

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Slavica B. Ostojić

**ISTRAŽIVANJE KOGNITIVNOG FUNKCIONISANJA  
I PSIHOSOCIJALNIH ASPEKATA KOD DECE I  
ADOLESCENATA OBOLELIH OD MULTIPLE  
SKLEROZE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Slavica B. Ostojić

**THE STUDY OF COGNITIVE FUNCTIONING AND  
PSYCHOSOCIAL ASPECTS OF CHILDREN AND  
ADOLESCENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

**Mentor:** Prof. Dr Jasna Jančić, vanredni profesor, Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

**Članovi komisije:**

1. Prof. Dr Jelena Drulović, redovni profesor, Klinika za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. Dr Vedrana Milić Rašić, redovni profesor, Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Dr Sci med. Saša Radovanović, Naučni savetnik u Institutu za medicinska istraživanja u Beogradu

**Datum odbrane:** \_\_\_\_\_

*Ovaj rad je napisan zahvaljujući velikoj podršci meni bliskih i dragih ljudi.*

*Prof. Dr Jasni Jančić, mom mentoru i izuzetnom čoveku, dugujem neizmernu zahvalnost za nesebično pruženu pomoć i podršku u toku svih faza izrade ove studije. Svojim znanjem, dragocenim savetima, dobronamernom kritikom i konstruktivnom diskusijom doprinela je uobličavanju ovog rada.*

*Iskreno se zahvaljujem kolegi Dr sci med. Dejanu Stevanoviću, dečijem neuropsihijatru sa Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, na ogromnoj pomoći i saradnji u sprovođenju studije, izboru, kulturološkoj i jezičkoj adaptaciji i standardizaciji upitnika koji su primenjivani u istraživanju.*

*Članovima komisije Prof. Dr Jeleni Drulović, Prof. Dr Vedrani Milić Rašić i Naučnom savetniku Dr sci med. Saši Radovanoviću zahvaljujem se na podršci u ovom istraživanju i učešću u oceni ovog rada.*

*U cilju prikupljanja važnih kliničkih podataka za ispitanike koji su se lečili u Klinici za neurologiju, Asistent dr Irena Dujmović Bašuroski pružila mi je veliku podršku i dragocenu pomoć.*

*Uvek ću biti zahvalna Prof. Dr Mileni Đurić, koja je bila divan učitelj i saradnik u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", veliki entuzijasta u svom pozivu i primer mlađim kolegama.*

*Moji roditelji su uvek bili moja velika podrška u svemu što sam do sada radila, pa i u ovom radu. Neizmerno sam im zahvalna za sve što sam do sada postigla, a svom skoro preminulom Tati dala sam obećanje da ću uskoro završiti ovaj rad.*

*Posebnu zahvalnost upućujem mojoj porodici, Mini, Emiliji i Ljubomiru za ogromno strpljenje, podršku i razumevanje koje su mi pružali za sve vreme mog rada.*

# **Istraživanje kognitivnog funkcionisanja i psihosocijalnih aspekata kod dece i adolescenata obolelih od multiple skleroze**

## **Rezime**

**Uvod:** Multipla skleroza (MS) je hronična autoimunska inflamatorna bolest centralnog nervnog sistema, sa diseminovanim demijelinacionim lezijama CNS. Ova bolest je jedno od najčešćih uzroka onesposobljenosti kod mladih odraslih osoba. Oko 2 -5% obolelih prve simptome bolesti ima pre 18. godine, a kod oko 1% obolelih ova bolest počinje pre 10. godine života. Procena težine bolesti samo na osnovu objektivnog kliničkog nalaza nije dovoljna, jer ne daje uvid u subjektivni doživljaj simptoma bolesti i teškoće sa kojima se ovi bolesnici sreću u svakodnevnom životu. Merenje kvaliteta života je sveobuhvatnije u proceni zdravlja u odnosu na testove koji procenjuju samo neurološki deficit bolesnika sa multiplom sklerozom.

**Cilj:** Cilj ove studije je bila procena kognitivnih funkcija i kvaliteta života kod dece i adolescenata obolelih od multiple skleroze, kao i njihova korelacija sa kliničko-demografskim obeležjima bolesti.

**Metodologija:** Ova studija je dizajnirana kao studija preseka kod dece i adolescenata sa dijagnozom MS. Demografske i kliničke podatke prikupili smo za 26 bolesnika, a podatke o kvalitetu života, anksioznosti, depresiji i osećaju hroničnog zamora dobili smo od 21 ispitanika uzrasta od 14 do 18 godina. U proceni kvaliteta života korišćeni su KIDSCREEN-52 upitnici za decu i roditelje. Revidirana skala za anksioznost i depresiju dece (Revised Children's Anxiety and Depression Scale - RCADS) je korišćena da bi se procenili anksiozni i depresivni simptomi, a zamor je procenjivan primenom PedsFACIT-F upitnika za funkcionalnu procenu terapije hronične bolesti u pedijatriji (Pediatric - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue - PedsFACIT-F).

**Rezultati:** Svi ispitanici su imali blagi stepen neurološkog deficita, sa EDSS (Proširena skala funkcionalne onesposobljenosti) skorom u opsegu od 0 do 3,5. U poređenju sa nacionalnim podacima za zdrave adolescente, skorovi procene fizičkog funkcionisanja su bili značajno niži kod adolescenata sa MS, prema podacima dobijenim kako od samih

ispitanika, tako i od njihovih roditelja. Pet (23,8%) adolescenata je imalo RCADS skor unutar kliničkog značaja. Četiri (19%) pacijenta je pokazalo klinički značajne depresivne simptome, dok je tri bolesnika ispoljilo klinički značajne simptome anksioznosti, procenjeno prema RCADS skor. Uzrast na početku bolesti je bio u značajnoj korelaciji sa socijalnim domenima i funkcionisanjem u školi. Step en neurološkog deficita je bio u negativnoj korelaciji sa domenima samo-proc ene, školskog funkcionisanja i socijalne prihvaćenosti. Stariji ispitanici su imali veći step en zamora. Zamor je bio u signifikantnoj korelaciji sa fizičkim i psihološkim domenima. RCADS skorovi i dužina trajanja bolesti su bili u negativnoj korelaciji sa većinom KIDSCREEN domena.

**Zaključak:** Kod adolescenata sa MS, fizički domeni kvaliteta života su u najvećoj meri ugroženi, dok su funkcionisanje i blagostanje u drugim domenima uglavnom očuvani. Step en težine bolesti, njeno trajanje i osećaj zamora, sa povećanjem anksioznih i depresivnih simptoma, značajno negativno utiču na kvalitet života dece i adolescenata sa MS.

**Ključne reči:** kognitivne funkcije, anksioznost, depresija, zamor, multipla skleroza, pedijatrija, deca i adolescenti, kvalitet života.

**Naučna oblast:** Medicina.

**Uža naučna oblast:** Pedijatrija, dečija neurologija.

# **The study of cognitive functioning and psychosocial aspects of children and adolescents with multiple sclerosis**

## **Abstract**

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune inflammatory disease of the central nervous system (CNS), with disseminated demyelinating lesions of the CNS. Multiple sclerosis is one of the most common causes of severe disability in young adult people. Approximately 2 -5% of patients have the first symptoms of the disease before the age of 18 and in about 1% of patients the disease begins before the age of 10. Evaluation of disease severity based only on objective clinical findings is not sufficient, because it does not provide insight into the subjective experience of the symptoms of the disease and the difficulties that these patients have in everyday life. Measures of health-related quality of life (HRQOL) are considered to be more comprehensive in health outcome assessments than the scales assessing only the degree of neurological deficit of patients with multiple sclerosis (MS).

**Objective:** The aim of the study was to evaluate cognitive functions and HRQOL and its correlates with clinical and demographic characteristics of the disease among children and adolescents with MS.

**Methods:** A cross-sectional study was performed in children and adolescents with diagnosis of MS. Demographic and clinical data were collected for 26 patients, and we received the data on quality of life, anxiety, depression and chronic fatigue from 21 subjects with MS, aged 14 to 18 years. The KIDSCREEN-52 measures for children and parents were used in HRQOL assessments. Anxiety and depressive symptoms were identified by the Revised Child Anxiety and Depression Scale (RCADS), while fatigue was assessed by the Pediatric - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (PedsFACIT-F).

**Results:** All included adolescents had mild neurological impairment, with the current EDSS (The Expanded Disability Status Scale) scores ranging from 0 to 3.5. Compared to the national data for healthy adolescents, scores for the domain assessing physical well-being were significantly lower among adolescents with MS, both in the self and parent-reports. Five (23.8%) adolescents had the RCADS scores within the clinical range. Four (19%) adolescents showed clinically significant depressive symptoms, while three (14.3%) adolescents expressed clinically significant anxiety symptoms as assessed by the RCADS. The age at the disease onset significantly correlated with a social and school domain. Neurological impairment correlated negatively with self-perception, school environment, and social acceptance domain. The older subjects reported the higher degree of fatigue. Fatigue significantly correlated with physical and psychological domains. The RCADS scores and the disease duration correlated negatively with the majority of the KIDSCREEN scores.

**Conclusion:** In adolescents with MS, the physical HRQOL domain is most likely to be compromised, whilst functioning and well-being in other domains are relatively preserved. The severity of the disease, its duration, and fatigue, with increased anxiety and depressive symptoms are significant HRQOL correlates.

**Keywords:** cognitive function; anxiety; depression; fatigue; multiple sclerosis; pediatric; children and adolescents; quality of life.

**Scientific area:** Medicine.

**Scientific subfield:** Pediatrics, children's neurology.



## **SADRŽAJ:**

|  |    |
|--|----|
| 1.UVOD .....   | 1  |
| 1.1. Epidemiologija MS .....                         | 1  |
| 1.2. Etiologija MS .....                             | 3  |
| 1.2.1. Genetski faktori rizika .....                 | 4  |
| 1.2.2. Faktori rizika iz spoljašnje sredine .....    | 5  |
| 1.2.2.1. Mesto rođenja i geografska širina .....     | 5  |
| 1.2.2.2. Mesec rođenja .....                         | 5  |
| 1.2.2.3. Vitamin D .....                             | 6  |
| 1.2.2.4. Infekcije .....                             | 6  |
| 1.2.2.5. Pušenje cigareta .....                      | 7  |
| 1.2.2.6. Drugi faktori rizika .....                  | 7  |
| 1.3. Imunopatogeneza MS .....                        | 8  |
| 1.3.1. Patohistološki nalaz .....                    | 9  |
| 1.3.2. Patofiziološki mehanizmi bolesti .....        | 10 |
| 1.4. Klinički oblici MS .....                        | 16 |
| 1.5. Klinička slika MS .....                         | 18 |
| 1.5.1. Kognitivne funkcije kod bolesnika sa MS ..... | 21 |
| 1.5.2. Depresija i zamor kod bolesnika sa MS .....   | 23 |
| 1.6. Dijagnoza MS .....                              | 25 |
| 1.6.1. Magnetna rezonanca .....                      | 28 |

|  |    |
|--|----|
| 1.6.2. Pregled cerebrospinalne tečnosti .....                                | 30 |
| 1.6.3. Evocirani potencijali .....   | 31 |
| 1.6.4. Laboratorijske analize .....  | 31 |
| 1.6.5. Dijagnostički algoritmi u MS .....                                    | 31 |
| 1.7. Diferencijalna dijagnoza MS .....                                       | 34 |
| 1.7.1. Akutne demijelinacione bolesti CNS kod dece i adolescenata .....      | 35 |
| 1.7.1.1. Akutni diseminovani encefalomijelitis .....                         | 35 |
| 1.7.1.2. Neuromijelitis optika .....   | 37 |
| 1.8. Terapija MS .....   | 38 |
| 1.8.1. Terapija relapsa MS .....   | 38 |
| 1.8.2. Imunomodulatorna terapija .....                                       | 40 |
| 1.8.2.1. Interferon beta .....   | 41 |
| 1.8.2.2. Glatiramer acetat .....   | 42 |
| 1.8.2.3. Evaluacija terapije imunomodulatornim lekovima .....                | 42 |
| 1.8.2.4. Lekovi druge terapijske linije koji modifikuju prirodni tok bolesti | 43 |
| 1.8.3. Simptomatska terapija .....   | 45 |
| 1.9. Prognoza MS .....   | 46 |
| 1.10. Kvalitet života bolesnika sa MS .....                                  | 47 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....  | 51 |
| 3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA .....   | 52 |
| 3.1. Ispitanici .....  | 52 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.2. Procedure .....   | 52  |
| 3.3. Kurtzkeova Proširena skala funkcionalne onesposobljenosti ..... | 52  |
| 3.4. Procena globalnog kognitivnog funkcionisanja .....              | 53  |
| 3.5. Procena anksioznih i depresivnih simptoma .....                 | 53  |
| 3.6. Procena zamora .....  | 54  |
| 3.7. Procena kvaliteta života .....                                  | 54  |
| 3.8. Statistička analiza .....                                       | 55  |
| 3.9. Etičnost istraživanja .....                                     | 56  |
| 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA .....                                      | 57  |
| 4.1. Osnovni demografski podaci .....                                | 57  |
| 4.2. Osnovne kliničke karakteristike bolesti .....                   | 57  |
| 4.3. Rezultati testiranja .....                                      | 62  |
| 4.3.1. Procena globalnog kognitivnog funkcionisanja .....            | 62  |
| 4.3.2. Procena anksioznih i depresivnih simptoma .....               | 64  |
| 4.3.3. Procena zamora .....  | 67  |
| 4.3.4. Procena kvaliteta života .....                                | 69  |
| 4.3.5. Povezanost kliničkih varijabli i kvaliteta života .....       | 76  |
| 5. DISKUSIJA .....   | 83  |
| 6. ZAKLJUČCI .....   | 98  |
| 7. LITERATURA .....  | 100 |

## **1. UVOD**

---

Multipla skleroza (MS) je hronična autoimunska inflamatorna bolest centralnog nervnog sistema (CNS), koju karakterišu diseminovane demijelinacione lezije CNS i sekundarna degeneracija aksona. Bolest je karakteristična za mlade odrasle ljude. Oko 2 - 5% obolelih prve simptome bolesti ima pre 18. godine, a kod oko 1% obolelih ova bolest počinje pre 10. godine života (1,2). Do 90-tih godina prošlog veka bilo je vrlo malo saznanja o MS kod dece i adolescenata. Poslednjih 10-15 godina postoji nagli napredak naučnih saznanja o karakteristikama MS kod pedijatrijskih bolesnika, zahvaljujući pre svega značajnom napretku dijagnostičkih mogućnosti u medicini.

### **1.1. Epidemiologija MS**

Deskriptivna epidemiološka istraživanja MS su započeta u prvoj polovini XX veka i doprinela su razumevanju prirodnog toka i patogeneze bolesti. Davenport je objavio prvu epidemiološku studiju MS u kojoj je pokazao da bolest češće pogađa osobe skandinavskog porekla nego pripadnike drugih etničkih grupa (3). Steiner je daleke 1938. godine ukazao da na distribuciju MS utiču lokalni geografski faktori (4).

Od posebnog značaja je formiranje registara bolesnika sa MS, koji predstavljaju osnovni izvor podataka o učestalosti i distribuciji MS, ali su značajni i za praćenje bolesnika tokom vremena i njihovog odgovora na terapiju lekovima koji menjaju prirodni tok bolesti (5). U našoj zemlji osnovan je registar za MS Beograda 1996. godine, nakon što je sprovedeno retrospektivno istraživanje MS u Beogradu za period od 1985 do 1996. godine (6).

Ukupan broj obolelih od MS u svetu danas se procenjuje na 2 - 2,5 miliona ljudi (7). Prevalencija MS je najčešće korišćen pokazatelj njene raširenosti u populaciji. U literaturi se navodi da MS ima značajno višu prevalenciju kod naroda bele rase u odnosu na ljude crne i žute rase. Prevalencija bolesti progresivno raste sa porastom geografske širine (8). Najviša prevalencija MS je u Evropi i na kontinentima gde su evropski narodi doseljeni (Severna Amerika, Australija, Novi Zeland). Krutzke je prema stopi prevalencije definisao tri zone rizika za oboljevanje od MS: 1. zona visokog rizika sa preko 30 obolelih na 100 000 stanovnika, 2. zona srednjeg rizika sa prevalencijom od 5-29/100 000 i 3. zona niskog rizika oboljevanja od 5/100 000 stanovnika (9). U prvu grupu zemalja spadaju Evropa,

evropski deo Rusije, Kipar, Izrael, Severna Amerika, jugoistočna Australija i Novi Zeland. Srednja prevalencija bolesti registrovana je u ostalom delu Australije, neevropskom delu Rusije, južnom području Mediteranskog bazena, jugu Afrike, Amerike i Karibima. Ostali delovi Azije, Afrike, Venezuela i Kolumbija imaju nisku prevalenciju bolesti (10).

Prema podacima koje su objavili Pugliatti i saradnici, prosečna prevalencija MS u Evropi je 79/100 000 stanovnika (11,12). Najviša prevalencija u Evropi je u Škotskoj i okolnim ostrvima, oko 200/100 000 stanovnika. U svetu, najviša prevalencija MS zabeležena je u Kanadi, iznosi u proseku 240/100 000, a kreće se od 180/100 000 u Kvebeku, do 350/100 000 u regiji Atlantika (13).

Naša zemlja spada u područja sa visokom prevalencijom MS. Prema istraživanju Tončeve i saradnika, prevalencija MS u Šumadijskom okrugu na dan 31.12.2006. godine iznosila je 64,9/100 000 (14), a u Zlatiborskom okrugu 57,1/100 000 stanovnika (15).

Incidencija i prevalencija MS su u porastu poslednjih decenija. Veća incidencija je bila u korelaciji sa većom geografskom širinom. Prema podacima koje su publikovali Plugatti i saradnici 2006. godine, incidencija MS u Evropi iznosi 4,2/100 000 stanovnika godišnje (11).

Epidemiološki podaci o MS kod dece i adolescenata su manje poznati nego kod odraslih bolesnika. Prema pojedinim studijama, kod 3-5% bolesnika simptomi bolesti počinju pre 18. godine (1), dok druge studije navode da i do 10% bolesnika ima rani početak bolesti u ovom uzrastu (16). Kod oko 1% bolesnika MS počinje pre 10. godine života i oni čine oko 13% pedijatrijskih bolesnika ispod 18 godina koji boluju od MS. U uzrastu do 6 godina odnos ženskog prema muškom polu među obolelim od MS je 0,8:1, a od 6-10 godina 1,6:1. U periodu adolescencije prevagu imaju osobe ženskog pola, od 2,1:1 do 3:1, kao i kod adultnih bolesnika (16,17). Najveća prevalencija u pedijatrijskoj MS je u uzrastu od oko 12-13 godina (18). U većini populacija odnos ženskog prema muškom polu među adultnim bolesnicima iznosi 1,5-2,5:1, osim u slučaju primarno-progresivne forme bolesti koja je češća kod muškaraca (1,3:1) i koja je izuzetno retka kod dece i adolescenata (5,19).

Incidencija stečenih demijelinacionih bolesti u pedijatrijskoj populaciji ispod 18 godina u Holandiji je iznosila 0,66/100 000, u Kanadi 0,9/100 000, u Južnoj Kaliforniji

1,66/100 000, a u Sjedinjenim Američkim Državama 1,63/100 000 stanovnika godišnje (20). Tokom četvorogodišnjeg nacionalnog istraživanja u Holandiji uključeno je 86 bolesnika ispod 18 godina sa različitim oblicima stečenih demijelinacionih bolesti (engl. Acquired demyelinating syndromes, ADS), podeljenih u nekoliko grupa prema Kruppovim kriterijumima: polifokalni oblik ADS bez encefalopatije imalo je 30% bolesnika, polifokalni oblik ADS sa encefalopatijom 24%, optički neuritis 22%, monofokalni ADS 16%, transverzalni mijelitis 3% i neuromijelitis optika je registrovan kod 3% ispitanika (20). Godišnja incidencija MS je iznosila 0,15/100 000, mada je period prospektivnog praćenja bio kratak (20). Nacionalna studija sprovedena u Nemačkoj je obuhvatila decu ispod 16 godina sa dijagnozama MS i akutnog diseminovanog encefalomijelitisa (ADEM). Utvrdili su da je incidencija pedijatrijske MS 0,3/100 000 godišnje (21). Epidemiološke studije pedijatrijske MS su malobrojne i sa malim brojem ispitanika, tako da nema podataka o globalnoj incidenciji i prevalenciji ove bolesti u ovoj populaciji stanovnika.

Stopa mortaliteta je viša kod obolelih od MS nego u opštoj populaciji, a životni vek je kraći za 5-10 godina (22). Najčešći uzroci smrtnog ishoda kod ovih bolesnika su: komplikacije bolesti, teške infekcije, respiratorna ili srčana insuficijencija. U studiji sprovedenoj u Norveškoj registrovana je medijana preživljavanja osoba sa MS od 41 godine u odnosu na 49 godina, koliko je iznosila kod opšte populacije odgovarajućeg uzrasta i pola (22). Zahvaljujući napretku u lečenju MS i njenih komplikacija, danas je životni vek bolesnika sa MS duži nego prethodnih decenija.

## **1.2. Etiologija MS**

Multipla skleroza je organ specifična autoimunska bolest, čija etiologija još uvek nije u potpunosti razjašnjena (23). Smatra se da oboljevaju genetički predisponirane osobe koje su izložene određenim faktorima rizika iz spoljašnje sredine u ranim godinama života. Epidemiološke studije su doprinele spoznaji faktora rizika značajnih za patogenezu MS (23, 24).

### 1.2.1. Genetički faktori rizika

Zapaženo je da se MS češće javlja kod pripadnika određenih etničkih grupa i rasa, kao i da postoji porodično grupisanje bolesti. Pojedine etničke grupe zadržavaju nizak stepen oboljevanja iako su nastanjene u regionima visokog rizika, kao što je slučaj sa Afričkim crncima, Romima i Japancima (25). Kod monozigotnih blizanaca stopa vezanog oboljevanja (oboljevaju oba blizanca) je oko 25-30%, dok je kod dizigotnih blizanaca ona značajno manja, 5,4%. Kod srodnika prve linije ova stopa je još niža, 2,9% (26). Verovatnoća izostanka vezanog oboljevanja kod genetički identičnih monozigotnih blizanaca je visoka, što ipak govori u prilog velikog udela faktora iz spoljašnje sredine u patogenezi MS (27).

Prema nekim istraživanjima pozitivna porodična anamneza za MS je prisutna kod 6-8% obolele dece i adolescenata, dok je prema drugim istraživanjima ovaj procenat mnogo viši, oko 20% (16). Razlike se objašnjavaju različitom dužinom praćenja bolesnika, ali i činjenicom da bolest ne mora da bude ispoljena u porodici obolelog deteta u trenutku postavljanja dijagnoze.

Utvrđeno je da nosioci HLA-DR2 (HLA, engl Human Leucocyte Antigen) haplotipa u okviru druge klase gena glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC, engl Major Histocompatibility Complex) su pod visokim rizikom za MS (28). Ovi geni se nalaze na kratkom kraku 6. hromozoma (6p21). Oko 200 gena MHC II klase kodiraju glikoproteine važne za prezentovanje antigena ćelijama imunskog sistema. Otuda proističe i njihova značajna uloga u imunski posredovanim bolestima. Aleli susednih gena MHC imaju tendenciju da se vezano nasleđuju, što objašnjava tendenciju porodičnog grupisanja gena. Nosioci HLA DRB1\*1501 i HLA DRB1\*17 pokazuju najveću sklonost da obole od MS (27,29). Haplotipovi HLA DRB1\*10, HLA DRB1\*11, HLA DRB1\*14 i HLA DRB1\*01 nose nizak rizik za nastanak MS, odnosno ovi haplotipovi imaju protektivno dejstvo (30). Smatra se da je HLA DRB1\*1501 osnovni genski marker MS i da je prisutan kod oko 48% obolelih. Homozigotno prisustvo ovog alela u genomu značajno povećava rizik za MS u odnosu na opštu populaciju, ali i heterozigotne nosioce istog alela (29).

Istraživanja udruženosti gena na X hromozomu sa MS, nisu dala objašnjenje za češće oboljevanje osoba ženskog pola. Utvrđeno je da su žene 1,4 puta češće nosioci



rizičnog haplotipa HLA DRB1\*1501 od muškaraca što bi mogao biti jedan od razloga njihovog češćeg oboljevanja u odnosu na muški pol (31).

Geni van MHC kompleksa koji povećavaju rizik za MS kodiraju pojedine komponente imunskog sistema u organizmu, kao što su geni za interleukine, njihove receptore, kostimulatorne molekule (IL7RA, IL2RA, CLEC16A, CD58, TNRSF1A, IRF8, CD6) (32). Spoznaja genske osnove MS značajno doprinosi boljem razumevanju mehanizama patogeneze bolesti, njenog lečenja, kao i razvoju mera prevencije.

## **1.2.2. Faktori rizika iz spoljašnje sredine**

### **1.2.2.1. Mesto rođenja i geografska širina**

Pozitivnu korelaciju incidencije i prevalencije MS sa geografskom širinom pokazale su brojne epidemiološke studije. Najviše stope oboljevanja su u Evropi, Severnoj Americi, potom u Austriji i Novom Zelandu, a najmanje obolelih je u Africi i Aziji, oko ekvatora, što se dovodi u vezu sa izloženošću sunčevom zračenju i nivoom vitamina D u organizmu (12).

Studije migracija su bile od posebnog značaja za utvrđivanje demografskih karaktersitika MS i u pokušaju da se proceni u kojoj meri deluju genetički, a u kojoj faktori spoljašnje sredine u etiologiji MS (33,34). Zapaženo je da osobe koje su se preselile iz područja sa niskom u područja sa visokom prevalencijom MS u doba detinjstva, pokazuju stopu rizika specifičnu za zemlju u koju su se doselili (33). Studija u Australiji je pokazala da delovanje faktora rizika iz spoljašnje sredine u prvih 15 godina života u najvećoj meri određuje rizik pojedinca da oboli od MS (34).

### **1.2.2.2. Mesec rođenja**

Ne samo mesto rođenja, već i mesec rođenja je jedan od važnih faktora rizika za MS. Najveći rizik oboljevanja od MS imaju osobe rođene u maju mesecu, a najmanji rizik ljudi rođeni u novembru (35). Navedene činjenice se objašnjavaju prenatalnim delovanjem faktora iz spoljašnje sredine. Smatra se da su majke osoba rođenih u maju u prvom

trimestru trudnoće bile izložene maloj količini sunčeve svetlosti, za razliku od onih rođenih u novembru.

### **1.2.2.3. Vitamin D**

Jedan od najvažnijih sredinskih faktora rizika za MS je nizak nivo vitamina D u organizmu. Hranom se dobijaju male količine vitamina D. Najveće količine se stvaraju u koži zahvaljujući izlaganju sunčevoj svetlosti (23,36).

Vitamin D ima neuroprotektivnu ulogu u organizmu, kao i u održavanju homeostaze imunskog sistema. Koncentracija aktivnog metabolita 25-hidroksikalciferola je značajno niža u likvoru nego u serumu, a kod obolelih od MS ovaj odnos je još niži (37). Vitamin D reguliše aktivnost T ćelija, antigen-prezentujućih ćelija, stimuliše aktivnost anti-inflamatornih citokina i smanjuje aktivnost pro-inflamatornih citokina (18).

Genetičkom analizom u promotorima gena MHC regiona otkriveno je mesto gde se vezuje vitamin D, VDRE (engl. Vitamin D response element). S obzirom da je reč o promotoru HLA DRB1\*15, smatra se da u slučaju nedostatka vitamina D postoji slabija ekspresija ovog haplotipa MCH molekula II klase, a posledično i neadekvatna prezentacija antigena antigen prezentujućim ćelijama (38).

### **1.2.2.4. Infekcije**

Dugo se pretpostavljalo se da su infektivni uzročnici u osnovi patogeneze MS. Ispitivana je povezanost MS sa različitim virusnim i drugim infektivnim uzročnicima bolesti, ali povezanost nije potvrđena, osim za Epstein-Barr virus (EBV). U ranom detinjstvu oko 90% EBV infekcija prolazi asimptomatski, a u adolescenciji i kod odraslih osoba 25-70% inficiranih ljudi razvije kliničku sliku infektivne mononukleoze (39). Ljudi koji su bolovali od infektivne mononukleoze su u većem riziku za MS u odnosu na osobe sa inaparentnom infekcijom. Nivo antitela u serumu je takođe važan, osobe sa višim titrom antitela na EBV su u većem riziku da razviju kliničku sliku MS (40). Epstein-Barr virus inficira B ćelije imunskog sistema, koje na svojoj površini ekspimiraju EB nuklearni antigen-1 (EBNA-1) i stvaraju EBNA-1 antitela. Levin i saradnici smatraju da do porasta

titra cirkulišućih antitela na EBV antigen dolazi nekoliko godina pre prvih neuroloških simptoma MS (40).

U pedijatrijskoj populaciji utvrđena je slabija uduženost između EBV i razvoja MS. U Evropskoj studiji koja je obuhvatila 147 dece sa dijagnozom MS, 99% je imalo pozitivna antitela na EBV, dok je u kontrolnoj grupi dece uparene prema uzrastu 72% bilo seropozitivno na EBV (41).

#### **1.2.2.5. Pušenje cigareta**

Dosadašnja istraživanja su pokazala da su pušači u 1,5-2 puta većem riziku da obole od MS u odnosu na nepušače (42). Postoji dozno zavisna povezanost sa brojem popušanih cigareta na dan i dužinom pušenja. Pretpostavlja se da najveći uticaj imaju azotni oksidi iz duvana, koji vrše oštećenje aksona i pokreću imunske mehanizme u organizmu. Pušači imaju i veći broj relapsa bolesti, kao i veći rizik da razviju sekundarno-progresivnu formu bolesti (43). Sve veći broj pušača među ženama može biti još jedan razlog njihovog češćeg oboljevanja od MS.

U populaciji pedijatrijske MS pokazano je da deca čiji su roditelji bili pušači i koja su bila izložena duvanskom dimu, imaju dvostruko veći rizik za pojavu MS (44).

#### **1.2.2.6. Drugi faktori rizika**

Brojne studije su pokušavale da pronađu uzročno-posledičnu vezu između MS i infektivnih uzročnika bolesti, smatrajući da strani agensi pokreću imunske procese u organizmu koji dovode do razvoja MS. Druga istraživanja su imala oprečnu radnu hipotezu, prema kojoj su infekcije protektivni faktor za nastanak MS. Sve veća stopa oboljevanja od autoimunskih bolesti, pre svega u ekonomski razvijenim sredinama gde je sve manji rizik oboljevanja od infektivnih bolesti, dovela je do pretpostavke da su infekcije u ranom detinjstvu protektivni faktor za MS i druge autoimunske bolesti (45).

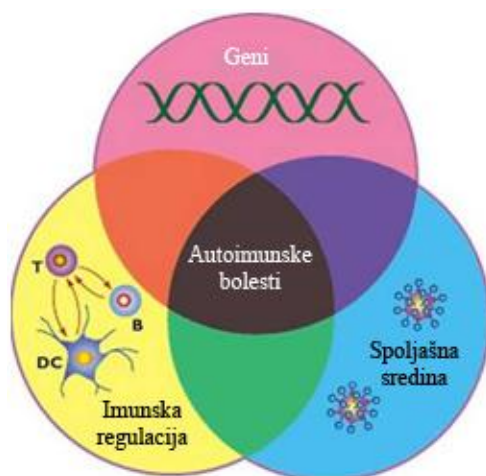
Imunizacija je razmatrana kao mogući faktor rizika za nastanak MS. Dosadašnjim istraživanjima nije utvrđena povezanost redovne imunizacije protiv dečjih zaraznih bolesti sa nastankom MS (46). Takođe, nije utvrđeno ni da vakcinacije protiv gripa, niti hepatitisa B imaju udela u nastanku MS, niti da dovode do relapsa bolesti (46, 47).

Gojaznost u detinjstvu je jedan od faktora rizika za MS (48).

Izlaganje različitim štetnim materijama, kao što su antioksidansi, organski rastvarači, ali i stres se ne mogu zanemariti, iako za sada dobijeni podaci o ovim faktorima dejstva iz spoljašnje sredine nisu konzistentni.

Multipla skleroza je muktifaktorijalna bolest (Slika 1). Udruženo postojanje više faktora rizika u jednoj populaciji povećava incidenciju i prevalenciju ove bolesti. U studiji u Irskoj utvrđeno je da kombinacija niskog serumskog nivoa vitamina D u organizmu i rizičnih HLA DRB1\*1501-DQB1\*0602 haplotipova značajno povećavaju prevalenciju MS u ovoj zemlji (49).

Neophodna su nova epidemiološka istraživanja pedijatrijskih bolesnika sa MS na nacionalnim nivoima širom sveta kako bi se došlo do spoznaje preciznijih epidemioloških karakteristika ove bolesti kod dece i adolescenata.



Slika 1. Etiologija multiple skleroze

### 1.3. Imunopatogeneza MS

Da li je pedijatrijska multipla skleroza ista ili različita bolest u odnosu na MS kod odraslih osoba, jedno je od kontroverznih pitanja u neurologiji (50,51). Dosadašnja saznanja govore da se MS kod dece karakteriše češćim relapsima u odnosu na istu bolest kod odraslih bolesnika (52) i opsežnijim inflamatornim lezijama CNS, koje se mogu uočiti na snimcima magnetne rezonance (MR) mozga, kao odraz većeg stepena inflamacije (53).

Za razliku od odraslih bolesnika, kognitivna oštećenja su izraženija kod dece (54,55), dok je progresija neurološke onesposobljenosti sporija (56).

Tvrđnja da je MS *autoimunska bolest* CNS zasnovana je na otkriću autoreaktivnih T-limfocita i autoantitela u karakterističnim lezijama u ciljnom tkivu i perifernoj krvi obolelih (57,58), postojanju eksperimentalnog modela bolesti (ekspserimentalni alergijski encefalomijelitis, EAE) (59) i povoljnom kliničkom odgovoru bolesnika na primenu imunomodulatorne terapije (60).

Najšire prihvaćena hipoteza o nastanku MS je autoimunski odgovor organizma na antigene CNS, pre svega proteine mijelina (61). Drugo mišljenje je da najpre dolazi do procesa neurodegeneracije i umiranja oligodendrocita, a potom imunskog odgovora organizma na sopstvene antigene (61).

Patološke analize bioptata lezija u mozgu i nalazi autopsija imaju značajnu ulogu u rasvetljavanju patofizioloških mehanizama u nastanku bolesti (57). Ove studije su sprovedene kod odraslih sa dijagnozom MS, a malobrojne su kod dece i adolescenata.

### **1.3.1. Patohistološki nalaz**

Glavno obeležje patološkog supstrata MS je perivaskularna inflamacija, udružena sa demijelinacijom i aksonalnim oštećenjem bele mase mozga. Demijelinacioni plakovi se karakterišu različitim stepenom inflamacije, demijelinacije, oštećenja aksona i glioze. Lezije su diseminovane u mozgu i kičmenoj moždini, ali postoje predilekciona mesta, kao što su periventrikularna bela masa, moždano stablo, optički putevi i subpijalni delovi kičmene moždine.

*Aktivni plakovi* se karakterišu izraženom demijelinacijom uz relativno očuvane aksone, sa ravnomerno raspoređenim makrofagima koji fagocituju mijelin (62). Lezije su hipercelularne sa brojnim perivaskualrnim infiltratima mononuklearnih ćelija i dominacijom aktiviranih T-limfocita. U *hroničnim aktivnim plakovima* makrofagi su raspoređeni po obodu jasno ograničenih lezija, ispunjeni fagocitovanim mijelinom. Broj ćelija ka centru plakova je sve manji, a u samom centru postoji intenzivna gliozna. *Hronične inaktivne lezije* su hipocelularne, sa potpunim odsustvom mijelina, gubitkom aksona i

oligodendrocita, i astrogliazom. Infiltrati T-ćelija i makrofaga su oskudni. U makrofagima ovih lezija zaostaju samo lipidi mijelina, bez proteina (62).

