr KM. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008; 14: 1191-8.
- 27 Pekmezovic T, Jarebinski M, Drulovic J, Stojsavljevic N, Levic Z. Survival of multiple sclerosis patients in the Belgrade population. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 235-40.
- 28 Kesslerling J. Clinical pattern of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 1998; 5 (Suppl 2): 11-12.
- 29 Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
- 30 Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-31.
- 31 Chari DM. Remyelination in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 589-620.
- 32 Donoghue JP, Suner S, Sanes JN. Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Exp Brain Res* 1990; 79: 492-503.
- 33 Hess G, Donoghue JP. Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 658-65.
- 34 Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 1994; 71: 2543-7.
- 35 Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. *Stroke* 1995; 26: 2135-44.
- 36 Waxman SG. Axonal conduction and injury in multiple sclerosis: the role of sodium channels. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 932-41.
- 37 Pantano P, Iannetti GD, Caramia F, Mainero C, Di Legge S, Bozzao L, et al. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 1607-15.

- 38 Rocca MA, Falini A, Colombo B, Scotti G, Comi G, Filippi M. Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Ann Neurol* 2002; 51: 330-9.
- 39 Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005; 4: 618-26.
- 40 Leone MA, Bonisconi S, Collimedaglia L, Tesser F, Calzoni S, Stecco A, et al. Factors predicting incomplete recovery from relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler* 2008; 14: 485-93.
- 41 Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157-69.
- 42 D'Alessandro R, Vignatelli L, Lugaresi A, Baldin E, Granella F, Tola MR, et al. Risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndrome: a 4-year prospective study. *J Neurol* 2013; 260: 1583-93.
- 43 Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkief KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 830-3.
- 44 Bennetto L, Burrow J, Sakai H, Cobby J, Robertson NP, Scolding N. The relationship between relapse, impairment and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 1218-24.
- 45 Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133: 1914-29.
- 46 Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 300-6.
- 47 Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770-82.
- 48 Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1528-32.
- 49 Sharrack B, Hughes RA. Clinical scales for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996; 135: 1-9.
- 50 Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 280-7.
- 51 Vercellino M, Romagnolo A, Mattioda A, Masera S, Piacentino C, Merola A, et al. Multiple sclerosis relapses: a multivariable analysis of residual disability determinants. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 126-30.
- 52 van Winsen LM, Kragt JJ, Hoogervorst EL, Polman CH, Uitdehaag BM. Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Mult Scler* 2010; 16: 604-10.
- 53 Kalb R. The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 256, Supplement 1: S29-S33.
- 54 Halper J. The psychosocial effect of multiple sclerosis: The impact of relapses. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 256, Supplement 1: S34-S38.
- 55 Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2005; 37: 20-7.
- 56 Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81: 1039-43.

- 57 Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 256, Supplement 1: S5-S13.
- 58 Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
- 59 Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis. *Radiology* 2010; 257: 463-9.
- 60 Mesaros S, Rovaris M, Pagani E, Pulizzi A, Caputo D, Ghezzi A, et al. A magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study of regional gray matter atrophy in patients with benign multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 1223-30.
- 61 Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129: 584-94.
- 62 Bashir K, Whitaker JN. Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS. *Neurology* 1999; 53: 765-71.
- 63 Schwendimann RN, Alekseeva N. Gender issues in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 377-92.
- 64 Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, Barnard RO, McDonald WI. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117 : 759-65.
- 65 Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009; 132: 1175-89.
- 66 Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 595-605.
- 67 Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21: S815-7.
- 68 Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 148-52.
- 69 Gholipour T, Healy B, Baruch NF, Weiner HL, Chitnis T. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1996-2001.
- 70 Dackovic J, Stojsavljević N. Simptomi i znaci multiple skleroze. *U: Acta clinica: Multipla skleroza* 2011; 11: 61-72.
- 71 Mc Donald I, Compston A. symptoms and signs. In : Mc Alpine's Multiple Sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:285-346.
- 72 Poser S, Raun NE, Poser W. Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1982; 66: 355-62.
- 73 Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002; 8: 319-29.
- 74 D. M. Symptoms and signs. In McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED, eds Multiple Sclerosis: A Reappraisal Baltimore: Williams and Wilkins. 1972: 132-96.
- 75 Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J. Long-term and short-term outcome of multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. *Arch Neurol* 1996; 53: 353-8.
- 76 Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3: 2-23.
- 77 Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 133-45.
- 78 Alusi SH, Worthington J, Glickman S, Bain PG. A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124: 720-30.

- 79 Alusi SH, Glickman S, Patel N, Worthington J, Bain PG. Target board test for the quantification of ataxia in tremulous patients. *Clin Rehabil* 2003; 17: 140-9.
- 80 Alusi SH, Glickman S, Aziz TZ, Bain PG. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 131-4.
- 81 Feys P, Maes F, Nuttin B, Helsen W, Malfait V, Nagels G, et al. Relationship between multiple sclerosis intention tremor severity and lesion load in the brainstem. *Neuroreport* 2005; 16: 1379-82.
- 82 Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999; 5: 179-83.
- 83 Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 398-402.
- 84 Solaro C, Brichetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G et al; PaIMS Study Group. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004 ;63(5):919-21.
- 85 O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 2008;137(1):96-111.
- 86 Ehde DM, Gibbons LE, Chwastiak L, Bombardier CH, Sullivan MD, Kraft GH. Chronic pain in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9(6):605-11.
- 87 Grasso MG, Clemenzi A, Tonini A, Pace L, Casillo P, Cuccaro A, Pompa A, Troisi E. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach. *Mult Scler* 2008 ;14(4):506-13.
- 88 Fukazawa T, Moriwaka F, Hamada K, Hamada T, Tashiro K. Facial palsy in multiple sclerosis. *J Neurol* 1997; 244: 631-3.
- 89 Karatas M. Central vertigo and dizziness: epidemiology, differential diagnosis, and common causes. *Neurologist* 2008; 14: 355-64.
- 90 Neuhauser HK, Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol* 2009; 29: 473-81.
- 91 Dario A, Tomei G. A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity. *Drug Saf* 2004; 27: 799-818.
- 92 Hartelius L, Runmarker B, Andersen O. Prevalence and characteristics of dysarthria in a multiple-sclerosis incidence cohort: relation to neurological data. *Folia Phoniatr Logop* 2000; 52: 160-77.
- 93 Calcagno P, Ruoppolo G, Grasso MG, De Vincentiis M, Paolucci S. Dysphagia in multiple sclerosis - prevalence and prognostic factors. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 40-3.
- 94 Giusti A, Giambuzzi M. Management of dysphagia in patients affected by multiple sclerosis: state of the art. *Neurol Sci* 2008; 29 Suppl 4: S364-6.
- 95 Peyvandi A, Naghibzadeh B, Ahmady Roozbahany N. Neuro-otologic manifestations of multiple sclerosis. *Arch Iran Med* 2010; 13: 188-92.
- 96 Plummer C, Campagnaro R. Flash pulmonary edema in multiple sclerosis. *J Emerg Med* 2013; 44: e169-72.
- 97 Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139-51.
- 98 Reuter F, Zaaoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1157-9.

