

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sindi Ž. Rodić**

**EFEKAT TRANSKRANIJALNE MAGNETNE  
STIMULACIJE NA SPASTICITET,  
FUNKCIONALNU AKTIVNOST I KVALITET  
ŽIVOTA KOD OSOBA SA MULTIPLIM  
SKLEROZOM**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Beograd, 2016. god.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE**

**Sindi Ž. Rodić**

**EFFECT OF TRANSCRANIAL MAGNETIC  
STIMULATION ON SPASTICITY,  
FUNCTIONAL ACTIVITY AND QUALITY OF  
LIFE IN PERSONS WITH MULTIPLE  
SCLEROSIS**

**DOCTORAL DISSERTATION**

**Belgrade, 2016**

**MENTOR:**

**Prof. dr Ljubica Konstantinović**, vanredni profesor na katedri fizikalne medicine i rehabilitacije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

**KOMENTOR:**

**dr Saša Filipović**, naučni savetnik, Institut za medicinska istraživanja, Univerzitet u Beogradu.

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. **Prof. dr Jelena Drulović**, redovni profesor na katedri neurologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Tatjana Pekmezović**, redovni profesor na katedri epidemiologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Ivona Stanković**, vanredni profesor na katedri fizikalne medicine i rehabilitacije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu.

**DATUM**

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

## ZAHVALNICA

*Neizmernu zahvalnost dugujem Prof. dr Ljubici Konstantinović, koja me je usmeravala, nekad savetom, nekad konstruktivnom kritikom, a najviše svojim primerom; ženi koja mi nikad nije uskratila znanje i podršku, koja me je kroz tamni vilajet neiskustva vodila svojom stabilnošću, ljudskim pristupom, i prevashodno, svojom plamtećom energijom. Ne umem rečima iskazati kolika je inspiracija bila i ostala...*

*Želim da se zahvalim komentoru, dr Saši Filipoviću, koji mi je omogućio uvid u inovativnu metodu, proširio vidike, dao mi vetar u leđa, te sam svoj rad bez bojazni mogla da podelim i sa kolegama u inostranstvu.*

*Veoma značajnu pomoć dobila sam od Prof. dr Jelene Drulović, koja je prema meni imala odnos istinskog učitelja - nesebično mi je pružala stručnu podršku, vreme, motivaciju, strpljenje za moja pitanja i dileme... Njena čovečnost i toplina bila mi je nadahnuće od samog početka rada na doktoratu do danas.*

*Prof. dr Tatjana Pekmezović, koja je našla vremena za mene i omogućila mi da finaliziram moj rad. Nije mi dala da posustanem, i svaka njena reč je vredela i stručno i moralno. Moje skromno "hvala", njoj, je zaista neizrecivo.*

*Odeljenju za neurorehabilitaciju, Klinike za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, ne samo danas, svakodnevno. Svojim kolegama, koji rame uz rame, rade na poboljšanju kvaliteta zdravlja i života naših pacijenata, hvala na toj svakodnevnoj podršci, koja je neizostavno ušla i u moj rad.*

*Milan Jelić bio mi je pre svega saborac. Bez njega jednostavno ne bih uspela da postignem da ovako obiman zadatak uradim valjano.*

*Mojoj porodici, uvek i zauvek, na svemu...*

**Autor**



# EFEKAT TRANSKRANIJALNE MAGNETNE STIMULACIJE NA SPASTICITET, FUNKCIONALNU AKTIVNOST I KVALITET ŽIVOTA KOD OSOBA SA MULTIPLOM SKLEROZOM

Sindi Rodić

## REZIME

**Uvod:** Spasticitet je česta pojava kod oštećenja gornjeg motornog neurona. Procenjuje se da se javlja kod više od dve trećine obolelih od multiple skleroze u progresivnoj fazi. Spasticitet korelira sa stepenom progresije bolesti, ali i sa narušavanjem funkcionalne aktivnosti i kvaliteta života kod osoba sa multiplom sklerozom. Imajući u vidu multifaktorijalne mehanizme nastanka spasticiteta, novi terapijski pristupi u rehabilitaciji su sve više usmereni na neuroplasticitet sa idejom da će to dovesti do pozitivnih kliničkih efekata preko uticaja promene ekscitabilnosti na nivou kičmene moždine. Tehnike koje mogu da utiču na plasticitet mozga poput transkranijalne magnetne stimulacije (TMS) mogu biti od velikog značaja u inhibiciji spasticiteta. Pozitivan terapijski efekat na redukciju spasticiteta modulatornih TMS metoda je do sada pokazan u svega nekoliko studija kod pacijenata sa relapsno remitentnom formom bolesti u fazi remisije.

Cilj ovog istraživanja je bio da utvrdi da li multidisciplinarna rehabilitacija u kombinaciji sa primenom transkranijalne magnetne stimulacije kod osoba sa multiplom sklerozom i spasticitetom donjih ekstremiteta, dovodi do redukcije spasticiteta, poboljšanja funkcionalne aktivnosti i kvaliteta života u odnosu na primenu konvencionalne multidisciplinarnе rehabilitacije.