Dugo se verovalo da lezije kod MS isključivo zahvataju belu masu CNS. Danas se zna da one mogu postojati i u korteksu (subprijalno, intrakortikalno, leukokortikalno), hipokampusu i bazalnim ganglijama (62). Kod dece i adolescenata je registrovan manji broj kortikalnih lezija na snimcima MR mozga u poređenju sa odraslim bolesnicima (63).

Patohistološke studije lezija kod pedijatrijskih bolesnika sa MS ograničene su na pojedinačne slučajeve sa tumorolikim demijelinacionim promenama, gde su postojale ubedljive indikacije za biopsiju mozga (64). Utvrđene su predominantno zone demijelinacije sa odsutnim aksonalnim oštećenjima. Histološke analize su pokazale prisustvo perivaskularnih infiltrata makrofaga i T-lifocita, retko B-ćelija.

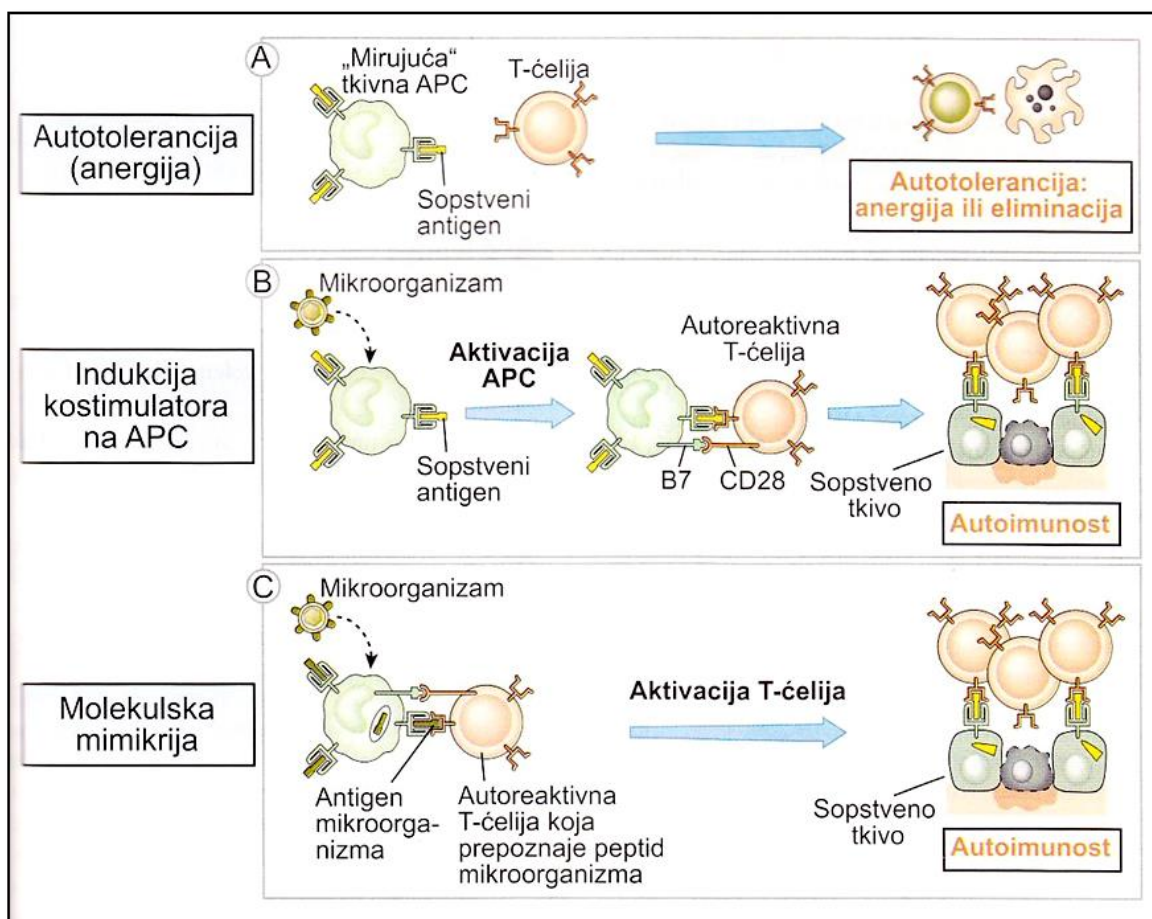
### **1.3.2. Patofiziološki mehanizmi bolesti**

Jedna od osnovnih karakteristika imunskog sistema je da reaguje na ogroman broj raznovrsnih mikroorganizama, ali ne i na antigene sopstvenog organizma (65). Odsustvo odgovora na sopstvene antigene naziva se imunološkom tolerancijom. Ukoliko otkazu mehanizmi imunološke tolerancije, čiji je osnovni zadatak razlikovanje sopstvenih od stranih antigena i sprečavanje imunskog odgovora na sopstvene antigene, dolazi do razvoja autoimunosti (65). Kod obolelih od MS dokazana je reaktivnost T-limfocita prema brojnim antigenima mijelina: bazni protein mijelina (MBP), proteolipid protein (PLP), mijelin oligodendrocitni glikoprotein (MOG), mijelin asocirani glikoprotein (MAG) (66). Osim ovih osnovnih, autoreaktivnost je dokazana i prema drugim, manje poznatim proteinima mijelina, kao što su: 2'3' ciklični nukleotid 3' fofodiesteraza (CNP-aza), oligodendrocitni bazni protein asociran sa mijelinom (MOBP), glikoprotein specifičan za oligodendrocite (OSP), S – 100 protein, proteini toplotnog šoka B-kristalini i transaldolaza specifična za oligodendrocite (Tal-H) (66).

U organizmu svake zdrave osobe postoje T ćelije koje su specifične prema brojnim autoantigenima mijelina i glije. Ove T-ćelije su u stanju mirovanja i ne mogu da prođu krvno-moždanu barijeru. Takođe, one ne mogu da budu aktivirane sopstvenim antigenima mijelina jer su oni „sakriveni“ iza krvno-moždane barijere. Autoreaktivne T ćelije moraju

da budu aktivirane od strane drugih mehanizama. Pojedini infektivni uzročnici sadrže peptidne antigene slične proteinima domaćina. Ukoliko domaćin razvije imunski odgovor specifičan za antigensku determinantu stranog organizma, specifične T ćelije mogu ukršteno da reaguju sa antigenima njegovih sopstvenih tkiva i dovode do razvoja autoimunosti. Ovaj mehanizam autoimunosti poznat je kao **molekularna mimikrija** (58, 66, slika 2). Nakon prodora u CNS dolazi do oštećenja tkiva i oslobađanja novih antigenskih determinanti, novih epitopa istih ili čak drugih molekula, što dovodi do širenja imunskog odgovora. Ovaj proces je poznat kao „širenje epitopa“ (*engl. epitope spreading*). Nasuprot specifičnoj aktivaciji T ćelija mehanizmom molekularne mimikrije, druga mogućnost delovanja infekcije na pokretanje autoreaktivnih limfocita je **nespecifična aktivacija T ćelija bakterijskim superantigenima** (65, 66, slika 2). Proteini mikroorganizama koji mogu da aktiviraju sve T ćelije sa određenim izotipom T ćelijskog receptora, nezavisno od antigenske specifičnosti nazivaju se superantigenima. Naime, u inficiranom tkivu indukuje se najpre urođeni imunski odgovor i na taj način povećava ekspresija kostimulatora i citokina u tkivnim antigen prezentujućim ćelijama (*engl. antigen presenting cell, APC*). Tako aktivirane APC prezentuju sopstvene antigene i umesto tolerancije dolazi do aktivacije određenih autoreaktivnih T ćelija. Drugim rečima, dolazi do „prekida“ anergije T ćelija i nespecifične aktivacije nekih autoreaktivnih limfocita (65). Poznato je da stafilokokni superantigen može da stimuliše proliferaciju i citotoksičnost T limfocita reaktivnih prema različitim antigenima mijelina (Slika 2).

Ključni događaj u nastanku inflamatornih lezija unutar CNS je prodor tako aktivisanih autoreaktivnih T ćelija na periferiji kroz intaktnu hematoencefalnu barijeru (66, 67). Ovaj događaj je omogućen postojanjem niza adhezivnih molekula koji su eksprimirani na endotelnim ćelijama malih krvnih sudova s jedne strane i limfocitima s druge strane. Aktivisani T limfociti u moždanom tkivu se ponovo reaktiviraju susretom sa specifičnim antigenima, koje u sklopu molekula MHC prikazuju rezidentne (mikroglia i astrociti) i hematogeno dospеле APC. Usled reaktivacije T-ćelije ispoljavaju svoje efektorske funkcije, tj. produkciju citokina i citotoksičnost.



**Slika 2. Mehanizmi kojima infekcija doprinosi razvoju autoimunosti.** A. Susret zrele T-ćelije sa sopstvenim antigenom prezentovanim na mirujućoj antigen prezentujućoj ćeliji (APC) po pravilu dovodi do periferne tolerancije usled anergije ili smrti limfocita. B. Mikroorganizmi mogu da aktiviraju APC, što indukuje ekspresiju kostimulatora- kada takve APC prezentuju sopstvene antigene, umesto tolerancije dolazi do aktivacije T- ćelija. C. Neki antigeni mikroorganizama mogu da dovedu do ukrštenene reakcije sa antigenima domaćina (mimikrija),te se imunski odgovor pokrenut mikroorganizmima usmerava na sopstvene ćelije i tkiva.

(preuzeto i modifikovano iz Abbas AL, et al.<sup>65</sup>)

Pomoćnički CD4<sup>+</sup> T-limfociti imaju centralnu ulogu u regulaciji imunskog odgovora na patogene antigene i autoantigene (65, 68). One se diferenciraju u različite subsetove u perifernom limfnom tkivu, kada naivni T-limfociti prepoznaju kompleks antigenski peptid - MHC molekul za koji su specifični: *Th1*, *Th2*, *Th9*, *Th22*, *folikularni T limfociti*, *regulatorne CD4<sup>+</sup> ćelije*. Antigen prezentujuće ćelije na mnoge mikroorganizme i druge strane antigene reaguju produkcijom *citokina* interleukina-12 (IL-12). Kada naivne T ćelije



prepoznaju takve antigene prezentovane na APC bivaju izložene dejstvu IL-12, koji usmerava njihovu diferencijaciju u pravcu Th1 ćelija (68). Tako nastale efektorske Th1 ćelije proizvode interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), limfotoksin (LT) i interleukin-2 (IL-2), koji su odgovorni za reakcije ćelijskog imuniteta. Ako strani antigen ne stimuliše produkciju IL-12, same T ćelije stvaraju IL-4, koji indukuje diferencijaciju ovih ćelija u Th2 pravcu. Ove Th2 ćelije sintetiziraju interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin-10 (IL-10) i interleukin-15 (IL-15), koji regulišu humoralni imunitet. Ovi interleukini stimulišu B limfocite, što objašnjava stvaranje antitela na antigene mijelina. Oba klona T-limfocita, Th1 i Th2 se aktiviraju kod obolelih od MS.

Makrofagi i dendritične ćelije proizvode interleukin 23, koji je značajan za ekspresiju Th17 ćelija i sintezu proinflamatornih citokina (69), interleukina 17 A i 17 F (IL-17A, IL-17-F). Kod bolesnika sa MS utvrđeni su povišeni nivoi IL 17 unutar lezija, ali i u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) i krvi. Odnos broja Th17 i Th1 ćelija smatra se kritičnim u inicijaciji procesa inflamacije u nervnom tkivu. Zahvaljujući eksperimentalnim modelima bolesti, utvrđeno je da su u poljima neuroinflamacije višestruko umnoženi citotoksični CD8<sup>+</sup> T limfociti.

Dugo se verovalo da su za nastanak neuroinflamacije kod MS odgovorne samo T-ćelije. Novija istraživanja su pokazala da se kod bolesnika sa MS aktivira i humoralni imunitet (57). Pozitivan nalaz oligoklonalnih imunoglobulina u CSF, nalaz plazma ćelija i imunoglobulina u demijelinacionim plakovima obolelih, posledica je klonске ekspanzije B limfocita i njihovog odgovora na specifične antigene (57). Oni mogu da utiču na funkciju T limfocita. Pozitivno dejstvo monoklonalnih antitela protiv CD20 molekula eksprimiranih na površini B limfocita u lečenju MS, dokaz je značajnog udela humoralnog imuniteta u patofiziologiji MS (70).

*Regulatorne ćelije* imunskog sistema su važne u održavanju autotolerancije. Ova funkcija se vezuje za CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatorne T-limfocite. Postoje dva osnovna tipa ovih ćelija (57, 71). Prirodne regulatorne ćelije (engl, natural T reg, nTreg) su poreklom iz timusa i imaju karakteristično fenotipsko obeležje (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup>). Drugi tip su

ćelije sa različitom fenotipskom ekspresijom koje nastaju u perifernim organima od naivnih T ćelija, pod dejstvom brojnih tolerogenih faktora (eng. inducible T reg, iTreg). Svoje dejstvo regulatorne ćelije ostvaruju delujući na ćelije urođene imunosti (makrofagi, NK ćelije, dendritske ćelije) i stečene imunosti (T- i B-limfociti). Prema podacima iz literature, broj prirodnih regulatornih ćelija kod bolesnika sa MS u krvi i CST je smanjen (71). Poremećaj njihove funkcije ili smanjena osetljivost efektorskih ćelija na njihovo delovanje, takođe mogu uzrokovati razvoj autoimunskih procesa.

*Ćelije urođene imunosti* (NK ćelije, makrofagi, mikroglia, astrociti) imaju ulogu kako u procesu incijacije, tako i u efektorskoj fazi imunskog odgovora u MS (57). Mikroglia i makrofagi su značajni u održavanju homeostaze u tkivima. Sposobni su da prezentuju antigene, produkuju citokine, fagocituju oštećene ćelije. Ovim procesima oni doprinose neuroinflamaciji i razvoju demijelinacionih plakova (slika 3), ali i procesima reparacije mijelina. Produkcijom IL 10 i faktora transformacije rasta-beta (engl. transforming growth beta, TGF-beta) ćelije mikroglije doprinose inhibiciji destruktivnog autoimunskog odgovora. Sekretijom *neurotrofičnog faktora* poreklom iz mozga (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), faktora rasta sličnog insulinu-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) i neurotropina -3, ćelije mikroglije potpomažu neurogenezu i reparaciju mijelina (72).

Poznavanje imunopatogenetskih mehanizama, T-ćelijskog odgovora na mijelinske antigene u pedijatrijskoj MS značajno je u razvoju strategija lečenja imunomodulatornom terapijom, koja deluje na T i B limfocite, kao i u razvoju mera prevencije bolesti (57).

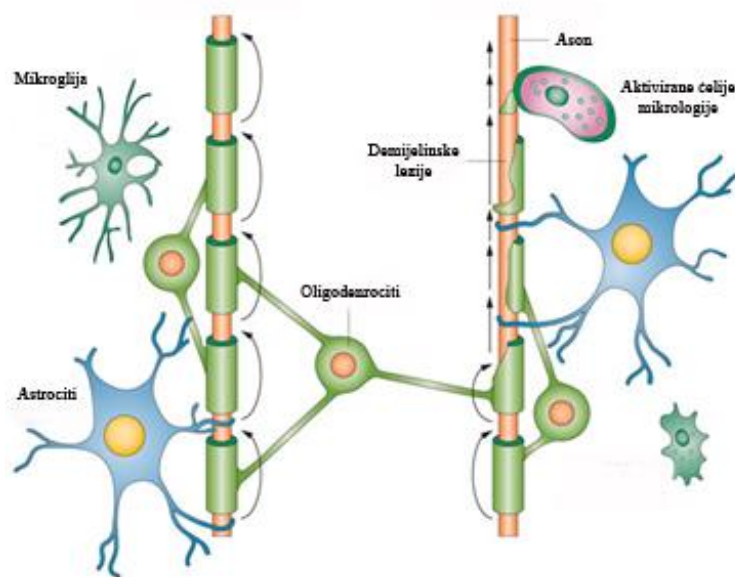
Multipla skleroza kod dece je retka bolest, što delom može biti objašnjeno razlikama u imunskom sistemu dece i odraslih osoba (57). Involucija timusa se dešava u pubertetu i rezultuje u smanjenju cirkulišućih T ćelija kod odraslih osoba. Dosadašnja imunološka istraživanja koja su imala za cilj utvrđivanje razlika imunskog odgovora u organizmu obolelih od MS u odnosu na starosnu dob, pokazala su: 1) značajno veću raznovrsnost T i B- limfocita kod mlađih bolesnika u odnosu na starije (73), 2) veću ekspresiju receptora prirodnih NK ćelija ubica (engl. natural killer cell) i receptora na površini T ćelija odraslih

bolesnika u poređenju sa decom, 3) povećanje broja CD4<sup>+</sup> T ćelija od rođenja do 40-tih godina života, a potom postepeno smanjenje broja ovih ćelija, 4) pad broja CD8<sup>+</sup> T limfocita i povećanje broja NK ćelija sa uzrastom, 5) procenat pomoćničkih CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> limfocita značajno je manji u grupi dece uzrasta od 6-10 godina, ali ponovo raste u periodu puberteta, 6) broj regulatornih CD8<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> CD122<sup>+</sup> T ćelije raste sa uzrastom (57).

Vargas-Lowy i saradnici su utvrdili porast proliferacije CD4<sup>+</sup>T ćelija specifičnih za mijelinske peptide kod dece sa MS u poređenju sa zdravom kontrolom (57). Takođe, isti autori nalaze povećanu proliferaciju memorijskih CD4<sup>+</sup>T ćelija specifičnih za mijelinske peptide, koji produkuju citokin IL -17 kod dece sa MS, ističući značaj ovog citokina u patogenezi bolesti. U budućnosti bi bile od značaja studije koje će ispitivati odnos Th1 i Th17 limfocita u nastanku i toku bolesti.

Brilot i saradnici su utvrdili povišen titar antitela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOG) IgG klase u serumu mlađih bolesnika sa MS i dece koja su imala prvu epizodu akutnog diseminovanog encefalomijelitisa (ADEM) a kasnije nisu razvila MS (74). Titar ovih antitela je bio pozitivan kod 38,7% dece sa MS uzrasta do 10 godina, nasuprot 14,7% pacijenata uzrasta od 10 do 18 godina. Titar anti - MOG antitela nije se značajno razlikovao između bolesnika sa CIS i ADEM, niti je pokazao značaj u predikciji nastanka MS kod bolesnika koji su bolovali od CIS. Animalni modeli bolesti su pokazali indukciju bolesti iz spektra neuromijelitis optika sa T i B-limfocitima koji imaju specifične receptore za MOG.

Proces neurodegeneracije kod bolesnika sa MS vremenom napreduje (slika 4), dolazi do gubitka aksona što je u korelaciji sa stepenom neurološkog oštećenja. Otkrivanje relevantnih razlika u imunskom sistemu dece sa MS i zdrave kontrole doprinosi spoznaji imunološke osnove za ovu bolest i protektivnih imunskih mehanizama. Pronalazak specifičnih biomarkera na osnovu kojih bi se mogao pratiti efekat imunomodulatorne terapije, tok bolesti i koji bi bili od značaja u predikciji relapsa bolesti, bio bi od neprocenjivog značaja u kliničkoj praksi.



Slika 3. Proces demijelinizacije

#### 1.4. Klinički oblici MS

Klinički tok MS može biti veoma različit, od asimptomatskih oblika bolesti, koji se dokazuju samo autopsijom, do progresivnih formi koje u kratkom vremenskom periodu dovode do teške onesposobljenosti bolesnika ili čak do smrtnog ishoda (75). Osnovno obeležje ove bolesti su diseminacija u vremenu i u prostoru: 1) diseminacija bolesti u vremenu podrazumeva postojanje dva ili više neurološka pogoršanja bolesti, odvojenih periodom stabilnosti od najmanje 30 dana; 2) diseminacija bolesti u prostoru se karakteriše postojanjem dve ili više demijelinizacionih lezija u različitim regionima CNS.

Uprkos pomenutoj heterogenosti, definisana su tri osnovna oblika MS prema toku bolesti (76). **Relapsno-remitentna MS (RRMS)** se karakteriše postojanjem relapsa ili egzacerbacija bolesti koji su odvojeni periodima remisije (Slika 4a). Relaps se definiše pojavom novih ili pogoršanjem postojećih neuroloških simptoma ili znakova bolesti, koji traju najmanje 24 časa, u odsustvu znakova infekcije. Prema najnovijim kriterijumima, zaključak o relapsu bolesti se donosi ne samo ako je pogoršanje verifikovano pregledom od strane lekara, već i ako su dobijeni anamnestički podaci od bolesnika o neurološkim ispadima koji traju najmanje 24 sata (77). Paroksizmalni događaji, kao što su epileptični

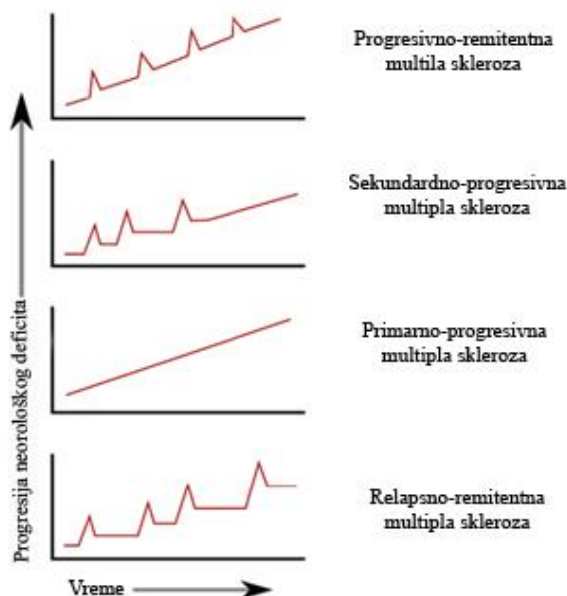
napadi ili nevoljni pokreti, ne smatraju se relapsom bolesti ukoliko se ne ponavljaju više puta tokom 24 časa. Ukoliko pogoršanje bolesti nastaje u vremenskom periodu kraćem od 30 dana, ono se smatra delom jednog istog relapsa. Tokom perioda remisije dolazi do potpunog iščezavanja tegoba ili zaostaje izvestan neurološki deficit, koji se postepeno povlači u potpunosti ili delimično, a nekada ostaje perzistentan. Bolest ne progredira u remisijama.

Kod većine bolesnika koji su u početku imali RRMS posle više godina trajanja bolesti dolazi do spore progresije, sa akumulacijom neurološkog deficita (77). Ovakva forma bolesti se naziva **sekundarno – progresivna MS (SPMS)** (Slika 4C). Tokom SPMS mogući su relapsi bolesti, sa nepotpunim remisijama, ali mora biti ispunjen kriterijum progresivnog neurološkog oštećenja tokom najmanje šest meseci, koje nije posledica nepotpunih neuroloških oporavaka nakon relapsa (78).

Ukoliko je tok bolesti progresivan od samog početka, ovaj oblik MS se naziva **primarno - progresivna MS (PPMS)**, tokom koje su mogući periodi minimalnog poboljšanja ili stabilnog stanja bolesti (79, Slika 4B). Bolesnici sa PPMS mogu takođe imati relapse bolesti (Slika 4D), kada govorimo o **progresivno- remitentnoj MS (PRMS)**.

Oko 85 % odraslih bolesnika ima RRMS, dok više od 95% pedijatrijskih bolesnika ima ovaj oblik bolesti (1). Mali broj studija je ispitivao prirodni tok MS kod pedijatrijskih bolesnika. Renoux i saradnici su u svojoj studiji koja je obuhvatila 394 bolesnika sa ranim početkom MS pre 16. godine i 1775 bolesnika sa početkom posle 16. godine utvrdili da je 98% pedijatrijskih bolesnika imalo RRMS, u odnosu na 84% adultnih bolesnika (56). U ovoj studiji 2,3 % pedijatrijskih bolesnika je imalo progresivan tok bolesti od početka i svi su imali više od 13 godina starosti. Sekundarno-progresivni oblik MS je razvilo 28,6% bolesnika sa ranim početkom bolesti. Procenjena medijana perioda od početka bolesti do razvoja SPMS iznosila je 28,1 godina, a medijana uzrasta nastanka SPMS iznosila je 41,4 godine. Medijana vremena između prva dva relapsa bolesti iznosila je 2 godine slično kao kod odraslih ispitanika sa početkom bolesti posle 16. godine (2,2 godine). Deca najčešće imaju kompletnu remisiju simptoma nakon steroidne terapije. Gorman i saradnici su utvrdili 2,8 puta viši relapsni indeks kod dece i adolescenata u odnosu na adultnu populaciju obolelih od MS (52). U studiji u Göttingenu u grupi od 166 bolesnika godišnji relapsni

indeks u prvoj godini od postavljanja dijagnoze iznosio je 1,95%, a potom je pao na 0,23% u narednom petogodišnjem periodu (80).



Slika 4. Šematski prikaz prirodnog toka A) relapsno-remitentne forme multiple skleroze, B) primarno-progresivne MS, C) sekundarno-progresivne MS i D) progresivno-remitentne MS.

## 1.5. Klinička slika MS

Simptomi i znaci multiple skleroze zavise od lokalizacije demijelinacionih plakova u mozgu i kičmenoj moždini, koji predominantno zahvataju optičke puteve, moždano stablo, periventrikularnu belu masu, korpus kalozum, mali mozak i cervikalni segment kičmene moždine (16, 77). Najčešći su motorni, senzitivni i vizuelni neurološki znaci.

Banewll i saradnici su objedinili podatke 34 studije pedijatrijskih bolesnika sa MS i uključili 1540 ispitanika (16). Prema njihovim podacima 50-70% dece i adolescenata ima polisimptomsku prezentaciju bolesti, dok 30-50% bolesnika ima monofokalno ispoljavanje bolesti. Optički neuritis je ispoljilo 10-22% ispitanika, motorni deficit oko 30%, senzorne simptome 15-30%, ataksiju 5-15% i 25% ispitanika simptome moždanog stabla. Izolovani transverzalni mijelitis je imalo oko 10% dece. Klinčkom slikom akutnog diseminovanog

encefalomijelitisa prezentovalo se 20-28% dece. Zamor je ometao svakodnevno školsko funkcionisanje kod 40% dece sa MS. Epileptičke napade je imalo oko 5% dece. Bolesnici uzrasta ispod 10 godina češće su imali epileptičke napade nego adolescenti.

U pomenutoj studiji od 1540 ispitanika njih 263 (17%) je imalo početak bolesti pre 10. godine života (16). Klinički podaci su bili dostupni za 87 ispitanika. U ovoj grupi ispitanika veoma čest simptom je bila ataksija (53%), a febrilnost je imalo oko 26% ispitanika. Encefalopatija je bila zastupljena kod 35% dece. Kognitivne funkcije su posebno testirane kod 30 bolesnika i njih 20 (66%) je imalo značajan kognitivni deficit.

Vreme proteklo između prva dva ataka bolesti je bilo duže kod mlađe dece (medijana je iznosila 6 godina), nasuprot većini adolescenata sa MS, koji su imali drugi atak bolesti unutar 12 meseci od prvog šuba (16). Relapsni indeks u retrospektivnim studijama sa višegodišnjim praćenjem kretao se od 0,38 godišnje (81) do 1,1 relaps po godini (16, 82).

**Motorni simptomi i znaci** bolesti nastaju usled lezija više puteva: kortikospinalnog, kortikobulbarnog, cerebelarnih i senzitivnih puteva. Mogu se ispoljiti diskretnim znacima lezije kortikospinalnog puta, kao što su pozitivan znak Babinskog ili pojačani mišićno-refleksivni refleksi, ali i slabošću ekstremiteta (hemipareza, monopareza, parapareza, kvadripareza). Češća je slabost nogu nego ruku i može biti delimična ili potpuna. Zbog lezije kortikospinalnih i retikulospinalnih puteva slabost je često praćena spasticitetom, i to najčešće donjih ekstremiteta (spasticitet adduktora). Bolesnici mogu imati i poremećaj funkcije mokraćne bešike i creva, što ih dodatno ometa u svakodnevnom funkcionisanju. Usled spasticiteta bolesnici se žale na bolove, osećaj zamora, poremećen san i smanjenje fizičkih sposobnosti (83).

Lezije malog mozga i njegovih aferentnih i eferentnih puteva dovode do **ataksije** hoda, trupa, ekstremiteta, okularne i bulbarne ataksije, kao i **intencionog tremora**. Cerebelarnu ataksiju ima 5-15% pedijatrijskih bolesnika (16), a u sličnom procentu se ispoljava i kod odraslih osoba (13%) na samom početku bolesti (84). Rana pojava cerebelarne ataksije se smatra lošim prognostičkim znakom kod odraslih bolesnika sa MS.

**Senzitivni simptomi** su najčešći početni simptomi, a tokom bolesti ih ima preko 90% bolesnika (85). Ispoljavaju se u vidu parestezija, dizestezija, hiperpatija, alodinija,

hemisenzitivnog sindroma ili disocijacije senzibiliteta. Bolesnici ove simptome opisuju kao žarenje, peckanje, utrnulost. Smanjena percepcija bola i temperature se ređe javlja i upućuje na leziju spinotalamičkih puteva. Distribucija senzitivnih simptoma ne odgovara dermatomima inervacije perifernih nerava kao što je to slučaj kod oštećenja perifernog nervnog sistema, već zahvataju pojedine prste, delove ekstremiteta ili cele ekstremitete. *Lermitov znak* (engl. *Lhermitte's sign*) postoji kod oko trećine bolesnika sa MS (86). Pri nagloj fleksiji glave javlja se osećaj strujanja koji se spušta niz leđa i noge i posledica je oštećenja vibracionog senzibiliteta.

**Bol** nije tako čest simptom kod dece i adolescenata sa MS kao kod odraslih bolesnika (75%) (87). Nastaje u kasnijem stadijumu bolesti, kod starijih bolesnika, a često je udružen sa izraženim spasticitetom, fizičkom onesposobljenošću bolesnika, depresijom i zamorom. Ispoljava se kao akutni bol, u vidu trigeminalne neuralgije, radikularnog bola, toničnog spazma ili hroničnog bola u leđima ili drugim delovima tela. *Glavobolja* je čest simptom kako kod odraslih bolesnika, tako i kod dece sa MS. Ima karakter tenziona glavobolje ili migrene bez aure, ređe se ispoljava kao okcipitalna neuralgija (88).

**Optički neuritis (ON)** je prva manifestacija bolesti kod pedijatrijskih bolesnika u sličnom procentu kao kod odraslih (10-22% vs. 14-23%) (16,84). Studija u Japanu je prikazala veći procenat bolesnika sa ON (50%) nego većina drugih studija (89). Optički neuritis je češće unilateralni nego bilateralni. Bolesnici se žale na zamagljen vid, bol u dubini oka koji se pogoršava pri pokretima očne jabučice. Javlja se centralni skotom i oštećenje kolornog vida (90). Kod bolesnika sa retrobulbarnim neuritisom nalaz na očnom dnu je normalan. Trećina obolelih ima edem papile očnog živca sa eksudatom, odnosno papilitis. Na primenu terapije ili spontano dolazi do kompletnog oporavka vida tokom nekoliko nedelja, a kod pojedinih osoba zaostaje izvestan stepen oštećenja vida i parcijalna atrofija optičkog nerva. Kod bolesnika koji nemaju teškoće sa vidom, primenom vizuelnih evociranih potencijala često se otkrivaju neme subkličke lezije optičkih puteva. U retrospektivnoj analizi 85 bolesnika sa MS uzrasta ispod 16 godina, posle prvog ataka bolesti učinjeno je snimanje vizuelnih evociranih potencijala (VEP). Oko 56% ispitanika imalo je patološki nalaz VEP, a vizuelne simptome oko 40% bolesnika (91). Zamagljen vid



ili prolazno slepilo tokom fizičkog napora ili izlaganja toploti poznat je kao *Uhthoffov fenomen* kod obolelih od MS. Tegobe se povlače nakon odmora ili rashlađivanja (90).

***Simptomi lezije moždanog stabla*** su poremećaji pokreta očnih jabučica, diplopije, nistagmus, internuklearna oftalmoplegija i paraliza pogleda (80,84). Internuklearna oftalmoplegija je posledica lezije fascikulusa longitudinalisa medialisa (FLM). Vrtoglavica udružena sa povraćanjem i ataksijom hoda, dizartrija, disfagija, slabost mimične muskulature kao i oštećenja sluha su takođe simptomi lezije moždanog stabla. Dizartrija i disfagija su posledica oštećenja kortikobulbarnih puteva. Najteže manifestacije lezija moždanog stabla su respiratorna insuficijencija i neurogeni edem pluća.

***Paroksizmalni simptomi*** traju kratko, ponavljaju se i stereotipni su (92). Češći su u prvih pet godina bolesti. Javljaju se u vidu epizoda toničnih spazama, distonija, tortikolisa, balizma, ataksije, miokimija lica, segmentnog mioklonusa, štucaja. Trigeminalna i glozofaringealna neuralgija su senzitivni paroksizmalni fenomeni. Neuralgija trigeminusa je najčešći paroksizmalni bol kod obolelih od MS.

***Epileptički napadi*** su češći kod dece (5%) (16) nego kod odraslih bolesnika sa MS (2%) (93). U grupi pedijatrijskih bolesnika, epileptički napadi su najčešći kod obolelih uzrasta ispod 10 godina. Ispoljavaju se pretežno kao parcijalni epileptički napadi sa sekundarnom generalizacijom. Nekada mogu biti i prva manifestacija bolesti, ili su znak relapsa bolesti.

***Encefalopatija*** je jedan od glavnih kriterijuma za dijagnozu akutnog diseminovanog encefalomijelitisa (ADEM), a retko se javlja kao manifestacija MS, uglavnom kod dece i adolescenata. U studiji Banwella trećina bolesnika ispod 10 godina imala je encefalopatiju u inicijalnoj prezentaciji bolesti (16).

### **1.5.1. Kognitivne funkcije kod bolesnika sa MS**

Početak bolesti u detinjstvu i adolescenciji značajno utiče na školsko postignuće ove dece i ima negativan odraz na formiranje neuronskih veza važnih u učenju i složenim procesima obrade informacija (16). ***Kognitivni deficit***, oštećenje vizuomotorne integracije i memorije je uočeno kod najmanje 30% dece sa MS prema najnovijim podacima iz literature (55, 94). Ispitujući pojedine kognitivne funkcije, autori su našli da su najviše

redukovani kompleksna pažnja, vizuomotorna integracija, imenovanje, receptivni govor i egzekutivne funkcije. Verbalna fluentnost je očuvana kod skoro svih pacijenata. Testovi akademskog školskog postignuća su relativno očuvani i zajedno sa očuvanom govornom funkcijom mogu da maskiraju dubinu kognitivnog deficita kod ove dece. Oboleli imaju problem sa sticanjem novih znanja, dok je dugoročno pamćenje uglavnom očuvano. Usporena brzina obrade informacija ih ometa u učenju. Step en kognitivnog deficita se povećava sa dužim trajanjem bolesti, tako da je veći kod obležih sa ranijim početkom bolesti (16,94).

Lanzilo i saradnici su procenjivali kognitivne funkcije i kvalitet života bolesnika sa ranim početkom multiple skleroze i uporedili rezultate dve grupe bolesnika (95). Prvu grupu su činili adolescenti uzrasta od 13 do 18 godina, a drugu grupu mladi odrasli bolesnici uzrasta od 19 do 25 godina. Kvalitet života je bio bolji kod dece u odnosu na mlade odrasle ispitanike i nije bio u korelaciji sa kognitivnim deficitom. Za procenu kognitivnih funkcija koristili su Raovu Kratku Ponovljivu Bateriju neurofizioloških testova (engl. Rao Brief Repeatable Battery, BRB-N). Kognitivno oštećenje je zabeleženo kod 61% ispitanika u različitoj meri, od blagog do teškog deficita. Amato i saradnici su u svojoj studiji utvrdili postojanje kognitivnog deficita kod 40-54% ispitanika (54). Postojanje kognitivnog oštećenja u ranoj fazi bolesti se smatra nepovoljnim prognostičkim faktorom.