- 99 Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 332-42.
- 100 Sarisoy G, Terzi M, Gumus K, Pazvantoglu O. Psychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 134-40.
- 101 Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004; 62: 586-90.
- 102 Feinstein A, O'Connor P, Akbar N, Moradzadeh L, Scott CJ, Lobaugh NJ. Diffusion tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2010; 16: 189-96.
- 103 Kiy G, Lehmann P, Hahn HK, Eling P, Kastrup A, Hildebrandt H. Decreased hippocampal volume, indirectly measured, is associated with depressive symptoms and consolidation deficits in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 1088-97.
- 104 Gold SM, Kern KC, O'Connor MF, Montag MJ, Kim A, Yoo YS, et al. Smaller cornu ammonis 2-3/dentate gyrus volumes and elevated cortisol in multiple sclerosis patients with depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 553-9.
- 105 Passamonti L, Cerasa A, Liguori M, Gioia MC, Valentino P, Nistico R, et al. Neurobiological mechanisms underlying emotional processing in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 3380-91.
- 106 Feinstein A. The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis. New York: Cambridge University Press, 2007, pp.51-52.
- 107 Lynch SG, Kroenke DC, Denney DR. The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. *Mult Scler* 2001; 7: 411-6.
- 108 Patten SB, Metz LM, Reimer MA. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult Scler* 2000; 6: 115-20.
- 109 Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, Kischka U, Kuhnen J, Schwartz A, et al. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. *Arch Neurol* 1998; 55: 66-72.
- 110 Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2013; 17: 1276-81.
- 111 Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garre JB. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 186-93.
- 112 Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM, et al. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999; 13: 434-446.
- 113 Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry* 22: 14-21.
- 114 DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 2003; 63: 153-66.
- 115 Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. *Gastroenterology* 1990; 98: 1538-42.
- 116 Celik DB, Poyraz EC, Bingol A, Idiman E, Ozakbas S, Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: gender differences. *J Neurol Sci* 2013; 324: 17-20.
- 117 Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, Stojavljevic N, Pekmezovic T, Drulovic J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1131-6.
- 118 Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1338-43.

- 119 Krupp L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Mult Scler* 2006; 12: 367-8.
- 120 Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013; 80: 409-16.
- 121 Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-7.
- 122 Fatigue Guidelines Development Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. *Fatigue and Multiple Sclerosis. Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America, 1998.
- 123 Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM* 2008; 101: 49-60.
- 124 Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 602-9.
- 125 Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003; 9: 219-27.
- 126 Leocani L, Colombo B, Comi G. Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2008; 29 (Suppl 2): S241-3.
- 127 Comi G, Leocani L. Assessment, pathophysiology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2002; 2: 867-76.
- 128 Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 100.
- 129 Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe M B, Ilsbroux S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22: 91-100.
- 130 Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep* 2010; 33: 1061-7.
- 131 Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1437-47.
- 132 Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000; 6: 131-6.
- 133 Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 942-9.
- 134 Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002; 205: 51-8.
- 135 Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 2001; 7: 340-4.
- 136 van Kessel K, Moss-Morris R. Understanding multiple sclerosis fatigue: a synthesis of biological and psychological factors. *J Psychosom Res* 2006; 61: 583-5.
- 137 Bol Y, Duits AA, Lousberg R, Hupperts RM, Lacroix MH, Verhey FR, et al. Fatigue and physical disability in patients with multiple sclerosis: a structural equation modeling approach. *J Behav Med* 2010; 33: 355-63.
- 138 World Health Organisation. *The world health report: Life in 21st century-a vision for all*. Geneva: WHO, 1998.
- 139 Patrick DL, Erikson P. *Health status and health policy*. New York: Oxford University Press, 1993.

- 140 The WHOQOL Group. Measuring quality of life: the development of the World Health Organization quality of life instrument (WHOQOL). Geneva: WHO, 1993.
- 141 Kisić Tepavčević D, Pekmezović T. Kvalitet života: Mera ukupnog ishoda i efekta multiple skleroze. U: Drulović J, ed. Multipla skleroza. Beograd: Medicinski fakultet, 2013: 195-208.
- 142 Levic ZM, Dujmovic I, Pekmezovic T, Jarebinski M, Marinkovic J, Stojsavljevic N, et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 171-8.
- 143 Pekmezovic T, Kisić Tepavčević D, Kostić J, Drulović J. Validation and cross-cultural adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in Serbian multiple sclerosis patients sample. *Qual Life Res* 2007; 16: 1383-7.
- 144 Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, et al. Quality of life is favorable for most patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Arch Neurol* 2004; 61: 679-86.
- 145 Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: psychometric analysis of inventories. *Mult Scler* 2005; 11: 450-8.
- 146 Guyatt GH, Cook DJ. Health status, quality of life, and the individual. *JAMA* 1994; 272: 630-1.
- 147 Isaksson AK, Ahlstrom G, Gunnarsson LG. Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 64-9.
- 148 Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006036.
- 149 Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 432-41.
- 150 Giesser B, Beres-Jones J, Budovitch A, Herlihy E, Harkema S. Locomotor training using body weight support on a treadmill improves mobility in persons with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13: 224-31.
- 151 Bjarnadottir OH, Konradsdottir AD, Reynisdottir K, Olafsson E. Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult Scler* 2007; 13: 776-82.
- 152 Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252: 839-45.
- 153 Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 161-8.
- 154 Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, et al. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 1027-33.
- 155 Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into the community? *Neurology* 1999; 52: 50-6.
- 156 Brunet DG, Hopman WM, Singer MA, Edgar CM, MacKenzie TA. Measurement of health-related quality of life in multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci* 1996; 23: 99-103.
- 157 Visschedijk MA, Uitdehaag BM, Klein M, van der Ploeg E, Collette EH, Vleugels L, et al. Value of health-related quality of life to predict disability course in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 2046-50.
- 158 Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life as a predictor for change in disability in MS. *Neurology* 2000; 55: 51-4.
- 159 Drulovic J, Riise T, Nortvedt M, Pekmezovic T, Manigoda M. Self-rated physical health predicts change in disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 999-1002.