**Metodologija:** Istraživanje je sprovedeno u vidu randomizovanog kliničkog istraživanja. U studiju je bilo uključeno 60 osoba obolelih od primarno progresivne i sekundarno progresivne forme multiple skleroze upućenih na rehabilitaciju stacionarnog tipa u Kliniku za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Beogradu. Svi ispitanici su bili uključeni u konvencionalnu multidisciplinarnu rehabilitaciju u trajanju od tri nedelje, a eksperimentalna grupa je dodatno tretirana rTMS-om neposredno pre sprovođenja multidisciplinarnе rehabilitacije. Blok randomizacijom (1:2) ispitanici su bili podeljeni u dve grupe: eksperimentalna grupa se sastojala od 20 ispitanika, a kontrolna grupa je obuhvatila 40 ispitanika. Kao primarni parametar za procenu spasticiteta korišćena je

Modifikovana Ašvort skala (MAS) dok je kao sekundarni parametar korišćen upitnik za samoprocenu stepena spasticiteta obolelih od multiple skleroze - MSSS-88. Aktivnost donjih ekstremiteta je merena brzinom hoda kliničkim instrumentom – T25FW i skalom samoprocene spasticiteta – MSSS-88. Funkcionalna sposobnost praćena je – Bartel indeks-om (BI) kao primarnim parametrom i skalom samoprocene MSSS-88 kao sekundarnim parametrom. Parametar participacije pacijenta praćen je upitnikom za procenu kvaliteta života obolelih od multiple skleroze – MSQoL54.

Evaluacija parametara praćenja je obavljena pre i nakon završene rehabilitacije, tri i šest meseci od završetka rehabilitacije.

**Rezultati:** Analizom posmatranih parametara posle primenjene terapije i tokom oba perioda praćenja: MAS, T25FW, MSSS-88, BI nije nađena statistički značajna razlika u svim parametrima u odnosu na početak studije u obe ispitivane grupe. Promene u skorovima domena MSQoL54 i MSSS-88 upitnika u obe ispitivane grupe nakon završene rehabilitacije, kao i u oba vremena praćenja nisu ukazale na statistički značajnu razliku, ali je svakako zabeleženo pogoršanje u kvalitetu života i uticaja stepena spasticiteta na svakodnevno funkcionisanje ispitanika. Primenom mera efekta kod MSQoL54 i MSSS-88 upitnika dobijena je statistički značajna razlika u obe grupe ispitanika i u oba vremena praćenja sa različitim trendom kretanja vrednosti domena kako unutar grupa tako i među grupama u oba upitnika. Primenom mere efekta kompozitni skor mentalnog i fizičkog zdravlja se značajno povećao u obe grupe ispitanika posle primene jednog od protokola. Važno je naglasiti da je u eksperimentalnoj grupi došlo je do poboljšanja u domenima (bol, emocionalno funkcionisanje, kognitivne funkcije, osećaj snage i energije) koji spadaju u glavne limitirajuće faktore u svakodnevnom funkcionisanju pacijenta. Nakon tri meseca od završene rehabilitacije, u eksperimentalnoj grupi je došlo do značajnog pogoršanja kognitivnih funkcija i osećaja snage i energije, dok je u kontrolnoj došlo do pogoršanja u socijalnom funkcionisanju. Posle šest meseci praćenja došlo je do pogoršanja u velikom broju domena u obe ispitivane grupe ali se pozitivan efekat na Bol i dalje održavao u eksperimentalnoj grupi.

**Zaključak:** Ovim istraživanjem su obuhvaćeni svi nivoi posledica bolesti prema ICF klasifikaciji. Posledice na nivou tkiva i organa obuhvaćene su ispitivanjem spasticiteta. Posledice na nivo aktivnosti, osobe kao individue, merene su BI i funkcijom hoda a

participacija pacijenta upitnikom kvaliteta života MSQoL54 i specifičnim upitnikom MSSS-88. Rezultati našeg istraživanja izraženi kroz meru efekta pokazali su pozitivne efekte u pojedinim domenima korišćenih upitnika što ohrabruje dalja istraživanja primene TMS kod pacijenata sa PP i SP formom MS.