Julian i saradnici su sprovedi jednu od najvećih studija merenja kognitivnih funkcija kod 187 dece i adolescenata sa MS i 44 dece sa klinički izolovanim sindromom (CIS) primenom baterije od 11 neuropsiholoških testova (96). Prosečan uzrast ispitanika u ovoj studiji je bio  $14,8 \pm 2,6$  godina, a prosečno trajanje bolesti  $1,9 \pm 2,2$  godine. Kriterijume za kognitivni deficit ispunjavalo je 65 (35%) ispitanika sa MS i 8 (18%) ispitanika sa CIS. Najčešće su bili oštećeni fina motorna koordinacija (54%), vizuomotorna integracija (50%) i brzina obrade informacija (35%). Značajno veći step en kognitivnog deficita registrovan kod bolesnika sa MS u odnosu na decu i adolescente sa CIS objašnjava se time što je MS hronična bolest progresivnog toka za razliku od CIS (96). Takođe, upadljiva razlika ranog kognitivnog deficita u populaciji dece sa MS u odnosu na odrasle bolesnike smatra se posledicom dejstva procesa inflamacije na proces mijelinizacije mozga u razvoju (96, 97).

Očuvan integritet bele mase mozga je preduslov za formiranje neuronske mreže i razvoj kognicije (98). Oboleli imaju problem sa sticanjem novih znanja, dok je dugoročno pamćenje uglavnom očuvano. Usporena brzina obrade informacija ih ometa u učenju.

U studijama odraslih bolesnika sa MS dobijeni su slični rezultati procene kognitivnih funkcija. Kognitivni poremećaji su registrovani kod 40-65% bolesnika, sa dominantnim poremećajima pažnje, pamćenja i brzine obrade informacija (99). Ovi poremećaji su ređi kod adultnih bolesnika sa RR nego SP ili PP formom bolesti.

Dačkovićeva i saradnici su procenjivali kognitivne funkcije kod različitih kliničkih fenotipova bolesnika sa MS u srpskoj populaciji (100). Primenili su BRB-N kod 168 ispitanika sa različitim kliničkim fenotipovima MS. Utvrdili su da je procenat kognitivnog oštećenja u celoj kohorti ispitanika iznosio 58,9%. Procenat kognitivno oštećenih bolesnika iznosio je 41,9% u grupi ispitanika sa CIS, 35,6% u grupi bolesnika sa RRMS, 96,8% sa SPMS i 85,7% sa PPMS. Bolesnici sa progresivnim oblicima bolesti (SPMS i PPMS) imali su teže kognitivno oštećenje u odnosu na bolesnike sa RRMS i CIS. Takođe, isti autori su utvrdili da postoji statistički visoko značajna korelacija između stepena onesposobljenosti i kognitivnog funkcionisanja kod bolesnika sa MS (100). Pokazano je bolje kognitivno funkcionisanje kod bolesnika sa nižim stepenom onesposobljenosti i kraćim trajanjem bolesti.

### **1.5.2. Depresija i zamor kod bolesnika sa MS**

*Poremećaj raspoloženja i depresija* su česti simptomi kod obolelih od MS. Poznato je da oko 80% odraslih osoba sa MS ima simptome depresije (101), a samo kod 1% obolelih je ona prva manifestacija bolesti. Suicid je češći uzrok smrtnih ishoda kod obolelih od MS nego u opštoj populaciji. Lanzilo i saradnici su primenjivali BDI II skalu (engl. Beck Depression Inventory II) za procenu psihičkog statusa adolescenata sa MS i ustanovili su da je oko 46% dece sa MS imalo depresivne simptome (95). Samo 8% dece je imalo ozbiljnije simptome depresije, dok su kod ostalih simptomi bili blagi do umereni. Postojanje depresije je bilo u korelaciji sa lošijim kvalitetom života. Smatra se da je depresija delom sastavni deo same bolesti i patofizioloških procesa koji se odvijaju u mozgu, a drugim delom posledica teškoća sa kojima se obolele osobe susreću, kao što su

osećaj zamora, poremećaj spavanja, fizička onesposobljenost, problemi u svakodnevnom funkcionisanju u društvu. Iako je početak MS u ranom životnom dobu dece i adolescenata dramatičan događaj za celu porodicu, depresija postoji u manjem procentu obolelih nego kod odraslih bolesnika. Smatra se da je razlog tome velika podrška porodice, koja preuzima teret donošenja odluka u toku lečenja deteta i pomaže mu u procesu adaptacije na nove životne okolnosti (95).

Apatija, euforija, anksioznost, halucinacije, gubitak uvida u sopstveno ponašanje i poremećaj prilagođavanja su česti kod obolelih od MS (101). Opsesivno-kompulsivni poremećaji i psihotično ponašanje se javljaju tokom bolesti, posebno kod bolesnika sa demijelinacionim lezijama u frontalnim i temporalnim režnjevima mozga.

**Zamor** se definiše kao neodoljivi osećaj letargije udružen sa dubokim smanjenjem energije i osećajem iscrpljenosti takvog stepena da ometa sposobnosti dnevnog funkcionisanja (102). Predstavlja jedan od najčešćih simptoma kod obolelih od MS. Patofiziološki mehanizmi nastanka zamora kod MS su složeni i rezultat su sadejstva više faktora: disregulacije imunskog sistema, poremećaja u neuroendokrinološkim i neurotransmiterskim procesima u centralnom nervnom sistemu (103). Postoji pretpostavka da u osnovi zamora stoje dve komponente: jedna je zamorljivost u motornom sistemu, a druga je centralna, mentalna zamorljivost. Poremećaj sprovođenja kroz kortikospinalne puteve je uzrok motornog zamora. Usled izostanka prenosa pojedinih impulsa kontrakcije mišića su često iregularne i ne ostvaruje se maksimalna voljna kontrakcija kao kod zdravih osoba. Bolesnici imaju mišićnu slabost. Zbog izostanka odgovarajuće motorne aktivnosti, dolazi do snažne aktivacije ne samo motornog korteksa kao kod zdravih osoba, već i okolnih kortikalnih struktura prilikom izvođenja jednostavnih motornih aktivnosti, kako bi bila kompenzovana postojeća mišićna slabost. Tako dolazi i do mentalnog zamora. Ova saznanja su dobijena zahvaljući napretku radioloških tehnika, pre svega funkcionalnoj magnetnoj rezonanci (104).

Zamor ometa dnevno funkcionisanje bolesnika, izvršavanje obaveza, zbog čega se mnogi bolesnici sa MS odlučuju na skraćeno radno vreme. Zamor postoji kod oko 65% do 95% adultnih bolesnika (105), a tek u skorije vreme sve više se procenjuje stepen zamora i njegova povezanost sa kvalitetom života kod pedijatrijskih bolesnika. Postoji značajan

uticaj osećaja zamora na kvalitet života obolelih. Oni se osećaju umornim, često bez posebnog uzroka ili prethodnog napora. Depresija i loš kvalitet sna, bolni sindrom doprinose osećaju zamora i iscrpljenosti. Toplota takođe pojačava osećaj zamora. Nakon odmora ove osobe se mnogo bolje osećaju, a nekada zamor perzistira uprkos naizgled dovoljnom odmoru i spavanju. U studiji Kruppove i saradnika, 89% ispitanika sa MS je navelo da zamor ometa njihovo fizičko funkcionisanje, 67% je kazalo da zamor ometa njihovo izvršavanje obaveza i 82% ispitanika oseća zamor posle veoma malih fizičkih napora (105). U studiji pedijatrijskih ispitanika sa MS zamor je zastupljen u manjem procentu, kod 40-50% ispitanika (74, 124). MacAllister i saradnici su primenili multidimenzionalnu skalu za procenu zamora kod dece i adolescenata sa MS (engl, PedsQL Multidimensional Fatigue Scale). Ukupno 56% ispitanika je imalo osećaj zamora, 24% blagog stepena, a 32% teškog stepena (102). Oko 15% ispitanika je imalo blag poremećaj spavanja, dok je njih 11% prijavilo da ima ozbiljne probleme sa spavanjem. Paralelno su anketirani i roditelji ispitanika, koji su u većem procentu prijavljivali zamor i probleme u svakodnevnom funkcionisanju (kvalitetu života) kod svoje dece, nego li ona sama. Mogući razlozi manje zastupljenosti zamora kod adolescenata u odnosu na adultne bolesnike sa MS leže u kraćem trajanju bolesti, manjem stepenu fizičke onesposobljenosti, a možda i manjoj spremnosti da govore o svojim problemima.

## **1.6. Dijagnoza multiple skleroze**

Nacionalno udruženje za multiplu sklerozu (engl. The National Multiple Sclerosis Society, NMSS) organizovalo je Internacionalnu pedijatrijsku studijsku grupu za multiplu sklerozu (engl. International Pediatric MS Study Group, IPMSSG), koju čine adultni i dečji neurolozi, eksperti u oblasti genetike, epidemiologije, neurofiziologije i imunologije (106). Ova grupa istraživača je razvila konsenzus definicija i formirala kriterijume za dijagnozu inflamatornih demijelinacionih bolesti u detinjstvu i adolescenciji, koji su revidirani i objavljeni 2013. Godine (107). Određeni su kriterijumi za postavljanje dijagnoze multiple skleroze, akutnog diseminovanog encefalomijelitisa (ADEM), rekurentnog ADEM, multifazičnog ADEM, optičkog neuromijelitisa i klinički izolovanih oblika inflamatornih demijelinacionih bolesti u detinjstvu i adolescenciji (tabela 1).

Tabela 1. Multipla skleroza i srodne demijelinacione bolesti CNS

---

Pedijatrijska multipla skleroza

Akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM)

- Monofazni oblik bolesti
- Akutni hemoragijski leukoencefalitis (Hrustova bolest)
- Multifazični demijelinacioni encefalomijelitis (MDEM)

Neuromijelitis optika

Klinički izolovani sindromi (engl. clinically isolated syndrome, CIS)

- Optički neuritis (ON, unilateralni ili bilateralni)
  - Cerebelitis
  - Encefalitis moždanog stabla
  - Transverzalni mijelitis
  - Sindromi moždanih hemisfera
- 

Legenda: ADEM – akutni diseminovani encefalomijelitis, CNS – centralni nervni sistem, CIS – klinički izolovani sindrom, ON- optički neuritis

U skladu sa terminologijom Svetske zdravstvene organizacije (SZO), decom se smatraju bolesnici do 10. godine života, a adolescenti osobe sa 10 i više godina do 18. rođendana (106).

*Akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM)* je monofazna autoimunska inflamatorna bolest centralnog nervnog sistema (CNS), koja se karakteriše diseminovanim demijelinacionim lezijama, predominantno bele mase mozga i kičmene moždine. Bolest je karakteristična za dečiji uzrast, dok odrasli obolevaju znatno ređe (106,107). Postoje monofazični i multifazični oblici bolesti (106,107).

Prema kriterijumima Kruppove i saradnika (106,107), *klinički izolovani sindrom (engl. clinically isolated syndrome, CIS)* je monofazna bolest, izolovana u vremenu, u čijoj osnovi je najverovatnije inflamatorni demijelinacioni proces CNS. Može se ispoljiti *monofokalnim ili multifokalnim neurološkim simptomima i znacima, bez encefalopatije* (osim u slučaju sindroma moždanog stabla) (17, 106). Anamnestički se ne dobijaju podaci koji bi govorili u prilog ranije demijelinacione bolesti CNS kod deteta, niti ima drugog boljeg objašnjenja za tegobe koje dete ima. Ukoliko postoji veći broj klinički nemih lezija

CNS kod bolesnika sa CIS, to upućuje na visok rizik za razvoj MS. Najčešći oblici CIS su: optički neuritis, cerebelitis, transverzalni mijelitis, sindrom moždanog stabla ili ređe sindrom moždanih hemisfera. U publikovanoj seriji od 117 dece sa akutnom demijelinacionom bolešću i monofokalnom kliničkom prezentacijom, tokom perioda praćenja od 54 meseca, 43% ispitanika je razvilo kliničku sliku MS, što je značajno više u odnosu na 21% dece sa polifokalnom prezentacijom CIS (108).

*Encefalopatija* se definiše kao poremećaj u ponašanju u vidu konfuzije ili izrazite iritabilnosti, i/ili poremećaj stanja svesti od letargije do kome. Postojanje encefalopatije nije apsolutno isključujući kriterijum za CIS, ali pre govori za dijagnozu ADEM. Naime, encefalopatija je jedan od obaveznih kliničkih kriterijuma za dijagnozu ADEM (1, 106).

**Pedijatrijska MS se karakteriše multiplim epizodama demijelinacije CNS odvojenim u prostoru (engl. dissemination in space, DIS) i u vremenu (engl. dissemination in time, DIT),** kao i u adultnoj populaciji. U tabeli 2 prikazani su kriterijumi za dijagnozu pedijatrijske MS prema konsenzusu IPMSSG (1, 106, 107). U odsustvu specifičnih kliničkih i laboratorijskih parametara za dijagnozu MS, Poser i saradnici su uključili kliničke i parakliničke kriterijume za potvrdu ove bolesti (109). Pod parakliničkim parametrima podrazumevaju se laboratorijske analize, imunološki pregled cerebrospinalne tečnosti (CST), multimodalni evocirani potencijali i nalaz MR pregleda mozga i kičmene moždine. Za definitivnu dijagnozu MS neophodno je isključiti druge bolesti sa sličnom kliničkom prezentacijom, kao i da nema drugog, boljeg objašnjenja za tegobe koje pacijent ima. Uvođenje **Mekdonaldovih kriterijuma** (engl. McDonald criteria) za dijagnozu MS (110), koji su revidirani 2005. godine (77) i potom 2010. godine (111), olakšalo je i ubrzalo postavljanje dijagnoze MS, uz očuvanje visoke senzitivnosti i specifičnosti dijagnostičkih kriterijuma. Zahvaljujući ovim kriterijumima, dijagnoza bolesti se ranije postavlja, čak i tokom prvog kliničkog šuba bolesti, što ima poseban značaj za rano započinjanje imunomodulatorne terapije. Atakom ili egzacerbacijom bolesti smatra se epizoda neurološkog ispada koja je tipična za MS i traje najmanje 24 časa, u odsustvu povišene telesne temperature i znakova infekcije (17,111).

Tabela 2. Kriterijumi za dijagnozu multiple skleroze kod dece i adolescenata u skladu sa kriterijumima Kruppove i saradnika, IPMSSG (106,107)

---

Potrebno je da bude zadovoljen jedan od sledećih kriterijuma:

- Dve ili više epizode neuroloških ispada karakterističnih za MS (bez encefalopatije) sa vremenskim razmakom od 30 dana ili više, kao i više od jedne lezije CNS.
- Jedan klinički atak bolesti i MR nalaz CNS koji se oslanja na najnovije 2010 revidirane Meksdonaldove kriterijume diseminacije bolesti u vremenu (DIT) i u prostoru (DIS) (za decu uzrasta  $\geq 12$  godina i ukoliko nisu ispunjeni kriterijumi za ADEM).
- Drugi klinički atak sa novom epizodom neuroloških simptoma i znaka, bez encefalopatije, nastalih tri ili više meseci nakon inicijalnog ADEM i sa novim lezijama evidentiranim MR pregledom mozga, koje odgovaraju MS

---

Legenda: IPMSSG- Internacionalna Pedijatrijska Studijska Grupa za Multiplu Sklerozu, MS- multipla skleroza, CNS- centralni nervni sistem, MR-magnetna rezonanca, ADEM- akutni diseminovani encefalomijelitis, DIT- diseminacija bolesti u vremenu, DIS- diseminacija bolesti u prostoru

### **1.6.1. Magnetna rezonanca**

Napredak mogućnosti neuroradiološke dijagnostike, pre svega dostupnost magnetne rezonance značajno je doprinela ranom otkrivanju bolesti. Tipičan nalaz za MS su lezije povišenog intenziteta signala na T2W (engl. T2-weighted) i FLAIR (engl. fluid attenuation inversion recovery) sekvencijama mozga i kičmene moždine (111). Na T1W sekvencijama one su hipointenzne, tzv „crne rupe“ (engl. black holes), usled gubitka moždanog parenhima nakon prethodnih inflamatornih procesa. Na T1 sekvencijama primenom gadolinijum kontrasta vizuelizuju se mesta aktivnih polja inflamacije. Lezije su najčešće malog dijametra (najmanje 3 mm u prečniku), kružne ili elipsastog oblika, jasno ograničene, asimertične distribucije. Nekada one mogu biti velike, tumefaktivne ili



konfluentne, promera većeg od 1 cm. Tumefaktivne lezije se češće registruju kod mlađih bolesnika. Na sagitalnim snimcima kičmene moždine (KM) ove lezije su valjkastog oblika poput cigarete i ne zahvataju više od dva uzastopna segmenta kičmene moždine. Njihova dužina mora biti najmanje 3 mm. Na aksijalnim presecima kičmene moždine one su upravljene prema dorzalnim kolumnama KM. Retrospektivne studije su pokazale da deca na početku bolesti imaju veći ukupan broj T2 hiperintenznih lezija infratentorijalne lokalizacije i aktivnih lezija koje se prebojavaju kontrastom u odnosu na odrasle bolesnike. Takođe, u poređenju sa adultnom grupom bolesnika, deca imaju bolju sanaciju demijelinacionih plakova na kontrolnim MR pregledima mozga, što govori u prilog boljeg oporavka kod dece nakon egzacerbacija bolesti (17,112). Mekdonaldovi kriterijumi diseminacije bolesti u prostoru i u vremenu dati su u Tabelama 3 i 4.

Tabela 3. Kriterijumi za diseminaciju bolesti u prostoru koji se zasnivaju na nalazu magnetne rezonance mozga

|   |
|---|
| Postojanje najmanje jedne promene u 2 od sledeće 4 lokalizacije:  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Periventrikularna</li> <li>2. Jukstakortikalna</li> <li>3. Infratentorijalna</li> <li>4. Kičmena moždina</li> </ol> |

Tabela 4. Kriterijumi za diseminaciju bolesti u vremenu koji se zasnivaju na nalazu magnetne rezonance mozga

|  |
|--|
| Kriterijumi za diseminaciju bolesti u vremenu pomoću MR nalaza su:   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pojava nove T2 promene i/ili promene koja se prebojava kontrastom bez obzira na to kada je urađen snimak</li> <li>2. Istovremeno prisustvo asimptomatske T2 promene koja se ne prebojava kontrastom i asimptomatske promene koja se prebojava kontrastom bez obzira kada je urađen snimak (dovoljan je jedan MR snimak)</li> </ol> |

Prema dosadašnjim saznanjima, kod 80% pedijatrijskih bolesnika i skoro svih adolescenata sa MS, prvi atak bolesti ispunjava kriterijume za klinički izolovani sindrom

(CIS) kao kod adultnih bolesnika, sa sličnim ili većim T2 hiperintenznim lezijama na MR mozga (111). U prospektivnoj kohortnoj studiji Sadaka i saradnika, 2010 revidirani Mekdonaldovi kriterijumi pokazali su visoku senzitivnost (100%), specifičnost (86%), pozitivnu prediktivnu vrednost (76%) i negativnu prediktivnu vrednost (100%) za decu stariju od 11 godina sa kliničkom slikom demijelinacione bolesti koja se razlikovala od ADEM (113). Kod mlađe dece, ovi kriterijumi su imali manju prediktivnu vrednost i nisu bili pogodni za primenu u slučajevima koji su se prezentovali kliničkom slikom nalik ADEM. *Prvi atak MS se ispoljava encefalopatijom i multifokalnim neurološkim deficitom kod oko 15-20% dece*, uglavnom mlađe od 11 godina, kada je klinička slika slična akutnom diseminovanom encefalomijelitisu (16,111).

### **1.6.2. Pregled cerebrospinalne tečnosti**

Pregled cerebrospinalne tečnosti (CST) je do pre nekoliko godina bio jedan od ključnih dijagnostičkih potupaka u postavljanju dijagnoze MS. Sa napretkom dijagnostičkih procedura pregled CST je izgubio na značaju (17,106). Njegova uloga je danas važna u dijagnostici atipičnih slučajeva MS, u diferencijalnoj dijagnozi bolesti i u potvrdi PPMS. Nalaz u likvoru bolesnika sa MS potvrđuje inflamatornu prirodu ove bolesti.

*Nalazi u likvoru koji govore u prilog dijagnoze multiple skleroze su* (114): 1) broj ćelija u likvoru ne prelazi 50 limfocita u mm<sup>3</sup>, a proteinorahija je ispod 1g/l, uz normalnu glikorahiju (gluc u likvoru/gluc u serumu >0,40); 2) detekcija intartekalne sinteze imunoglobulina G (IgG) metodom izoelektričnog fokusiranja likvora i seruma sa nalazom pozitivnih oligoklonalnih IgG traka u likvoru, a negativnih u serumu ili pozitivnih oligoklonalnih traka u likvoru sa manjim brojem traka u serumu, drugačijeg rasporeda i intenziteta; 3) detekcija povišenog IgG indeksa.

Oligoklonalne trake u likvoru detektovane metodom izoelektričnog fokusiranja ima do 92% dece tokom bolesti. Njihovo prirustvo u CST dece sa MS je značajno češće nego kod bolesnika sa ADEM (oko 29%) (115). Mikaeloff i saradnici u studiji kojom su obuhvatili 72 dece sa prvim atakom demijelinacione bolesti CNS nalaze da je 94% dece sa pozitivnim oligoklonalnim trakama razvilo MS, dok je svega 40% ispitanika sa

definitivnom dijagnozom MS imalo pozitivne oligoklonalne trake (116). Iz ovoga možemo zaključiti da nalaz oligoklonalnih traka u likvoru ima nisku senzitivnost, a visoku specifičnost za razvoj MS u pedijatrijskoj populaciji bolesnika.

### **1.6.3. Evocirani potencijali**

Multimodalni evocirani potencijali, su do pre desetak godina bili jedan od ključnih dijagnostičkih procedura u postavljanju dijagnoze demijelinacionih bolesti CNS. Poseban značaj su imali vizuelni evocirani potencijali (VEP) za otkrivanje klinički nemih demijelinacionih procesa na optičkim putevima (91). Danas, oni nisu uključeni ni u jedan od aktuelnih algoritama za dijagnozu MS. Kod dece VEP ima veću primenu nego kod odraslih bolesnika, jer deca često ne prijavljuju roditeljima teškoće sa vidom, posebno ukoliko su one diskretne. U tom slučaju nalaz VEP nam je značajan u potvrdi optičkog neuritisa, kao i u proceni stepena atrofije optičkih puteva (91).

### **1.6.4. Laboratorijske analize**

Dosadašnjim istraživanjima nije utvrđen ni jedan biohemijski marker u serumu ili plazmi koji bi bio specifičan za MS. Laboratorijske analize imaju za cilj isključivanje drugih bolesti koje se razmatraju u diferencijalnoj dijagnozi MS (1,106,107). Obavezna je analiza krvne slike, brzine sedimentacije eritrocita i antinuklearnih antitela u krvi. Ostale analize, kao što su određivanje nivoa imunoglobulina u serumu, faktora komplementa, antineutrofilnih citoplazmatskih antitela (ANCA), antifosfolipidnih antitela, angiotenzinkonvertujućeg enzima (ACE), hitotriozidaze, zatim serološke analize na Borreliu burgdorferi, imaju značaj u isključivanju bolesti koje se razmatraju u diferencijalnoj dijagnozi MS.

### **1.6.5 Dijagnostički algoritmi u multiploj sklerozi**

Algoritmi koji se primenjuju u postavljanju dijagnoze RRMS kod odraslih primenjuju se i kod dece, sa uvažavanjem kriterijuma datih za pedijatrijsku MS u tabeli 1.

Tabela 5. Algoritam za dijagnozu multiple skleroze prema 2010 revidiranim

Mekdonaldovim kriterijumima (111)

| KLINIČKA SLIKA  | Dodatni podaci potrebni za dijagnozu MS  |
|---|--|
| <p>Dva ili više ataka bolesti;</p> <p>Objektivni klinički znaci dve ili više lezija</p> | <p><i>Nisu potrebni dodatni kriterijumi</i></p> <p>(ali su potrebna dodatna ispitivanja, MR i/ili pregled CST u cilju isključenja drugih bolesti koje se razmatraju u diferencijalnoj dijagnozi)</p>   |
| <p>Dva ili više ataka bolesti;</p> <p>Objektivni klinički znaci jedne lezije</p>        | <p><i>Potvrda diseminacije u prostoru:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jedna ili više T2 lezija u najmanje dva od 4 predilekciona regiona CNS na MR snimcima (tabela 3)</li> </ul> <p style="text-align: center;">ili</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Čekati sledeći klinički atak bolesti sa zahvatanjem nove regije CNS</li> </ul>   |
| <p>Jedan klinički atak bolesti</p> <p>Objektivni klinički znaci dve ili više lezija</p> | <p><i>Potvrda diseminacije bolesti u vremenu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Istovremeno postojanje asimptomatskih lezija koje se prebojavaju kontrastom i onih koje se ne prebojavaju kontrastom ili</li> <li>- Pojava nove T2 promene i/ili promene koja se prebojava kontrastom bez obzira kada je urađen MR (tabela 4)</li> </ul> <p style="text-align: center;">ili</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Čekati drugi klinički atak bolesti sa zahvatanjem nove regije CNS</li> </ul> |

Na osnovu svega iznetog, dijagnoza MS može biti sigurna i moguća. O **sigurnoj MS** govorimo: 1) ukoliko su ispunjena oba kriterijuma bolesti, diseminacija u vremenu i u prostoru, 2) ako su isključene druge bolesti koje se razmatraju u diferencijalnoj dijagnozi i 3) ako nemamo drugo, bolje objašnjenje za postojeću kliničku sliku kod bolesnika. Ukoliko neki od navedenih kriterijuma nije ispunjen zaključujemo da je reč o **mogućoj MS**, a ako nijedan od njih ne postoji dijagnoza MS se isključuje. U tabeli 5 je naveden algoritam za dijagnozu RRMS.

Klinička slika klinički izolovanog sindroma kod bolesnika uvek pobuđuje sumnju lekara da je možda reč o prvom ataku MS i zahteva dalje praćenje bolesnika. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze MS nakon prvog izolovanog ataka demijelinacione bolesti dati su u tabeli 6.

Tabela 6. Algoritam za postavljanje dijagnoze multiple skleroze posle klinički izolovanog sindroma

| Klinička slika  | Dodatni podaci potrebni za dijagnozu MS   |
|---|---|
| Jedan atak bolesti<br>Objektivni klinički znaci jedne lezije<br>(Monofokalni klinički izolovani sindrom, CIS) | Potvrda diseminacije bolesti u prostoru<br>(tabela 3)<br><br>I<br><br>Potvrda diseminacije bolesti u prostoru<br>(tabela 4) |

Prema publikovanim podacima, oko 95% dece ima relapsno remitentni tok bolesti (1,2), dok manje od 4% dece ima primarno-progresivni tok multiple skleroze (2). Zbog toga, kod suspektne PPMS najpre treba isključiti druge, češće bolesti detinjstva sa sličnim progresivnim neurološkim propadanjem, kao što su mitrohondrijske i druge urođene bolesti metabolizma i bolesti iz spektra neuromijelitis optika. Kriterijumi za dijagnozu PPMS su dati u tabeli 7.

Tabela 7. Algoritam za dijagnozu primarno-progresivne multiple skleroze

|   |
|---|
| <p><i>Godinu dana progresivnog razvoja neurološkog deficita</i><br/> <i>(utvrđenog retrospektivno ili prospektivno) + dva od sledeća tri kriterijuma:</i></p>   |
| <p>1. Dokaz DIS u mozgu bazirano na postojanju najmanje jedne T2 hiperintenzne lezije u najmanje jednoj karakterističnoj regiji mozga (periventrikularno, jukstakortikalno ili infratentorijalno)</p> |
| <p>2. Dokaz DIS u kičmenoj moždini bazirano na postojanju najmanje dve asimptomastke hiperintenzne T2 lezije</p>  |
| <p>3. Pozitivan nalaz u likvoru: intratekalna sinteza oligoklonalnih IgG traka evidentirana metodom izoelektričnog fokusiranja ili povišen IgG indeks</p>   |

## 1.7. Diferencijalna dijagnoza MS

Mnoge bolesti u detinjstvu koje se ispoljavaju neurološkim simptomima i znacima udružene su sa lezijama bele mase mozga, koje se uočavaju na MR snimcima glave (1,106). U prvom ataku demijelinacione bolesti u diferencijalnoj dijagnozi se razmatraju brojne infektivne, autoimunske, vaskularne, metaboličke bolesti i neoplastični procesi (tabela 8). Prva prezentacija bolesti u detinjstvu često je atipična, zbog čega je neophodan poseban oprez u postavljanju dijagnoze. Simptomi i znaci u kliničkoj slici deteta koji kod lekara treba da pobude sumnju na MS su sledeći (1):

1. *Razvoj neuroloških simptoma kod prethodno zdravog deteta unutar nekoliko sati ili dana.* Kod većine urođenih metaboličkih bolesti i tumorskih procesa mozga, anamnestički podaci govore da su izvesni simptomi poput kašnjenja u psihomotornom razvoju ili glavobolje, povraćanja, gubitka u telesnoj masi, promena u ponašanju, postojali tokom nekoliko prethodnih nedelja ili čak meseci, a ne nastaju tokom nekoliko sati ili dana.
2. *Postojanje simptoma optičkog neuritisa.* Optički neuritis zahteva kompletno kliničko ispitivanje deteta, jer je to često prvi, početni klinički znak MS. Uvek treba uraditi MR pregled endokranijuma i pregled cerebrospinalne tečnosti.

3. *Simptomi se povlače nakon kortikosteroidne terapije.* Kod dece sa vaskularnim bolestima, tumorima, leukodistrofijom nakon primene kortikosteroidne terapije može da nastupi izvesno postepeno poboljšanje, ali najčešće ono je sporo i nekompletno za razliku od šubova MS.
4. *Remitentno-rekurentni tok bolesti.* Mali broj neuroloških bolesti ima remitentno-rekurentni tok. Deca sa mitohondrijskim bolestima mogu imati relapsno-remitentni tok, mada do pogoršanja bolesti dolazi uglavnom nakon ili tokom infekcija. MR nalaz mozga nije tipičan za MS i laktati u likvoru su povišeni.

Laboratorijske analize, MR pregledi mozga i kičmene moždine, pregled CST i neurofiziološka ispitivanja su od ključnog značaja u diferencijalnoj dijagnozi MS (1, 17) i dati su u Tabeli 8.

### **1.7.1. Akutne demijelinacione bolesti centralnog nervnog sistema kod dece i adolescenata**

Akutne demijelinacione bolesti kod dece i adolescenata koje se razmatraju u diferencijalnoj dijagnozi pedijatrijske multiple skleroze su: akutni diseminovani encefalomijelitis, multifazični diseminovani encefalomijelitis, neuromijelitis optika i klinički izolovani sindromi.

#### **1.7.1.1. Akutni diseminovani encefalomijelitis**

Akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM) je akutna monofazna autoimunska inflamatorna bolest centralnog nervnog sistema, koja se karakteriše diseminovanim demijelinacionim lezijama, predominantno bele mase mozga i kičmene moždine (106,107,115,117) . Bolest je karakteristična za dečiji uzrast, odrasle osobe oboljevaju znatno ređe.

Tabela 8. Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze

| DIJAGNOSTIČKE KATEGORIJE                | KLINIČKI ENTITETI   |
|---|---|
| Demijelinacione bolesti                 | MS, ON, TM, NMO, encefalitis moždanog stabla  |
| Infektivne bolesti                      | Meningoencefalitisi, virusni encefalitisi, Herpes simpleks virusni encefalitis, neuroborelioza, HIV encefalitis, neurocisticerkoza, toksoplazmoza, abscesi, PML, SSPE, poststreptokokni encefalitis |
| Neoplazme<br>i paraneoplastični sindrom | Limfom, astrocitom, meduloblastom   |
| Inflamatorne (neinfektivne) bolesti     | SLE, primarni angiitis CNS, Behçetova bolest, Neurosarkoidoza, antifosfolipidni sindrom, Sjögrenov sindrom  |
| Leukodistrofije                         | Adrenoleukodistrofija, metahromatska leukodistrofija  |
| Urođene neurometaboličke bolesti        | Urođene bolesti metabolizma, aminoacidurije   |
| Mitohondrijske bolesti                  | MELAS, MERRF, LHON  |
| Vaskularne bolesti                      | Moyamoya, CADASIL   |
| Nutritivni poremećaji i GIT bolesti     | Deficijencija folata, B12, celijačna bolest   |
| Hematološke bolesti                     | Hemofagocitna limfohistiocitoza   |

*Legenda: HIV-virus humane imunodeficijencije, PML- progresivna multifokalna leukoencefalopatija, SSPE- subakutni sklerozirajući panencefalitis, SLE- sistemski eritemski lupus, CNS- centralni nervni sistem, MELAS- mitohondrijalna encefalopatija sa laktičnom acidozom i apoplektiformnim epizodama, MERRF- mioklonična epilepsija sa iskrzanim crvenim vlaknima, LHON- Leberova hereditarna optička neuropatija, CADASIL- cerebralna autozomnodominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom, MS- multipla skleroza, ON- optički neuritis, TM- transverzalni mijelitis, NMO- neuromijelitis optika*



Kriterijumi za dijagnozu ADEM u pedijatrijskoj populaciji bolesnika, dati od strane IPMSSG 2007. godine (106) i revidirani 2012. godine su (107):

- Prvi multifokalni klinički atak bolesti uzrokovan najverovatnije inflamacijom i demijelinacijom. Klinička prezentacija mora biti multifokalna, sa znacima encefalopatije koja ne može biti objašnjena febrilnošću i definišu je:
  1. Poremećaj u ponašanju, tj. konfuzija, izrazita iritabilnost;
  2. Poremećaj stanja svesti (letargija, somnolencija, koma).
- Negativna anamneza za epizode ranijih demijelinacionih ataka.
- Nema druge etiologije, koja bi mogla da objasni postojeću kliničku sliku.
- Magnetna rezonanca mozga (MR) pokazuje u FLAIR i T2W sekvencijama velike lezije (promera iznad 1 do 2 cm), koje su multifokalne, loše ograničene, hiperintenzne i zahvataju predominantno belu masu mozga. T1 hipointenzne lezije su retke. Duboka siva masa mozga (bazalne ganglije ili talamus) često je zahvaćena procesom inflamacije i demijelinacije za razliku od MS.
- Magnetna rezonanca kičmene moždine može da prikaže slivene intramedularne lezije, različitog intenziteta signala, zajedno sa napred definisanim promenama koje se uočavaju na MR mozga.
- MR mozga je abnormalan tokom akutne (tromesečne) faze bolesti.
  - Nema novih kliničkih simptoma i znakova, niti MR promena koji se pojavljuju nakon tri meseca od prvih simptoma bolesti.

### **1.7.1.2. Neuromijelitis optika**

Suprotno od ADEM, neuromijelitis optika (NMO) je bolest karakteristična za odraslo doba, a retko se javlja kod dece. Ranije se smatralo da je NMO varijanta MS. Danas se zna da je to potpuno različit entitet u odnosu na MS, sa drugačijom patogenezom, kliničkom slikom i terapijskim pristupom (107). Može da bude vrlo dramatičnog toka. Oko 80 % bolesnika ima pozitivna antitela na akvaporin-4 (AQP-4), vodeni kanal u astrocitima i endotelijalnim ćelijama. U ovu grupu oboljenja spadaju i rekurentni oblici bilateralnog optičkog neuritisa i longitudinalno-ekstenzivnog transverzalnog mijelitisa (LETM), kao i

forme bolesti koje se javljaju u sklopu komorbiditeta sa organ specifičnim i sistemskim autoimunskim bolestima (sistemski eritemski lupus, Sjogrenov sindrom, mijastenija gravis, idiopatska trombocitopenična purpura, primarni antifosfolipidni sindrom, itd.). Kriterijumi za dijagnozu NMO su sledeći (107):

- optički neuritis,
- akutni mijelitis i
- najmanje dva od tri sledeća podržavajuća kriterijuma:
  - MR lezije zahvataju u kontinuitetu  $\geq 3$  segmenta kičmene moždine,
  - Nalaz na MR mozga ne ispunjava dijagnostičke kriterijume za MS,
  - Pozitivna antitela na akvaporin-4 IgG u serumu.