- 160 Tepavcevic D, Pekmezovic T, Stojsavljevic N, Kostic J, Basuroski I, Mesaros S, et al. Predictive value of health-related quality of life in progression of disability and depression in persons with multiple sclerosis: a 3-year study. *Acta Neurologica Belgica* 2014; 113: 403-09.
- 161 Drulovic J, Bursac LO, Milojkovic D, Tepavcevic DK, Gazibara T, Pekmezovic T. MSQoL-54 predicts change in fatigue after inpatient rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2013; 35: 362-6.
- 162 Dujmovic I, Mangano K, Pekmezovic T, Quattrocchi C, Mesaros S, Stojsavljevic N, et al. The analysis of IL-1 beta and its naturally occurring inhibitors in multiple sclerosis: The elevation of IL-1 receptor antagonist and IL-1 receptor type II after steroid therapy. *J Neuroimmunol* 2009; 207: 101-6.
- 163 Fox RJ KR. High dose methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. *Multiple Sclerosis Therapeutics*, London: Informa Healthcare, 3rd Edition, 2007: 515-33.
- 164 Mesaros S. Simptomatska terapija multiple skleroze. *U: Acta Clinica: Multipla skleroza* 2011; 11: 190-200.
- 165 Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilgia G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998; 50: 1833-6.
- 166 Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Martinelli Boneschi F, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology* 2009; 73: 1842-8.
- 167 Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinschenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58: 143-6.
- 168 Gracies JM. Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as a treatment of spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12: 747-68.
- 169 Mecomber SA, Herman RM. Effects of local hypothermia on reflex and voluntary activity. *Phys Ther* 1971; 51: 271-81.
- 170 Kesiktas N, Paker N, Erdogan N, Gulsen G, Bicki D, Yilmaz H. The use of hydrotherapy for the management of spasticity. *Neurorehabil Neural Repair* 2004; 18: 268-73.
- 171 Paci M. Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies. *J Rehabil Med* 2003; 35: 2-7.
- 172 Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 1995; 130: 59-68.
- 173 Krause P, Szecsi J, Straube A. FES cycling reduces spastic muscle tone in a patient with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2007; 22: 335-7.
- 174 Miller L, Mattison P, Paul L, Wood L. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 527-33.
- 175 Schyns F, Paul L, Finlay K, Ferguson C, Noble E. Vibration therapy in multiple sclerosis: a pilot study exploring its effects on tone, muscle force, sensation and functional performance. *Clin Rehabil* 2009; 23: 771-81.
- 176 Haselkorn JK, Balsdon Richer C, Fry Welch D, Herndon RM, Johnson B, Little JW, et al. Overview of spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med* 2005; 28: 167-99.
- 177 Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001332.

- 178 Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1517-26.
- 179 Habek M, Karni A, Balash Y, Gurevich T. The place of the botulinum toxin in the management of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 592-6.
- 180 Slawek J, Zielinski P, Holub-Kucharska W, Kaniszewska J, Paczkowska M, Sloniewski P. [Intrathecal baclofen in severe spasticity due to multiple sclerosis]. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 1135-42; discussion 43.
- 181 Lazorthes Y, Sol JC, Sallerin B, Verdie JC. The surgical management of spasticity. *Eur J Neurol* 2002; 9 Suppl 1: 35-41; discussion 53-61.
- 182 de Sa JC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 4: 139-68.
- 183 Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zalisova M, Foubikova B, Martinkova P. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 227-34.
- 184 Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 2058-64.
- 185 Andreasen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 1041-54.
- 186 Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult Scler* 2010; 16: 480-90.
- 187 Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, et al. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol* 2003; 138: 99-105.
- 188 Fimland MS, Helgerud J, Gruber M, Leivseth G, Hoff J. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *Eur J Appl Physiol* 2010; 110: 435-43.
- 189 Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence -based management strategies for fatigue in multiple sclerosis, 1998*, Paralyzed Veterans of America, Washington, DC, USA.
- 190 Hugos CL, Copperman LF, Fuller BE, Yadav V, Lovera J, Bourdette DN. Clinical trial of a formal group fatigue program in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 724-32.
- 191 Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, Chen HY, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 592-601.
- 192 van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, Chalder T, Johnson MH, Robinson E. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom Med* 2008; 70: 205-13.
- 193 Beckerman H, Blikman LJ, Heine M, Malekzadeh A, Teunissen CE, Bussmann JB, et al. The effectiveness of aerobic training, cognitive behavioural therapy, and energy conservation management in treating MS-related fatigue: the design of the TREFAMS-ACE programme. *Trials* 2013; 14: 250.
- 194 Piatkowski J, Kern S, Ziemssen T. Effect of BEMER magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Altern Complement Med* 2009; 15: 507-11.