**KLJUČNE REČI:** *multipla skleroza, transkranijalna magnetna stimulacija, multidisciplinarna rehabilitacija, spasticitet, funkcionalna aktivnost, kvalitet života, randomizovano kliničko istraživanje*

**NAUČNA OBLAST:** Medicina

**UŽA NAUČNA OBLAST:** Neurorehabilitacija



# EFFECT OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON SPASTICITY, FUNCTIONAL ACTIVITY AND QUALITY OF LIFE IN PERSONS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Sindi Rodić

## ABSTRACT

**Introduction:** Spasticity is a common phenomenon related to the damage of the upper motor neuron. Its presence is estimated in more than two thirds of patients suffering from multiple sclerosis in a progressive phase of the disease. In these subjects, spasticity correlates with both disease progression and the impoverishment of functional activity and quality of life. Taking into account the multifactorial mechanisms of the development of spasticity, new therapeutic approaches in rehabilitation are predominantly aimed at neuroplasticity with the idea that positive clinical effect will be achieved by influencing neuron excitability on the spinal cord level. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a technique that can potentially influence the brain plasticity and can be of major significance in treating spasticity. Only few studies that included patients suffering from relapsing remitting multiple sclerosis showed positive therapeutic effects on spasticity reduction after the application of TMS during remission.

The aim of this study was to examine whether multidisciplinary rehabilitation in combination with transcranial magnetic stimulation leads to spasticity reduction, functional activity and life quality improvement in patients suffering from multiple sclerosis and lower limb spasticity comparing to the application of conventional multidisciplinary rehabilitation.

**Methodology:** A randomized controlled trial was conducted. This study included 60 patients suffering from primary and secondary progressive multiple sclerosis referred to inpatient rehabilitation care at rehabilitation clinic “dr Miroslav Zotović” in Belgrade. During three weeks all the participants were on conventional multidisciplinary rehabilitation with the experimental group being additionally treated with TMS just before implementing multidisciplinary rehabilitation. Participants were divided in two groups using block randomization (1:2): experimental group counted for 20, while control group counted for 40 participants. Modified Ashworth scale was used as a

primary parameter for the spasticity estimation, while a questionnaire for the rigidity level self – assessment in multiple sclerosis patients - MSSS-88 was used as a secondary parameter. Leg function performance test T25FW and self – assesment spasticity scale MSSS-88 were used for measuring tread speed thus assesing functional activity of the lower limb. Barthel Index (BI) and self – assesment scale MSSS-88 were used for monitoring functional activity as primary and secondary parameter, respectively. Patients participation parameter was monitored using life quality assesment questionnaire for patients suffering from multiple sclerosis.– MSQoL54. Parameters evaluation was published before and after the termination of the rehabilitation, three and six months after the termination.

**Results:** After the therapy application and two monitoring periods in both of the examined groups no statistically significant difference was found in any of the following parameters: MAS, T25FW, MSSS-88, BI comparing to the trial commencement. No statistically significant difference was found in MSQoL54 and MSSS-88 scores in both of the examined groups after the treatment and monitoring periods. Nevertheless, negative influence of spasticity level on everyday functional activity and life quality worsening has been detected. Statistical significance was achieved in both groups and both monitoring periods with a distinct value flow both in and between participant groups after the implementation of effect measures using MSQoL54 and MSSS-88 questionnaires. Mental and physical composite score was significantly increased in both groups following the application of effect measures using one of the protocols. We would like to emphasize that experimental group showed improvement in domains such as pain, emotional and cognitive functionality, feel of strenght and energy which count for major disabling factors in patients suffering from multiple sclerosis. Significant worsening of cognitive functions, strenght and energy feeling was observed in the experimental group, while worsening in social functioning was observed in the control group three months after the rehabilitation finish. After the monitoring period of six months, most of the mentioned domains showed significant worsening in both groups, still the positive effect on pain remained in the experimental group.

**Conclusions:** According to ICF classification, all levels of disease consequences were taken into account by this study. On the visceral and tissue level, consequences were

observed by examining spasticity, while consequences on the level of individual functional activity were examined by BI and tread function. Patients participation was observed using MSQoL54 and MSSS-88 questionnaires. Expressed trough effect measures, results of our study revealed positive effects using questionnaires thus encouraging further use of TMS in patients suffering from primary and secondary progressive multiple sclerosis.

**KEY WORDS:** *multiple sclerosis, Transcranial Magnetic Stimulation, spasticity, functional activity, quality of life, multidisciplinary rehabilitation, randomized controlled trial*