Klinička slika NMO kod dece i adolescenata je često veoma slična ADEM. MR mozga može biti normalan ili sa demijelinacionim lezijama, različitim od onih kod MS. Demijelinacione lezije mozga mogu postojati u inicijalnoj epizodi bolesti ili u relapsima i lokalizovane su u supratentorijalnoj regiji mozga, moždanom stablu, posebno oko četvrte moždane komore i/ili u hipotalamusu, odnosno regijama mozga bogatim akvaporin - 4 kanalima. Oštećenje vida je teže kod NMO nego kod bolesnika sa MS koji imaju u kliničkoj slici i ON. Oligoklonalne trake u likvoru su uglavnom negativne, dok je izražena pleocitoza (često  $> 50$  leukocita/mm<sup>3</sup>likvora) i povišena proteinorahija ( $>1$  g/l). Rano postavljanje dijagnoze NMO je veoma važno, jer ukoliko se bolest ne leči, može nastupiti letalni ishod tokom 5-10 godina. Takođe, NMO ne raguje na imunomodulatornu terapiju koja se primenjuje kod MS, već zahteva ranu primenu imunosupresivnih lekova.

## 1.8. Terapija MS

### 1.8.1 Terapija relapsa multiple skleroze

U egzacerbacijama multiple skleroze kod pedijatrijskih bolesnika se primenjuju **kortikosteroidi** za sistemsku primenu, kao i kod odraslih bolesnika (1,16,17,118). Visoke doze metiprednizolona (MP) se primenjuju u intravenskoj infuziji, u dozi od 20-30 mg/kg telesne mase, tokom 3-5 dana. Maksimalna doza MP je 1g dnevno. Dejstvo kortikosteroida

je antiinflamatorno, antiedematozno i imunosupresivno i dovodi do brzog poboljšanja u egzacerbacijama bolesti. Neophodna je istovremena primena inhibitora protonske pumpe u cilju zaštite želudačne sluznice. Ukoliko tokom primene pulsne terapije dođe do skoro potpunog povlačenja simptoma, nije neophodan nastavak peroralne kortikosteroidne terapije, čime se smanjuju i njihova neželjena dejstva, kao što je supresija funkcije kore nadbubrežne žlezde.

Ukoliko efekat pulsne terapije MP u relapsima bolesti nije zadovoljavajući, preporučuje se ponovna primena pulseva MP u istim dozama ili primena **intravenskih imunoglobulina (IVIG)** u dozi od 2 g/kg TM tokom 2-5 dana (0,4 g/kg TM/dan tokom 5 dana ili 1 g/kg TM/dan tokom 48 h). Kod odraslih bolesnika se preporučuje primena drugog pulsa MP u još višim dozama, do 2g/dan, tokom 3-5 dana (118). U situacijama kada je kortikosteroidna terapija kontraindikovana, primenjuju se IVIG.

Dugotrajna i česta primena kortikosteroida dovode do osteoporoze, gojaznosti, masne infiltracije jetre i hiperkalciurije sa mogućnošću kalkuloze bubrega i žučne kese. Ostale komplikacije primene kortikosteroidne terapije su jatrogeni dijabetes melitus, ulkusna bolest, katarakta, usporeni rast (119).

**Terapijske izmene plazme (TIP)** su veoma efikasne u teškim relapsima bolesti (17,118,120). Primenjuje se 5-7 izmena plazme na drugi dan. Neophodno je da se započnu unutar 6 nedelja od početka relapsa. Plazmafereza se započinje obično dve nedelje nakon pulsne kortikosteroidne terapije, ali kada je stanje bolesnika veoma teško čak i paralelno sa pulsnom terapijom. Povoljan efekat plazmafereze se očekuje već posle treće izmene plazme. Smatra se da se izmenama plazme odstranjuju antitela, imunski kompleksi i aktivirane komponente komplementa. Postoje rizici od značajnih neželjenih događaja, kao što su: simptomatska hipotenzija, anemija, trombocitopenija, hipokalcemija, hipokalemija. U literaturi je mali broj publikovanih radova o rezultatima TIP u relapsima MS, te se ova procedura primenjuje kao treća terapijska opcija kod lečenja relapsa MS.

### 1.8.2 Imunomodulatorna terapija

Imunomodulatorna terapija multiple skleroze podrazumeva primenu lekova koji modifikuju prirodni tok bolesti (engl. disease modifying therapy, DMT), smanjuju učestalost relapsa bolesti, usporavaju njenu progresiju i razvoj onesposobljenosti. Ovi lekovi su u upotrebi kod adultnih bolesnika od ranih devedesetih godina, dok njihova primena kod dece počinje dosta kasnije zbog bojazni od neželjenih efekata (1,121,122). Internacionalna pedijatrijska studijska grupa za multiplu sklerozu (IPMSSG) je napravila konsenzus preporuka za primenu imunomodulatornih lekova prve i druge terapijske linije kod bolesnika mlađih od 18 godina (123,124), kao i parametre na osnovu kojih se donosi odluka o njihovoj terapijskoj efikasnosti kod svakog bolesnika.

U skladu sa preporukama IPMSSG, lekove koji modifikuju prirodni tok bolesti treba primeniti kod svih pedijatrijskih bolesnika koji ispunjavaju kriterijume Kruppove i saradnika, uzrasta ispod 18 godina, sa relapsno-remitentnim tokom bolesti. Ove terapijske preporuke se ne odnose na decu i adolescente sa PPMS, mada su oni veoma retki i saznanja o efikasnoj terapiji kod ove grupe bolesnika su oskudna (124). Do sada utvrđene činjenice koje podržavaju ranu primenu DMT u pedijatriji su (124): visok relapsni indeks u početku bolesti, koji upućuje na veoma aktivan inflamatorni proces u CNS (2-3 puta veći nego kod adultnih bolesnika) (52), signifikantan kognitivni deficit kod trećine bolesnika u ranoj fazi bolesti (54, 55) i značajan stepen kumulacije neurološkog deficita i onesposobljenosti u mlađem uzrastu (56,82).

Prema kriterijumima IPMSSG, primena *DMT je indicovana kod dece i adolescenata sa RRMS, koji imaju više od jednog relapsa tokom 1-2 godine i nove T2 hiperintenzne lezije na MR snimcima mozga ili lezije koje se prebojavaju kontrastom* (123,124). Kod dece sa prvim atakom bolesti sličnim ADEM, sa znacima encefalopatije, za primenu DIT treba sačekati drugi ili treći atak bolesti (123). Sve pacijente i njihove roditelje treba informisati o mogućnostima DMT nakon postavljanja dijagnoze. Ukoliko nakon prvog ataka bolesti postoji potpuno povlačenje simptoma i ako MR nalaz ne ukazuje na visok stepen aktivnosti inflamacije (<6 hiperintenznih T2W lezija, < 2 lezije koje se prebojavaju kontrastom), imunomodulatorna terapija se ne započinje (1). Reevaluacija bolesti se sprovodi svakih 6

meseci. Klinički relaps bolesti ili znaci aktivne bolesti na kontrolnom MR snimku mozga, su indikacija za primenu DMT.

Prva imunomodulatorna terapijska linija podrazumeva: supkutanu i intramuskularnu primenu interferona- $\beta$ 1a (INFB-1a), supkutanu primenu interferona- $\beta$ 1b (INFB-1b) i supkutanu primenu glatiramer acetata (GA). Dostupan je mali broj retrospektivnih studija o načinu primene ovih lekova i očekivanim neželjenim efektima kod bolesnika mlađih od 18 godina sa RRMS (122,125-129).

### **1.8.2.1. Interferon beta**

Interferoni su kompleksni biološki lekovi sa antiinflamatornim i imunomodulatornim svojstvima. Danas se primenjuje interferon- $\beta$ 1a (INFB-1a), poznat po generičkom nazivu Avonex®, 30 $\mu$ g intramuskularno jednom nedeljno. Drugi oblik ovog leka, IFNB-1a (Rebif®) primenjuje se supkutano u dozi od 22-44  $\mu$ g tri puta nedeljno. Interferon -  $\beta$ 1b (INFB-1b) (Betaferon® u Evropi ili Betaseron® u Sjedinjenim Američkim Državama) primenjuje se supkutano u dozi od 250  $\mu$ g svakog drugog dana (122,125-129). Ova tri različita rekombinantna preparata interferona imaju i različitu biološku aktivnost. Oni svoje dejstvo ostvaruju na nekoliko načina: inhibicija T-ćelijske aktivacije i proliferacije, apoptoza autoreaktivnih T-ćelija, indukcija regulatornih T-ćelija, inhibicija migracije leukocita kroz krvno-moždanu barijeru, modulacija citokina i potencijalna antivirusna aktivnost. Veruje se i da endogeno produkovan interferon u oštećenom mozgu bolesnika ima antiinflamatorno dejstvo (130).

Najčešći neželjeni efekti primene interferona su simptomi slični gripu (povišena telesna temperatura, mialgija, jeza, mučnina, zamor) kod 8-71 % ispitanika, glavobolja (8-28%), zamor (3-6%), mučnina (3-10%), neutropenija (1-39%), poremećaj funkcije jetre (6-33%), reakcija na mestu primene injekcija (7-75%) i poremećaj tiroidne funkcije kod 8% ispitanika, koji je kod 4% bio tranzitornog karaktera (122). Simptomi slični gripu nastaju 2-5 h od primene leka i traju po nekoliko sati. Ovi simptomi se uglavnom javljaju u prva 3 meseca lečenja, potom sve ređe. Smanjenje neželjenih reakcija poput simptoma sličnih gripu postiže se primenom nesteroidnih antireumatika, ibuprofena u dozi od 10 mg/kg neposredno pre primene inerferona. Pribegava se davanju leka u večernjim časovima, radi

lakše podnošljivosti. Nekada se primenjuju i male doze kortikosteroida u cilju redukcije neželjenih efekata interferona. Krvna slika i parametri funkcije jetre kontrolišu se jednom mesečno prva 3 meseca lečenja, potom na 6 meseci sledećih godinu dana, a kasnije jednom godišnje. Funkcija štitaste žlezde se kontroliše jednom godišnje.

### **1.8.2.2. Glatiramer acetat**

Glatiramer acetat (Copaxone®) je sintetski polimer glutaminske kiseline, lizina, alanina i tirozina, sa imunomodulatornim svojstvima. Po sastavu ima sličnosti sa baznim proteinom mijelina (engl myelin basic protein, MBP), te se pretpostavlja da svoje dejstvo ostvaruje indukcijom supresorskih T-ćelija, inhibicijom T limfocita specifičnih za MBP i preusmeravanjem diferencijacije pomoćničkih CD4<sup>+</sup>T limfocita od Th1 u Th2 ćelije (131). Primenuje se supkutanim injekcijama jednom dnevno po 20 mg. Kod odraslih bolesnika dokazana je efikasnost GA u kontrolisanim randomizovanim studijama I klase, uočeno je smanjenje stope relapsa i aktivnosti bolesti na MR snimcima mozga (131). Primena GA se pokazala bezbednom i lek su dobro tolerisali pedijatrijski bolesnici (132,133).

### **1.8.2.3. Evaluacija terapije imunomodulatornim lekovima**

Efikasnost lekova koji modifikuju prirodni tok multiple skleroze se procenjuje 1, 3 i 6 meseci nakon početka primene leka, a nakon toga svakih 6 meseci na kontrolnim neurološkim pregledima. Snimanje magnetnom rezonancom mozga je obavezno pre početka terapije i nakon 6 meseci lečenja. Ukoliko su bolesnici u daljem toku bolesti u stabilnoj fazi, bez pogoršanja, kontrolni MR pregledi CNS se mogu ponavljati jednom godišnje (124).

Predložena je radna definicija od strane IPMSSG za neadekvatan odgovor na terapiju kod pedijatrijskih bolesnika sa MS (124). Smatra se da nema uspešnog odgovora na primenjeni lek ukoliko je ispunjen najmanje jedan od sledećih uslova: 1) nije smanjen ili je čak povećan relapsni indeks, 2) nove T2 demijelinacione lezije ili postojanje lezija koje se prebojavaju kontrastom u poređenju sa MR snimkom učinjenim pre početka terapije, 3) dva ili više potvrđena (kliničkim ili MR pregledom) relapsa bolesti tokom 12 meseci lečenja ili u kraćem vremenskom periodu. Kao neadekvatan odgovor na terapiju moraju se uzeti u obzir i loš oporavak bolesnika od relapsa ili rapidan pad kognitivnih funkcija.

Refraktornom MS se smatraju slučajevi sa tri ili više relaspa godišnje, signifikantno povećanje broja lezija na MR snimcima ili progresija neurološkog deficita uprkos imunomodulatornoj terapiji (123).

#### **1.8.2.4 Lekovi druge terapijske linije koji modifikuju prirodni tok bolesti**

Lekovi druge terapijske linije su: natalizumab, mitoksantron, ciklofosamid, rituksimab, fingolimod, dimetil-fumarat i teriflunomid.

##### **Natalizumab (Tysabri®)**

Natalizumab je prvo rekombinantno monoklonsko antitelo primenjeno u terapiji RRMS. Ovo monoklonsko antitelo blokira interakciju alfa 4 - subjedinice integrina koja se nalazi na površini leukocita i vezuje se sa adhezivnim molekulima na endotelijalnim ćelijama krvnih sudova mozga. Natalizumab na taj način smanjuje migraciju limfocita preko krvno-moždane barijere i posledično stepen inflamacije.

Mali broj dece i adolescenata je primao natalizumab (134,135), sa povoljnim terapijskim odgovorom i zaustavljanjem progresije bolesti. Primenjuje se 300 mg natalizumaba u jednočasovnoj intravenskoj infuziji na 4 nedelje. Kod adultnih bolesnika najteži neželjeni efekat primene ovog leka je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Pojedini autori smatraju da je rizik od PML i infekcije Jacob-Creutzfeldtovim virusom (JCV) značajno manji kod dece nego kod odralih osoba, ali svakako predstavlja ozbiljni neželjeni efekat i razlog da natalizumab nije šire prihvaćen u lečenju bolesnika ispod 18 godina.

##### **Mitoksantron (Novantrone®)**

Uobičajena doza Mitoksantrona je  $12 \text{ mg/m}^2$  telesne površine (TP), koja se primenjuje svaka tri meseca (136). Ukupna kumulativna doza leka ne treba da pređe  $140 \text{ mg/m}^2\text{TP}$ . Kardiotoksičnost i rizik od leukemija, koje mogu nastati i godinama nakon prekida terapije mitoksantronom su najozbiljnija neželjena dejstva ovog leka. Ozbiljni neželjeni efekti koji su se pokazali u primeni mitoksantrona kod odralsih osoba usloveli su da IPMSSG ne odobri primenu ovog leka kod dece.

### **Ciklofosamid (Cyclophosphamide, Cytosan®)**

Ciklofosamid se primenjuje u pojedinim autoimunskim bolestima, ali nije odobren za lečenje RRMS, iako je pulsna primena ovog leka dovela do redukcije aktivnosti bolesti u studiji klase I kod adultnih bolesnika (137). Bolja efikasnost terapije ciklofosamidom je bila u grupi mlađih ljudi ispod 40 godina, nego kod starijih. Kod primene ovog leka postoje visoki rizici za teške neželjene efekte kao što su teške infekcije, amenoreja, sterilitet, kancer mokraćne bešike i drugi maligniteti.

### **Rituksimab (Rituximab, Rituxan®)**

Rituksimab je primenjivan kod odraslih bolesnika sa uspešnom redukcijom aktivnosti lezija mozga i kliničkih relapsa bolesti (138). Redukcija relapsa prikazana je u grupi adolescenata koji su primali ovaj lek, bez značajnih neželjenih dejstava (139).

### **Fingolimod (Gilenya®)**

Fingolimod (Gilenya®) je prvi peroralni imunosupresivni lek odobren za lečenje RRMS (140,141). On je sintetski analog imunosupresivnog gljivičnog gmetabolita merocina. Deluje kao modulator receptora sfingozin-1-fosfata na limfocitima i sprečava njihovu migraciju iz limfnih čvorova u krvotok, a time i njihov broj u cirkulaciji. Smatra se da ima i neuroprotektivnu i reparativnu ulogu u centralnom nervnom sistemu. Neželjene reakcije su uglavnom bile: limfopenija, porast nivoa serumskih transaminaza i veća osetljivost na virus influence. Retke ozbiljnije neželjene reakcije su bile: bradikardija, atrioventrikularni blok, edem makule i maligne neoplazme, kao što su karcinomi kože.

### **BG-12 (dimetil fumarat)**

Dimetil-fumarat (BG-12 ili Tekfidera) je drugi peroralni preparat za lečenje RRMS, koji je odobren za adultne bolesnike (142,143). Ovaj lek deluje stabilizacijom faktora transkripcije nuklearnog faktora-povezanog sa faktorom 2. Na taj način ostvaruje antiinflamatorno, neuroprotektivno i antioksidantno dejstvo. Neželjena dejstva leka su prolazno crvenilo kože, mučnina, bol u trbuhu, dijareja.



## **Teriflunomid**

Teriflunomid deluje kao inhibitor mitohondrijalne dehidro-orotat dehidrogenaze i blokira proliferaciju limfocita (144). Peroralni je preparat koji se primenjuje u dozi od 7 mg ili 14 mg jednom dnevno. Od neželjenih efekata registrovani su: mučnina, dijareja, povišenje jetrinih enzima, alopecija.

### **1.8.3. Simptomatska terapija**

Pored primene lekova koji modifikuju prirodni tok MS, važan je i tretman simptoma bolesti koji ometaju svakodnevno funkcionisanje bolesnika. Ovaj tretman može biti farmakološki i nefarmakološki. Primena fizikalne rehabilitacije je posebno važna, kao i psihosocijalna podrška porodice i društva (123,145).

Spasticitet miškulature, pre svega donjih ekstremiteta uzrokuje bol, probleme u kretanju i radu bolesnika. Pored fizikalnog tretmana, primenjuje se i medikamentno lečenje baklofenom ili benzodiazepinima u dečjem uzrastu. Spasticitet je više izražen kod odraslih osoba nego kod dece. Botulinum toksin, tizanidini ili intratekalno aplikovan baklofen smanjuju spasticitet miškulature.

Osećaj zamora postoji kod oko 90% bolesnika. Promena ritma života, izbegavanje faktora koji potenciraju zamor, primena okupacione terapije su neke od mera za smanjenje zamora kod bolesnika sa MS (105). Ukoliko one nisu dovoljne, može se primeniti i medikamentna terapija amantadinom ili modafinilom. Preporučena doza amantadina za decu ispod 40 kg ili mlađu od 10 godina je 2,5 mg/kg TM dva puta dnevno (maksimalna doza od 150 mg), dok deca koja imaju više od 40 kg dobijaju istu dozu kao odrasle osobe dva puta dnevno po 100 mg. Ukupna dnevna doza ne treba da pređe 400 mg. Modafinil se primenjuje sa početnom dozom od 50-100 mg jednom dnevno kod dece ispod 10 godina i 100 mg dnevno za stariju decu. Doza leka se može povećati do najviše 300 mg na dan (105).

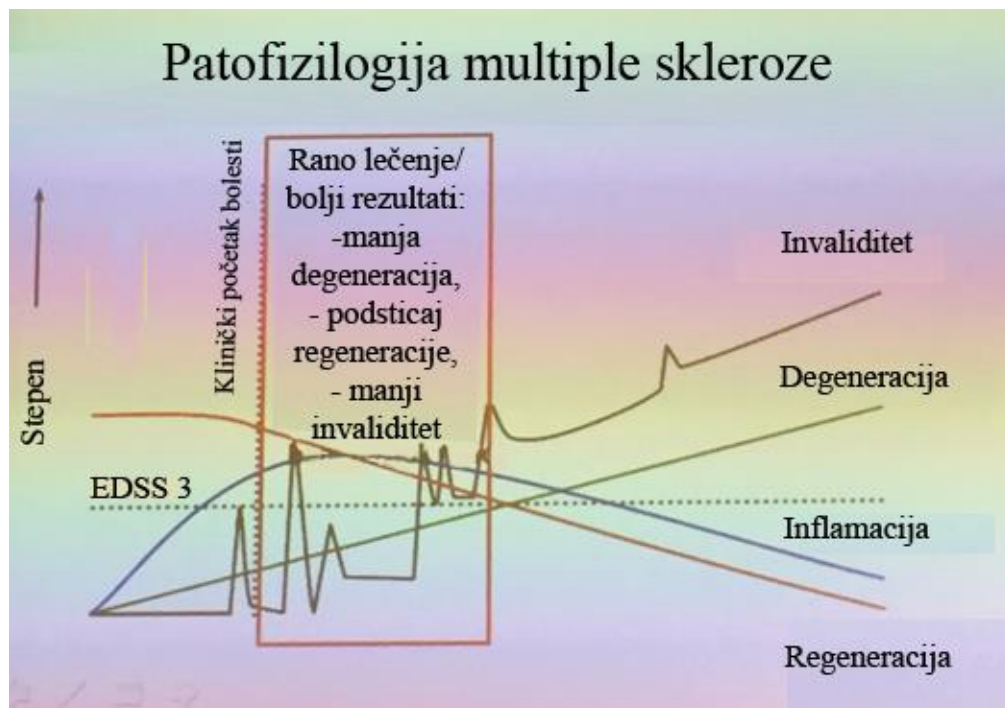
Tremor koji ometa dnevne aktivnosti bolesnika može se tretirati beta-blokatorom propranololom ili nekim od antiepileptika (karbamazepin, klonazepam, primidon). Retko se kombinuju ove dve grupe lekova.

Bolne dizestezije i neuropatski bol se tretiraju preparatima iz grupe antiepileptičnih lekova: karbamazepin, gabapentin, lamotrigin, pregabalin ili topiramat. Glavobolje se leče analgeticima.

Epileptički napadi se leče odmah ukoliko postoji epileptogena lezija uslovljena osnovnom bolešću prema principima lečenja epilepsija. Ukoliko se smatraju manifestacijom relapsa bolesti, primenjuje se terapija za relaps, a uvođenje antiepileptika u terapiju se odlaže do eventualnog ponavljanja napada (145).

### **1.9. Prognoza multiple skleroze**

Kada se postavi dijagnoza multiple skleroze, najčešća pitanja roditelja obolelog deteta su šta mogu da očekuju u daljem toku bolesti, kakve su prognoze bolesti i ima li leka. Studije prirodnog toka MS kod dece i adolescenata su malobrojne (56). Stepem inflamacije i učestalost relapsa su najveći u prvim godinama bolesti, kada je i oporavak nakon relapsa potpun, skoro bez sekvela. Sa trajanjem bolesti stepen inflamacije i relapsni indeks su sve manji, a kumulacija oštećenja i trajnog neurološkog deficita sve veća. Sposobnost regeneracije mijelina je sve manja. Perzistentni neurološki deficit i prelazak u SPMS je uslovljen s jedne strane kumulacijom zaostalih neuroloških ispada nakon pojedinačnih šubova bolesti, a s druge strane usled progresije same bolesti. Volumen mozga se smanjuje. Zbog svega toga, cilj je delovati lekovima koji modifikuju prirodni tok bolesti što ranije, u fazi kada je stepen inflamacije najveći (Slika 6).



Slika 6. Prirodni tok i ishod multiple skleroze (preuzeto i modifikovano iz Ghezzi i sar. 2015.godine)

### 10.11 Kvalitet života bolesnika sa multiplom sklerozom

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), kvalitet života se definiše kao percepcija pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kome živi, kao i u odnosu na sopstvena očekivanja, standarde i interesovanja. Kvalitet života podrazumeva nekoliko aspekata: fizičko zdravlje, psihološki status, materijalnu nezavisnost, samostalnost, socijalne aspekte života i odnos prema spoljašnjem svetu (146). Danas, kada je zahvaljujući napretku medicine i poboljšanju uslova života produžen ljudski vek, više je bolesnika sa hroničnim bolestima koje nastaju sa procesom starenja. Kvalitet života je podjednako važan kao i njegova dužina za svakog pojedinca. Otuda proističe novi pojam, kvaliteta života povezan sa zdravljem (147). On podrazumeva subjektivni doživljaj pojedinca svoje bolesti i njen uticaj na kvalitet njegovog svakodnevnog funkcionisanja u društvu. Nije dovoljno samo proceniti stepen fizičke onesposobljenosti bolesnika zbog postojanja hronične bolesti, već je merenje kvaliteta života veoma važno u kompletnom sagledavanju i lečenju pojedinca.

Multipla skleroza se smatra jednom od najčešćih onesposobljavajućih hroničnih oboljenja mladih odraslih ljudi, koji su radno najsposobniji deo društva. Kao takva, ona je za svakog mladog čoveka veliki hendikep, koji mu menja život, ali i veliki problem za celo društvo jer uzrokuje gubitak produktivnosti ove radno najsposobnije populacije ljudi i iziskuje velike troškove lečenja. U evropskom istraživanju koje je obuhvatilo 9 zemalja, procenjeno je da su godišnji troškovi lečenja pojedinca sa MS koji ima blagi stepen neurološkog deficita 18 000 Eur, za umereno težak stepen bolesti 36500 Eur, a za lečenje veoma teškog bolesnika troškovi su 62 000 Eur. Nematerijalni troškovi iznose 13 000 Eur po pojedincu (148). Podaci se odnose na adultnu populaciju sa MS. Sličnih podataka za pedijatrijske bolesnike nema.

Procena kvaliteta života se sprovodi primenom različitih upitnika koje popunjava bolesnik. Postoje i upitnici prilagođeni za roditelje ili staratelje obolele osobe, kako bi se što bolje sagledali psihosocijalni aspekti života pacijenta. Danas postoji mnogo različitih opštih upitnika koji se primenjuju u cilju procene kvaliteta života bolesnika, ali i specifičnih za određena hronična oboljenja, kao što je MS. Opšti upitnici omogućavaju sagledavanje sposobnosti i stepena komfora u svakodnevnom funkcionisanju, kako obolelih tako i zdravih ljudi, poređenje kvaliteta života ove dve grupe ljudi i poređenja između različitih bolesti (149). Upitnike je uvek potrebno prilagoditi društvu u kome se primenjuju, sa adekvatnom jezičkom i kulturološkom adaptacijom (150). U našoj populaciji bolesnika sa različitim neurološkim bolestima primenjivan je opšti generički upitnik Mera zdravlja kratke forme SF-36 (151). On je primenjen za procenu kvaliteta života kod 156 adultnih bolesnika sa MS u Srbiji i utvrđeno je da invaliditet, odnosno fizička onesposobljenost i depresija značajno negativno utiču na većinu domena kvaliteta života obolelih osoba (152).

Specifični upitnici za procenu kvaliteta života obolelih od MS danas su brojni. Najviše su korišćeni: MSQoL-54 (engl. Multiple Sclerosis Quality of life-54) (153), EuroQoL (154), MSQOLI (engl. Multiple Sclerosis Quality of life Inventory) (155), MusiQOL( engl. Multiple Sclerosis International Quality of Life) (156), i mnogi drugi. Za našu populaciju bolesnika su jezički i kulturološki adaptirani i validirani MSQoL-54 (157) i MusiQOL (156). Od specifičnih upitnika za MS u Srbiji je primenjen MSQoL-54 (158). Veća vrednost kompozitnog MSQoL-54 skora dobijena je za mentalno u odnosu na fizičko

zdravlje, što govori u prilog značajnijeg uticaja fizičkog hendikepa na kvalitet života ispitanika u odnosu na mentalno zdravlje. Kvalitet života procenjen ovim upitnikom značajno je korelirao sa kliničkim tokom MS, dužinom trajanja bolesti, zaposlenošću i bračnim stanjem ispitanika. Depresivnost i zamor su doprinosili smanjenju kvaliteta života ispitanika (158). U našoj zemlji do sada nije sprovedeno ispitivanje kvaliteta života kod pedijatrijskih bolesnika.

Uopšte, istraživanja koja ispituju kvalitet života kod bolesnika sa hroničnim bolestima, koreliraju pojedine kliničke i demografske karakteristike obolelih sa određenim domenima skala za kvalitet života i na taj način se procenjuje uticaj bolesti na svakodnevno funkcionisanje bolesnika. Posebno su značajni upitnici o kvalitetu života i zamoru koje popunjava sam bolesnik u proceni uticaja bola i zamora na kvalitet života, jer ne postoji ni jedan medicinski instrument koji može da izmeri njihov uticaj na život obolelih. Korelacije pomenutih parametara su važne za procenu uticaja medikamentne terapije i mera rehabilitacije na prirodni tok bolesti, kao i u predikciji ishoda bolesti.

MacAllister i saradnici su među prvima ispitivali zamor i kvalitet života kod 51 ispitanika sa MS uzrasta ispod 17 godina, koristeći upitnike PedsQL za procenu zamora (PedsQL Multidimensional Fatigue Scale za procenu zamora) i kvaliteta života (PedsQL Quality of Life Scale). Paralelno su ispitivana deca i roditelji (102). Stepem zamora i skor kvaliteta života su korelirani sa kliničkim parametrima bolesti i sa zdravom kontrolom ispitanika. U poređenju sa zdravim ispitanicima, grupa dece i adolescenata sa MS je pokazala značajne probleme u pogledu zamora, spavanja, kognicije, akademskih postignuća i fizičkog funkcionisanja. Blag zamor je imala četvrtina ispitanika, a težak zamor trećina pacijenata. Roditelji dece su prikazali veće teškoće u emocionalnom funkcionisanju njihove dece, za razliku od same dece. Takođe, probleme zamora, spavanja i kognitivnih funkcija roditelji su prikazali u većem stepenu nego što su to pokazala njihova deca. Interesantno je da zamor prikazan od strane bolesnika nije bio u korelaciji sa stepenom neruloškog deficita, dok su roditelji prikazali da je zamor bio u značajnom stepenu korelacije sa neurološkim deficitom. Prema tome, moguće je da roditelji intrerpretiraju fizičku onesposobljenost dece kao zamor. Klinički tok, uzrast bolesnika, relapsni indeks i trajanje bolesti nisu značajno korelirali sa domenima kvaliteta života.

Nedavno ispitivanje kvaliteta života bazirano takođe na PedsQL u Italiji, pokazalo je bolji kvalitet života kod pedijatrijskih bolesnika uzrasta ispod 18 godina u odnosu na bolesnike sa juvenilnim početkom bolesti (18 do 25 godina) (95). U obe grupe ispitanika skor kvaliteta života je bio u negativnoj korelaciji sa težinom depresije, neurološkog deficita procenjenog skorovima EDSS i MSSS (engl. Multiple Sclerosis Severity Score), ali nije bio povezan sa kognitivnim deficitom, koji je postojao u različitom stepenu kod 61% ispitanika.

Mowry i saradnici su sprovedeli istraživanje u kome su poredili kvalitet života procenjen pomoću PedsQL pedijatrijskih bolesnika sa MS i zdrave kontrolne grupe koju su činili njihovi rođaci (159). Utvrdili su niži skor, odnosno lošiji kvalitet života obolelih od MS u odnosu na zdravu kontrolu, posebno u domenima fizičkih sposobnosti, školskog i emocionalnog funkcionisanja. Međutim, deca sa MS i klinički izolovanim sindromom su imali viši skor kvaliteta života u odnosu na decu sa neuromišićnim bolestima. Prema proceni roditelja, prediktori nižeg skora kvaliteta života su stariji uzrast deteta, ženski pol, duže trajanje bolesti i veći stepen neurološkog deficita (159). Težina zamora je procenjivana kod dece sa MS i onih koji su imali monofaznu demijelizacionu bolest (160). Kao što je i očekivano, osećaj zamora kod dece sa monofaznom demijelizacionom bolešću je bio redak, ali mnogo češći u grupi dece sa MS. Registrovana je pozitivna korelacija zamora i depresije kod bolesnika sa MS kao i niži skor kvaliteta života procenjen skorom TNO-AZL kvaliteta života dece (engl. TNO -AZL Child Quality of Life child) u domenima lokomotornog funkcionisanja, kognitivnih funkcija i odnosa sa vršnjacima, u odnosu na decu sa monofaznim atakom stečene demijelizacione bolesti (160).

Nasuprot istraživanjima kod odraslih bolesnika, u pedijatrijskoj populaciji obolelih sa MS sprovedene su svega četiri studije (95, 102, 159, 160). Spoznaja teškoća sa kojima se oboleli susreću u životu, razlike u percepciji bolesti između obolelih, porodice i medicinskog osoblja omogućavaju da se sagledaju osnovne teškoće ovih bolesnika, kako bi se poboljšao kvalitet lečenja i pružila odgovarajuća psihosocijalna pomoć svakom pojedincu na adekvatan način.

## **2. Ciljevi istraživanja**

---

**Ciljevi ovog istraživanja su:**

1. Određivanje učestalosti i distribucije osnovnih demografskih i kliničkih parametara kod dece i adolescenata sa MS,
2. Utvrđivanje kognitivnog profila (globalno kognitivno funkcionisanje) u pedijatrijskoj MS,
3. Procena psihičkog statusa i osećaja hroničnog zamora kod dece i adolescenata sa MS,
4. Procena kvaliteta života kod pedijatrijske MS,
5. Utvrđivanje međusobne povezanosti kognitivnih funkcija, psihičkog statusa, hroničnog zamora i kvaliteta života bolesnika sa MS, kao i korelacija sa kliničkim i demografskim karakteristikama bolesti.



### **3. Metodologija istraživanja**

---

Ovo istraživanje je studija preseka. Istraživanje je sprovedeno u periodu 1.02.2015. godine do 1.11.2015. godine.

### *3.1. Ispitanici*

Ispitanici u ovom istraživanju bila su deca i adolescenti koji ispunjavaju Kriterijume Kruppove i saradnika za dijagnozu MS (106,107). Ispitanici su konsekutivno uključivani. Osnovni kriterijum za uključivanje u istraživanje bili su: uzrast do 18 godina, postavljena dijagnoza MS i saglasnost deteta i roditelja za učestvovanje. Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su: deca/roditelji ne govore srpski jezik, prisutna mentalna retardacija kod deteta i nespremnost za saradnju dece ili roditelja.

### *3.2. Procedure*

U ovom istraživanju korišćeni su sledeći izvori podataka: medicinska dokumentacija, neurološki pregled i upitnici.

Iz medicinske dokumentacije izdvojeni su demografski podaci i podaci o bolesti. Strukturisani upitnik, koji je razvijen za ovo istraživanje, primenjen je za prikupljanje demografskih i kliničkih podataka (Prilog I).

### *3.3. Kurtzkeova Proširena skala funkcionalne onesposobljenosti*

*Proširena skala funkcionalne onesposobljenosti (engl. Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS)*. Ova skala ima osam podskala koje se odnose na određene neurološke, funkcionalne sisteme i to: piramidni, cerebelarni, moždano stablo, senzorijski, vizuelni, mentalne funkcije (cerebralni), funkcije sfinktera creva i bešike i drugo (161). Vrednosti EDSS skale su od 0 do 10 (moguće je i vrednovanje od 0,5 skora), gde 0 označava normalan neurološki nalaz, a 10 znači smrt usled MS. Što je niži skor to je neurološki deficit manji. Skor 0-4,5 odnosi se na bolesnike koji su samostalno pokretni, skor 5-7,0 odnosi se na pokretljivost uz pomoć drugih ili predmeta i skor preko 7,5 do 9,5 odnosi se na bolesnike koji su vezani za invalidska kolica (Prilog II).