- 195 Walker ID, Gonzalez EW. Review of intervention studies on depression in persons with multiple sclerosis. *Issues Ment Health Nurs* 2007; 28: 511-31.
- 196 Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2005; 11: 459-63.
- 197 Cakt BD, Nacir B, Genc H, Saracoglu M, Karagoz A, Erdem HR, et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 446-57.
- 198 Keser I, Meric A, Kirdi N, Kurne A, Karabudak R. Comparing routine neurorehabilitation programme with callisthenic exercises in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2011; 29: 91-8.
- 199 Suh Y, Weikert M, Dlugonski D, Sandroff B, Motl RW. Physical activity, social support, and depression: possible independent and indirect associations in persons with multiple sclerosis. *Psychol Health Med* 2012; 17: 196-206.
- 200 Stroud NM, Minahan CL. The impact of regular physical activity on fatigue, depression and quality of life in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 68.
- 201 Jensen MP, Molton IR, Gertz KJ, Bombardier CH, Rosenberg DE. Physical activity and depression in middle and older-aged adults with multiple sclerosis. *Disabil Health J* 2012; 5: 269-76.
- 202 Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 320.
- 203 Warke K, Al-Smadi J, Baxter D, Walsh DM, Lowe-Strong AS. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for chronic low-back pain in a multiple sclerosis population: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2006; 22: 812-9.
- 204 Chitsaz A, Janghorbani M, Shaygannejad V, Ashtari F, Heshmatipour M, Freeman J. Sensory complaints of the upper extremities in multiple sclerosis: relative efficacy of nortriptyline and transcutaneous electrical nerve stimulation. *Clin J Pain* 2009; 25: 281-5.
- 205 De Ridder D, Ost D, Van der Aa F, Stagnaro M, Beneton C, Gross-Paju K, et al. Conservative bladder management in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 694-9.
- 206 Lucio AC, Perissinoto MC, Natalin RA, Prudente A, Damasceno BP, D'Ancona C A. A comparative study of pelvic floor muscle training in women with multiple sclerosis: its impact on lower urinary tract symptoms and quality of life. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1563-8.
- 207 McClurg D, Ashe RG, Marshall K, Lowe-Strong AS. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: A randomized pilot study. *Neurourology and Urodynamics* 2006; 25: 337-48.
- 208 Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005029.
- 209 Gillen G. Improving activities of daily living performance in an adult with ataxia. *Am J Occup Ther* 2000; 54: 89-96.
- 210 Gibson JJ, Sadek MA, Stone DJ, Hughes CE, Hankin S, Cendon DI, et al. Evaporative isotope enrichment as a constraint on reach water balance along a dryland river. *Isotopes Environ Health Stud* 2008; 44: 83-98.
- 211 Widener GL, Allen DD, Gibson-Horn C. Balance-based torso-weighting may enhance balance in persons with multiple sclerosis: preliminary evidence. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 602-9.
- 212 Cameron MH, Lord S. Postural control in multiple sclerosis: implications for fall prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 407-12.

- 213 Cameron MH, Horak FB, Herndon RR, Bourdette D. Imbalance in multiple sclerosis: a result of slowed spinal somatosensory conduction. *Somatosens Mot Res* 2008; 25: 113-22.
- 214 Cattaneo D, Jonsdottir J, Zocchi M, Regola A. Effects of balance exercises on people with multiple sclerosis: a pilot study. *Clin Rehabil* 2007; 21: 771-81.
- 215 Missaoui B, Thoumie P. How far do patients with sensory ataxia benefit from so-called "proprioceptive rehabilitation"? *Neurophysiol Clin* 2009; 39: 229-33.
- 216 Day L, Fildes B, Gordon I, Fitzharris M, Flamer H, Lord S. Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *BMJ* 2002; 325: 128.
- 217 Jacobs JV, Kasser SL. Effects of dual tasking on the postural performance of people with and without multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol*. 259: 1166-76.
- 218 Learmonth YC, Paul L, Miller L, Mattison P, McFadyen AK. The effects of a 12-week leisure centre-based, group exercise intervention for people moderately affected with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil* 2012; 26: 579-93.
- 219 Paltamaa J, Sjogren T, Peurala SH, Heinonen A. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med* 2012; 44: 811-23.
- 220 Feys P, Helsen W, Liu X, Mooren D, Albrecht H, Nuttin B, et al. Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 373-9.
- 221 Feys P, Helsen W, Bueckers M, Ceux T, Heremans E, Nuttin B, et al. The effect of changed visual feedback on intention tremor in multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2006; 394: 17-21.
- 222 Feys P, Helsen WF, Liu X, Lavrysen A, Loontjens V, Nuttin B, et al. Effect of visual information on step-tracking movements in patients with intention tremor due to multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 492-502.
- 223 Feys P, Helsen W, Nuttin B, Lavrysen A, Ketelaer P, Swinnen S, et al. Unsteady gaze fixation enhances the severity of MS intention tremor. *Neurology* 2008; 70: 106-13.
- 224 Crowdy KA, Kaur-Mann D, Cooper HL, Mansfield AG, Offord JL, Marple-Horvat DE. Rehearsal by eye movement improves visuomotor performance in cerebellar patients. *Exp Brain Res* 2002; 146: 244-7.
- 225 Tassorelli C, Bergamaschi R, Buscone S, Bartolo M, Furnari A, Crivelli P, et al. Dysphagia in multiple sclerosis: from pathogenesis to diagnosis. *Neurol Sci* 2008; 29 (Suppl 4): S360-3.
- 226 Prosielgel M, Schelling A, Wagner-Sonntag E. Dysphagia and multiple sclerosis. *Int MS J* 2004; 11: 22-31.
- 227 Zeigelboim B, Liberalesso P, Jurkiewicz A, Klagenberg K. Clinical benefits to vestibular rehabilitation in multiple sclerosis. Report of 4 cases. *Int Tinnitus J* 2010; 16: 60-5.
- 228 World report on disability. WHO, Geneva, 2011.
- 229 Bloom LF, Lapierre NM, Wilson KG, Curran D, DeForge DA, Blackmer J. Concordance in goal setting between patients with multiple sclerosis and their rehabilitation team. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 807-13.
- 230 Barnard RA, Cruice MN, Playford ED. Strategies used in the pursuit of achievability during goal setting in rehabilitation. *Qual Health Res* 2010; 20: 239-50.
- 231 Bovend'Eerdt TJ, Botell RE, Wade DT. Writing SMART rehabilitation goals and achieving goal attainment scaling: a practical guide. *Clin Rehabil* 2009; 23: 352-61.
- 232 Wiles CM. Physiotherapy and related activities in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 863-71.