**SCIENTIFIC FIELD :** Medicine

**SCIENTIFIC SUBAREA :** Neurorehabilitation

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA MULTIPLE SKLEROZE .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA MULTIPLE SKLEROZE .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3. DIJAGNOZA MULTIPLE SKLEROZE .....</b>	<b>11</b>
<b>1.4. PRIRODNI TOK I FORME BOLESTI.....</b>	<b>16</b>
1.4.1. KLINIČKE FORME MULTIPLE SKLEROZE .....	16
1.4.2. PROGNOZA MULTIPLE SKLEROZE .....	19
1.4.3. KLINIČKA SLIKA MULTIPLE SKLEROZE.....	20
<b>1.5. FUNKCIONALNA SPOSOBNOST OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE .....</b>	<b>27</b>
<b>1.6. TERAPIJSKI PRISTUP .....</b>	<b>29</b>
1.6.1. MEDIKAMENTOZNO LEČENJE MULTIPLE SKLEROZE.....	29
1.6.1.1. Terapija koja utiče na prirodni tok bolesti.....	29
1.6.1.2. Terapija relapsa bolesti.....	30
1.6.2. MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA SIMPTOMA I ZNAKOVA MULTIPLE SKLEROZE.....	31
<b>1.7. KONCEPT KVALITETA ŽIVOTA.....</b>	<b>35</b>
1.7.1. KVALITET ŽIVOTA POVEZAN SA ZDRAVLJEM.....	35
1.7.2. KVALITET ŽIVOTA OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE.....	37
1.7.2.1. Kvalitet života kao mera uticaja bolesti na život obolelih .....	37
1.7.2.2. Kvalitet života kao mera procene efekata terapije MS.....	39
1.7.2.3. Kvalitet života kao prognostički faktor bolesti .....	41
<b>1.8. FIZIKALNI TRETMAN I REHABILITACIJA MULTIPLE SKLEROZE... 42</b>	
1.8.1. REHABILITACIONI PROGRAM U FAZI REMISIJE BOLESTI .....	42
1.8.2. REHABILITACIONI PROGRAM TOKOM RELAPSA BOLESTI .....	47
1.8.3. REHABILITACIONI ZAHTEVI I TERAPIJSKI PRISTUPI .....	47
<b>1.9. NEUROPLASTICITET .....</b>	<b>49</b>
1.9.1. TRANSKRANIJALNA MAGNETNA STIMULACIJA (TMS).....	54
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>64</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE.....</b>	<b>66</b>
<b>3.1. ISPITANICI.....</b>	<b>67</b>

<b>3.2. OPIS TRETMANA .....</b>	<b>68</b>
3.2.1. KONVENCIONALNA MULTIDISCIPLINARNA REHABILITACIJA.....	68
3.2.2. TMS METOD.....	69
<b>3.3. INSTRUMENTI MERENJA.....</b>	<b>70</b>
3.3.1. Skala EDSS .....	70
3.3.2. Skala NRS .....	71
3.3.3. Upitnik BDI.....	71
3.3.4. Skala MAS.....	72
3.3.5. Upitnik MSSS-88 .....	72
3.3.6. Test T25FW .....	73
3.3.7. Upitnik BI.....	73
3.3.8. Upitnik MSQoL54.....	74
<b>3.4. STATISTIČKA ANALIZA .....</b>	<b>80</b>
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>81</b>
<b>5. DISKUSIJA .....</b>	<b>104</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>118</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>122</b>

## **1. UVOD**

Multipla skleroza (MS) je hronično inflamatorno oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS) koje se karakteriše procesom demijelinizacije kičmene moždine i mozga. Tačan uzrok bolesti i dalje nije otkriven, ali se smatra da u nastanku oboljenja učestvuje višestruka interakcija gena i faktora spoljašnje sredine. U odnosu na druga neurodegenerativna oboljenja CNS-a, učestalost MS nije visoka. Ipak, po svojoj frekvenci, hronicitetu i tendenci javljanja kod mlađe populacije, MS je jedan od vodećih uzroka invaliditeta [1,2].

Kompleksna patogeneza MS je uzrok vrlo promenljivog i nepredvidivog toka bolesti. Kliničke manifestacije MS se ispoljavaju individualno. Kod većine obolelih (80-90%) MS ima relapsno remitentni (RR) tok, sa smenjivanjem faza pogoršanja neurološkog stanja (relapsi) i faza potpunog ili delimičnog oporavka kliničke slike (remisija) [3]. U nekom momentu toka bolesti dalji razvoj RR forme se karakteriše progresivnom akumulacijom neurološkog deficita kod većine obolelih kada ulaze u sekundarnu fazu progresije (SP) MS [4]. Manji broj obolelih (10-15%) od početka bolesti ima postepenu progresiju neurološkog deficita i pogoršanja funkcionalne sposobnosti što je odlika primarno progresivne forme (PP) MS [5]. Iako kod nekih pacijenata tok bolesti ne utiče znatno na njihov način života, kod oko 60% obolelih od MS posle dve-tri decenije od pojave prvih simptoma razvoj bolesti je takav da simptomi koje poseduju smanjuju njihove fizičke ili mentalne sposobnosti, samim tim i nezavisnost u svakodnevnom funkcionisanju. Stoga, obzirom da pogađa radno najproduktivniju populaciju i vodi ka funkcionalnoj onesposobljenosti, MS pored zdravstvenog, predstavlja značajan socijalni i ekonomski problem [6].