### 3.4. Procena globalnog kognitivnog funkcionisanja

*Revidirana skala za merenje inteligencije dece - REVISK.* Za procenu globalnog kognitivnog funkcionisanja je upotrebljen REVISK (162). REVISK je standardizovana baterija Vekslerovih testova inteligencije namenjena ispitivanju inteligencije dece uzrasta od 5–15 godina, koja je prilagođena našoj populaciji (162). REVISK je nastao standardizacijom WISC-R testa i sadržinski i metrijski najbliži formi WISC-III (163). REVISK zadovoljava sve psihometrijske provere, standardizovan je za našu populaciju i kulturološki adaptiran (162). Test je namenjen individualnom ispitivanju dece, proceni teškoća u razvoju kao i kvaliteta kognitivnog funkcionisanja. Test se sastoji od 11 subtestova verbalnog i neverbalnog tipa – Informacije, Dopune slika, Aritmetika, Sklapanje figura, Shvatanje, Slaganje kocki, Rečnik, Šifra, Sličnosti, Strip i Ponavljanje brojeva. Rezultati subtestova predstavljaju se kroz manipulativni-neverbalni (IQm), verbalni (IQv) i ukupni koeficijent inteligencije (IQt). IQt skorovi interpretiraju se na sledeći način:  $\geq 130$  visoko nadprosečan, 120-129 nadprosečan, 110-119 visoko prosečan, 90-109 prosečan, 80-89 nisko prosečan, 70-79 granični i  $\leq 69$  veoma nizak (mentalna retardacija) (163). Diskrepancu između IQm i IQv skora je moguće izračunati. U studiji je uzeto da najmanje 20 poena u razlici IQm/IQv predstavlja klinički značajnu diskrepancu koja govori u prilog disharmoničnom profilu globalnog kognitivnog funkcionisanja (164).

### 3.5. Procena anksioznih i depresivnih simptoma

*Revidirana skala za anksioznost i depresiju dece (Revised Children's Anxiety and Depression Scale - RCADS).* RCADS upitnik je korišćen da bi se procenili anksiozni i depresivni simptomi (165). RCADS upitnik ima verziju za samoprocenu i procenu roditelja/staratelja. Obe verzije imaju 47 pitanja koja se odnose na različite anksiozne simptome (37 pitanja) i simptome depresije (10 pitanja). Sva pitanja imaju format odgovora na Likertovoj skali od 0 – nikada do 3 – uvek. Zbir odgovorenih pitanja daje ukupni skor: RCADS Anksiozni skor i RCADS Depresija skor. Veći skor ukazuje na veće prisustvo anksioznih ili depresivnih simptoma. Za potrebe ovog istraživanja izračunati su T-skorovi za obe skale. T-skor od 70 i više ukazuje na simptome koji su prisutni u kliničkom opsegu

(verovatno prisustvo anksioznog poremećaja ili depresije). Različite psihometrijske studije pokazuju da upitnik daje pouzdana i validna merenja ovih simptoma (165,166). U istraživanju je primenjena Srpska verzija upitnika, čiji je process standardizacije u toku (Stevanović 2016, neobjavljeni podaci, 167).

### 3.6. Procena zamora

*Funkcionalna procena terapije hronične bolesti u pedijatriji – Zamor (Pediatric - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue - PedsFACIT-F).* Zamor je procenjivan PedsFACIT-F upitnikom (168). PedsFACIT-F je upitnik za samoprocenu simptoma koji su povezani sa osećajem zamora. Originalni upitnik ima 11 pitanja, dok poslednja revidirana verzija ima 13 pitanja (169). Sva pitanja imaju format odgovora na Likertovoj skali od 0 – nikada do 4 – sve vreme. Zbir 11 pitanja formira Skor zamor, dok dva pitanja skor Energija. Sumiraju se samo odgovorena pitanja. Zbir oba skora je ukupni PedsFACIT-F skor. Veći skor ukazuje da je osećaj zamora manje izražen. Ovaj upitnik daje pouzdana i validna merenja osećaja zamora (168). Srpska verzija je razvijena u ovom istraživanju uz dozvolu autora. Unutrašnja konzistentnost merenja na ovoj grupi ispitanika je zadovoljavajuća ( $\alpha = 0,91$ ).

### 3.7. Procena kvaliteta života

*Upitnik za procenu kvaliteta života kod dece i adolescenata – KIDSCREEN-52.* Kvalitet života procenjivan je upitnikom KIDSCREEN (170). Osnovni upitnik ima 52 pitanja u deset domena: Fizička aktivnost (5 pitanja), Psihološko blagostanje (6 pitanja), Raspoloženje (7 pitanja), Slika o sebi (5 pitanja), Slobodno vreme (5 pitanja), Porodica i kuća (6 pitanja), Finansijski izvori (3 pitanja), Socijalna podrška i prijatelji (6 pitanja), Škola (6 pitanja), i Socijalna prihvaćenost (3 pitanja). Deset pitanja ovih domena daje KIDSCREEN-10 Indeks skor (tj. Globalni QOL skor, 109). Postoji verzija upitnika za dete (samoprocena) i za roditelje/startelje. Sva pitanja na KIDSCREEN domenima imaju isti format odgovora na Likertovoj skali od 1 – nikada do 5 – uvek. Za svaki domen se formira T-skor srednje vrednosti 50 i standardne devijacije 10 (170). Različite psihometrijske

studije su pokazale da upitnik daje pouzdana i validna merenja kvaliteta života (170-172). U istraživanju je upotrebljena srpska verzija (173).

Svi pacijenti su lično kontaktirani za potrebe ovog istraživanja. Nakon dobijanja saglasnosti i pristanka da učestvuju, setovi upitnika su slati poštom ispitanicima. Posebno je postojao set upitnika za dete – samo-procena (koji je sadržao PedsFACIT-F, RCADS, KIDSCREEN-52 upitnik) i za roditelje/staratelje (tj. RCADS i KIDSCREEN -52 upitnik).

### 3.8. Statistička analiza

Sledeće varijable analizirane su u ovom istraživanju.

**Demografski podaci:** pol, godine starosti, mesec rođenja, mesto stanovanja, udruženi poremećaj ili hronična bolest.

**Klinički podaci:**

- *Opšte odlike MS:* uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze (godine), uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine), vreme od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze (godine), vreme proteklo između prva dva ataka bolesti (godine), relapsni indeks (broj egzacerbacija bolesti po godini), dužina trajanja bolesti (godine), oblik MS prema toku bolesti.
- *Neurološki nalaz – EDSS skor.*
- *Rezultati kliničkih ispitivanja:* oligoklonalne trake u likvoru, oligoklonalne trake u serumu, vizuelni evocirani potencijali, MR nalaz.
- *Tip lečenja, primenjeni lekovi.*

Za potrebe svih analiza korišćeni su svi skorovi KIDSCREEN skala, ukupni PedsFACIT-F skor i skorovi RCADS Anksioznost i Depresija. Ovo je podrazumevalo da se uključuje samo adekvatno popunjeni upitnici.

Podaci su obrađeni metodama deskriptivne i inferencijalne statistike. Metode deskriptivne statistike uključivali su: apsolutne vrednosti, procenete, srednju vrednost ( $\bar{x}$ ), medijanu i mere disperzije (standardna devijacija - SD).

Metode inferencijalne statistike uključivale su:

- Pirsonov  $\chi^2$  test za testiranje razlika u nekontinuiranim varijablama,
- t-test za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dve grupe,
- Pirsonov koeficijent korelacije (r) je korišćen za utvrđivanje povezanosti između kontinuiranih varijabli. Korelacioni koeficijent u rasponu 0,1–0,3 je nizak, u rasponu 0,31–0,5 osrednji, a preko 0,5 je visok (174).
- Stepenn slaganja između dece i roditelja/staratelja u proceni kvaliteta života ispitivan je određivanjem intraklasnog koeficijenta korelacije – IKK (intraclass correlation coefficient - ICC). Stepenn slaganja je interpretiran na sledeći način: IKK < 0,4, nizak; IKK 0,41 – 0,6, srednji; i IKK > 0,61, visok (172).

Za testiranje razlika u skorovima KIDSCREEN dece koja imaju MS i zdrave dece upotrebljeni su podaci koji postoje u literaturi za srpsku verziju upitnika (173). S obzirom da je raspodela ispitanika u studiji uzrasta 14-18 godina, selektovana je ista starosna grupa zdrave dece.

Vrednosti  $p < 0.05$  uzete su kao statistički značajne. Sve analize su urađene u programskom paketu Statistical Package for Social Sciences 18 (SPSS 18).

### 3.9. Etičnost istraživanja

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog Komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Istraživanje je u potpunosti sprovedeno prema svim principima Helsinške deklaracije koji se odnose na etičnost u istraživanju (*The Code of Ethics of the World Medical Association - Declaration of Helsinki*). Za sve ispitanike koji su uključeni u istraživanje obezbeđena je pismena saglasnost.

## **4. Rezultati istraživanja**

---

#### 4.1. Osnovni demografski podaci

Podaci iz medicinske dokumentacije bili su dostupni za 26 ispitanika. Ukupno je bilo 10 ispitanika (38,5%) muškog i 16 ispitanika (61,5%) ženskog pola. Uzrast ispitanika je bio u rasponu 14 - 18 godina starosti, sa prosečnom vrednošću 17,1 (SD = 0,98) godina. U gradu je živelo 19 (73,1%), a u selu 7 (26,9%) ispitanika.

Najveći broj naših ispitanika je rođen u maju i julu mesecu (19,2%), a zatim u junu i u novembru (15,4%). Distribucija ispitanika prema mesecu rođenja bila je značajno niža po ostalim mesecima u godini.

#### 4.2. Osnovne kliničke karakteristike bolesti

Deskriptivni statistički parametri za uzrast u kome je bolest počela i dužinu trajanja bolesti ispitanika prikazana je u Tabeli 1.

Tabela 1. Uzrast javljanja i dužina trajanja bolesti

|  | N  | Min  | Max  | $\bar{x}$ | SD   |
|--|----|------|------|-----------|------|
| Uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze (godine)          | 26 | 13,1 | 18,0 | 15,52     | 1,03 |
| Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine)  | 26 | 8,0  | 17,5 | 13,98     | 2,22 |
| Vreme od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze (godine) | 26 | 0,1  | 6,8  | 1,47      | 2,08 |
| Dužina trajanja bolesti (godine)                           | 26 | 0,5  | 10   | 3,25      | 2,38 |
| Vreme proteklo između prva dva ataka bolesti (godine)      | 26 | 0,2  | 5,8  | 1,19      | 1,66 |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

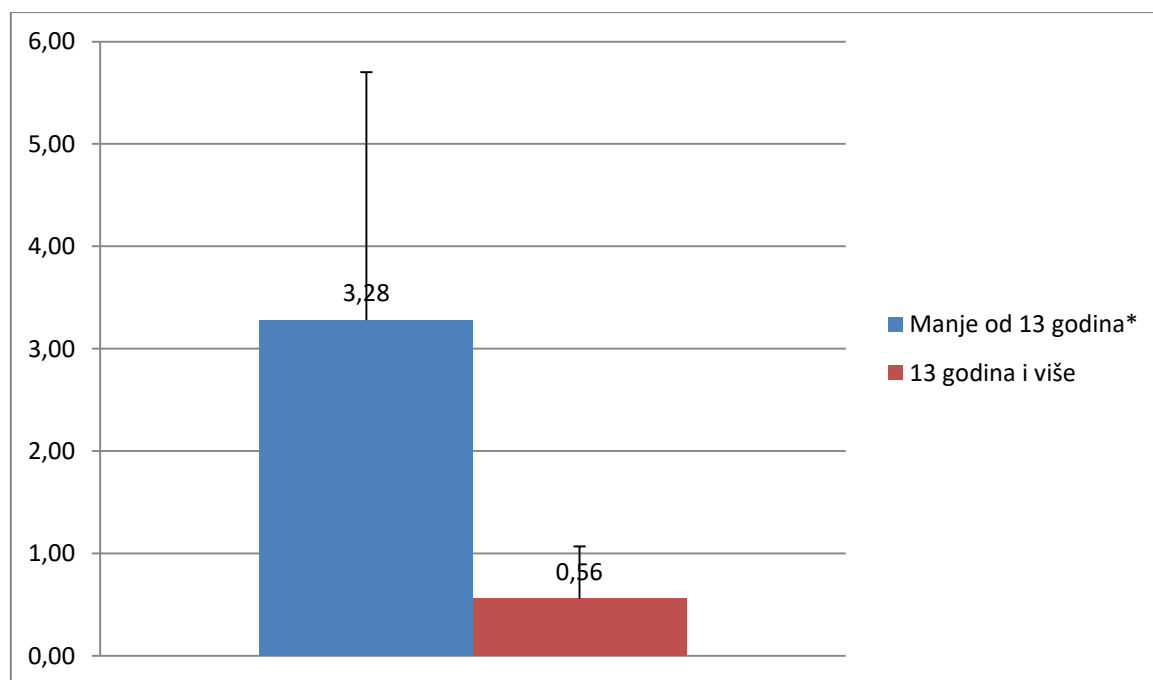
Prosečan uzrast bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze multiple skleroze iznosio je 15,5±1,03 godina. Najmlađi bolesnik u trenutku dijagnostikovanja MS imao je 13,1 godinu, a najstariji 18,0 godina. Prema podacima dobijenim iz medicinske dokumentacije, prvi simptomi i znaci MS su postojali u prosečnom uzrastu od 13,9±2,2



godina. Najraniji uzrast pojave prvih simptoma bolesti u našoj grupi ispitanika bio je 8 godina, a najkasniji 17,5 godina. Vreme proteklo između prva dva ataka bolesti kretalo se od 0,2 do 5,8 godina, sa prosečnim periodom od  $1,19 \pm 1,66$  godina. Dužina trajanja bolesti kretala se u rasponu od 0,5 do 10 godina, sa prosečnom vrednošću  $3,25 \pm 2,38$  godina.

U odnosu na uzrast ispitanika poređene su grupa ispitanika kod koje su se prvi simptomi bolesti javili do 13. godine života i grupa sa početkom bolesti sa 13 godina i kasnije (Grafikon 1).

Grafikon 1. Vreme između prva dva ataka multiple skleroze u odnosu na uzrast početka simptoma bolesti



\*t = 4,9 p < 0.001

Utvrđena je značajna statistička razlika u vremenu proteklom između prva dva ataka bolesti u grupi dece ispod 13 godina, gde je taj vremenski period iznosio u proseku  $3,28 \pm 2,42$  godina, u odnosu na ispitanike uzrasta od 13 godina i više, gde je isti period iznosio u proseku  $0,56 \pm 0,51$  godina (t-test = 4,9, p < 0,001).

U Tabeli 2 prikazan je relapsni indeks bolesti u našoj grupi ispitanika.

Tabela 2. Relapsni indeks (N = 26)

| Min | Max | Median | SD   | $\bar{x}$ |
|-----|-----|--------|------|-----------|
| 1   | 5   | 2      | 1,20 | 2,21      |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Relapsni indeks predstavlja broj egzacerbacija bolesti po godini. Ispitanici u ovoj studiji su imali od jednog do najviše pet ataka bolesti godišnje. Medijana relapsnog indeksa iznosila je dva relapsa godišnje.

U kliničkoj slici ispitanika najzastupljeniji su bili ispadi senzibiliteta (84,6%), a potom simptomi i znaci optičkog neuritisa (65,4%). Skoro dva puta je bila veća učestalost jednostranog u odnosu na bilateralni optički neuritis. Ataksija i tremor su bili prisutni kod polovine ispitanika (50%), a u nešto manjem stepenu piramidni deficit i poremećaj obrasca hoda (46%). Samo jedan bolesnik je imao kvadriparezu, 11 bolesnika (42,3%) hemiparezu i 5 bolesnika monoparezu (19,2%) ekstremiteta. Poremećaj funkcije sfinktera bio je zastupljen kod malog procenta bolesnika (7,7%).

Somatski hronični poremećaj je prisutan kod 3 (11,5%) ispitanika (astma, Hashimoto tireoiditis i vitiligo), dok je kod 4 (15,4%) ispitanika postojala depresivna epizoda u određenom periodu trajanja bolesti.

Učestalost pojedinih neuroloških simptoma i znakova bolesti ispitanika prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3. Neurološki simptomi i znaci (N = 26)

| <i>Simptom/znak</i>          | <i>N</i> | <i>%</i> |
|------------------------------|----------|----------|
| Optički neuritis jednostrani | 11       | 42,3     |
| Optički neuritis bilateralni | 6        | 23,1     |
| Oftalmoplegija               | 5        | 19,2     |
| Nistagmus                    | 8        | 30,8     |
| Dizartrija                   | 3        | 11,5     |
| Vrtoglavica                  | 11       | 42,3     |
| Monopareza                   | 5        | 19,2     |
| Parapareza                   | 1        | 3,8      |
| Hemipareza                   | 11       | 42,3     |
| Kvadripareza                 | 1        | 3,8      |
| Piramidni deficit            | 12       | 46,2     |
| Poremećaj hoda               | 12       | 46,2     |
| Ataksija                     | 13       | 50,0     |
| Tremor                       | 13       | 50,0     |
| Poremećaj senzibiliteta      | 22       | 84,6     |
| Lhermitteov znak             | 10       | 38,5     |
| Poremećaj kontrole sfinktera | 2        | 7,7      |

Dijagnoza MS je postavljena na osnovu napred navedenih dijagnostičkih kriterijuma (107) i isključivanjem bolesti koje su razmatrane u diferencijalnoj dijagnozi. Među dijagnostičkim procedurama od posebnog značaja su bili imunološki pregled likvora i seruma, vizuelni i somatosenzorni evocirani potencijali i pregled mozga i kičmene moždine magnetnom rezonancom.

Pozitivan nalaz oligoklonalnih traka u likvoru postojao je kod 81,6% ispitanika, a u serumu kod svega 13,6% ispitanika.

Nalaz vizuelnih evociranih potencijala (VEP) je bio patološki kod 84% ispitanika, sa postojanjem produženih latencija u provođenju impulsa kroz optičke puteve, dok je 16% ispitanika imalo normalan nalaz.

Nalazi MR pregleda endokranijuma i kičmene moždine su pokazali da su demijelinacione lezije bile periventrikularne lokalizacije kod 92,3% ispitanika, a na drugom mestu po distribuciji je bila infratentorijalna lokalizacija lezija, 76,9%. Jukstakortikalni demijelinacioni plakovi su uočeni kod 19 ispitanika (73,1%). U kičmenoj moždini lezije je imalo 69,2% ispitanika, a u korpusu kalozumu 42,3% ispitanika. Četvrtina bolesnika je imala velike tumorolike demijelinacione lezije (prikazano na slici u Prilogu III), dok su kod polovine bolesnika registrovane aktivne promene koje su pokazivale postkontrastno pojačanje u momentu pregleda.

Lečenje kortikosterodima za sistemsku primenu sprovedeno je kod svih bolesnika u prvom ataku ili egzacerbacijama bolesti, dok su imunomodulatorni lekovi prve terapijske linije primenjeni kod 16 ispitanika (69,6%). Terapijske izmene plazme primenjene su kod jedne bolesnice u teškom kliničkom pogoršanju.

U momentu sprovođenja studije preseka, ishod bolesti smo procenjivali primenom EDSS. Kod naših ispitanika EDSS skor se kretao u rasponu od 0 do 3,5 sa prosečnom vrednošću 1,67 i standardnom devijacijom 0,86. Medijana EDSS skora iznosila je 1,5.

Primenom Pirsonovog testa korelacije ispitivali smo povezanost kliničkih varijabli bolesti sa EDSS skorom, što je prikazano u Tabeli 4.

Tabela 4. Povezanost EDSS skora i kliničkih varijabli (N = 26)

|  | Skor   |
|--|--------|
| Uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze (godine)          | -0,42* |
| Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine)  | -0,55* |
| Vreme od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze (godine) | 0,33   |
| Vreme proteklo između prva dva ataka bolesti (godine)      | 0,25   |
| Relapsni indeks (broj šubova po godini)                    | 0,15   |
| Dužina trajanja bolesti (godine)                           | 0,49*  |
| * $p < 0.05$   |        |

Između EDSS skora i uzrasta u trenutku postavljanja dijagnoze (godine), kao i uzrasta u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine) postoji značajna negativna povezanost (Tabela 4). Dužina trajanja bolesti (godine) je u pozitivnoj korelaciji sa EDSS

skorom. Vremenski period od prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze, vremenski period između prva dva ataka bolesti i relapsni indeks nisu u korelaciji sa EDSS skorom.

### 4.3. Rezultati testiranja

#### 4.3.1. Procena globalnog kognitivnog funkcionisanja

Za 19 ispitanika bili su dostupni skorovi REVISK testa (Tabela 5). Dvoje (10,6%) ispitanika imalo je IQ<sub>t</sub> u rasponu 110-119 visoko prosečan, 12 (63,1%) u rasponu 90-109 prosečan, i 5 (26,3%) u rasponu 80-89 nisko prosečan. Kod 8 (42,2%) ispitanika postoji IQ<sub>v</sub>/IQ<sub>m</sub> diskrepanca od  $\geq 13$ ; kod četvero IQ<sub>v</sub>>IQ<sub>m</sub> i četvero IQ<sub>m</sub>>IQ<sub>v</sub>. Dvoje (10,6%) ispitanika imalo je discrepancu IQ<sub>v</sub>>IQ<sub>m</sub> od preko 20.

Tabela 5. Srednje vrednosti IQ skorova ispitanika (N = 19)

| Skor  | Min | Max | $\bar{x}$ | SD    |
|---|-----|-----|-----------|-------|
| IQ <sub>m</sub>   | 83  | 126 | 92,53     | 9,28  |
| IQ <sub>v</sub>   | 74  | 129 | 95,63     | 13,47 |
| IQ <sub>t</sub>   | 81  | 119 | 93,84     | 9,66  |
| <i>IQ<sub>m</sub>-IQ manipulativni, IQ<sub>v</sub>-IQ verbalni, IQ<sub>t</sub>-IQ totalni</i> |     |     |           |       |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Između ispitanika prema polu nema značajnih razlika u IQ skorovima. Međutim, postoji trend da ženski ispitanici sa MS imaju više skorove na manipulativnom IQ, i manju diskrepancu u IQ skorovima (Tabela 6).

Tabela 6. IQ skorovi u odnosu na pol ispitanika (N = 19)

|         | Muski, n = 8 |        |           |       | Zenski, n = 11 |        |           |       | t-test |
|---------|--------------|--------|-----------|-------|----------------|--------|-----------|-------|--------|
|         | Min          | Max    | $\bar{x}$ | SD    | Min            | Max    | $\bar{x}$ | SD    |        |
| IQm     | 83,00        | 96,00  | 89,13     | 5,51  | 89,00          | 126,00 | 95,00     | 10,86 | -1,39  |
| IQv     | 74,00        | 129,00 | 95,88     | 18,76 | 75,00          | 110,00 | 95,45     | 8,97  | 0,07   |
| IQt     | 81,00        | 113,00 | 92,50     | 10,57 | 81,00          | 119,00 | 94,82     | 9,35  | -0,51  |
| IQdescr | -33,00       | 15,00  | -6,75     | 18,09 | -13,00         | 16,00  | -,45      | 8,68  | -1,01  |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Tabela 7. Povezanost IQ skorova i kliničkih varijabli (N = 19)

|   | IQm   | IQv   | IQt   | IQdiscrepanca |
|---|-------|-------|-------|---------------|
| Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine) | 0,24  | 0,22  | 0,26  | -0,06         |
| Uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze (godine)         | 0,26  | 0,14  | 0,20  | 0,04          |
| Vreme proteklo između prva dva šuba bolesti (meseći)      | 0,01  | -0,16 | -0,10 | 0,18          |
| Relapsni indeks (broj šubova po godini)                   | -0,01 | 0,05  | 0,03  | -0,05         |
| Dužina trajanja bolesti (meseći)                          | -0,04 | -0,05 | -0,05 | 0,02          |
| EDSS skor   | -0,17 | -0,17 | -0,21 | 0,05          |

Ne postoji značajna statistička povezanost IQ skorova i kliničkih varijabli, kao ni sa EDSS skorom (Tabela 7). Takođe, diskrepanca u manipulativnom i verbalnom skorom ne

pokazuje značajnu statističku povezanost sa ovim kliničkim varijablama. Ovo govori u prilog tome da je intelektualno funkcionisanje nezavisno od analiziranih kliničkih varijabli.

#### 4.3.2. Procena anksioznih i depresivnih simptoma

Podaci za RCADS upitnik samo-procenom i procenom roditelja prikupljeni su za ukupno 21 ispitanika. Srednje vrednosti skorova RCADS Anksioznost i Depresija su prikazani u Tabeli 8.

Tabela 8. RCADS Skorovi (N = 21)

| RCADS skor  | Samo-procena |     |           |       | Procena roditelja |     |           |       |
|-------------|--------------|-----|-----------|-------|-------------------|-----|-----------|-------|
|             | Min          | Max | $\bar{x}$ | SD    | Min               | Max | $\bar{x}$ | SD    |
| Anksioznost | 6            | 55  | 21,43     | 13,31 | 2                 | 64  | 18,81     | 15,24 |
| Depresija   | 0            | 20  | 5,76      | 5,43  | 0                 | 16  | 5,57      | 4,91  |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Prosečna vrednost skora RCADS Anksioznost dobijena samoprocenom iznosila je 21,43 (SD 13,31), a procenom roditelja iznosila je 18,81 (SD 15,24). Prosečna vrednost skora RCADS Depresija dobijena samoprocenom je iznosila 5,76 (SD 5,43), a procenom roditelja 5,57 (SD 4,91).

U Tabeli 9 je prikazan procenat ispitanika kod kojih su RCADS T-skorovi Anksioznosti i Depresije bili u kliničkom opsegu.

Tabela 9. RCADS T-skorova u kliničkom opsegu kod ispitanika (n = 21)

| T-Skor            | Samoprocena, n (%) | Procena roditelja, n (%) | Ukupno različite dece, n (%) |
|-------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------|
| RCADS Anksioznost | 2 (7,4)            | 3 (14,3)                 | 3 (14,3)                     |
| RCADS Depresija   | 2 (7,4)            | 2 (7,4)                  | 4 (19)                       |

Ukupno 5 (23,8%) ispitanika imalo je bar jedan RCADS T-skor u kliničkom opsegu. RCADS Anksioznost T-skor u kliničkom opsegu bio je za 3 (14,3%) deteta ukupno, dok je RCADS Depresija T-skor bio u kliničkom opsegu za 4 (19%) dece ukupno (Tabela 9). Dvoje dece (7,4%) imalo je oba skora u kliničkom opsegu samo-procenom i/ili procenjeno od strane roditelja.

Ne postoje značajne statističke razlike između muških i ženskih ispitanika u odnosu na nivo anksioznih i depresivnih simptoma (Tabela 10)

Tabela 10. RCADS skorovi u odnosu na pol ispitanika

|                            | Pol ispitanika |       |           |       |        |       |           |      | t-test, p vrednost |
|----------------------------|----------------|-------|-----------|-------|--------|-------|-----------|------|--------------------|
|                            | Muški          |       |           |       | Ženski |       |           |      |                    |
|                            | Min            | Max   | $\bar{x}$ | SD    | Min    | Max   | $\bar{x}$ | SD   |                    |
| RCADS anksioznost dete     | 39,91          | 69,97 | 52,81     | 11,55 | 38,41  | 75,23 | 48,88     | 9,51 | 0,81, 0,43         |
| RCADS depresija dete       | 39,39          | 76,22 | 54,43     | 13,75 | 39,39  | 65,17 | 48,23     | 7,97 | 1,31, 0,21         |
| RCADS anksioznost roditelj | 44,88          | 79,65 | 54,72     | 12,83 | 38,97  | 65,22 | 48,11     | 8,41 | 1,40, 0,18         |
| RCADS depresija roditelj   | 38,66          | 71,22 | 54,94     | 13,25 | 38,66  | 61,04 | 48,02     | 8,09 | 1,47, 0,16         |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Povezanost skorova RCADS Anksioznost i RCADS Depresija sa kliničkim varijablama bolesti data je u Tabeli 11.



Tabela 11. Povezanost RCADS skorova i kliničkih varijabli (N = 21)

|  | RCADS<br>Anksioznost |                      | RCADS<br>Depresija |                      |
|--|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|  | Samo-<br>procena     | Procena<br>roditelja | Samo-<br>procena   | Procena<br>roditelja |
| Uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze (godine)          | -0,06                | 0,03                 | -0,11              | 0,023                |
| Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine)  | -0,78*               | -0,64*               | -0,63*             | -0,53*               |
| Vreme od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze (godine) | 0,83*                | 0,72*                | 0,64*              | 0,59*                |
| Vreme proteklo između prva dva ataka bolesti (godine)      | 0,63*                | 0,63*                | 0,38               | 0,48*                |
| Relapsni indeks (broj ataka bolesti po godini)             | -0,03                | -0,10                | 0,35               | 0,31                 |
| Dužina trajanja bolesti (godine)                           | 0,78*                | 0,70*                | 0,64*              | 0,64*                |
| EDSS skor  | 0,47*                | 0,52*                | 0,14               | 0,36                 |
| * $p < 0.05$   |                      |                      |                    |                      |

Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine), vreme od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze (godine), vreme proteklo između prva dva ataka bolesti (godine), dužina trajanja bolesti (godine) i EDSS skor značajno korelišu sa skorom RCADS Anksioznost (Tabela 11).

Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine), vreme od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze (godine), vreme proteklo između prva dva ataka bolesti (godine), i dužina trajanja bolesti (godine) značajno korelišu sa skorom RCADS Depresija.

Nije utvrđena značajna povezanost EDSS i RCADS Depresija skora (Tabela 11).

### 4.3.3. Procena zamora

Ukupno 21 ispitanik je popunio PedsFACIT-F upitnik (Tabela 12).

Tabela 12. PedsFACIT-F skorovi (n = 21)

| PedsFACIT-F   | Min | Max | $\bar{x}$ | SD   |
|---------------|-----|-----|-----------|------|
| Zamor skor    | 19  | 44  | 33,43     | 8,34 |
| Energija skor | 3   | 8   | 6,24      | 1,64 |
| Ukupni skor   | 22  | 51  | 39,67     | 9,32 |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Ukupna vrednost PedsFACIT-F upitnika kretala se u opsegu od 22 do 51, sa prosečnom vrednošću 39,67 (SD 9,32).

Tabela 13. Distribucija PedsFACIT-F skorova prema polu

| PedsFACIT-F   | Pol ispitanika |      |                |      |
|---------------|----------------|------|----------------|------|
|               | Muški, n = 6   |      | Ženski, n = 15 |      |
|               | $\bar{x}$      | SD   | $\bar{x}$      | SD   |
| Zamor skor    | 33,50          | 7,79 | 33,40          | 8,82 |
| Energija skor | 7,00           | 1,10 | 5,93           | 1,75 |
| Ukupni skor   | 40,50          | 8,43 | 39,33          | 9,92 |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Ne postoji značajna statistička razlika u skorovima PedsFACIT-F upitnika između muških i ženskih ispitanika ( $p \geq 0.11$ , Tabela 13).

Postoji značajna negativna povezanost između godina starosti i PedsFACIT-F ukupni skor ( $r = -0,48$ ,  $p = 0,03$ ), što ukazuje da su stariji ispitanici prijavljivali niže skorove, odnosno veći stepen zamora.

U Tabeli 14 prikazana je povezanost skora PedsFACIT-F upitnika i kliničkih varijabli, skorovi su dobijeni za 21 ispitanika.

Tabela 14. Povezanost Ukupnog PedsFACIT-F skora i kliničkih varijabli (N = 21)

|  | PedsFACIT-F<br>ukupni skor |
|--|----------------------------|
| Uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze (godine)          | -0,27                      |
| Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine)  | 0,39                       |
| Vreme od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze (godine) | -0,59*                     |
| Vreme proteklo između prva dva ataka bolesti (godine)      | -0,44*                     |
| Relapsni indeks (broj egzacerbacija bolesti po godini)     | -0,25                      |
| Dužina trajanja bolesti (godine)                           | -0,52*                     |
| EDSS skor  | 0.01                       |
| * $p < 0.05$   |                            |

Postoji značajna, negativna statistička povezanost između vremena proteklog od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze, vremena proteklog između prva dva ataka bolesti (godine) i dužine trajanja bolesti sa Ukupnim skorom PedsFACIT-F upitnika (Tabela 14). EDSS skor ne koreliše sa skorom PedsFACIT-F upitnika.

Korelacija skorova RCADS i PedsFACIT-F upitnika data je u Tabeli 15.

Tabela 15. Povezanosti RCADS i PedsFACIT-F skorova (N = 21)

| RCADS skor           | PedsFACIT-F<br>Ukupni skor |
|----------------------|----------------------------|
| Anksioznost dete     | -0,58*                     |
| Anksioznost roditelj | -0,44*                     |
| Depresija dete       | -0,75*                     |
| Depresija roditelj   | -0,62*                     |
| * $p < 0,05$         |                            |

Postoji značajno negativna povezanost između skorova RCADS upitnika i skora PedsFACIT-F upitnika (Tabela 15), naročito sa skorom RCADS Depresija.

#### 4.3.4. Procena kvaliteta života

Podaci za KIDSCREEN upitnik samo-procenom i procenom roditelja prikupljeni su za ukupno 21 ispitanika. U Tabeli 14 prikazani su skorovi KIDSCREEN upitnika dobijenih samo-procenom i procenom roditelja prema polu.

Tabela 16. Raspodela KIDSCREEN skorova prema polu (N = 21)

|                                | Muški,<br>n = 6 |       |           |       | Ženski,<br>n = 15 |       |           |       | t-test |
|--------------------------------|-----------------|-------|-----------|-------|-------------------|-------|-----------|-------|--------|
|                                | Min             | Max   | $\bar{x}$ | SD    | Min               | Max   | $\bar{x}$ | SD    |        |
| <i>Samo-procena</i>            |                 |       |           |       |                   |       |           |       |        |
| Fizička aktivnost              | 32,69           | 73,20 | 46,96     | 14,33 | 32,69             | 64,30 | 47,02     | 10,37 | -0,01  |
| Psihološko blagostanje         | 23,07           | 68,49 | 45,09     | 18,45 | 36,91             | 68,49 | 51,71     | 9,88  | -0,83  |
| Raspoloženje                   | 27,71           | 70,91 | 48,51     | 15,59 | 34,61             | 70,91 | 52,91     | 11,39 | -0,63  |
| Slika o sebi                   | 46,09           | 69,78 | 50,32     | 9,56  | 36,43             | 69,78 | 50,91     | 10,75 | -0,12  |
| Slobodno vreme                 | 37,35           | 68,75 | 51,94     | 11,86 | 35,61             | 68,75 | 53,98     | 10,84 | -0,36  |
| Porodica i kuća                | 41,10           | 65,87 | 50,87     | 10,31 | 32,97             | 65,87 | 56,82     | 9,23  | -1,22  |
| Finansijski izvori             | 46,59           | 52,41 | 50,92     | 2,46  | 29,15             | 62,86 | 52,38     | 10,26 | -0,51  |
| Socijalna podrška i prijatelji | 27,22           | 71,46 | 48,11     | 16,41 | 38,15             | 71,46 | 54,97     | 12,23 | -0,92  |
| Škola                          | 30,46           | 54,22 | 41,75     | 8,96  | 36,77             | 73,80 | 50,17     | 9,97  | -1,86  |
| Socijalna prihvaćenost         | 10,99           | 58,85 | 45,32     | 18,69 | 31,08             | 58,85 | 53,08     | 9,27  | -0,97  |
| Globalni QOL skor              | 34,70           | 66,86 | 45,63     | 11,38 | 38,34             | 66,86 | 50,63     | 8,78  | -0,96  |
| <i>Procena roditelja</i>       |                 |       |           |       |                   |       |           |       |        |

|                                |       |       |       |       |       |       |       |       |        |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Fizička aktivnost              | 30,92 | 71,23 | 43,02 | 14,47 | 30,92 | 63,68 | 46,42 | 9,72  | -0,53  |
| Psihološko blagostanje         | 24,88 | 69,88 | 46,49 | 17,48 | 43,47 | 69,88 | 54,15 | 8,05  | -1,03  |
| Raspoloženje                   | 23,93 | 58,00 | 42,15 | 15,70 | 34,56 | 70,82 | 53,47 | 11,49 | -1,60  |
| Slika o sebi                   | 37,33 | 70,98 | 47,66 | 12,56 | 37,33 | 70,98 | 54,43 | 12,09 | -1,13  |
| Slobodno vreme                 | 43,48 | 67,95 | 58,35 | 11,48 | 45,72 | 67,95 | 56,83 | 7,46  | 0,30   |
| Porodica i kuća                | 38,16 | 69,22 | 51,34 | 11,85 | 42,33 | 69,22 | 60,22 | 10,41 | -1,61  |
| Finansijski izvori             | 43,31 | 59,33 | 52,36 | 5,68  | 40,59 | 65,02 | 56,69 | 8,09  | -1,39  |
| Socijalna podrška i prijatelji | 21,03 | 66,69 | 45,09 | 16,52 | 42,46 | 73,08 | 56,95 | 12,14 | -1,59  |
| Škola                          | 27,81 | 49,75 | 37,82 | 8,21  | 27,81 | 72,50 | 52,78 | 11,91 | -3,29* |
| Socijalna prihvaćenost         | 10,47 | 58,83 | 45,68 | 18,08 | 39,34 | 58,83 | 54,58 | 7,04  | -1,17  |
| Globalni QOL skor              | 29,75 | 59,92 | 40,77 | 11,11 | 38,76 | 87,88 | 55,03 | 13,42 | -2,49* |
| * $p < 0.03$                   |       |       |       |       |       |       |       |       |        |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Postoji značajna statistička razlika prema polu u KIDSCREEN domenu Škola ( $t = -3.29$ ,  $p = 0.006$ ) i Globalnom QOL skoru ( $t = -2.49$ ,  $p = 0.03$ ) procenom roditelja, gde roditelji ženskih ispitanika prijavljuju značajno veće skorove (Tabela 16). U ostalim skorovima nema značajnih statističkih razlika među polovima.