- 233 American College of Sports medicine. ACMS's guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
- 234 Nedeljkovic U, Dubljanin Raspopovic E, Ilic N, Dackovic J, Dujmovic I. Endurance and resistance training in rehabilitation of persons with multiple sclerosis. *Vojnosanit Pregl*, 2014 OnLine-First (00):33 DOI:10.2298/VSP130116003N.
- 235 Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-81.
- 236 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
- 237 Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122 ( Pt 1): 141-59.
- 238 Hoogervorst EL, Kalkers NF, van Winsen LML, Uitdehaag BM, Polman CH. Differential treatment effect on measures of neurologic exam, functional impairment and patient self-report in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7: 335-9.
- 239 Coster WJ, Haley SM, Jette AM. Measuring patient-reported outcomes after discharge from inpatient rehabilitation settings. *J Rehabil Med* 2006;38(4):237-42.
- 240 Dallmeijer AJ, Dekker J, Roorda LD, Knol DL, van Baalen B, de Groot V, et al. Differential item functioning of the Functional Independence Measure in higher performing neurological patients. *J Rehabil Med* 2005; 37: 346-52.
- 241 Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-3.
- 242 Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res* 2007; 30: 81-5.
- 243 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
- 244 Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11(3): 328-337. .
- 245 Moran PJ, Mohr DC. The validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis. *J Behav Med* 2005; 28: 35-41.
- 246 Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 557-69.
- 247 Likert RA. A technique for the development of attitudes. *Arch Psychol* 1932; 140: 5-55.
- 248 Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995; 4: 187-206.
- 249 Mc Neil D. Epidemiological research methods. New York: John Wiley and Sons, 1996.
- 250 Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. New York: Academic Press, 1988.
- 251 Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006921.
- 252 Giordano A, Pucci E, Naldi P, Mendozzi L, Milanese C, Tronci F, et al. Responsiveness of patient reported outcome measures in multiple sclerosis relapses: the REMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1023-8.

- 253 Healy BC, Degano IR, Schreck A, Rintell D, Weiner H, Chitnis T, et al. The impact of a recent relapse on patient-reported outcomes in subjects with multiple sclerosis. *Qual Life Res* 2012; 21: 1677-84.
- 254 Kisić Tepavčević D. Prediktivna vrednost kvaliteta života proceni ishoda bolesti kod osoba sa multiplom sklerozom. Medicinski fakultet, Beograd, doktorska disertacija, 2010.
- 255 Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 144-9.
- 256 Filipovic Gric P, Matijaca M, Lusic I, Capkun V. Responsiveness of walking-based outcome measures after multiple sclerosis relapses following steroid pulses. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR704-10.
- 257 Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 218: 3-7.
- 258 Liu C, Playford ED, Thompson AJ. Does neurorehabilitation have a role in relapsing-remitting multiple sclerosis? *J Neurol* 2003; 250: 1214-8.
- 259 van der Putten JJ, Hobart JC, Freeman JA, Thompson AJ. Measuring change in disability after inpatient rehabilitation: comparison of the responsiveness of the Barthel index and the Functional Independence Measure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 480-4.
- 260 Stineman MG, Shea JA, Jette A, Tassoni CJ, Ottenbacher KJ, Fiedler R, et al. The Functional Independence Measure: tests of scaling assumptions, structure, and reliability across 20 diverse impairment categories. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 1101-8.
- 261 Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, Greig CA, McMurdo M, Morley W, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD004366.
- 262 Silveira H, Moraes H, Oliveira N, Coutinho ES, Laks J, Deslandes A. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology* 2013; 67: 61-8.
- 263 Conn VS. Depressive symptom outcomes of physical activity interventions: meta-analysis findings. *Ann Behav Med* 2010; 39: 128-38.
- 264 Prakash RS, Snook EM, Motl RW, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res* 2010; 1341: 41-51.
- 265 Feinstein A, Rector N, Motl R. Exercising away the blues: can it help multiple sclerosis-related depression? *Mult Scler* 2013; 19: 1815-9.
- 266 Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2011; 91: 1166-83.
- 267 Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plossl A, Gutler R, Vieten M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 251-7.
- 268 Roppolo M MA, Gollin M. . The role of fatigue in the association between exercise and psychological health in multiple sclerosis. Direct and indirect effects. *Ment Heal Phys Act* 2013; 6: 87-94.
- 269 Mills RJ, Young CA, Pallant JF, Tennant A. Rasch analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1049-51.
- 270 Mills R, Young C, Nicholas R, Pallant J, Tennant A. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 81-7.

- 271 Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi SL, et al. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004; 18: 737-46.
- 272 Rapkin BD, Schwartz CE. Toward a theoretical model of quality-of-life appraisal: Implications of findings from studies of response shift. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 14.
- 273 Sprangers MA, Van Dam FS, Broersen J, Lodder L, Wever L, Visser MR, et al. Revealing response shift in longitudinal research on fatigue--the use of the thentest approach. *Acta Oncol* 1999; 38: 709-18.
- 274 Carter A, Daley A, Humphreys L, Snowdon N, Woodroffe N, Petty J, et al. Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Mult Scler* 2014 doi:1352458513519354
- 275 Paul L, Coote S, Crosbie J, Dixon D, Hale L, Holloway E, et al. Core outcome measures for exercise studies in people with multiple sclerosis: recommendations from a multidisciplinary consensus meeting. *Mult Scler* 2014 doi: 1352458514526944
- 276 Mitchell AJ, Benito-Leon J, Gonzalez JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol* 2005; 4: 556-66.
- 277 Rothwell PM MJ, Dorman PJ Doctors and patients don't agree: cross sectional studz of patients' and doctors' perceptions and assesment of disability in multiple sclerosis. . *BMJ* 1997; 314: 1580-83.

## 8.0 PRILOG

### 8.1 SPISAK SKRAĆENICA

MS- Multipla skleroza  
RRMS- Relapsno remitentna multipla skleroza  
CNS- Centralni nervni sistem  
KIS- Klinički izolovani sindrom  
MR- Magnetna rezonanca  
MSSCL ( eng.MS- Related Symptom Check List)- Skala simptoma veznih za MS  
EDSS-( eng. Expanded Disability Status Scale)- Proširena skala funkcionalne onesposobljenosti  
NARCOMS- ( eng.North American Research Committee on Multiple Sclerosis)- Severnoamerički komitet za istraživanje u multiploj sklerozi  
SPMS- Sekundarno progresivna multipla skleroza  
PP- Primarno progresivna multipla skleroza  
PRMS- Progresivno remitentna multipla skleroza  
SD- Seksualna disfunkcija  
KŽPZ- Kvalitet života povezan sa zdravljem  
SF36- Short Form 36, Mera zdravlja kratke forme 36  
MSQoL54- (eng. Multiple Sclerosis Quality of Life 54) Upitnik za procenu kvaliteta života obolelih od multiple skleroze  
FSS- eng. Fatigue Severity Scale ( Skala težine zamora)  
MP- metilprednizolon  
IV- intravenska  
IVMP-intravenski metilprednizolon  
INF-interferon  
GA- glatiramer acetat  
TENS-Transkutana električna nervna stimulacija  
RKS- Randomizovana klinička studija  
KBT- Kognitivno-bihevioralna terapija  
SISK- Sterilna intermitentna samokateterizacija  
KCS- Klinički centar Srbije  
RPE- eng. Rate of perceived exertion ( Stepen primećenog napora)  
HHR- eng. Heart Rate Reserve ( Rezerva srčane frekvence)  
HR- eng. Heart rate- srčana frekvencija  
BDI eng. Beck Depression Inventory( Bekov upitnik za procenu depresije)  
FIM- eng. Functional Independence Measure ( Skala za procenu funkcionalne nezavisnosti)  
PH- eng.Physical Health( Fizičko zdravlje)  
RLP- eng.Role limitations due to physical problems (Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja)