Spasticitet se javlja kod oko 85% obolelih od MS u progresivnoj fazi, gde je jedan od glavnih uzroka hronične onesposobljenosti [7]. Pored spasticiteta, najčešći funkcionalni problemi obolelih od SP i PP MS su smetnje pri hodu, slabost, zamor, bol i dr. Ovi poremećaji značajno utiču na obavljanje svakodnevni aktivnosti i kvalitet života osoba sa MS [8]. Rehabilitacija je usmerena na očuvanju motornih funkcija, balansu, koordinaciji, mobilnosti i inhibiciji spasticiteta. Do sada su objavljeni rezultati više studija na temu primene rehabilitacije kod pacijenata sa PP i SP MS ali samo nekoliko studija je ukazalo na pozitivne efekte određenih komponenata

multidisciplinarnu rehabilitaciju na spasticitet kod pacijenata obolelih od ovih kliničkih formi [9,10].

U osnovi spasticiteta jeste pojačana aktivacija refleksa na istezanje do čega dolazi usled oštećenja gornjeg motoneurona u kortikospinalnim putevima [11,12]. Ovo ima implikacije na rehabilitacionu terapiju koja bi trebalo da bude usmerena tako da iskoristi plasticitet CNS-a i pokuša da pojačanom aktivacijom motornih kortikalnih struktura dovede do restitucije descendne kortikospinalne kontrole [13]. U tom kontekstu, tehnike koje mogu da utiču na plasticitet mozga poput neinvazivne moždane stimulacije mogu biti od velikog značaja za rehabilitaciju spasticiteta. Sa klinički značajnim učinkom istakle su se: repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija (engl. *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS) i transkranijalna stimulacija galvanskom strujom i transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom (engl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) [14].

Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) je neinvazivna neurostimulaciona i neuromodulatorna tehnika, bazirana na principu elektromagnetne indukcije električnog polja u mozgu. Kratkotrajno snažno magnetno polje emitovano iznad poglavine u stanju je da prođe kroz strukture poglavine i dovede do stvaranja kratkotrajnog električnog polja u površinskim slojevima kore velikog mozga. Ovo lokalno električno polje može biti dovoljnog intenziteta i gustine da depolarizuje neurone. Kada se TMS pulsevi repetitivno primene, oni mogu da moduliraju kortikalnu ekscitabilnost, snižavajući ili povećavajući je, zavisno od parametara stimulacije, čak duže od trajanja same stimulacije. Ova modulacija kortikalne ekscitabilnosti prenosi se distalno na ekscitabilnost spinalnih neurona i refleksnih lukova, što ima bihevijoralne konsekvence i terapijski potencijal [15,16]. Pozitivan terapijski efekat modulatornih TMS metoda na spasticitet je do sada pokazan u svega nekoliko studija na pacijentima sa RRMS koji su svi bili u fazi remisije [17-20].

Iako su studije koje svedoče o pozitivnom efektu primene neinvazivnih neuromodulatornih tehnika u kliničkoj praksi i njihovoj efikasnosti u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom još u početnim fazama kod obolelih od MS, inicijalni podaci su ohrabrujući.



## **1.1. DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA MULTIPLE SKLEROZE**

### *Definicija*

MS je autoimuno, inflamatorno, demijelinizaciono, hronično obolenje CNS-a i kičmene moždine. Klinički, MS se definiše kao bolest diseminovana u vremenu i prostoru. Patološki proces autoimune demijalinizacije je osnov poremećaja kod MS i zahvata mijelinski omotač aksona. Vremenom, može doći do prekida kontinuiteta i samog aksona [21].

Mijelin je odgovoran za skokovitu transmisiju nervnih impulsa duž nervnog vlakna. Na mestima nestanka mijelinske ovojnice nastaju ožiljci koji se nazivaju skleroza, plak ili lezija, usled čega transmisija nervnog impulsa traje znatno duže, a poruke se ne prenose efikasno. Simptomi MS zavise od lokalizacije zapaljenskog demijelinizacionog procesa i stepena zapaljenja mijelinskog omotača aksona što je razlog kliničke heterogenosti i nepredvidivosti ovog oboljenja. Kako mozak i kičmena moždina imaju veliki rezervni kapacitet, mnoga područja demijelinizacije neće dati simptome [22].

### *Epidemiologija*

Multipla skleroza je po učestalosti najčešći uzrok netraumatske invalidnosti u kategoriji mlađih osoba. U svetu trenutno od MS boluje oko 2.5 miliona ljudi [1]. Medju najugroženijim narodima su evropski narodi. Od pomenutog broja u Evropi je registrovano oko 400.000 obolelih [2], sa prosečnom prevalencom od 79 na 100.000 stanovnika bez razlike između polova [23]. Najnižu prevalencu u Evropi ima Malta (0-34/100.00) dok je najviša prevalenca registrovana u Škotskoj i okolnim ostrvima (oko 200/100.000) [23,24]. U regiji Balkanskih zemalja, najveća prevalenca (preko 150/100.000) je registrovana u Hrvatskoj [25]. Nedavni rezultati su u Srbiji pokazali da je stepen prevalence u Šumadiji 65/100.000, a u Zlatiborskom okrugu 57/100.000 stanovnika [26,27].