Postoji značajna negativna povezanost između godina starosti i Globalni QOL skor samo-procena ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,02$ ), dok sa ostalim skorovima povezanost nije statistički značajna ( $r$  koeficijent je rasponu  $-0,09 - -0,46$ ).

Tabela 17. Raspodela KIDSCREEN skorova prema mestu stanovanja (N = 21)

|                                | Grad,<br>n = 14 |       |           |       | Selo,<br>n = 7 |       |           |       | t-test |
|--------------------------------|-----------------|-------|-----------|-------|----------------|-------|-----------|-------|--------|
|                                | Min             | Max   | $\bar{x}$ | SD    | Min            | Max   | $\bar{x}$ | SD    |        |
| <i>Samo-procena</i>            |                 |       |           |       |                |       |           |       |        |
| Fizička aktivnost              | 34,65           | 73,20 | 49,24     | 10,69 | 32,69          | 64,30 | 42,53     | 11,80 | 1,27   |
| Psihološko blagostanje         | 39,91           | 68,49 | 53,14     | 8,87  | 23,07          | 68,49 | 43,18     | 17,18 | 1,44   |
| Raspoloženje                   | 34,61           | 70,91 | 54,37     | 10,71 | 27,71          | 70,91 | 46,23     | 14,80 | 1,29   |
| Slika o sebi                   | 36,43           | 69,78 | 50,47     | 11,13 | 46,09          | 69,78 | 51,28     | 8,80  | -0,18  |
| Slobodno vreme                 | 35,61           | 68,75 | 53,04     | 10,32 | 37,35          | 68,75 | 54,12     | 12,76 | -0,19  |
| Porodica i kuća                | 32,97           | 65,87 | 56,22     | 9,54  | 41,10          | 65,87 | 52,91     | 10,33 | 0,71   |
| Finansijski izvori             | 29,15           | 62,86 | 51,57     | 10,12 | 46,59          | 62,86 | 52,74     | 5,44  | -0,34  |
| Socijalna podrška i prijatelji | 42,20           | 71,46 | 56,02     | 11,56 | 27,22          | 71,46 | 45,66     | 16,11 | 1,47   |
| Škola                          | 36,77           | 73,80 | 50,68     | 9,93  | 30,46          | 48,61 | 40,57     | 7,50  | 2,49*  |
| Socijalna prihvaćenost         | 31,08           | 58,85 | 52,67     | 9,48  | 10,99          | 58,85 | 47,25     | 17,81 | 0,75   |
| Globalni QOL skor              | 39,28           | 66,86 | 52,41     | 9,24  | 34,70          | 48,29 | 41,48     | 5,34  | 3,32*  |
| <i>Procena roditelja</i>       |                 |       |           |       |                |       |           |       |        |
| Fizička aktivnost              | 30,92           | 71,23 | 47,94     | 10,51 | 30,92          | 63,68 | 40,47     | 10,97 | 1,49   |
| Psihološko blagostanje         | 43,47           | 69,88 | 54,71     | 7,99  | 24,88          | 69,88 | 46,47     | 16,04 | 1,28   |
| Raspoloženje                   | 34,56           | 70,82 | 54,15     | 9,66  | 23,93          | 70,82 | 42,40     | 17,17 | 1,68   |
| Slika o sebi                   | 37,33           | 70,98 | 52,96     | 11,59 | 37,33          | 70,98 | 51,55     | 14,60 | 0,22   |

|                                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Slobodno vreme                 | 45,72 | 67,95 | 56,64 | 7,98  | 43,48 | 67,95 | 58,52 | 10,03 | -0,43 |
| Porodica i kuća                | 40,20 | 69,22 | 58,66 | 10,39 | 38,16 | 69,22 | 55,73 | 13,62 | 0,50  |
| Finansijski izvori             | 40,59 | 65,02 | 56,10 | 8,05  | 43,31 | 65,02 | 54,17 | 7,06  | 0,56  |
| Socijalna podrška i prijatelji | 42,46 | 73,08 | 58,91 | 11,79 | 21,03 | 57,87 | 42,87 | 13,05 | 2,73* |
| Škola                          | 27,81 | 66,08 | 51,24 | 11,17 | 27,81 | 72,50 | 43,05 | 14,98 | 1,28  |
| Socijalna prihvaćenost         | 39,34 | 58,83 | 54,27 | 7,20  | 10,47 | 58,83 | 47,56 | 17,23 | 0,99  |
| Globalni QOL skor              | 38,76 | 66,25 | 54,30 | 9,41  | 29,75 | 87,88 | 44,26 | 19,95 | 1,26  |
| <i>*p &lt; 0.03</i>            |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

U odnosu na mesto stanovanja, ispitanici iz grada imali su značajno više skorove na KIDSCREEN domenu Škola i Globalni QOL skor, samo-procena i domen Socijalna podrška i prijatelji procena roditelja (Tabela 17). U ostalim skorovima nema značajnih statističkih razlika.

U Tabeli 18 prikazani su skorovi KIDSCREEN upitnika - samoprocena za adolescente sa MS i grupu zdravih adolescenata, a u Tabeli 19 skorovi istog upitnika procena roditelja za navedene dve grupe ispitanika.

Tabela 18. KIDSCREEN Skorovi ispitanika i zdravih – samo-procena

|                        | Multipla skleroza<br>n = 21 |       |           |       | Zdravi<br>n = 103 |       |           |       | t-test  |
|------------------------|-----------------------------|-------|-----------|-------|-------------------|-------|-----------|-------|---------|
|                        | Min                         | Max   | $\bar{x}$ | SD    | Min               | Max   | $\bar{x}$ | SD    |         |
| Fizička aktivnost      | 32,69                       | 73,20 | 47,00     | 11,25 | 28,13             | 73,20 | 52,60     | 11,62 | - 2,03* |
| Psihološko blagostanje | 23,07                       | 68,49 | 49,82     | 12,76 | 23,07             | 68,49 | 51,19     | 10,26 | -0,53   |

|                                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Raspoloženje                   | 27,71 | 70,91 | 51,65 | 12,48 | 26,23 | 70,91 | 47,06 | 10,27 | 1,81  |
| Slika o sebi                   | 36,43 | 69,78 | 50,74 | 10,19 | 31,24 | 69,78 | 47,83 | 8,28  | 1,42  |
| Slobodno vreme                 | 35,61 | 68,75 | 53,40 | 10,88 | 29,16 | 68,75 | 53,76 | 11,01 | -0,13 |
| Porodica i kuća                | 32,97 | 65,87 | 55,12 | 9,68  | 27,06 | 65,87 | 50,69 | 9,33  | 1,98  |
| Finansijski izvori             | 29,15 | 62,86 | 51,96 | 8,70  | 29,15 | 62,86 | 50,43 | 8,84  | 0,73  |
| Socijalna podrška i prijatelji | 27,22 | 71,46 | 52,91 | 13,55 | 9,40  | 71,46 | 54,57 | 11,26 | -0,58 |
| Škola                          | 30,46 | 73,80 | 47,65 | 10,24 | 25,68 | 73,80 | 48,63 | 8,97  | -0,44 |
| Socijalna prihvaćenost         | 10,99 | 58,85 | 50,86 | 12,67 | 29,13 | 58,85 | 52,60 | 9,13  | -0,74 |
| Globalni QOL skor              | 34,70 | 66,86 | 49,13 | 9,61  | 31,93 | 83,81 | 51,30 | 9,92  | -0,90 |
| <i>*p &lt; 0,04</i>            |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Ispitanici u studiji imali su statistički značajno niži skor na skali Fizička aktivnost od zdravih adolescenata samo-procena ( $p = 0,04$ , Tabela 18). Procenom roditelja, statistički značajno niži skor na skali Fizička aktivnost od zdrave kontrole ( $p = 0,04$ ) je primećen, dok su skorovi na skalama Slika o sebi i Finansijski izvori bili značajno viši kod ispitanika sa MS (Tabela 19).



Tabela 19. KIDSCREEN skorovi ispitanika i zdravih – procena roditelja

|                                | Multipla skleroza |       |           |       | Zdravi  |       |           |       | t-test |
|--------------------------------|-------------------|-------|-----------|-------|---------|-------|-----------|-------|--------|
|                                | n = 21            |       |           |       | n = 103 |       |           |       |        |
|                                | Min               | Max   | $\bar{x}$ | SD    | Min     | Max   | $\bar{x}$ | SD    |        |
| Fizička aktivnost              | 30,92             | 71,23 | 45,45     | 11,00 | 30,92   | 71,23 | 52,22     | 10,98 | -2,57* |
| Psihološko blagostanje         | 24,88             | 69,88 | 51,96     | 11,59 | 32,72   | 69,88 | 54,41     | 8,99  | -1,07  |
| Raspoloženje                   | 23,93             | 70,82 | 50,23     | 13,47 | 20,72   | 70,82 | 49,21     | 11,64 | 0,35   |
| Slika o sebi                   | 37,33             | 70,98 | 52,49     | 12,31 | 31,06   | 70,98 | 47,11     | 8,99  | 2,33*  |
| Slobodno vreme                 | 43,48             | 67,95 | 57,27     | 8,51  | 25,45   | 67,95 | 56,17     | 10,07 | 0,46   |
| Porodica i kuća                | 38,16             | 69,22 | 57,68     | 11,31 | 32,39   | 69,22 | 53,81     | 9,27  | 1,67   |
| Finansijski izvori             | 40,59             | 65,02 | 55,46     | 7,61  | 23,96   | 65,02 | 51,03     | 9,46  | 2,01*  |
| Socijalna podrška i prijatelji | 21,03             | 73,08 | 53,56     | 14,19 | 38,60   | 73,08 | 57,30     | 8,90  | -1,56  |
| Škola                          | 27,81             | 72,50 | 48,51     | 12,81 | 32,45   | 72,50 | 50,86     | 9,20  | -0,99  |
| Socijalna prihvaćenost         | 10,47             | 58,83 | 52,03     | 11,55 | 3,22    | 58,83 | 50,93     | 11,60 | 0,39   |
| Globalni QOL skor              | 29,75             | 87,88 | 50,96     | 14,16 | 32,20   | 87,88 | 53,99     | 10,51 | -1,13  |
| * $p < 0,04$                   |                   |       |           |       |         |       |           |       |        |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Stepen slaganja KIDSCREEN skorova dobijenih samo-procenom i procenom roditelja prikazan je u Tabeli 20.

Tabela 20. Slaganje KIDSCREEN skorova samo-procene i procene roditelja  
(N = 21)

| <i>KIDSCREEN skor</i>                       | <i>IKK*</i> |
|---|-------------|
| Fizička aktivnost                           | 0,91        |
| Psihološko blagostanje                      | 0,84        |
| Raspoloženje                                | 0,62        |
| Slika o sebi                                | 0,76        |
| Slobodno vreme                              | 0,34        |
| Porodica i kuća                             | 0,63        |
| Finansijski izvori                          | 0,80        |
| Socijalna podrška i prijatelji              | 0,81        |
| Škola                                       | 0,86        |
| Socijalna prihvaćenost                      | 0,89        |
| Glogani QOL skor                            | 0,81        |
| * Intraklasni korelacioni koeficijent – IKK |             |

Osim domena Slobodno vreme (0,34), svi ostali domeni imaju visoke vrednosti IKK, što govori u prilog visokog stepena slaganja samo-procene i procene roditelja kvaliteta života (Tabela 20).

Postoji značajna povezanost između Globalnog QOL skora i ostalih KIDSCREEN skorova, koja je srednjeg do visokog stepena za većinu skorova (Tabela 21).

Tabela 21. Povezanosti KIDSCREEN skorova i Globalnog QOL skora (N = 21)

| <i>KIDSCREEN skor</i>          | Globalni QOL skor |                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                | Samo-procena      | Procena roditelja |
| Fizička aktivnost              | 0,81*             | 0,79*             |
| Psihološko blagostanje         | 0,79*             | 0,80*             |
| Raspoloženje                   | 0,78*             | 0,83*             |
| Slika o sebi                   | 0,70*             | 0,56*             |
| Slobodno vreme                 | 0,72*             | 0,58*             |
| Porodica i kuća                | 0,73*             | 0,69*             |
| Finansijski izvori             | 0,51*             | 0,25              |
| Socijalna podrška i prijatelji | 0,49*             | 0,59*             |
| Škola                          | 0,76*             | 0,81*             |
| Socijalna prihvaćenost         | 0,56*             | 0,45*             |
| <i>*p &lt; 0,04</i>            |                   |                   |

Uzevši ovo u obzir a radi pojednostavljenja, za određene analize povezanosti skora KIDSCREEN upitnika i kliničkih varijabli biće korišćen samo Globalni QOL skor.

#### **4.3.5. Povezanost kliničkih varijabli i kvaliteta života**

Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti, vreme proteklo od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze, vreme proteklo između prva dva ataka bolesti i dužina trajanja bolesti značajno negativno korelišu sa KIDSCREEN Globalni QOL skor samo-procena, dok je povezanost sa ostalim skorovima data u Tabeli 22. Procenom roditelja, jedino dužina trajanja bolesti značajno negativno koreliše sa ovim skorom ( $r = -0,43$ ).

Tabela 22. Povezanost KIDSCREEN skorova i kliničkih varijabli

| KIDSCREEN skor                 | Uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze (godine) | Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine) | Vreme od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze (godine) | Vreme proteklo između prva dva ataka bolesti (godine) | Relapsni indeks (broj egzacerbacija po godini) | Dužina trajanja bolesti (godine) | EDSS skor |
|--------------------------------|---|---|--|---|--|----------------------------------|-----------|
| <i>Samo-procena</i>            |   |   |  |   |  |                                  |           |
| Fizička aktivnost              | -0,30   | 0,37  | -0,55*   | -0,46*  | -0,12  | -0,53*                           | -0,06     |
| Psihološko blagostanje         | -0,06   | 0,37  | -0,43*   | -0,22   | 0,04   | -0,44*                           | -0,04     |
| Raspoloženje                   | -0,08   | 0,53*   | -0,62*   | -0,25   | -0,03  | -0,56*                           | -0,11     |
| Slika o sebi                   | 0,06  | 0,35  | -0,34  | -0,36   | -0,06  | -0,37                            | -0,34     |
| Slobodno vreme                 | 0,12  | 0,35  | -0,31  | -0,04   | -0,14  | -0,35                            | -0,26     |
| Porodica i kuća                | -0,09   | 0,30  | -0,37  | -0,30   | -0,06  | -0,42                            | -0,14     |
| Finansijski izvori             | 0,03  | 0,12  | -0,11  | -0,04   | -0,31  | -0,23                            | -0,27     |
| Socijalna podrška i prijatelji | 0,11  | 0,57*   | -0,57*   | -0,56*  | 0,14   | -0,53*                           | -0,28     |
| Škola                          | -0,11   | 0,27  | -0,35  | -0,38   | -0,14  | -0,39                            | -0,23     |
| Socijalna prihvaćenost         | -0,06   | 0,54*   | -0,63*   | -0,49*  | 0,07   | -0,65*                           | -0,38     |
| Glogani QOL                    | -0,15   | 0,44*   | -0,55*   | -0,48*  | -0,18  | -0,59*                           | -0,17     |
| <i>Procena roditelja</i>       |   |   |  |   |  |                                  |           |
| Fizička aktivnost              | -0,34   | 0,21  | -0,40  | -0,29   | -0,23  | -0,41                            | -0,05     |
| Psihološko blagostanje         | -0,21   | 0,27  | -0,40  | -0,38   | -0,12  | -0,46*                           | -0,17     |
| Raspoloženje                   | -0,04   | 0,29  | -0,34  | -0,39   | -0,06  | -0,40                            | -0,30     |
| Slika o sebi                   | 0,19  | 0,26  | -0,18  | 0,01  | -0,20  | -0,31                            | -0,47*    |
| Slobodno vreme                 | -0,04   | -0,02   | 0,01   | 0,07  | -0,34  | -0,14                            | -0,34     |
| Porodica i kuća                | 0,12  | 0,39  | -0,36  | -0,23   | -0,53*   | -0,56*                           | -0,38     |
| Finansijski izvori             | 0,25  | 0,39  | -0,29  | 0,12  | -0,38  | -0,43*                           | -0,35     |
| Socijalna podrška i prijatelji | 0,03  | 0,45*   | -0,47*   | -0,52*  | -0,03  | -0,52*                           | -0,32     |
| Škola                          | 0,10  | 0,49*   | -0,48*   | -0,41   | -0,17  | -0,51*                           | -0,53*    |

|                        |       |       |        |        |       |        |        |
|------------------------|-------|-------|--------|--------|-------|--------|--------|
| Socijalna prihvaćenost | -0,08 | 0,46* | -0,55* | -0,53* | 0,12  | -0,59* | -0,55* |
| Globalni QOL           | 0,01  | 0,38  | -0,41  | -0,38  | -0,18 | -0,43* | -0,34  |
| *p < 0.05              |       |       |        |        |       |        |        |

U Tabeli 23 prikazana je vrednost Globalnog QOL skora u odnosu na neurološke simptome bolesti

Tabela 23. Vrednosti Globalnog QOL skora u odnosu na neurološke simptome

|                                 |    | Globalni QOL skor<br>Samo-procena |       | Globalni QOL skor<br>Procena roditelja |       |
|---------------------------------|----|-----------------------------------|-------|--|-------|
|                                 |    | $\bar{x}$                         | SD    | $\bar{x}$                              | SD    |
| Optički neuritis<br>jednostrani | ne | 50,60                             | 11,82 | 49,65                                  | 14,20 |
|                                 | da | 47,66                             | 7,11  | 52,14                                  | 14,71 |
| Optički neuritis<br>bilateralni | ne | 50,90                             | 9,23  | 52,94                                  | 14,01 |
|                                 | da | 39,11*                            | 4,33  | 39,03                                  | 9,42  |
| Oftalmoplegija                  | ne | 49,17                             | 10,26 | 49,68                                  | 12,43 |
|                                 | da | 48,90                             | 5,89  | 56,39                                  | 21,55 |
| Nistagmus                       | ne | 50,23                             | 8,64  | 52,25                                  | 9,92  |
|                                 | da | 45,82                             | 12,61 | 47,71                                  | 22,56 |
| Dizartrija                      | ne | 50,19                             | 9,41  | 50,51                                  | 11,20 |
|                                 | da | 39,59                             | 6,92  | 53,64                                  | 30,42 |
| Vrtoglavica                     | ne | 50,53                             | 10,32 | 50,94                                  | 10,92 |
|                                 | da | 47,42                             | 8,96  | 50,97                                  | 17,70 |
| Monopareza                      | ne | 49,49                             | 10,21 | 52,35                                  | 15,23 |
|                                 | da | 47,71                             | 7,76  | 45,02                                  | 6,42  |
| Parapareza                      | ne | 48,20                             | 8,89  | 50,19                                  | 14,08 |
|                                 | da | 66,86                             | .     | 66,25                                  | .     |

|                              |    |       |       |        |       |
|------------------------------|----|-------|-------|--------|-------|
| Hemipareza                   | ne | 49,40 | 9,34  | 51,54  | 12,61 |
|                              | da | 48,80 | 10,49 | 50,32  | 16,37 |
| Kvadripareza                 | ne | 49,89 | 9,24  | 52,02  | 13,65 |
|                              | da | 34,70 | .     | 29,75  | .     |
| Piramidni deficit            | ne | 49,58 | 7,45  | 52,25  | 10,32 |
|                              | da | 48,58 | 12,22 | 49,54  | 17,97 |
| Poremećaj hoda               | ne | 48,87 | 6,96  | 50,30  | 12,22 |
|                              | da | 49,45 | 12,59 | 51,67  | 16,69 |
| Ataksija                     | ne | 51,52 | 8,76  | 54,47  | 9,76  |
|                              | da | 46,74 | 10,27 | 47,76  | 17,08 |
| Tremor                       | ne | 46,13 | 9,46  | 46,04  | 11,44 |
|                              | da | 51,58 | 9,45  | 54,64  | 15,32 |
| Poremećaj senzibiliteta      | ne | 51,68 | 4,79  | 54,77  | 16,23 |
|                              | da | 48,85 | 10,05 | 50,55  | 14,37 |
| Lhermitteov znak             | ne | 51,03 | 9,47  | 56,50  | 14,45 |
|                              | da | 46,81 | 9,81  | 43,56* | 10,32 |
| Poremećaj kontrole sfinktera | ne | 49,00 | 9,87  | 51,10  | 14,91 |
|                              | da | 50,32 | 9,86  | 49,57  | 1,40  |
| *p < 0.05                    |    |       |       |        |       |

$\bar{x}$ -prosečna vrednost, SD- standardna devijacija

Ispitanici koji su imali bilateralni optički neuritis imali su značajno niži Globalni QOL skor samo-pocena, kao i oni koji su imali pozitivan Lhermitteov znak procena roditelja (Tabla 23). U odnosu na druge neurološke simptome, ne postoji značajno sniženje ovog skora ukoliko je simptom prisutan.

Skorovi KIDSCREEN upitnika samo-procena i EDSS skor ne korelišu statistički značajno (Tabela 24).

Tabela 24. Povezanosti KIDSCREEN skorova i EDSS skora  
(N = 21)

| KIDSCREEN skor                 | EDSS skor |
|--------------------------------|-----------|
| <i>Samo-procena</i>            |           |
| Fizička aktivnost              | -0,06     |
| Psihološko blagostanje         | -0,04     |
| Raspoloženje                   | -0,11     |
| Slika o sebi                   | -0,34     |
| Slobodno vreme                 | -0,26     |
| Porodica i kuća                | -0,14     |
| Finansijski izvori             | -0,27     |
| Socijalna podrška i prijatelji | -0,28     |
| Škola                          | -0,23     |
| Socijalna prihvaćenost         | -0,38     |
| Glogani QOL                    | -0,18     |
| <i>Procena roditelja</i>       |           |
| Fizička aktivnost              | -0,05     |
| Psihološko blagostanje         | -0,17     |
| Raspoloženje                   | -0,30     |
| Slika o sebi                   | -0,47*    |
| Slobodno vreme                 | -0,34     |
| Porodica i kuća                | -0,38     |
| Finansijski izvori             | -0,35     |
| Socijalna podrška i prijatelji | -0,32     |
| Škola                          | -0,53*    |
| Socijalna prihvaćenost         | -0,55*    |
| Glogani QOL                    | -0,34     |
| *p < 0.05                      |           |

Postoji značajna negativna povezanost skorova Socijalna prihvaćenost, Škola i Slika o sebi procena roditelja i EDSS skora. Roditelji prijavlju značajno niže skorove na ovim skalama kod ispitanika koji imaju veći EDSS skor (Tabela 24).

Povezanost skorova KIDSCREEN i PedsFACIT-F upitnika prikazana je u Tabeli 25.

Tabela 25. Povezanosti KIDSCREEN i PedsFACIT-F skorova (n = 21)

| KIDSCREEN skor                 | PedsFACIT-F skor |
|--------------------------------|------------------|
| Fizička aktivnost              | 0,74*            |
| Psihološko blagostanje         | 0,53*            |
| Raspoloženje                   | 0,63*            |
| Slika o sebi                   | 0,34             |
| Slobodno vreme                 | 0,38             |
| Porodica i kuća                | 0,41             |
| Finansijski izvori             | 0,24             |
| Socijalna podrška i prijatelji | 0,14             |
| Škola                          | 0,40             |
| Socijalna prihvaćenost         | 0,32             |
| Glogani QOL skor               | 0,63*            |
| * < 0,05                       |                  |

Domeni KIDSCREEN upitnika Fizička aktivnost, Psihološko blagostanje i Raspoloženje i Globalnog QOL skor samo-procena značajno pozitivno korelišu sa PedsFACIT-F upitnikom (Tabela 25).

S obzirom na postojanje visokog nivoa povezanosti skorova RCADS anksioznost i RCADS depresija ( $r \geq 0,72$ ), povezanost ovih skorova sa upitnikom KIDSCREEN je kontrolisana za jedan odnosno drugi skor (Tabela 26).



Tabela 26. Povezanosti KIDSCREEN i RCADS skorova (n = 21)

| Skala  | Samoprocena     |                   | Procena roditelja |                   |
|--|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|  | RCADS depresija | RCADS anksioznost | RCADS depresija   | RCADS Anksioznost |
| Fizička aktivnost  | -0,53*          | -0,07             | -0,64*            | 0,13              |
| Psihološko blagostanje   | -0,47*          | -0,13             | -0,54*            | -0,12             |
| Slika o sebi   | -0,07           | -0,41             | -0,13             | -0,30             |
| Slobodno vreme   | -0,30           | -0,23             | -0,38             | 0,17              |
| Porodica i kuća  | -0,33           | 0,02              | -0,35             | -0,07             |
| Finansijski izvori   | 0,15            | -0,33             | 0,11              | -0,35             |
| Socijalna podrška i prijatelji   | -0,03           | -0,36             | -0,18             | -0,38             |
| Škola  | -0,01           | -0,36             | -0,21             | -0,45*            |
| Socijalna prihvaćenost   | -0,23           | -0,66*            | 0,05              | -0,59*            |
| Glogani QOL  | -0,45*          | -0,32             | -0,57*            | -0,12             |
| <i>Napomena: Raspoloženje domen nije analiziran jer procenjuje emocionalne simptome; * &lt; 0,05</i> |                 |                   |                   |                   |

RCADS depresija skor statistički značajno negativno koreliše sa skorovima domenima Fizička aktivnost i Psihološko blagostanje i Globalni QOL skor i samoprocena i procena roditelja, kada je RCADS anksioznost postavljena kao kontrolišuća varijabla. Obrnuto, kada je RCADS depresija postavljena kao kontrolišuća varijabla, RCADS anksioznost skor je značajno negativno povezan sa skorom domena Socijalna prihvaćenost, samo-procena i procena roditelja, ali i skorom domena Škola procena roditelja.

## **5.Diskusija**

---

U našoj grupi od 26 adolescenata, prosečnog uzrasa 17,1 godina, najmlađi ispitanik je imao 14, a najstariji 18 godina. Odnos ženskog prema muškom polu bio je 1,6:1. Prosečan uzrast na početku bolesti iznosio je  $13,9 \pm 2,2$  godina, a kretao se u opsegu od 8 do 17,5 godina. Imali smo dva bolesnika sa početkom bolesti u uzrastu do 10 godina (7,7%), četiri bolesnika uzrasta od 10,1 do 12,9 godina (15,4%) i 20 bolesnika uzrasta od 13 do 18 godina (76,9%). Renoux i saradnici su došli do sličnih podataka u svojoj grupi od 394 ispitanika uzrasta do 16 godina, sabranih iz 13 centara za MS (56): prosečan uzrast na početku bolesti je bio  $13,7 \pm 2,4$  godine, 7,6% bolesnika je imalo 10 godina ili manje, a 18% bolesnika do 12 godina, dok je 40% ispitanika imalo ispod 14 godina u trenutku ispoljavanja prvih simptoma bolesti. U prve dve grupe naših bolesnika ( $\leq 10$  godina i 10,1-12,9 godina), odnos ženskog i muškog pola je bio podjednak 1:1, iako smo prema do sada publikovanim podacima očekivali da u grupi od 10 do 12 godina ima više devojčica nego dečaka (18,56). Ghezzi i saradnici su došli do sličnih rezultata, u grupi dece ispod 12 godina odnos ženskog prema muškom polu iznosio je 1,2 (175). U našoj grupi ispitanika sa početkom bolesti u periodu adolescencije taj odnos je bio 3:1, slično ranije publikovanim podacima (16,56).

Tri naša bolesnika (11,6%) imala su pozitivnu porodičnu anamnezu za MS, a oboleli članovi porodice su u užoj porodici. Ranije sprovedene retrospektivne studije navode da 6-8% pedijatrijskih bolesnika sa MS ima pozitivnu porodičnu anamnezu za ovu bolest (16,116,176), a studije sa dužim periodom praćenja daju podatak da familijarna prevalencija MS iznosi i do 20% (16,81).

Najveći broj ispitanika u našoj studiji je rođen u prolećno-letnjim mesecima, maju, junu i julu (od 15,4 do 19,2%), kao što je bio i zaključak Willera i saradnika (35). Za razliku od pomenutih autora, koji su utvrdili da ljudi rođeni u novembru imaju manji rizik da obole od MS (35), mi nalazimo među našim ispitanicima viši procenat bolesnika rođenih u novembru mesecu, 15,4%.

Klinička slika MS kod dece je slična kao i kod odraslih bolesnika, osim što se češće ispoljavaju znaci encefalopatije, u proseku kod 15-20% bolesnika (111). Encefalopatija je najčešća u prvim atacima bolesti i kod dece mlađe od 11 godina (111). U našoj grupi ispitanika niko nije imao znake encefalopatije, niti na početku bolesti niti u

egzacerbacijama bolesti. Naši bolesnici najčešće su imali poremećaje senzibiliteta (84,6%), predominantno parestezije, hipestezije ili hiperestezije, kao i premećaj vibracionog senzibiliteta. Drugi po učestalosti neurološki znak bio je optički neuritis, prisutan kod 65,4% bolesnika (11 bolesnika je imalo unilateralni, a 6 bilateralni optički neuritis). Unilateralni optički neuritis je bio skoro dva puta češći u odnosu na bilateralni, što i jeste karakteristika MS. Kod monofaznih demijelinacionih bolesti CNS u detinjstvu (npr. ADEM), demijelinacione lezije optičkih puteva su češće bilateralne (106). Ataksiju i tremor imala je polovina ispitanika, dok je piramidni deficit bio prisutan kod 46% ispitanika. Motorni deficit u vidu hemipareze ispoljio se kod 42% ispitanika i isto toliko je imalo simptome vrtoglavice. Epileptičke napade nije imao ni jedan bolesnik. Forrester i saradnici su istraživali kliničke i radiološke karakteristike multiple skleroze ranog početka u maloj kohorti od 30 bolesnika uzrasta ispod 16 godina, sa prosečnom dužinom praćenja bolesnika od 3,6 godina (manje od 1 godine do 13 godina; 177). Najmlađi bolesnik u toj studiji je imao 3,6 godina, dok je u našoj studiji najmlađi bolesnik imao 8 godina. Optički neuritis i piramidni deficit bili su najčešće ispoljeni znaci na samom početku bolesti, kod oko 60% ispitanika, dok je na kraju studije ove neurološke znake imalo preko 80% ispitanika (optički neuritis 86,7%, piramidni deficit 83,3%), za razliku od naše studije gde su u kliničkoj slici dominirali poremećaji senzibiliteta.

Vreme od početka bolesti do momenta studije preseka, tj. dužina trajanja bolesti naših ispitanika iznosila je u proseku 3,2 godine (manje od 1 godine do 10 godina). Najveći vremenski razmak između prva dva ataka bolesti bio je kod dece uzrasta ispod 13 godina, od 3 do 5,8 godina i kod njih je protekao najduži vremenski period do postavljanja dijagnoze MS. Uzrast dijagnostikovanja bolesti je zapravo bilo vreme drugog ataka bolesti. Prosečan vremenski interval od prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze za celu kohortu ispitanika iznosio je godinu i po dana. U grupi adolescenata vremenski period između prva dva ataka bolesti je bio značajno kraći, u proseku pola godine (0,56 godina). Ranija istraživanja su pokazala slične rezultate. Prema publikovanim podacima studija pedijatrijskih bolesnika sa MS, vremenski interval između prva dva ataka bolesti je duži kod mlađe dece (medijana je iznosila 6 godina), za razliku od adolescenata gde je taj vremenski period bio značajno kraći, do 12 meseci (16,116).

Prosečna vrednost godišnjeg relapsnog indeksa u studiji iznosila je 2,2. Ispitanici su imali od jedne do najviše 5 egzacerbacija bolesti godišnje. Veliki broj egzacerbacija bolesti je bio zastupljen pre početka imunomodulatorne terapije. Pacijenti uzrasta 16 godina i stariji sa čestim relapsima su dobijali lekove koji modifikuju prirodni tok bolesti. Trećina bolesnika je dobijala ove lekove. Ovaj nalaz upućuje da je tok bolesti kod naših ispitanika bio agresivniji u odnosu na iskustva studije od 30 pedijatrijskih bolesnika u bolnici u Melburnu, gde je prosečni godišnji relapsni indeks iznosio 1,5 (177). Slično rezultatima naše studije, imunomodulatorna terapija (INF- $\beta$  1a, INF-  $\beta$  1 b, glatiramer acetat) je primenjena kod 10 bolesnika u pomenutoj studiji (177), što je kod tri bolesnika dovelo do izostanka relapsa bolesti, a kod 6 bolesnika godišnja stopa relapsa je značajno redukovana. Takođe, studija prirodnog toka pedijatrijske MS je utvrdila višu stopu relapsnog indeksa u prve dve godine bolesti, u proseku 1,9 (56). Broj relapsa tokom prve dve godine bolesti se kretao od 1 do 10 (56). Studije sa longitudinalnim praćenjem pedijatrijskih bolesnika nalaze znatno niži godišnji relapsni indeks, od 0,38 (81) do 1,0 (82). Sve ovo ukazuje da je rana primena imunomodulatorne terapije važna za dobru kontrolu bolesti i prognozu u odraslom životnom dobu.

Svi ispitanici u našoj studiji imali su relapsno-remitentni tok bolesti. U velikoj studiji Banwell i saradnika 3,7% bolesnika je imalo primarno-progresivni tok bolesti (16), dok su Renoux i grupa autora utvrdili kod 2,3% bolesnika primarno progresivni oblik bolesti (56). U studiji sa kohortom pacijenata (30 ispitanika) sličnom našoj grupi, Forrester i saradnici nisu imali bolesnike sa primarno progresivnim tokom (177).

Oligoklonalne trake u likvoru su registrovane kod 18 bolesnika (81,8%), a u serumu kod 3 (13%) bolesnika. Oligoklonalne trake u likvoru ne moraju biti pozitivne u prvom ataku bolesti. U pojedinim studijama one su detektovane u likvoru kod 60% ispitanika (177), a u drugim istraživanjima su detektovane kod oko 90% ispitanika (178).