RLE- eng.Role limitations due to emotional problems (Onesposobljenost zbog emocionalnih problema)

P- eng.Pain (bol)

EWB- eng,Emotional well-being( Emocionalno funkcionisanje)

E- eng.Energy (Osećaj snage i energije)

HP- eng.Health perception (Subjektivna percepcija zdravlja)

SoF- eng.Social function ( Socijalno funkcionisanje)

CF- eng.Cognitive function( Kognitivne funkcije)

HD- eng.Health distress( Uznemirenost zbog zdravstvenost stanja)

SeF- eng.Sexual function( Seksualne funkcije)

CH- eng.Change in health (Promene u zdravstvenom stanju),

SSF- eng.Satisfaction with sexual function( Zadovoljstvo seksualnim životom)

QL- eng.Quality of life ( Subjektivna procena kvaliteta života)

PHC- eng.Physical Health Composite Score (Kompozitni skor fizičkog zdravlja)

MHC-eng.Mental Health Composite Score ( Kompozitnog skora mentalnog zdravlja)

## 8.2. UPITNICI

### 8.2.1. FSS (SKALA TEŽINE ZAMORA)

Za svaki od ponuđenih odgovora dajte ocenu 1 do 7

1 označava UOPŠTE SE NE SLAŽEM

2 označava U POTPUNOSTI SE SLAŽEM

	1-7
1. Umor mi smanjuje motivciju	
2. Zamaram se nakon fizičke aktivnosti	
3. Lako se zamaram	
4. Zamor lako utiče na moju fizičku aktivnost	
5. Zamor mi često predstavlja problem	
6. Zamor mi ometa stalnu fizičku aktivnost	
7. Zamor mi utiče na obavljanje nekih dnevnih obaveza	
8. Zamor mi predstavlja jedan od tri glavna nesposobljavajuća simptoma	
9. Zamor mi remeti rad, porodični život i socijalne aktivnosti	



- 2 Uglavnom se osećam krivim
- 3 Osećam krivicu stalno
6. 0 Ne osećam da sam kažnjen
- 1 Osećam da ću možda biti kažnjen
- 2 Očekujem da budem kažnjem
- 3 Osećam da sam kažnjen
7. 0 Ne osećam da sam razočaran samim sobom
- 1 Razočaran sam samim sobom
- 2 Zgađen sam nad sobom
- 3 Mrzim samog sebe
8. 0 Ne osećam se gorim od drugih
- 1 Kritičan sam u odnosu na svoje slabosti i greške
- 2 Stalno krivim sebe zbog svojih grešaka
- 3 Krivim sebe zbog svega lošeg što se dogodi
9. 0 Ne razmišljam da se ubijem
- 1 Razmišljam o samoubistvu, ali to ne bih učinio
- 2 Voleo bih da se ubijem
- 3 Ubio bih se da imam prilike da to učinim
10. 0 Ne plačem češće nego obično
- 1 Plačem više nego ranije
- 2 Stalno plačem
- 3 Ranije sam mogao da plačem, ali sada više ne mogu iako osećam potrebu

11.
  - 0 Ne osećam da sma razdražljiviji negi obično
  - 1 Razdražljiv sam i uznemirim se lakše nego pre
  - 2 Neprekidno sam razdražen
  - 3 Više me uopšte ne iritiraju stvari koje bi me ranije iritirale
12.
  - 0 Nisam izgubio interesovanje za druge ljude
  - 1 Manje se interesujem za druge ljude nego ranije
  - 2 Uglavnom sam izgubio interesovanje za druge ljude
  - 3 Potpuno sam izgubio interesovanje za druge ljude
13.
  - 0 U stanju sam da donosim odluke kao i ranije
  - 1 Odlazem donošenje odluka češće nego ranije
  - 2 Imam većih poteškoća u donošenju odluka nego ranije
  - 3 Uopšte nisam u stanju da donosim odluke
14.
  - 0 Ne osećam da izgledam lošije nego ranije
  - 1 Zabrinut sam da izgledam staro i neprivlačno
  - 2 Osećam stalne promene u svom spoljašnjem izgledu koje me čine neprivlačnim
  - 3 Verujem da sam ružan
15.
  - 0 Mogu da radim dobro kao i ranije
  - 1 Moram da uložim poseban napor da bih nešto započeo
  - 2 Moram da uložim veom mnogo napora da bih bilo šta uradio
  - 3 Uopšte nisam u stanju da radim
16.
  - 0 Spavam dobro kao i obično
  - 1 Ne spavam više tako dobro
  - 2 Budim se sat -dva ranije nego obično i teško mi je da ponovo zaspim
  - 3 Budim se nekoliko sati ranije nego obično i višenisam u stanju da zaspim

17.           0 Ne zamaram se više nego obično
- 1 Lakše se zamaram nego ranije
- 2 Zamara me gotovo sve što radim
- 3 Isuviše sam umoran da bih bilo šta radio
18.           0 Appetit mi nije slabiji nego obično
- 1 Appetit mi više nije tako dobar kao pre
- 2 Imam vrlo slab apetit
- 3 Uopšte nemam apetit
19.           0 U poslednje vreme nisam izgubio mnogo na težini
- 1 Izgubio sam više od 2,5 kg
- 2 Izgubio sam više od 5 kg
- 3 Izgubio sam više od 7,5 kg
20.           0 Ne brinem o svom zdravlju više nego obično
- 1 Zabrinjavaju me razni telesni simptomi kao što su bolovi, loše varenje i zatvor
- 2 Veoma me brine moje fizičko stanje tako da mi je teško da mislim o drugim stvarima
- 3 Toliko me brine moje fizičko stanje da ni o čemu drugom ne razmišljam
21.           0 Nisam primetio da se u poslednje vreme manje interesujem za seks
- 1 Manje sam zainteresovan za seks nego pre
- 2 Mnogo manje se interesujem za seks
- 3 Potpuno sam izgubio interesovanje za seks