U najvećem broju slučajeva MS se javlja između dvadesete i pedesete godine života (najčešće od 25. do 35. godine), dok je posle pedesete godine života početak

bolesti ređi [28,29]. Bolest se retko javlja pre osamnaeste godine života (3-5%), dok se pre šesnaeste godine može javiti kod oko 10% ispitanika [29,30]. U dečijem uzrastu (do desete godine) prvi simptomi bolesti se mogu javiti u svega 1%, mada ima autora koji su opisali pojavu MS i pre druge godine [31,32]. Smatra se da MS dijagnostikovana u detinjstvu ima lošiju prognozu, ne samo zbog češćih relapsa i razvoja značajne onesposobljenosti u mlađem životnom dobu, već i zbog u velikom procentu prisustva simptoma u vidu kognitivnih oštećenja (30%), depresije (50%) i zamora (75%) [29].

Pokazano je da osobe ženskog pola, kao i kod skoro svih autoimunih oboljenja, imaju dva do tri puta veći stepen oboljevanja od MS u odnosu na muški pol [21]. Povećanje ovog odnosa dovodi se u vezu i sa izloženošću faktora spoljašnje sredine [33]. Procenjena stopa incidencije na globalnom nivou iznosi 3,6/100.000 kod žena i 2,0/100.000 kod muškaraca [34]. Oprečna su mišljenja oko učestalosti u odnosu na pol kod različitih formi MS. U nekim studijama je istaknuto da se primarno progresivna (PP) forma multiple skleroze češće javlja kod muškaraca i to u odnosu 1,3:1 [35,5], dok su druge studije pokazale da je relapsno - remitentna (RR) forma dva do tri puta češća kod muškaraca, a da kod PP forme nema polne predominacije [36]. Osim toga, značajno je pomenuti da su pacijenti oboleli od PP forme, kao i pacijenti oboleli od sekundarno progresivne (SP) forme bolesti oko deset godina stariji u momentu pojave prvih simptoma u odnosu na obolele od RR forme [36], sa maksimalnom učestalosti u 40-oj godini života. Uzrast na početku bolesti je obično godinu ili dve niži kod osoba ženskog pola [31]. Uočeno je da specifične stope oboljevanja od MS kod žena variraju sa geografskom širinom [38].

Neke epidemiološke studije su ukazale na povezanost pojave MS u odnosu na geografsku širinu [39]. Uočeno je da broj obolelih raste sa geografskom širinom, odnosno udaljenošću od Ekvatora. Bolest je češća u zemljama koje su smeštene između 40. i 65. stepena severne geografske širine, vrlo je retka u tropskim predelima i na Dalekom istoku [40]. Međutim, postoje i odstupanja od gradijenta koja se mogu objasniti uticajem genetskih i kulturoloških varijacija [39].

Generalno je uočeno da se MS javlja češće kod pripadnika bele rase, vrlo retko među azijskim narodima (vrednosti prevalencije u Koreji 2/100.000, dok je incidenca 0.1/100.000) [40], a skoro je nepoznata među afričkim crncima (provincija Zulu Natal, Južna Afrika, prevalenca 0.22/100.000) [41].

Učestalost oboljevanja od MS uglavnom ima eksponencijalnu karakteristiku u funkciji vremena. Zapažen trend porasta incidence i prevalence MS se može objasniti kako promjenama u dijagnostičkim kriterijumima ili sposobnostima novih dijagnostičkih metoda da otkriju veći broj patoloških nalaza, tako i poboljšanjem efektivnosti lečenja ove bolesti [38].

## **1.2. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA MULTIPLE SKLEROZE**

### *Etiologija*

Iako postoji značajan medicinski i naučni interes za MS, uzrok nastanka ovog oboljenja još uvek nije poznat. Poslednjih decenija, istraživanja su fokusirana na genetsku predispoziciju i faktore sredine, odnosno na njihovu uzajamnu interakciju [42-44].

Do danas su objavljeni rezultati više studija koji su ukazali na veliku heterogenost gena značajnih za razvoj ovog neurološkog oboljenja [45-47]. Specifični sastav HLA grupe gena na hromozomu 6 ima uticaja na verovatnoću oboljevanja od MS [48,49]. Molekuli HLA klase II, lokalizovani na 17 hromozomu, imaju centralnu ulogu u regulaciji imunog odgovora na peptidne antigene. Pokazana je veza između ovih gena i MS, posebno sa DR2 lokusom za koji se smatra da uslovljava osetljivost prema ovoj bolesti [50,51]. Druga istraživanja su pokazala zaštitno dejstvo pojedinih gena, kao što su HLA-C554 i HLA-DRB1\*11 [52]. Na ulogu genetskih faktora, u verovatnoći ispoljavanja ovog oboljenja, ukazale su i brojne genetsko-epidemiološke studije. Rizik nastanka MS kod deteta ako oba roditelja boluju od ove bolesti iznosi oko 20%, za razliku od samo 2% ako je bolestan jedan od roditelja. Incidenca multiple skleroze u istraživanjima jednojajčanih blizanaca iznosi oko 25,3%, dok je kod dvojajčanih verovatnoća da će i drugi dobiti MS oko 5,4%, a kada je jedan od blizanaca ženskog pola i manja [52,53]. Pored toga, najveći rizik od oboljevanja nose rođena braća i sestre, dok je rizik mnogo manji za njihovo potomstvo. Ako među najbližim rođacima ima obolelih od MS, osoba iz te porodice, poseduje 1-3% veću verovatnoću za dobijanje bolesti [54]. Navedena ispitivanja ukazuju da bolest nije nasledna, već da postoji nasledna sklonost i da verovatnoća nastanka i tok bolesti ipak zavise od kombinacije više faktora rizika ali bez konzistentnosti za bilo koji od njih pojedinačno.