Multimodalni evocirani potencijali su od značaja u otkrivanju klinički nemih lezija. VEP su bili patološki, sa značajnim produženjem latencije u sprovođenju impulsa optičkim putem kod 84% bolesnika. VEP je ukazao na postojanje klinički nemih lezija kod 18,6% ispitanika, koji nisu imali kliničke simptome optičkog neuritisa. U većoj studiji od 156 dece sa MS, VEP su registrovani kod 85 ispitanika u prvom ataku bolesti (91). Oni su bili

patološki kod 48 ispitanika (56%), a 29 dece nije imalo kliničke znake afekcije optičkih puteva. U studiji dece sa optičkim neuritisom, 26 od ukupno 27 ispitanika je imalo patološki VEP, što potvrđuje značaj ove neurofiziološke procedure u proceni stepena demijelinacije i funkcije optičkih puteva (179). Svi naši ispitanici sa kliničkim znacima optičkog neuritisa imali su i patološki nalaz VEP. Registrovanje SSEP je učinjeno kod 12 bolesnika i njih 5 je imalo patološke nalaze, a 6 bolesnika od 10 snimljenih pacijenata je imalo produžene latencije odgovora na auditivnim evociranim potencijalima (BERA).

Nalaz magnetne rezonance pokazao je postojanje demijelinacionih lezija karaktersitičnih za multiplu sklerozu, koje su kod 92,3% bolesnika bile periventrikularne lokalizacije, jukstakortikalne distribucije kod 73,1% ispitanika, infratentorijalne lokalizacije kod 76,9% i u kičmenoj moždini kod 69,2% ispitanika. Oko 42,3% bolesnika je imalo demijelinacione lezije u korpusu kalozumu. Lezije su bile tumorolikog izgleda kod 26,9% ispitanika (Slika 1 u Prilogu III), njih 7,7% je imalo prstenaste lezije, a aktivne lezije koje se prebojavaju kontrastom su uočene kod 53,8% dece. Forrester i saradnici su na kraju studije utvrdili postojanje periventrikularnih lezija kod nešto manjeg procenta ispitanika (77,2%), dok je lezije u korpusu kalozumu imalo više ispitanika (63,6%) u odnosu na našu studiju (177). Isti autori su utvrdili neobično visok procenat „prstenastih lezija“, kod 40,9% bolesnika (177), dok su tumorolike lezije postojale kod značajno manje ispitanika, nego u našoj studiji (4,5%). Aktivne lezije sa postkontrastnim pojačanjem signala registrovane su kod 62,5% ispitanika (177), slično našim rezultatima. U odnosu na kohorte odraslih ispitanika, kod pedijatrijskih bolesnika karakterističan je nalaz većeg broja tumorolikh lezija na MR snimku mozga, infratentorijalno lokalizovanih lezija i onih koje se prebojavaju kontrastom (112), što je potvrđeno i u našoj studiji.

Adolescenti sa učestalim relapsima su dobijali imunomodulatornu terapiju. Neki od oblika interferona (Avonex, Rebif ili Betaferon) primenjeni su u lečenju 7 od 26 bolesnika (30%). Sa primenom interferona broj relapsa se značajno smanjio i kontrola bolesti je bila bolja. Samo jedna bolesnica je lečena glatiramer-acetatom. Drugi imunomodulatorni lekovi nisu bili dostupni za lečenje pedijatrijskih bolesnika u Srbiji.

Gledano prema EDSS skorovima, svi naši ispitanici bili su urednog neurološkog nalaza ili sa blagim neurološkim deficitom. Što je bolest ranije počela, EDSS skor je bio

veći, tj. ishod bolesti lošiji. Dužina trajanja bolesti je bila u pozitivnoj korelaciji sa EDSS skorom, odnosno duže trajanje bolesti je bilo povezano sa većim neurološkim deficitom. Najveći EDSS skor od 3,5 je imala pacijentkinja sa ranim početkom simptoma i trajanjem bolesti od 10 godina. U prospektivnoj studiji 54 pedijatrijska ispitanika, koju su sproveli Ghezzi i saradnici, sa praćenjem bolesnika tokom 8 godina ili dužim, 36 ispitanika je imalo EDSS skor manji od 4, pet ispitanika je bilo sa EDSS skorom od 4 do 6, a njih 13 imalo je značajan neurološki deficit sa EDSS skorom većim od 6. Posle 10 godina praćenja, prosečan EDSS skor je iznosio 3,8 (180).

Renoux i saradnici su objavili veliku studiju prirodnog toka MS u kojoj su izvršili poređenje 394 ispitanika sa ranim početkom (engl. early onset, EO) bolesti pre 16. godine i 1775 bolesnika sa adultnim početkom (engl. adult onset, AO) bolesti, koristeći baze podataka 13 evropskih centara (56). Medijana vremenskog perioda od početka bolesti do sekundarne progresije iznosila je 28,1 godinu u grupi ispitanika sa EO bolesti, a kod bolesnika sa AO MS 18,8 godina. Medijana starosti u kojoj je nastajala SPMS je iznosila 41,4 godine u prvoj grupi bolesnika sa EO MS, a u drugoj grupi sa AO MS 52,1 godinu. Medijana vremena od početka bolesti do dostizanja EDSS skora od 4, 6 ili 7 kod ispitanika sa EO MS iznosila je 20, 20,8 i 37 godina, što je odgovaralo medijani uzrasta od 34,6, 42,2 i 50,6 godina. U grupi bolesnika sa AO MS, EDSS skor od 4,6 i 7 su dostizali za 8,1, 19,7 i 30,1 godinu, što je odgovaralo starosti bolesnika od 44,6, 54,8 odnosno 63,2 godine (56). Iz navedenog se može zaključiti da je u grupi bolesnika sa EO MS medijana perioda od početka bolesti do sekundarne progresije bolesti i ireverzibilnih oštećenja bila 10 godina duža nego kod adultnih bolesnika, ali kako bolest počinje u mlađem uzrastu, ovo stanje ireverzibilnih oštećenja nastaje u mlađim godinama nego kod adultnog početka bolesti (56). Prema tome, sam početak MS kod pedijatrijskih bolesnika jeste sporiji, ali ranije dovodi do trajnih neuroloških sekvela. Do sličnih zaključaka su došli i istraživači u drugim studijama, koje su poredile prirodni tok MS kod dece i adultnih bolesnika (81,176). Ni jedan naš ispitanik nije imao ireverzibilni neurološki deficit, što je povezano sa dužinom praćenja bolesnika i dizajnom studije (studija preseka).

Rezultati ispitivanja *globalnog kognitivnog funkcionisanja* ukazuju da je prosečna vrednost ukupnog IQ adolescenata sa MS u ovoj studiji bila bliža donjoj granici preseka.

Od ukupnog broja ispitanika, 26,3% je imalo nisko prosečan IQt u rasponu 80-89, dok niko od ispitanika nije imao ispodprosečan IQ. Uopšteno, prosečna vrednost verbalnog IQ je viša od prosečne vrednosti manipulativnog IQ.

Prema dosadašnjim istraživanjima, oko jedne trećine dece sa MS ima kognitivni deficit (17,97). Primenom testova za procenu koeficijenta inteligencije u nekoliko studija pedijatrijskih bolesnika sa MS pokazano je da oni imaju niži IQt u odnosu na kontrolne grupe zdrave dece (54,55,98). Amato i saradnici su u svojoj studiji utvrdili postojanje kognitivnog deficita kod 40-54% ispitanika (54), dok su drugi autori našli kognitivno oštećenje kod 61% pedijatrijskih bolesnika sa MS (95). Oko 8-30% dece i adolescenata sa MS ima IQ niži od 70 (54,98). Takođe, u pomenutim studijama korišćene su baterije specifičnih testova za neuropsihološku procenu ispitanika. Za razliku od rezultata navedenih studija, mi nismo imali ispitanike sa ispodprosečnim IQ. Dobijeni rezultati su najverovatnije uslovljeni kraćim trajanjem bolesti naših ispitanika, odsustvom trajnog neurološkog deficita i manjim uzorkom ispitanika. U ovoj studiji, mi smo procenjivali globalno kognitivno funkcionisanje primenom REVISC testa. Testovi akademskog školskog postignuća su relativno očuvani kod dece sa MS i zajedno sa očuvanom govornom funkcijom mogu da maskiraju dubinu kognitivnog deficita kod ove dece (17). Oboleli imaju problem sa sticanjem novih znanja, dok je dugoročno pamćenje uglavnom očuvano. Usporena brzina obrade informacija ih ometa u učenju.

Kod 8 (42,2%) ispitanika postoji IQv/IQm diskrepanca ( $\geq 13$ ). Ovo je veći procenat, ako se zna da u opštoj populaciji oko 20% dece ima IQv/IQm diskrepancu od oko 12 i više poena (163,164). Međutim, samo dvoje ispitanika (10,6%) je imalo klinički značajnu diskrepancu gde je IQv za  $\geq 30$  viši od IQm. Opšte je prihvaćeno da razlike u vrednosti  $\geq 30$  na Vekslerovim skalama ukazuju na organski poremećaj (181). Ranije studije su ukazale da diskrepanca u IQ skorovima na štetu IQm je veća kod dece sa neurološkim poremećajima (182,183).

U našoj studiji, korelacija IQ skorova sa kliničkim varijablama i EDSS skorom nije pokazala statistički značajnu povezanost. Lanzilo i saradnici takođe nisu našli povezanost kognitivnih funkcija sa kliničkim i demografskim parametrima, ali detaljnija analiza sociodemografskih, kliničkih i pojedinih domena kvaliteta života povezanog sa zdravljem



upućuje da je kognitivno oštećenje dece i adolescenata sa MS povezano sa socijalnim i fizičkim funkcionisanjem i EDSS (95). Prema njihovom mišljenju, na kogniciju u ranoj fazi bolesti imaju uticaja fizička onesposobljenost i nedostatak socijalne podrške (škola, edukacija, rad), te ističu značaj psihosocijalne podrške u nezi pedijatrijskih bolesnika sa MS (95).

Rano prepoznavanje i utvrđivanje kognitivnih disfunkcija je veoma važno zbog pružanja adekvatne stručne pomoći i podrške porodice i društva obolelom detetu sa MS, kao i pravilnog usmeravanja u procesu obrazovanja (95,98). Ukoliko izbor škole i profesije nije odgovarajući, deca i adolescenti mogu da imaju svakodnevne teškoće u školskom i vršnjačkom funkcionisanju. Problemi ove vrste dovode do anksioznosti, poremećaja raspoloženja, simptoma depresije i posledičnog narušavanja kvaliteta života pojedinca. Periodično neuropsihološko testiranje i psihijatrijska procena pedijatrijskih bolesnika sa MS, sa odgovarajućim merama psihosocijalne podrške društva su neophodni, sastavni su deo lečenja i uslov za bolji kvalitet njihovog života (17,184).

Uzevši u obzir i samo-procenu i procenu roditelja, ukupno 5 (23,8%) ispitanika imalo je klinički značajne *anksiozne i/ili depresivne simptome*. Značajni anksiozni simptomi bili su prisutni kod 3 (14,3%), a depresivni kod 4 (19%) adolescenta. Dva bolesnika su imala značajne i anksiozne i depresivne simptome.

Procenjuje se da anksiozni poremećaji imaju prevalencu u adolescenciji u rasponu 6,6-17,5 %, dok depresija major u rasponu 3–8% (185-190). Primenom različitih upitnika u opštoj populaciji adolescenata u našoj sredini, depresivni simptomi prisutni su kod 6,8-8,6% (185), a anksiozni kod oko 10% adolescenata (190), dok kod obolelih sa drugim hroničnim bolestima kao što su juvenilni artritis i imunodeficijencije ovi simptomi su prisutni kod 8 do 24% obolelih (191). Prema tome, anksiozni i depresivni simptomi su bili značajno češći kod adolescenata sa MS nego u opštoj populaciji adolescenata u našoj sredini, ali je njihova učestalost slična kao kod adolescenata sa drugim hroničnim bolestima (191). Međutim, prema podacima dobijenim primenom RCADS upitnika i iz medicinske dokumentacije ispitanika, registrovali smo postojanje depresivnih simptoma u nekom periodu bolesti kod 8 od 21 ispitanika (38,1%), što upućuje da je depresija komorbino

stanje kod bolesnika sa MS i da nije samo rezultat postojanja hroničnog toka bolesti, što je bio i zaključak nedavno sprovedenih istraživanja od strane drugih autora (192,193).

Lanzillo i saradnici su ustanovili da je 46% dece i adolescenata sa MS u kohorti od 54 ispitanika imalo simptome depresije od blagih do teških oblika (95), što je nešto više nego u našoj studiji. Poremećaji raspoloženja, simptomi i znaci depresije su bili u korelaciji sa lošijim kvalitetom života. Nije utvrđena značajna povezanost između kognitivnog oštećenja i simptoma depresije u ovoj studiji.

Prema podacima iz literature, prevalencija afektivnih poremećaja kod dece i adolescenata sa MS se kreće u opsegu od 6-46% (192,193), a u populaciji odraslih bolesnika od 27–54% (194). Možemo zaključiti da su dosadašnje studije pokazale manju zastupljenost anksioznih i depresivnih simptoma kod dece i adolescenata sa MS nego kod adultnih bolesnika, ali višu prevalenciju nego u opštoj populaciji. Učestalost anksioznih i depresivnih simptomi u našoj grupi ispitanika je u skladu sa podacima objavljenim u literaturi (192,193). Razlike u publikovanim podacima pojedinih studija o prevalenciji afektivnih poremećaja kod dece sa MS uslovljene su između ostalog i izborom primenjenih testova za procenu ovih poremećaja (98).

Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti, dužina trajanja bolesti i EDSS skor u našoj studiji značajno korelišu sa skorovima RCADS Anksioznost i RCADS Depresija. Prema tome, anksiozni i depresivni simptomi su u većoj meri registrovani kod bolesnika sa većim stepenom neurološkog deficita, što je i očekivano. Prisustvo fizičke onesposobljenosti utiče na raspoloženje i opšte psihičko stanje dece sa MS, što je pokazano i u ranijim istraživanjima (95).

Među ispitivanim adolescentima nije primećena značajna razlika u osećaju *zamora* u odnosu na pol. Međutim, rezultati ukazuju da stariji adolescenti imaju veći stepen zamora. Na dalje, rezultati su pokazali da što je dijagnoza MS kasnije postavljena, što je vreme proteklo između prva dva ataka bolesti duže i što je trajanje bolesti duže, ispitanici su prijavljivali veći osećaj zamora. Zajednički posmatrano, ovaj rezultat može da ukaže da osećaj zamora biva izraženiji što bolest duže traje. Za razliku od naših rezultata, MacAllister i saradnici nisu našli da postoji povezanost između zamora i kliničkih varijabli kao što su uzrast bolesnika u momentu studije, uzrast na početku bolesti, dužina trajanja

bolesti i relasni indeks (102). Mogući razlog ovih razlika u rezultatima naše studije i istraživanja MacAllistera i saradnika je u dužini trajanja bolesti ove dve grupe ispitanika. U našoj studiji prosečna dužina trajanja bolesti je bila veća, iznosila je 38 meseci, a u studiji MacAllistera 20 meseci (102). Sa napredovanjem bolesti i zamor biva izraženiji kod obolelih od MS.

U našoj studiji EDSS skor ne koreliše značajno sa skorom PedsFACIT-F upitnika, što ukazuje da osećaj zamora nije povezan sa stepenom neurološkog oštećenja. Do istog zaključka su došli i drugi autori (102). Međutim, naše istraživanje je pokazalo da što su izraženiji anksiozni i depresivni simptomi, to je i osećaj zamora izraženiji, naročito u slučaju značajnih depresivnih simptoma, što je u skladu sa ranije publikovanim podacima (102,160). Smatra se da bolni sindrom, poremećaj spavanja, simptomi depresije i smanjenje fizičkih sposobnosti takođe doprinose pojačavanju osećaja zamora kod bolesnika sa MS (102,160). Složena povezanost depresije, zamora i kognitivnih funkcija kod bolesnika sa MS upućuju da depresija i zamor možda dele iste neurobiološke mehanizme (100,195).

Za razliku od odraslih bolesnika kod kojih je zamor jedan od najčešćih simptoma bolesti (65-95%), kod pedijatrijskih bolesnika sa MS on je prisutan u manjem procentu (40-50%) ispitanika (54,102,105). Do sada, mali broj studija je ispitivao postojanje osećaja hroničnog zamora kod dece i adolescenata sa MS. Mac Allister i saradnici nalaze kod 56% ispitanika postojanje osećaja zamora, kod 24% postojao je blag stepen zamora, a kod 32% teški stepen hroničnog osećaja zamora (102). Oko 15% ispitanika je imalo poremećaj spavanja blažeg stepena, dok je njih 11% prijavilo da ima ozbiljne probleme sa spavanjem. Roditelji ove dece su kroz odgovarajuće upitnike prikazali veću učestalost i teži stepen hroničnog zamora kod njihove dece nego što su to sama deca prijavila. Oni su naveli da 12% dece ima blagi i 51% teški stepen zamora. Moguće objašnjenje ove dikrepance između samoprocene zamora dece i procene od strane njihovih roditelja je da roditelji često teškoće koje ova deca imaju zbog fizičke onesposobljenosti tumače zamorom. U dve sprovedene studije nije utvrđena povezanost između osećaja hroničnog zamora i kognitivnog deficita (54,55). U našoj studiji stepen zamora je procenjivan samo od strane ispitanika, ali ne i njihovih roditelja.

Hronični zamor je značajan klinički simptom obolelih sa MS, koji može biti potcenjen i neprepoznat od sredine u kojoj žive (102). Deca ističu da ponekada imaju probleme u školi usled nerazumevanja od strane nastavnika ili vršnjaka, koji zapravo ne uočavaju ovaj „nevidljivi invaliditet“ (102). Pojedini nastavnici pogrešno shvataju njihove slabije fizičke sposobnosti na časovima fizičkog vaspitanja i tumače ih izbegavanjem da urade određene zadatke (102). Dešava se da zakasne na časove zbog zamaranja u obavljanju dnevnih aktivnosti i da budu zbog toga kažnjeni. Zbog svega navedenog, primena adekvatnih testova za procenu zamora kod ove dece je važna, kao i prikazivanje rezultata školskom osoblju, sa skretanjem pažnje da zamor može: 1) da utiče na izdržljivost i dnevne aktivnosti, 2) da postoji u teškom stepenu uprkos odsustvu očiglednog objektivnog fizičkog deficita i 3) da se menja u intenzitetu tokom dana, pojačava pri izlaganju toploti i fizičkim treninzima (102). Takođe, tinejdžeri navode da ih zamor ograničava u procesu socijalizacije, ne mogu uvek da prate svoje prijatelje u različitim društvenim aktivnostima što dovodi do lošeg raspoloženja. Prema tome, razumevanje teškoća sa kojima se suočavaju ova deca i pružanje podrške porodice, škole i društva su veoma važni za njihovo zdravlje i normalnu socijalizaciju.

U ovom istraživanju analizirani su i skorovi na KIDSCREEN upitniku za *kvalitet života dobijeni samo-procenom i procenom roditelja*. Analizom skorova, primećeno je da postoji visok stepen slaganja samo-procene kvalitet života i procene roditelja, osim u domenu koji procenjuje slobodno vreme, gde postoji tendencija da roditelji daju niže skorove od dece. Ovaj rezultat govori u prilog tome da procena roditelja može pouzdano da bude iskorišćena kao „slika“ kvaliteta života deteta onda kada nije moguće imati samo-procenu. Populacione studije sa zdravom decom i decom sa hroničnim bolestima pokazale su da je nivo slaganja dece i roditelja niskog do visokog stepena u zavisnosti od domena koji se procenjuju (172,244-249). Domeni kvalitet života koji su primetni od strane drugih, kao na primer fizičko funkcionisanje, pokazuju veći stepen slaganja, dok domeni koji nisu tako očigledni za druge ljude, kao na primer osećanja, bol, fizički simptomi ili socijalno funkcionisanje, pokazuju niži nivo slaganja (196-201).

Posmatrano prema polu, rezultati ukazuju da ženski ispitanici imaju značajno bolje funkcionisanje u domenima škola i globalni kvalitet života prema proceni roditelja. U

ostalim skorovima nema značajnih statističkih razlika. Populacione studije su pokazale da postoje razlike u proceni kvaliteta života gledano prema polu i devojčice pokazuju niži kvalitet života i funkcionisanje kroz različite domene u odnosu na dečake (202-204). Naročito je niži kvalitet života prisutan kod dece ženskog pola u domenima koji mere psihosocijalno funkcionisanje i emocionalno blagostanje (202,203). Za razliku od naših rezultata, Mowry i saradnici nalaze kao jedan od prediktora lošijeg kvaliteta života prema proceni roditelja ženski pol adolescenata sa MS (159). U navedenoj studiji, prediktori redukovanoog kvaliteta života su prema samoproceni pedijatrijskih bolesnika sa MS i CIS stepen neurološkog oštećenja, a prema proceni njihovih roditelja ženski pol, duže trajanje bolesti i stariji uzrast (159).

Rezultati naše studije ukazuju da je kvalitet života globalno niži kod starijih adolescenata, iako nema razlika u odnosu na pojedine domene. Ovaj rezultat se slaže sa rezultatima iz populacionih istraživanja. Naime, konzistentan nalaz iz različitih studija je da kvalitet života i funkcionisanje opadaju i lošiji su kako deca rastu i ulaze u period adolescencije, odnosno odraslo doba (202,205,206). U nedavno sprovedenoj studiji kvaliteta života i kognitivnih funkcija kod bolesnika sa ranim početkom MS, Lanzillo i saradnici su pokazali da je kvalitet života bio bolji kod dece sa ranim početkom MS uzrasta od 13 do 18 godina u odnosu na juvenilni početak MS u grupi ispitanika uzrasta od 19 do 25 godina (95). Takođe, kvalitet života bio je u negativnoj korelaciji sa EDSS skorom, odnosno kumulacijom neuroloških oštećenja, dok je kognitivni deficit bio u korelaciji sa fizičkim i socijalnim domenima kvaliteta života i EDSS skorom. Može se zaključiti da je za očuvanje i poboljšanje kognitivnih funkcija kod dece veoma važna podrška porodice i socijalnog okruženja. Deca imaju veliku podršku roditelja, koji učestvuju u njihovom lečenju zajedno sa medicinskim osobljem, donose odluke o terapiji, a najčešće i blaži tok bolesti sa ređim egzacerbacijama što sve zajedno delimično „rasterećuje“ njihovu ličnost i doprinosi boljem kvalitetu života. Proces prilagođavanja na novonastale životne okolnosti je postepeniji, sa adaptacijom školovanja i životnih ciljeva prema sposobnostima. Adolescenti su u osetljivom životnom dobu, na prelasku od dece u odraslo doba i samim tim njihov život postaje kompleksniji. Osim brojnih izazova sa kojima se sreću, pojava hronične bolesti u njihovom životu čini ovo razdoblje još složenijim, a sve ukupno utiče na

lošiji kvalitet života (95). Zbog toga je važan pravovremeni multidisciplinarni pristup njihovom lečenju. Rano započinjanje imunomodulatorne terapije ima za cilj bolju kontrolu bolesti sa manje egzacerbacija bolesti i posledično manjim fizičkim oštećenjima, a psihološka i socijalna podrška porodice i društva su u ovom periodu od neprocenjivog značaja. Posebno je važno razumevanje vršnjaka i školskog osoblja za psihičke i fizičke teškoće koje deca sa MS imaju.

U našoj studiji adolescenti sa MS iz grada imaju globalno značajno bolji kvalitet života, bolje funkcionisanje u školi, veću socijalnu podršku i više prijatelja nego adolescenti sa sela. I u drugim studijama je primećeno da je kvalitet života u ruralnim sredinama značajno niži nego u urbanim, u fizičkim i mentalnim domenima funkcionisanja i opšteg blagostanja (207). Buchanan i saradnici su utvrdili da stanovnici iz ruralnih područja sa dijagnozom MS imaju niže skorove fizičkih domena kvaliteta života povezanog sa zdravljem, a pogoršanje simptoma je bilo udruženo sa smanjenim fizičkim i mentalnim domenima kvaliteta života (208). Oni bolesnici koji su imali specijalnu negu na MS klinici i svog neurologa u urbanim sredinama imali su bolje skorove u domenima fizičkog i mentalnog funkcionisanja, te je zaključak autora da je potrebno i stanovnicima iz ruralnih područja obezbediti odgovarajuću specijalističku negu kako bi se poboljšao njihov kvalitet života.

U odnosu na zdrave, adolescenti sa MS u našoj studiji su imali značajno narušeniji domen fizičke aktivnosti, kojim se procenjuje fizičko funkcionisanje (npr. kondicija, trčanje, penjanje, energija i sl.). Međutim, oni pokazuju značajno bolju sliku o sebi i veće materijalno zadovoljstvo, najverovatnije zahvaljujući dobro razvijenim mehanizmima adaptacije. Drugi autori takođe navode zapažanje da suočavanje sa MS kao jednom hroničnom bolešću deca i adolescenti lakše prebrode nego odrasle osobe (95,176). Novonastala situacija u njihovom životu ima manji uticaj na raspoloženje i na kvalitet života povezan sa zdravljem nego kod odraslih ljudi koji obole od MS (95,176).

Rezultati naše studije ukazuju da što je trajanje bolesti bilo duže, kvalitet života ispitanika je bio lošiji, kako prema proceni samih adolescenata sa MS, tako i prema proceni njihovih roditelja. U druge dve studije sličnog dizajna kao što je naša, nije utvrđena signifikantna povezanost ukupnog skora kvaliteta života i trajanja bolesti, mada dužina

trajanja bolesti je iznosila u proseku 24 (95), odnosno 20 meseci (102), dok je kod naših ispitanika prosečno trajanje bolesti bilo duže, 38 meseci.

U odnosu na druge kliničke karakteristike bolesti, jedino oni adolescenti koji su imali bilateralni optički neuritis ili pozitivan Lhermitteov znak prijavljivali su niži stepen kvaliteta života. Zahvaćenost optičkih puteva inflamacijom i demijelinizacijom dovodi do smanjenja oštrine vida, što se odražava na teškoće u učenju i svakodnevnom funkcionisanju dece i adolescenata. Baril ističe u svom radu da smanjenje oštrine vida, oštećenje vidnog polja i kolornog vida dodatno onesposobljava bolesnike sa MS, ugrožavajući čak i njihovu bezbednost u kretanju i svakodnevnim aktivnostima, zbog čega je neophodna adekvatna korekcija vida optičkim pomagalicama (209). Takođe, bol je jedan od značajnih simptoma bolesnika sa MS (210). Najčešći neuropatski bolovi kod ovih bolesnika su trigeminalna neuralgija, bolni tonični spazmi miškulature i Lhermitteov znak. Prisustvo neuropatskog bola kod bolesnika sa MS negativno utiče na kvalitet njegovog života, što je pokazano i u našoj studiji. Niino i saradnici ističu da problem neuropatskog bola kod bolesnika lekari često previde (210). Međutim, terapija bola je veoma važna za bolesnike sa MS (210).

U našoj studiji, prema podacima dobijenim od roditelja adolescenata sa MS, sa povećanjem stepena neurološkog oštećenja u vremenu, odnosno EDSS skora, nivo socijalne prihvaćenosti se smanjuje, lošije je funkcionisanje u školi i deca stvaraju lošiju sliku o sebi. Prema tome, stepen fizičke onesposobljenosti je prema mišljenju roditelja značajno uticao na funkcionisanje dece u školi i društvu, kao i zadovoljstvo sobom. Do sličnih zaključaka su došli MacAllister i saradnici, koji su pokazali da i roditelji i deca prijavljuju veće teškoće u pojedinim domenima kvaliteta života kao što su fizičke sposobnosti, problemi sa spavanjem i teškoće u socijalizaciji, kao i akademskim postignućima, sa povećanjem EDSS skora, odnosno neurološkog deficita (102). Za razliku od procene roditelja i zaključaka autora pomenute studije (102), samo-procena adolescenata sa MS u našoj studiji nije pokazala postojanje povezanosti različitih domena kvaliteta života i EDSS skora, odnosno stepena neurološkog oštećenja. Ovu diskrepancu je moguće objasniti niskim stepenom neurološkog deficita i dobrim merama podrške porodice i društva. Godišnji relapsni indeks je bio u značajnoj korelaciji jedino sa domenom porodičnog funkcionisanja.

Korelacija kvaliteta života sa zamorom u našoj studiji ukazuje da je izraženiji osećaj zamora povezan sa manjim fizičkim aktivnostima, sniženim raspoloženjem i nižim nivoom kvaliteta života uopšte i obratno. U skladu sa našim rezultatima, zamor se ističe kao jedan od ključnih simptoma koji utiče na kvalitet života dece i adolescenata sa dijagnozom MS i u drugim istraživanjima (95,102,160). Nekoliko autora je pokušalo da pokaže da zamor ima uticajna kognitivno funkcionisanje ispitanika sa MS i detinjstvu i adolescenciji primenom različitih testova (98). Max Allister nije uspeo da dokaže uticaj zamora na kognitivni profil ispitanika (102), a Amato i saradnici nisu našli razlike u zamoru između grupa ispitanika sa MS sa i bez kognitivnog deficita (54).

Depresivni i anksiozni simptomi su značajno povezani sa pojedinim domenima kvaliteta života kod naših ispitanika, npr. Fizička aktivnost, Psihološko blagostanje, Socijalna prihvaćenost, Škola i globalni kvalitet života. Ovaj rezultat ukazuje da što su izraženiji simptomi bolesti to su funkcionisanje i kvalitet života lošiji. Podaci iz literature ukazuju da anksiozni poremećaji značajno utiču na kvalitet život, više nego depresivni simptomi (211,212). Ketelslegers i saradnici su došli do sličnih rezultata u svojoj studiji (160).

Mac Allister i saradnici su ispitivali kvalitet života dece i adolescenata sa MS primenom „Pediatric Quality of life inventory Scale“ (PedsQL) i uporedili ih sa grupom zdravih ispitanika (102). Oni nalaze da pedijatrijski bolesnici sa MS imaju veće teškoće u fizičkim i emocionalnim domenima kvaliteta života, kao i u pogledu stepena zamora, poremećaja spavanja, kognitivnih funkcija i akademskih postignuća. Pored navedenih teškoća, roditelji ove dece naglašavaju njihove tegobe, prikazujući veći stepen zamora, izraženije probleme sa spavanjem i značajniji kognitivni deficit, nego što to prikazuju sami ispitanici. Oni nalaze značajan stepen povezanosti zamora sa lošijim kvalitetom života ispitanika, što je mnogo ranije utvrđeno u studijama kod odraslih bolesnika sa MS (213).

Naša studija upućuje da su adolescenti sa MS, u odnosu na populaciju zdravih adolescenata, imali značajno narušen domen Fizička aktivnosti kvaliteta života, odnosno značajne teškoće u fizičkim aktivnostima. Ovaj nalaz je konzistentan sa rezultatima ranije sprovedenih sličnih studija (95,102,159). Postojanje hronične bolesti koja vremenom dovodi do onesposobljenosti bolesnika smanjuje i njegove fizičke sposobnosti. Mowry i



saradnici su utvrdili da deca sa MS i CIS imaju lošiji kvalitet života povezan sa zdravljem u odnosu na grupu zdravih ispitanika koju su činili njihovi rođaci, ali ne i u odnosu na bolesnike sa neuromišićnim bolestima. Deca sa neuromišićnim bolestima (mišićne distrofije, miopatije, neuropatije, neuronopatije, miotonije i dr) su imala i teži stepen fizičke onesposobljenosti u odnosu na ispitanike sa dijagnozama MS i CIS, što opet objašnjava značaj Fizičkog domena u kvalitetu života bolesnika sa hroničnom bolešću.

Drugi domeni kvaliteta života adolescenata sa MS u našoj studiji nisu bili značajno narušeni, što je suprotno rezultatima prethodnih studija koje su pokazale da adolescenti sa MS imaju niže skorove u oblasti emocionalnog, socijalnog i školskog funkcionisanja (95, 102). Ovakav nalaz u našoj studiji se može objasniti i niskim stepenom invaliditeta, koji u najvećoj meri umanjuje fizičke sposobnosti ove dece. Takođe, verovatno je da su ova deca imala veliki stepen podrške porodice i razvijene dobre strategije savladavanja teškoća sa kojima se suočavaju zbog postojanja hronične bolesti, a što je dovelo do očuvanja ostalih domena kvaliteta života. Nasuprot očekivanjima, adolescenti sa MS u našoj studiji pokazali su veći stepen zadovoljstva sobom i bolju sliku o sebi u odnosu na zdrave ispitanike, što upućuje da je suočavanje sa hroničnom bolešću u neznatnom stepenu uticalo na njihov subjektivni doživljaj kvaliteta života.

Naša studija je studija preseka i obuhvata mali broj bolesnika, što predstavlja njene nedostatke. Nije organizovano praćenje kvaliteta života tokom vremena ovih bolesnika i uticaj terapijskih mera na subjektivni doživljaj bolesti od strane bolesnika. Rezultati dobijeni u pogledu različitih domena kvaliteta života odnose se na ispitanike sa blagim neurološkim deficietom. Međutim, ova studija jeste homogena u pogledu odabranog uzorka grupe adolescenata sa MS sa blagim neurološkim deficitom, za razliku od drugih studija.

Na kraju, naša studija potvrđuje najveću narušenost fizičkog domena kvaliteta života, dok su funkcionisanje i blagostanje u drugim domenima uglavnom očuvani. Svaki peti bolesnik ima simptome depresije ili anksioznosti, što zajedno sa zamorom i dužinom trajanja bolesti negativno utiče na kvalitet života bolesnika. Spoznaja teškoća sa kojima se deca sa MS suočavaju, problema u svakodnevnom funkcionisanju i njihove percepcije same bolesti značajni su za razvoj strategija neophodnog multidisciplinarnog pristupa u njihovom lečenju, kako bi kvalitet njihovog života bio bolji.

## **6. Zaključci**

---

Na osnovu dobijenih rezultata studije i njihove interpretacije izvedeni su sledeći zaključci:

1. Ispadi senzibiliteta su bili najčešći prezentujući znaci bolesti, dok su na drugom mestu bili simptomi optičkog neuritisa, a potom cerebelarni znaci.
2. Svi ispitanici su imali blagi stepen neurološkog deficita.
3. Prosečna godišnja vrednost relapsnog indeksa iznosila je 2,2. Najveći vremenski razmak između prva dva ataka bolesti bio je kod bolesnika mlađih od 12 godina i iznosio je u proseku 3,2 godine, dok je prosečna vrednost između prva dva ataka bolesti za celu kohortu ispitanika iznosila godinu i po dana.
4. Prosečna vrednost ukupnog intelektualnog koeficijenta (IQ) adolescenata sa MS bila je bliža donjoj granici proseka. Generalno gledano, prosečna vrednost verbalnog IQ skora bila je viša od prosečne vrednosti manipulativnog IQ skora.
5. Jedna četvrtina ispitanika imala je klinički značajne anksiozne i/ili depresivne simptome. Značajni anksiozni simptomi bili su prisutni kod 14,3%, a depresivni kod 19% adolescenata.
6. Anksiozni i depresivni simptomi su povezani sa dužim trajanjem bolesti i većim stepenom neurološkog deficita.
7. Zamor je bio izraženiji kod starijih adolescenata, dok nije bilo značajne razlike u osećaju zamora između polova. Duže trajanje bolesti je bilo povezano sa većim stepenom zamora. Takođe, pokazano je i da što su izraženiji anksiozni i depresivni simptomi, to je i osećaj zamora izraženiji, naročito u slučaju značajnih depresivnih simptoma.
8. Osećaj zamora nije povezan sa stepenom neurološkog oštećenja.
9. Postoji visok stepen slaganja samo-procene i procene roditelja u kvalitetu života, osim u domenu koji procenjuje slobodno vreme, gde postoji tendencija da roditelji daju niže skorove od dece. Ovaj rezultat govori u prilog tome da procena roditelja može pouzdano da bude iskorišćena kao „slika“ kvaliteta života deteta onda kada nije moguće imati samo-procenu.
10. Naša studija upućuje da su adolescenti sa MS u odnosu na populaciju zdravih adolescenata imali značajno narušen domen fizičke aktivnosti.