### 8.2.3. MSQoL54 (UPITNIK ZA PROCENU KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE)

#### UPUTSTVO

- Ovaj upitnik sadrži pitanja o Vašem zdravlju i Vašim dnevnim aktivnostima. Molimo Vas da odgovorite na svako pitanje zaokruživanjem broja pored odgovarajućeg odgovora.
- Ako niste sigurni kako da odgovorite na postavljeno pitanje, molimo Vas da date najbolji mogući odgovor i napišete komentar ili objašnjenje sa strane.
- Ukoliko Vam je potrebna pomoć za čitanje ili popunjavanje ovog upitnika, molimo Vas da bez ustručavanja zatražite pomoć.

1. Kako bi ste, generalno, ocenili Vaše zdravlje? (zaokružite odgovarajući broj)

Odlično 1    Veoma dobro 2    Dobro 3    Zadovoljavajuće 4    Loše 5

2. U poređenju sa godinu dana ranije, kako bi ste ocenili svoje zdravlje sada?

Mnogo bolje nego pre godinu dana    1

Nešto bolje nego pre godinu dana    2

Otprilike isti kao pre godinu dana    3

Nešto gore nego pre godinu dana    4

3-12. Sledeća pitanja odnose se na aktivnosti koje bi ste verovatno imali tokom uobičajenog dana. Da li Vas zdravlje ograničava u ovim aktivnostima. Ako DA, u kojoj meri?

Varijabla	Da, vrlo me ograničava	Da, malo me ograničava	Ne, uopšte me ne ograničava
3. Aktivnosti koje zahtevaju veliku energiju, kao što su trčanje, podizanje teških predmeta, učešće u sportskim aktivnostima	1	2	3
4. Umerene aktivnosti, kao što su usisavanje prašine, pomeranje stola, kuglanje	1	2	3
5. Podizanje ili nošenje namirnica iz prodavnice	1	2	3
6. Penjanje uz više nizova stepenica	1	2	3
7. Penjanje uz jedan niz stepenica	1	2	3
8. Klečanje, savijanje, naginjanje	1	2	3



9. Hodanje više od 1,5 km	1	2	3
10. Hodanje nekoliko stotina metara	1	2	3
11. Hodanje 100 metara	1	2	3
12. Samostalno kupanje ili oblačenje	1	2	3

13-16. Da li ste u poslednje 4 nedelje, na Vašem poslu ili pri obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti, imali neke od dole navedenih problema koji su nastali kao posledica Vašeg fizičkog zdravlja:

Varijabla	DA	NE
13. Smanjenje količine vremena koje možete da provedete u poslu ili drugim aktivnostima	1	2
14. Postižete manje nego što bi ste želeli	1	2
15. Ograničenje u vrsti posla ili drugih aktivnosti	1	2

16. Imate teškoće pri obavljanju posla ili drugih aktivnosti (npr. one koje zahtevaju poseban napor)	1	2
--	---	---

17-19. Da li ste u poslednje 4 nedelje, na Vašem poslu ili pri obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti, imali neke od dole navedenih problema koji su nastali kao posledica Vašeg emocionalnog stanja:

Varijabla	DA	NE
17. Smanjenje količine vremena koje možete da provedete u poslu ili drugim aktivnostima	1	2
18. Postižete manje nego što bi ste želeli	1	2
19. Bavljenje poslom ili drugim aktivnostima manje pažljivo nego obično	1	2

20. Tokom poslednje 4 nedelje, u kojoj su meri Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi, uticali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti sa porodicom, prijateljima i susedima?

Uopšte ne 1    Blago 2    Umereno 3    Dobrim delom 4    Vrlo mnogo 5

21. Koliko ste u poslednje 4 nedelje imali telesne bolove?

Nimalo 1      Vrlo blage 2    Blege 3            Umerene 4      Ozbiljne 5      Vrlo ozbiljne

22. U poslednje 4 nedelje, u kojoj meri je bol uticao na Vaše normalne aktivnosti (uključujući posao van kuće i kućne poslove)?

Uopšte ne 1    Blago 2            Umereno 3      Dobrim delom 4      Vrlo mnogo 5

23-32. Sledeća pitanja se odnose na to kako ste se osećali tokom poslednje 4 nedelje. Za svako pitanje izaberite odgovor koji je najbliži tome kako ste se osećali. Koliko ste vremena tokom poslednje 4 nedelje....

Varijabla	Sve vreme	Većinu vremena	Dobar deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
23. Osećali puni života?	1	2	3	4	5	6
24. Bili vrlo nervozni?	1	2	3	4	5	6
25. Bili toliko nerasploženi da ništa nije moglo da Vas orasploži?	1	2	3	4	5	6
26. Osećali mirno i opuštano?	1	2	3	4	5	6

27. Imali mnogo energije?	1	2	3	4	5	6
28. Osećali deprimirano i depresivno?	1	2	3	4	5	6
29. Osećali istrošeno?	1	2	3	4	5	6
30. Bili srećni?	1	2	3	4	5	6
31. Osećali umorno?	1	2	3	4	5	6
32. Osećali odmorno posle jutarnjeg buđenja?	1	2	3	4	5	6

33. Tokom poslednje 4 nedelje, koliko su vremena Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi, uticali na Vaše društvene aktivnosti (npr. posete prijatelja, rođaka, itd.)?

Sve vreme	Većinu vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
1	2	3	4	5

34-37. Koliko je svaka od sledećih tvrdnji za Vas TAČNA ili NETAČNA?