Infekcije, izloženost sunčevom zračenju i vitamin D su najčešće proučavani sredinski faktori u etiologiji MS.

Nesumnjiva činjenica je da MS nastaje kao posledica autoimunog oštećenja mijelina, ali ono što je na početku etioloških istraživanja bilo sporno jeste da li je u pitanju primarna reakcija ili sekundarni imuni odgovor organizma [54]. Ipak, rezultati savremenih istraživanja govore u prilog da se radi o sekundarnoj autoimunoj reakciji u čijoj osnovi su patofiziološki mehanizmi molekularne mimikrije [55,56]. Ovaj mehanizam podrazumeva prisustvo strukturne sličnosti egzogenih antigena i telesnih molekula, što rezultuje aktivacijom autoreaktivnih T-ćelija. Do danas je otkriveno da veliki broj infektivnih agenasa, virusa i bakterija, ima homologne sekvence sa antigenima CNS. Potencijalni virusi za koje je do danas pokazano da mogu biti kandidati u etiologiji MS su: virus rubele [57], koronavirusi [58], retrovirusi [59], virus morbila, humani herpes virus tip 6 [60] i do sad najznačajniji, najkonzistentniji infektivni faktor za nastanak MS Epstein-Barr virus (EBV) [61-63]. Levin i saradnici ukazali su da rizik od nastanka MS raste ukoliko je u detinjstvu postojala infekcija EBV [64,65]. Takodje, u svojoj epidemiološkoj studiji Ascher i saradnici, a u laboratorijskoj studiji Cepok i saradnici su pokazali da je EBV povezan sa visokim rizikom od nastanka MS [66,67]. Pored navedenih virusa, u poslednjih par godina pažnju istraživača je privukla i Chlamydia pneumoniae [68,69] kao i Bordetella pertussis [70], ali bez ubedljivih dokaza o povezanosti sa rizikom za obolevanje od MS.

Smanjena produkcija ili unošenje vitamina D, moglo bi objasniti češću pojavu bolesti kod osoba koje žive u predelima sa nedovoljnom ekspozicijom suncu. Prevalenca MS je manja tamo gde je insolacija veća stoga je ovaj vitamin razmatran i kao protektivni faktor za procesu nastanka MS [71]. Postoje značajni dokazi koji govore u prilog da je vitamin D imunomodulator i neuroprotektor [72,73]. Hay je u svojoj studiji pokazao da vitamin D inhibira indukciju, eksperimentom izazvanog alergijskog encefalomijelitisa kod miševa, što ukazuje na mogućnost i preventivnog delovanja ovog vitamina u nastanku MS [74].

Poslednjih godina intenzivno se proučava pušenje kao značajan faktor rizika za nastanak MS. Brojne studije su pokazale da se 1.5-2.0 puta povećava rizik od razvoja MS kod pušača u odnosu na nepušače [75,76]. Neke studije ističu i da MS brže napreduje kod pušača odnosno da pušenje pogoršava prognozu [77,78]. Pokazano je da

je povećana produkcija IL-6 i IL-13 kod MS pacijenata koji puše, usled smanjene aktivnosti indolamine 2,3 – dioksigenaza. Pored toga, stepen ekspresije i renin-angiotenzin sistema je povećan kod MS pacijenata koji puše, izazivajući porast u IL -17 i IL -22. Oba puta dovode do značajnog smanjenja broja CD4, CD25, Foxp3 regulatornih T ćelija kod MS pacijenata koji puše. Na osnovu pomenutog, smatra se da komponente dima cigarete imaju pokretačku ulogu u autoimunim procesima [78]. Kao jedan od mogućih mehanizama u novije vreme pominje se i ubrzano oštećenje aksona visokim koncentracijama azot monoksida u CNS, što ukazuje na imunomodulatornu ulogu komponente iz duvanskog dima [79].

Obzirom da diabetes melitus tip I i MS mogu biti udruženi, a dele i brojne sličnosti u kliničkim, epidemiološkim i imunološkim karakteristikama, brojna istraživanja su sprovedena sa idejom o mogućim zajedničkim etiološkim mehanizmima. Pored genetskih faktora zajedničkih za ova dva oboljenja (oba stanja su povezana sa posebnim HLA haplotipom), neki dokazi sugerišu da faktori sredine kao što su nedostatak vitamina D, takođe mogu modulirati rizik pojedinca za razvoj ove bolesti [80].