11. Gledano prema polu, rezultati ukazuju da ženski ispitanici imaju značajno bolje funkcionisanje u domenima škola i globalni kvalitet života prema proceni roditelja. U ostalim domenima kvaliteta života nema značajnih statističkih razlika među polovima.
12. Globalni kvalitet života je niži kod starijih adolescenata, iako nema razlika u odnosu na pojedine domene, kao i kod ispitanika sa dužim trajanjem bolesti.
13. Što su izraženiji depresivni i anksiozni simptomi to su funkcionisanje i kvalitet života lošiji, i obrnuto.

## **7. Literatura**

---

1. Huppke P, Gärtner J. A practical guide to pediatric multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2010; 41:157-62.
2. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler* 2009; 15:627-31.
3. Davenport C. Multiple sclerosis: from the standpoint of geographic distribution and race. *Arch Neurol Psychiatr* 1922; 9:51-8.
4. Steiner G. Multiple sclerosis. The etiological significance of the regional and occupational incidence. *J Nerv Ment Dis* 1938; 88:42-66.
5. Tatjana Pekmezović. Epidemiologija multiple skleroze. U: Jelena Drulović, urednik: Multipla skleroza, prvo izdanje. Beograd: Medicinski fakultet; 2013.str. 3-20.
6. Pekmezović T, Jarebinski M, Drulović J, Stojsavljević N, Lević Z. Prevalence of multiple sclerosis in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:353-7.
7. Neurological disorders. Public health challenges. Geneva, World Health Organization, 2006.
8. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand* 1995; 161 (Suppl):23-33.
9. Kurtzke JE. Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? *Lectio Doctoralis. Neurol Sci* 2000; 21: 383-403.
10. Koutsouraki E, Vassiliki C, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: A Review. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22:2-13.
11. Pugliatti M, Rosati G, Cartonic H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13:700-22.
12. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:182-91.
13. Beck CA, Metz LM, Svenson LW, Patten SB. Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada. *Mult Scler* 2005; 11:516-9.

14. Tončev G, Miletić-Drakulić S, Knežević Z, Bošković-Matić T, Gavrilović A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Šumadija. *Neuroepidemiology* 2011; 37:102-6.
15. Gavrić-Kezić M, Rakić D, Pekmezović T, Drulović J. Prevalence of multiple sclerosis in the Zlatibor district, Serbia. *Mult Scler* 2007; 13 (Suppl 2): 102.
16. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007; 6:887-902.
17. Pena JA, Lotze E. Pediatric multiple sclerosis: current concepts and consensus definition. *Autoimmune Dis* 2013; 2013:673947. doi: 10.1155/2013/673947. Epub 2013 Nov 2.
18. Inaloo S, Haghbin S. Multiple sclerosis in children. *Iran J Child Neurol* 2013; 7:1-10.
19. Dujmović I, Mesaroš Š, Pekmezović T, Lević Z, Drulović J. Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 2004; 11:439-44.
20. Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF, Boon M, van Dijk KGJ, Eikelenboom MJ, et al. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. *J Neurol* 2012; 259:1929-35.
21. Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr* 2007; 166:405–12.
22. 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.
23. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29:207-17.
24. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:261-8.

25. Ebers GC, Kukay K, Bulman D, Sadovnick AD, Rice G, Anderson C, et al. A full genome search in multiple sclerosis. *Nat Genet* 1996; 13:472-6.
26. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:12877-82.
27. Dinčić E. Multipla skleroza-opšte postavke. U: Dinčić E, Živković M, urednici: *Geni i multipla skleroza*, prvo izdanje. Beograd: Calibris, 2012.str. 3-107.
28. Ramagopalan SV, Knight JC, Ebers GC. Multiple sclerosis and major histocompatibility complex. *Current Opinion in Neurology* 2009; 22:219-25.
29. Oksenberg JR, Hauser SL. Genetics of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23:61-75,vi.
30. Ramagopalan SV, Morris AP, Dyment DA, et al. The inheritance of resistance alleles in multiple sclerosis. *PloS Genet* 2007; 3:1607-13.
31. Henseik AE, Saecer SJ, Feakes R, et al. HLADR15 is associated with female sex and yanger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:184-7.
32. De Jager PL, Jia X, Wang J, etal. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD 6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci.*Nat Genet* 2009; 41:776-82.
33. Hammord SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risc of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000; 123:968-74.
34. McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in United Kingdom and Ireland immigrants to Australia: a reassessment. II. Characteristics of early (pre-1947) compared to later migrants. *J Neurol* 2012; 684-93.
35. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al. Timing of birth and risc of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005; 330:120.
36. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010; 133:1869-88.



37. Holmoy T, Moen SM, Gundersen TA, et al. 25-Hydroxyvitamin D in cerebrospinal fluid during relapse and remission of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15:1280-5.
38. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Sarah-Michelle Orton SM, et al. Expression of the multiple sclerosis – associated MHC class II allele HLA-DRB1\*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009; 5:e1000369.
39. Crawford DH, Mascween KF, Higgins CD, et al. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:276-82.
40. Levin Li, Munger KL, Rubertone MV, et al. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293:2496-500.
41. Pohl D, Krone B, Rostasy K, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67:2063-5.
42. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, et al. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6 (1):e16149.
43. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:1461-5.
44. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130:2589-95.
45. Van der Mei IA, Simpson S Jr, J Stankovich J, Taylor BV. Individual and joint action of environmental factors and risk of MS. *Neurol Clin* 2011; 29:233-55.
46. Farez MF, Correale J. Immunization and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011; 258:1197-206.
47. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:327-32.
48. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013; 80:548-52.

49. Lonergan R, Kinsella K, Fitzpatrick P, Brady J, Murray B, Dunne C, et al. Multiple sclerosis prevalence in Ireland: relationship to vitamin D status and HLA genotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82:317-22.
50. Chitnis T. Paediatric MS is the same disease as adult MS: no. *Mult Scler* 2013; 19(10):1255-6.
51. Hintzen RQ, van Pelt DE. Paediatric MS is the same disease as adult MS: yes. *Mult Scler* 2013; 19:1257-8.
52. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66:54-9.
53. Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Ramasamy DP, Willis L, Cox JL, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132:3392-400.
54. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008; 70:1891-7.
55. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, Weisbrot M, C. Christodoulou, Scherl WF, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64:1422-5.
56. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; 356:2603-13.
57. Vargas-Lowy D, Chitnis T. Pathogenesis of pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2012; 27:1394-407.
58. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:393-407.
59. Batoulis H, Recks MS, Addicks K, Kuerten S. Experimental autoimmune encephalomyelitis - achievements and prospective advances. *APMIS* 2011; 119:819-30.

60. Vass K. Current immune therapies of autoimmune disease of the nervous system with special emphasis to multiple sclerosis. *Curr Pharm Des* 2012; 18:4513-7.
61. Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current concepts in multiple sclerosis: autoimmunity versus oligoneurogliopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42:26-34.
62. Kipp M, van der Valk P, Amor S. Pathology of multiple sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012; 11:506-17.
63. Absinta M, Rocca MA, Moidola L, Copetti M, Milani N, Falini A, et al. Cortical lesions in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76:910-3.
64. Dastgir J, DiMario FJ. Acute tumefactive demyelinating lesions in a pediatric patient with known diagnosis of multiple sclerosis: review of the literature and treatment proposal. *J Child Neurol* 2009; 24:431-7.
65. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Basic Immunology, Functions and Disorders of the Immune System*. 4th Edition. Saunders, 2012.
66. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:683-747.
67. Ransohoff RM, Kivisäkk P, Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:569-81.
68. Yamane H, Paul WE. Early signaling events that underlie fate decisions of naive CD4<sup>+</sup> T cells toward distinct T-helper cell subsets. *Immunol Rev* 2013; 252:12-23.
69. Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D, Harris RA, Goverman JM. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by TH1 and TH17 cells. *Nat Med* 2008; 14:337-42.
70. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A. B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358:676-88.
71. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004; 199:971-9.

72. Doring A, Yong VW. The good, the bad and the ugly. Macrophages/microglia with a focus on myelin repair. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 3:846-56.
73. Vallejo AN. Age-dependent alterations of the T cell repertoire and functional diversity of T cells of the aged. *Immunol Res* 2006; 36:221-8.
74. Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Reddy Kalluri S, Aslam M, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 2009; 66:833-42.
75. Weinshenker BG, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:255-61.
76. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46:907-11.
77. 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.
78. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* 2006; 5:343-54.
79. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129:606-16.
80. Stark W, Huppke P, Gärtner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol* 2008; 255:119-22.
81. Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253:720-3.
82. Gusev E, Boiko A, Bikova O, Maslova O, Guseva M, Boiko S, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:203-7.
83. 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.

84. McAlpine D. Symptoms and signs. In: McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED, eds. Multiple sclerosis: A Reappraisal. Baltimore: Williams and Wilkins 1972; 132-96.
85. 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.
86. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11:398-402.
87. Solaro C, Trabucco E, Uccelli MM. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosc Rep* 2013 1; 13:1-9.
88. La Mantia L. Headache and multiple sclerosis: clinical and therapeutic correlations. *Neurol Sci* 2009; 30:23-6.
89. Shiraishi K, Higuchi Y, Ozawa K, Hao Q, Saida T. Clinical course and prognosis of 27 patients with childhood onset multiple sclerosis in Japan. *Brain Dev* 2005; 27:224-7.
90. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:1101-8.
91. Pohl D, Rostasy K, Treiber-Held S, Brockmann K, Gärtner J, Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr* 2006; 149:125-7.
92. Ostermann PO, Westerberg CE. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 1975; 98:189-202.
93. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav* 2003; 4:6-12.
94. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005; 64:891-4.
95. Lanzillo R, Chiodi A, Carotenuto A, Magri V, Napolitano A, Liuzzi R, et al. Quality of life and cognitive functions in early onset multiple sclerosis. *Eur J Pediatr Neurol* 2015 Sep 3. pii: S1090-3798(15)00147-6. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.08.005.

96. Julian L, Serafin D, Charvet L, Ackerson J, Benedict R, et al.(2012). Cognitive Impairment Occurs in Children and Adolescents With Multiple Sclerosis Results From a United States Network. *J Child Neurol* 2012; 28 (1):102-7.
97. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2012; 27: 1378-83.
98. Suppiej A, Cainelli E. Cognitive dysfunction in pediatric multiple sclerosis. *Neuropsychiat Dis Treat* 2014; 10:1385-92.
99. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:1139-51.
100. Jelena Daččković. Procena kognitivnog statusa kod bolesnika sarazličitim kliničkim fenotipovima multiple skleroze. Doktorska disertacija, Beograd 2016.
101. Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, de al Cadena CG. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11:51-7.
102. MacAllister W, Christodoulou C, Troxell R, Milazzo M, Block P, Presto TE, et al. Fatigue and quality of life pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15:1502-8.
103. Leocani L, Colombo B, Comi G. Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2008; 29:241-3.
104. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15:559-67.
105. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45:435-7.
106. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68 (16 suppl 2):S7-12.
107. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple

- sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19:1261-7.
108. Neuteboom RF, Boon M, Berrevoets CC, Vles JS, Gooskens RH, Stroink H, et al. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology* 2008; 71:967-73.
109. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-31.
110. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-7.
111. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292-302.
112. Waubant E, Chabas D, Okuda DT, Glenn O, Mowry E, Henry RG, et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch Neurol* 2009; 66:967-71.
113. Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, Branson HM, Arnold DL, Narayanan S, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 72:211-23.
114. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:897-902.
115. Dale RC, De Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123:2407-22.
116. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, Tardieu M, KIDMUS Study Group. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in

- childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004; 144:246-52.
117. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS, International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68:S23-36.
118. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255:1449-63.
119. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001 ; 33:289-94.
120. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker B. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58:143-6.
121. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler* 2005; 11:420-4.
122. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. Meeting Review: The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler* 2010; 16:1258-67.
123. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, Tenenbaum S, International Pediatric MS Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68:S54-65.
124. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18:116-27.
125. Yeh EA. Current therapeutic options in pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13:544-59.
126. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66:472-6.



127. Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005; 64:888-90.
128. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67:511-3.
129. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, Dyme Z, Herbert J, Lacy J, et al.. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* 2001; 32:211-3.
130. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon- $\beta$  mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74:S17-24.
131. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58:169-78.
132. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003; 34:120-6.
133. Krupp LB, MacAllister WS. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7:191-9.
134. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, Morra VB, Bortolon F, Capra R, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75:912-7.
135. Huppke P, Stark W, Zürcher C, Huppke B, Brück W, Gärtner J. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65:1655-8.
136. Kornek B, Bernert G, Rostasy K, Mlczoch E, Feucht M, Prayer D, et al. Long-term follow-up of pediatric patients treated with mitoxantrone for multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2011; 42:7-12.
137. Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis Final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993; 43:910-8.

138. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358:676-88.
139. Tzaribachev N, Koetter I, Kuemmerle-Deschner JB, Schedel J. Rituximab for the treatment of refractory pediatric autoimmune diseases: a case series. *Cases J* 2009; 2:6609.
140. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:387-401.
141. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10:520-9.
142. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1098-107.
143. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1087-97.
144. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1293-303.
145. 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* 2011; 4:139-68.
146. World Health Organization. The world health report: Life in 21st century vision for all. Geneva: WHO, 1998.

147. Patrick DL, Erickson P. Health Status and Health Policy: Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press, 1993.
148. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:918–26.
149. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 1989; 27 (3Suppl):S217-32.
150. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005; 8:94-104.
151. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-83.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. Marrie RA, Miller DM, Chelune GJ, Cohen JA. Validity and reliability of the MSQLI in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9:621-6.
156. Simeoni MC, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu CS, et al. Validation of the multiple sclerosis international quality of life questionnaire. *Mult Scler* 2008; 14:219-30.

157. Pekmezovic T, Tepavcevic DK, Kostic J, Drulovic 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.
158. Tepavčević DK, Pekmezović T, Drulović J. Ispitivanje kvaliteta života bolesnika sa multiplom sklerozom. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66:645-50.
159. Mowry EM, Julian LJ, Im-Wang S, et al. Health –related quality of life is reduced in pediatric multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010;43:97-102.
160. Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Boon M, et al. Fatigue and depression in children with multiple sclerosis and monophasic variants. *Eur J of Paediatr Neurol* 2010; 14:320-5.
161. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–52.
162. Biro M. Priručnik za REVISK (II revidirano i dopunjeno izdanje). Beograd: DPS; 1998.
163. Wechsler D. WISC-III: Wechsler intelligence scale for children: Manual. Psychological Corporation; 1991.
164. Prifitera A, Saklofske DH, editors. WISC-III clinical use and interpretation: Scientist-practitioner perspectives. Elsevier; 1998.
165. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA, Francis SE. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: A revised child anxiety and depression scale. *Behav Res Ther* 2000; 38: 835–55.
166. Chorpita BF, Moffitt CE, Gray J. Psychometric properties of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a clinical sample. *Behav Res Ther* 2005; 43: 309 – 22.
167. Stevanovic D, Stupar D, Jovic V, Damjanovic R. Psychometric properties of the Revised Child Anxiety and Depression Scale (RCADS) in Serbian. Manuscript u procesu recenzije.
168. Lai JS, Cella D, Kupst MJ, Holm S, Kelly ME, Bode RK, et al. Measuring fatigue for children with cancer: development and validation of the pediatric Functional

- Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (PEDSFACIT-F). *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29:471–79.
169. <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>
170. Ravens-Sieberer U. The European KIDSCREEN Group, editor. The KIDSCREEN questionnaires—quality of life questionnaires for children and adolescents—handbook. Lengerich: Papst Science Publisher 2006.
171. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Rajmil L, Herdman M, Auquier P, Bruil J, et al. Reliability, construct and criterion validity of the KIDSCREEN-10 score: A short measure for children and adolescents' well-being and health-related quality of life. *Qual Life Res* 2010; 19:1487–500.
172. Robitail S, Siméoni MC, Ravens-Sieberer U, Bruil J, Auquier P, KIDSCREEN Group. Children proxies' quality-of-life agreement depended on the country using the European KIDSCREEN-52 questionnaire. *J Clin Epidemiol* 2007; 60:469-78.
173. Stevanovic D, Tadic I, Novakovic T, Kistic-Tepavcevic D, Ravens-Sieberer U. Evaluating the Serbian version of the KIDSCREEN quality-of-life questionnaires: reliability, validity, and agreement between children's and parents' ratings. *Qual Life Res* 2013; 22:1729-37.
174. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum ssocites 1988.
175. Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurol Sci* 2004; 25:S336-9.
176. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS Comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002 ; 59:1922-8.
177. Forrester MB, Coleman L, Kornberg AJ. Multiple sclerosis in childhood: clinical and radiological features. *J Child Neurol* 2009; 24:56-62.
178. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63:1966-7.

179. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, et al. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology* 2006; 67:258-62.
180. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu MG, Milani N, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002; 8:115-8.
181. Kellerman H, Burry A. *Handbook of psychodiagnostic testing: Analysis of personality in the psychological report*. Springer Science & Business Media, 2007.
182. Holroyd J, Wright F. Neurological implications of WISC verbal-performance discrepancies in a psychiatric setting. *Journal of Consulting Psychology* 1965; 29 (3): 206.
183. Black FW. Cognitive, academic, and behavioral findings in children with suspected and documented neurological dysfunction. *Journal of Learning Disabilities* 1976; 9(3):55-60.
184. Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:38-43.
185. Stevanovic D, Lakic A. Screening for depression in adolescence: Who is positive? *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2012; 60: S167.
186. Birmaher B, Brent D, Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:1503-26.
187. Connolly SD, Bernstein GA, Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 267-83.
188. Rutter M, Bishop DVM, Pine DS, Scott S, Stevenson J, Taylor E, Thapar A. *Rutter's child and adolescent psychiatry*, fifth Ed. Blackwell Publishing Limited, 2008.
189. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am* 2009; 32(3):483-524.

190. Stevanovic D. Childhood depression and anxiety disorders in Serbia: A psychometric study of four screening questionnaires. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2012; 21(01):111-6.
191. Kuburovic NB, Pasic S, Susic G, Stevanovic D, Kuburovic V, Zdravkovic S, Janicijevic Petrovic M, Pekmezovic T. Health-related quality of life, anxiety, and depressive symptoms in children with primary immunodeficiencies. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8, 323-30.
192. Till C, Udler E, Ghassemi R, Narayanan S, Arnold DL, Banwell BL. Factors associated with emotional and behavioral outcomes in adolescents with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18:1170-80.
193. Weisbrot D, Charvet L, Serafin D, Milazzo M, Preston T, Cleary R, et al. Psychiatric diagnoses and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20:588-93.
194. Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990; 47:98-104.
195. Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L, Annoni JM, Schluemp M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 496–501.
196. Upton P, Lawford J, Eiser C. Parent-child agreement across child health-related quality of life instruments: a review of the literature. *Qual Life Res* 2008; 17:895-913.
197. Warschburger P, Landgraf J M, Petermann F, Freidel K. Health-related quality of life in children assessed by their parents: Evaluation of the psychometric properties of the CHQPF50 in two German clinical samples. *Qual Life Res* 2003; 12: 291–301.
198. Theunissen NC, Vogels TG, Koopman HM, Verrips GH, Zwinderman KA, Verloove-Vanhorick SP, et al. The proxy problem: Child report versus parent report in health related quality of life research. *Qual Life Res* 1998; 7:387–97.

199. Yeh C, Hung L, Chao KY. The quality of life for cancer children (QOLCC) for Taiwanese children with cancer (part II): Feasibility, cross-informants variance and clinical validity. *Psychooncology* 2004; 13:171-6.
200. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, Trombley M, Baldwin N, Kress A, et al. Health of children with chronic arthritis: Relationship of different measures and the quality of parent proxy reporting. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 763–73.
201. Varni JW, Limbers CA. The pediatric quality of life inventory: measuring pediatric health-related quality of life from the perspective of children and their parents. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56:843-63.
202. Michel G, Bisegger C, Fuhr DC, Abel T; KIDSCREEN group. Age and gender differences in health-related quality of life of children and adolescents in Europe: a multilevel analysis. *Qual Life Res* 2009; 18(9):1147-57.
203. Bisegger C, Cloetta B, von Rueden U, Abel T, Ravens-Sieberer U. 2005 Health-related quality of life: Gender differences in childhood and adolescence. *Sozial- und Praventivmedizin* 2005; 50: 281–91.
204. Cavallo F, Zambon A, Borraccino A, Raven-Sieberer U, Torsheim T, Lemma P. Girls growing through adolescence have a higher risk of poor health. *Qual Life Res* 2006; 15(10):1577–85.
205. Goldbeck L, Schmitz TG, Besier T, Herschbach P, Henrich G. Life satisfaction decreases during adolescence. *Qual Life Res* 2007; 16: 969–79.
206. Gillison F, Skevington S, Standage M. Exploring response shift in the quality of life of healthy adolescents over 1 year. *Qual Life Res* 2008; 17: 997–1008.
207. Oguzturk O. Differences in quality of life in rural and urban populations. *Clin Invest Med* 2008; 31:E346-50.
208. Buchanan RJ, Zhu L, Schiffer R, Radin D, James W. Rural–Urban Analyses of Health-Related Quality of Life Among People With Multiple Sclerosis. *The Journal of Rural Health*. 2008; 24:244-52.
209. Baril F. Multiple sclerosis, vision problems and visual impairment interventions, 2011.



210. Niino M. Painful symptoms and quality of life in multiple sclerosis. *Neurology Asia* 2008; 13:185-7.
211. Stevanovic D, Susic G. Health-related quality of life and emotional problems in juvenile idiopathic arthritis. *Qual Life Res* 2012; DOI: 10.1007/s11136-012-0172-0.
212. Stevanovic D. Impact of emotional and behavioral symptoms on quality of life in children and adolescents. *Qual Life Res* 2012; DOI: 10.1007/s11136-012-0158-y.
213. Solari A. Role of health-related quality of life measures in the routine care of people with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3:16.

## **Spisak skraćenica**

---

ADS – stečene demijelinacione bolesti (engl. Acquired demyelinating syndromes)

ADEM – akutni diseminovani encefalomijelitis

ANA – antinuklearna antitela

ANCA - antineutrofilnih citoplazmatskih antitela

ANOVA – analiza varijanse

APC – antigen prezentujuće ćelije (engl. antigen presenting cell)

APL - antifosfolipidni sindrom

AQP-4 - akvaporin-4

BDNF - *neurotrofični faktor* poreklom iz mozga (brain-derived neurotrophic factor)

BERA- auditivno evocirani potencijali moždanog stabla

BRB - Raoova kratka ponovljiva baterija neurofizioloških testova (engl. Rao Brief Repeatable Battery, BRB)

CADASIL- cerebralna autozomnodominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom

CIS – klinički izolovani sindrom (engl. Clinically isolated syndrome)

CNP-aza - 2'3' ciklični nukleotid 3' fofodiesteraza

CNS - centralni nervni sistem

CRION - hronična relapsirajuća inflamatorna optička neuropatija

CSP – cerebrospinalna tečnost

DIT – diseminacija u vremenu (engl. dissemination in time)

DIS – diseminacija u prostoru (engl. dissemination in space)

DMT - modulatorna terapija

DNK – dezoksiribonukleinska kiselina

EAE – eksperimentalni alergijski encefalomijelitis

EBNA-1 – Epstein-Barr nuklearni antigen 1

EBV - Epstein-Barr virus

EDSS - Proširena Skala Stepena Onesposobljenosti (engl. Expanded Disability Status Scale)

FLM – fasciculus longitudinalis media

HIV - virus humane imunodeficijencije

HLA – humani leukocitni antigen (engl. Human leucocyte antigen)

IFN – interferon  
IGF-1- faktor rasta sličan insulinu-1 (insulin-like growth factor–1)  
IgG – imunoglobulin G  
IL – interleukini  
IPMSSG – Internacionalna pedijatrijska studijska grupa za multiplu sklerozu (engl. International Pediatric MS Study Group)  
KM- kičmena moždina  
LETM – Longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis  
LHON - Leberova hereditarna optička neuropatija  
LT - limfotoksin  
MAG - mijelin asocirani glikoprotein  
MBP- bazni protein mijelina  
MDEM- multifazični diseminovani encefalomijelitis  
MELAS -mitohondrijalna encefalopatija sa laktičnom acidozom i apoplektiformnim epizodama  
MERRF- mioklonična epilepsija sa iskrzanim crvenim vlaknima  
MHC – glavni histokompatibilni kompleks (engl. Major histocompatibility Complex)  
MOBP - oligodendrocitni bazni protein asociran sa mijelinom  
MOG - mijelin oligodendrocitni glikoprotein  
MR – magnetna rezonanca  
MS - multipla skleroza  
NMO – neuromijelitis optika  
NMSS - Nacionalno udruženje za multiplu sklerozu (engl. The National Multiple Sclerosis Society)  
OKT - optička koherentna tomografija  
ON - optički neuritis  
OSP - glikoprotein specifičan za oligodendrocite  
PCR - reakcija lančanog umnožavanja (engl. polymerase chain reaction)

PLP - proteolipid protein

PLP1 – proteolipid protein 1

PML - progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PPMS - primarno progresivna multipla skleroza

PRMS - progresivno relapsna multipla skleroza

RRMS - relapsno remitentna multipla skleroza

SD- standradna devijacija

SPMS - sekundarno progresivna multipla skleroza

SLE- sistemski eritemski lupus

SSEP- somatosenzorni evocirani potencijali

SSPE - subakutni sklerozirajući panencefalitis

Tal-H - transaldolaza specifična za oligodendrocite

TGF-beta - faktor transformacije rasta-beta (engl. transforming growth factor beta)

TM- transverzalni mijelitis

TMEV – Theilerov virus mišjeg encefalitisa

tRNK – transportna ribonukleinska kiselina

VDRE – vitamin D vezujući protein (engl. vitamin D response element)

VEP- vizuelni evocirani potencijali

**Prilozi**

---

## **PRILOG I – UPITNIK**

Identifikacioni broj:

Datum:

Tel.

Ime i prezime pacijenta:

Datum rođenja:

Mesec rođenja:

Pol:

Prebivalište (grad/selo, naziv mesta):

Uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze (godine):

Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti (godine):

Vreme proteklo između prva dva ataka bolesti (godine):

Broj šubova u prvoj godini bolesti:

Dužina praćenja (godine):

Oblik MS prema toku bolesti (RR, SP, PP, PR):

Klinička slika bolesti:

Encefalopatija (u kom ataku bolesti)

Zamor

Optički neuritis

Jednostrani

Bilateralni

Oftalmoplegija

Nistgmus

Dizartrija

Vrtoglavica

Slabost ekstremiteta

Monopareza

Parapareza

Hemipareza

Kvadripareza

Piramidni deficit (spasticitet, pojačani MTR)

Poremećaj hoda  
Ataksija  
Tremor  
Senzorni sistem  
    Parestezije, vibracioni senzibilitet skraćen  
Poremećaj kontrole sfinktera  
Epilepsija  
Depresivni simptomi

Lična anamneza (značajne bolesti i operacije):

Porodična anamneza za demijelinacione i druge autoimunske bolesti:

Dijagnostičke procedure:

1. Oligoklonalne trake u likvoru i serumu
2. Vizuelni evocirani potencijali  
    Normalan nalaz  
    Patološki nalaz:
3. Somatosenzorni evocirani potencijali
4. BERA test:
5. MR nalaz:

    Broj lezija

    Distribucija lezija supratent

        Periventrikularna

        Jukstakortikalna

        Infratentoijalna

        Kičmena moždina

        Prstenaste lezije

        Korpus kalozum

        Tumefaktivne lezije

        Postkontrastno pojačanje intenziteta

        Signala

Imunološki testovi:

Lečenje:

Globalno kognitivno funkcionisanje (REWISC test):

EDSS skor u momentu sprovođenja studije:

Ревидирана скала о анксиозности и депресији код деце - RCADS:



Skor zamora (FACIT):

Skor kvaliteta života (Kidscreen-52):

Dete

Roditelj

## **PRILOG II**

### **Kurtzkeova Proširena skala stepena onesposobljenosti**

**(engl. Kurtzke Expanded disability status scale, EDSS)**

Uz pomoć ove skale procenjuje se stepen oštećenja u osam funkcionalnih sistema.

Funkcionalni sistemi /FS/:

1. Piramidni
2. Cerebelarni
3. Moždano stablo
4. Senzorni
5. GIT i mokraćna bešika
6. Vizuelni
7. Cerebralni/intelektualne funkcije
8. Drugi

EDSS:

0.0 Normalni neurološki nalaz

1.0 Nema neuroloških ispada, ali postoje minimalni znaci poremećaja u jednom FS

1.5 Nema neuroloških ispada, ali postoje minimalni znaci poremećaja u više FS

2.0 Vrlo mali neurološki ispad u jednom FS

2.5 Blag ispad u jednom ili minimalan u dva FS

3.0 Umereni ispad u jednom FS ili blaga oštećenja u 3-4 sistema; bolesnik je potpuno pokretnan.

3.5 Potpuno pokretni sa umerenim ispadom u jednom FS i više od minimalnih znakova u ostalim FS.

4.0 Potpuno pokretni bez pomoći, samostalan tokom 12 h dnevno uprkos relativno teškom oštećenju. Sposobni da hodaju bez pomoći ili odmora 500 m.

4.5 Potpuno pokretni bez pomoći, skoro veći deo dana, sposobni da rade ceo dan, ali mogu ipak imati neka ograničenja pune aktivnosti ili da traže minimalnu pomoć. Relativno teško oštećeni. Sposobni da hodaju bez pomoći 300 m.

5.0 Pokretni uz pomoć ili uz odmor nakon hoda od oko 200 m. Oštećenja umanjuju potpune svakodnevne aktivnosti.

5.5 Pokretni do 100 m, oštećenja onemogućuju potpunu dnevnu aktivnost

6.0 Pokretni uz povremenu ili jednostranu, stalnu pomoć (štap, štaka ili oslonac), potrebnu za šetnju do 100 m sa ili bez odmaranja Neurološki deficit obično postoji u više od 2 FS.

6.5 Pokretni uz stalnu obostranu pomoć (štap, štaka ili oslonac), potrebnu za hod do 20 m bez odmora (obično postoji neurološki deficit u više od 3 FS).

7.0 Nesposobni da hodaju preko 5 m čak i uz tuđu pomoć, neophodna su im kolica, sami ih voze; obavljaju svakodnevne aktivnosti, u kolicima provode oko 12 h dnevno.

7.5 Nesposobni za hod više od nekoliko koraka, ograničeni su na upotrebu invalidskih kolica, potrebna im je pomoć za premeštanje, obavljanje aktivnosti; mogu da upravljaju kolicima ali ne mogu da brinu o sebi tokom celog dana u standardnim kolicima; potrebna su im motorizovana kolica za potpunu dnevnu aktivnost.

8.0 Potpuno su ograničeni na krevet, stolicu ili invalidska kolica, ali mogu biti van kreveta veći deo dana, mogu sami da obavljaju negu, uglavnom koristeći funkciju ruku.

8.5 Veći deo dana su ograničeni na krevet, imaju minimalnu sposobnost da koriste ruke ili ruku, ličnu negu mogu da obavljaju samo delimično.

9.0 Bolesnik je bespomoćan u krevetu, može da kontaktira i jede.

9.5 Bolesnik je potpuno bespomoćan u krevetu, nesposoban da komunicira ili guta i jede.

10. Smrt izazvana multiplom sklerozom.

#### Kategorije EDSS skora:

EDSS 0-2.5 normalan neurološki pregled, minimalni neurološki znaci bez onesposobljenosti.

EDSS 3-4.5 neurološki deficit sa izvesnim stepenom onesposobljenosti, potpuno pokretni bez tuđe pomoći.

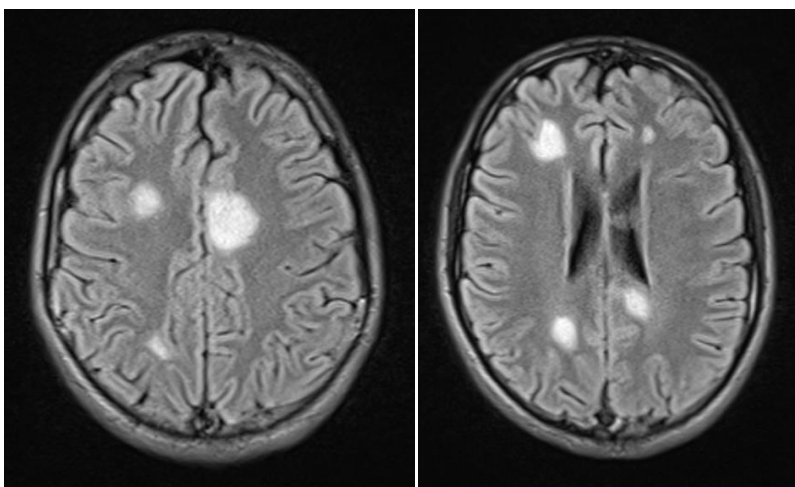
EDSS 5-6.5 teži stepen neurološkogoštećenja sa potrebnom asistencijom za hod obostrano ili sa jedne strane.

EDSS 7-9.5 nesposobni za hod, ograničeni na krevet ili kolica.

EDSS 10 umrli zbog demijelinacione bolesti

(Preuzeto iz Krutzke JF.<sup>94</sup>)

### Prilog III (Rezultati)



Slika 1. Prikaz hiperintenznih promena na T2W sekvenciji magnetne rezonance mozga, u beloj masi A) tumorolikog izgleda, B) manjih kružnih dimenzija periventrikularne i jukstakortikalne lokalizacije

**Biografija autora**

---

Slavica Ostojić je rođena 13.09.1972. godine u Kraljevu. Završila je prirodno-matematički smer gimnazije u Kraljevu 1991. godine. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala školske 1991/92. godine, a diplomirala 8. maja 1998. godine sa prosečnom ocenom 9,53. Obavezni lekarski staž završila u Beogradu, potom radila u Hitnoj pomoći u Beogradu. Spezijalizaciju iz Pedijatrije upisala školske 1999/2000. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a specijalistički ispit položila 28.11.2003. godine sa odličnom ocenom. U Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“ radi od 1999. godine, a u stalnom radnom odnosu je od 2.10.2000. godine. Usmeni magistarski ispit iz oblasti Imunologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu položila decembra 2008. godine sa ocenom 10. Magistarski rad pod nazivom „Akutni diseminovani encefalomijelitis kod dece“ odbranila je 14.06.2010. godine, čiji je mentor bila pedijatar-neurofiziolog Prof dr Milena Đurić. Šestomesečnu edukaciju iz oblasti vizuelnih evociranih potencijala i elektromioneurografije završila je 2007. godine u Odseku za neurofiziologiju Vojnomedicinske akademije. Do sada je učestvovala na više domaćih i inostranih naučnih skupova i kongresa. Radi u odeljenju neurologije Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „dr Vukan Čupić“ od 2007. godine. Posebne oblasti interesovanja u dečijoj neurologiji su demijelinacione bolesti centralnog nervnog sistema kod dece i neuromišićna oboljenja.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Mr Sci. Med. Dr Slavica Ostojić

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Istraživanje kognitivnog funkcionisanja i psihosocijalnih aspekata kod dece i adolescenata obolelih od multiple skleroze“.

- 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,

1.07. 2016. god.

Slavica Ostojić



Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije  
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Slavica Ostojić

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada „Istraživanje kognitivnog funkcionisanja i psihosocijalnih aspekata kod dece i adolescenata obolelih od multiple skleroze“

Mentor Prof. Dr Jasna Jančić

Potpisani Mr Sci. Med. Dr Slavica Ostojić

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,

1.07.2016.god.

Slavica Ostojić

**Prilog 3.**

**Izjava o korišćenju**

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

„Istraživanje kognitivnog funkcionisanja i psihosocijalnih aspekata kod dece i adolescenata obolelih od multiple skleroze“

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 poleđini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 1.07.2016 god!

Stavica Ostojic'

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.