Varijabla	Sasvim tačna	Uglavnom tačna	Ne znam	Uglavnom netačna	Potpuno netačna
-----------	--------------	----------------	---------	------------------	-----------------

34. Izgleda da se razbolevam nešto lakše od drugih ljudi.	1	2	3	4	5
35. Ja sam zdrav kao bilo ko koga poznajem.	1	2	3	4	5
36. Očekujem da se moje zdravlje pogorša.	1	2	3	4	5
37. Moje zdravlje je odlično.	1	2	3	4	5

38-41. Koliko ste vremena tokom poslednje 4 nedelje?

Varijabla	Sve vreme	Većinu vremena	Dobar deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
38. Bili obeshrabreni zbog svojih zdravstvenih problema?	1	2	3	4	5	6
39. Bili razočarani zbog svog zdravlja?	1	2	3	4	5	6
40. Osećali da Vaše						

zdravlje ugrožava Vaš život?	1	2	3	4	5	6
41. Osećali se teško zbog svojih zdravstvenih problema?	1	2	3	4	5	6

42-45. Koliko ste vremena u poslednje 4 nedelje...

Varijabla	Sve vreme	Većinu vremena	Dobar deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
42. Imali teškoće u koncentraciji i mišljenju?	1	2	3	4	5	6
43. Imali problema da duže vreme zadržite pažnju na nekoj aktivnosti?	1	2	3	4	5	6
44. Imali teškoće sa pamćenjem?	1	2	3	4	5	6
45. Da li su druge osobe kao što su članovi porodice ili prijatelji, primetili da imate teškoće sa pamćenjem ili probleme sa koncentracijom?	1	2	3	4	5	6

46-49. Sledeća grupa pitanja se odnosi na Vaše seksualno funkcionisanje i Vaše zadovoljstvo seksualnim životom. Molimo Vas da što je moguće preciznije odgovorite o Vašem seksualnom funkcionisanju tokom poslednje 4 nedelje.

<b><u>ZA MUŠKARCE</u></b>	Bez problema	Skoro nikakav problem	Mali problem	Vrlo veliki problem
46. Nedostatak seksualnog interesovanja	1	2	3	4
47. Teškoće oko uspostavljanja i održavanja erekcije	1	2	3	4
48. Teškoće oko doživljavanja orgazma	1	2	3	4
49. Sposobnost zadovoljavanja seksualnog partnera	1	2	3	4

<b><u>ZA ŽENE</u></b>	Bez problema	Skoro nikakav problem	Mali problem	Vrlo veliki problem
46. Nedostatak seksualnog interesovanja	1	2	3	4
47. Neadekvatno	1	2	3	4

vlaženje vagine				
48. Teškoće oko doživljavanja orgazma	1	2	3	4
49. Sposobnost zadovoljavanja seksualnog partnera	1	2	3	4

50. Generalno, kako ste zadovoljni Vašim seksualnim životom tokom poslednje 4 nedelje?

- Veoma zadovoljan 1
- Malo zadovoljan 2
- Ni zadovoljan ni nezadovoljan 3
- Malo nezadovoljan 4
- Veoma nezadovoljan 5

51. U kojoj su meri Vaši problemi sa funkcijama creva i mokraćne bešike ometali Vaše normalne društvene aktivnosti sa porodicom, prijateljima, komšijama?

- Uopšte ne 1 Blago 2 Umereno 3 Dobrim delom 4 Vrlo mnogo 5

52. Tokom poslednje 4 nedelje, u kojoj meri je bol uticao na Vaše uživanje u životu?

- Uopšte ne 1 Blago 2 Umereno 3 Dobrim delom 4 Vrlo mnogo 5



53. Generalno, kako možete oceniti Vaš kvalitet života od 0 do 10?

10.....9.....8.....7.....6.....5.....4.....3.....2.....1.....0

Najbolji moguć kvalitet života

Najgori moguć kvalitet života

54. Koja tvrdnja najbolje opisuje Vaš doživljaj života u celini?

Užasan	1
Nesrećan	2
Uglavnom nezadovoljan	3
Mešovito-podjednako zadovoljan i nezadovoljan	4
Uglavnom zadovoljan	5
Prijatan	6
Ushićen	7

### **8.3. BIOGRAFIJA**

#### *Lični podaci*

- Ime i prezime: Una, Dušana, Nedeljković
- Datum rođenja: 9. septembar 1972. godine
- Mesto rođenja: Beograd

#### *Obrazovanje*

- Medicinski fakultet u Beogradu upisala je školske 1991/92, a diplomirala 1998. godine sa prosečnom ocenom 9,00.
- Lekarski staž obavila je u Kliničkom centru Srbije 1998/99. god.
- Specijalistički ispit iz Fizikalne medicine i rehabilitacije položila je 2004 god. sa odličnom ocenom
- Doktorske studije iz epidemiologije upisala je 2007.godine
- Izabrana je u zvanje asistena za užu naučnu oblast fizikalna medicina i rehabilitacija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu 2014 god.

#### *Profesionalno iskustvo*

- Na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KCS zaposlena je na neodređeno vreme od 2000 god.
- Usavršavala se na više različitih seminara u zemlji i inostranstvu

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Una Nedeljković

---

broj upisa 07-DS-EP-06

---

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Uticaj rehabilitacije na oporavak osoba sa multiplom sklerozom posle akutnog pogoršanja bolesti

---

---

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 16.10.2014.



---

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Una Nedeljković

---

Broj upisa 07-DS-EP-06

---

Studijski program Doktorske studije iz epidemiologije

---

Naslov rada Uticaj rehabilitacije na oporavak osoba sa multiplom sklerozom posle akutnog pogoršanja bolesti

---

Mentor Prof.dr Jelena Drulović

---

Potpisani Una Nedeljković

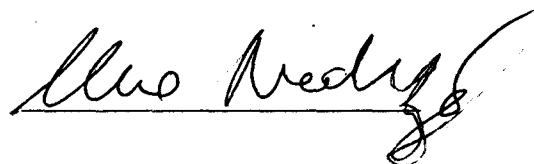
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 16.10.2014.



**Prilog 3.**

## **Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Uticaj rehabilitacije na oporavak osoba sa multiplom sklerozom posle akutnog pogoršanja bolesti

---

---

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

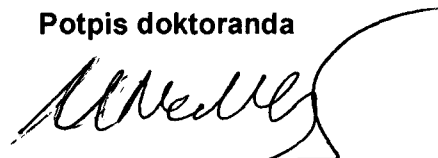
5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 16.10.2014

**Potpis doktoranda**



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.