### *Patofiziologija*

Patofiziološka osnova MS je do danas nedovoljno razjašnjena. Analiza patofizioloških mehanizama se zasniva na različitim kaskadama zapaljenskih reakcija CNS-a, locirane dominantno u beloj masi, koje dovode do demijelinizacije i sekundarnog aksonalnog oštećenja.

Mijelin-bazni protein (MBP) čini oko 40% sastava mijelinskog omotača. Sastoji se od 170 amino - kiselina i ima visok stepen antigenske reakcije. Pored MBP, kao važni antigeni se pominju i proteolipidni protein (PLP), mijelin oligodendrocitni glikoprotein (MOG), zatim glikoprotein asociran sa mijelonom (MAG), S-100 protein, oligodendrocitni bazni protein asociran sa mijelinom (MOBP), 2'3' ciklična nukleotid 3' fosfodiesteraza (CNP/aza) [81,82].

Smatra se da imunopatogeneza MS-a počinje prekidom tolerancije prema antigenima sopstvenog mijelina. Posredovana je genetski predisponirajućim faktorima koji potpomognuti egzogenim patogenima (virusi ili bakterije), dovode do stvaranja antitela i makromolekula, usmerenih protiv autoantigena mijelina i oligodendrocita.

Proces demijelinizacije konsekutivno smanjuje brzinu sprovođenja električnog impulsa za oko 35 puta. Uočeno je da je kod demijelinizacije prenošenje niskofrekventnih pojedinačnih impulsa ili niza impulsa lakše, nego impulsa visoke frekvence što je patofiziološka osnova bloka provođenja nervnih impulsa i gubitka funkcionalnosti [83,84].

U patofiziološkom smislu, odlučujuću važnost za razvoj MS ima širenje epitopa (engl. *epitope spreading*). Ovaj proces, zbog ekspresije brojnih antigena koji su nastali sekvestriranjem mijelinskog omotača, dovode do aktivacije imunološkog sistema. U prvoj, zapaljenskoj fazi, dolazi do periferne aktivacije autoreaktivnih T limfocita i njihovog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru, koja je dodatno uslovljena narušenom permeabilnošću zbog generisanja proinflamatornih medijatora. Sledi druga (demijelinizaciona) faza koju karakteriše infiltracija limfocita i makrofaga sa sledstvenom demijelinizacijom i neurodegeneracijom [21,84].

Patoanatomski marker MS je postojanje plakova demijelinizacije, koji mogu biti različite veličine, vremena nastanka i diseminacije u CNS-u sa karakterističnim predilekcionim zonama. Dimenzije plaka se kreću od nekoliko milimetara (najčešće) do nekoliko centimetara. Najčešće su lokalizovani periventrikularno, na granici sive i bele mase, u delovima prednjih i zadnjih rogova bočnih komora (90% slučajeva), pontocerebelarnih pedunkula, optičkih nerava i optičke radijacije, delovima korpusa kalozuma, zatim u periakveduktalnom delu mezencefalona, u ponsu, cerebelumu i cervikalnim segmentima kičmene moždine [85]. Obzirom da postoji vremenska diseminacija u nastanku plakova demijelinizacije, oni se mogu podeliti na akutne i hronične.

Akutne plakove karakteriše prisustvo inflamatornih i penastih ćelija, perivaskularnog i intersticijskog edema. U centralnom delu broj oligodendrocita je smanjen proporcionalno gubitku mijelina, dok na periferiji može biti i povećan što ukazuje na postojeće procese remijelinizacije. U svim delovima aktivnog plaka, naročito prema ivici nalazi se i veliki broj makrofaga/mikroglije sa raspadnutim produktima mijelina [22]. Najveći broj aksona je očuvan, ali postoji određen stepen oštećenja u vidu bubrenja [86]. Makrofagi, pored uloge da učestvuju u demijelinizaciji, imaju i ulogu u procesu obnove nervnih vlakana, koji nastaje nakon uklanjanja ostataka mijelina procesom fagocitoze. Produkcijom antiinflamatornih citokina ćelije mikroglije

doprinosu inhibiciji neadekvatnog autoimunog odgovora, dok produkcijom neurotrofičnog faktora (engl. *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) i faktora rasta insulinu sličnog-1 (engl. *insulin-like growth factor* - IGF-1) ove ćelije pomažu neurogenezu [87,88]. Na žalost, kod MS remijelinizacija je ograničena na manji broj vlakana na ivicama plakova. Perivaskularni inflamatorni infiltrati se nalaze oko vena i arterija, a pretpostavlja se i da se sami plakovi šire dalje duž toka malih vena i venula. Perivaskularno su lokalizovane autoreaktivne supresorne T ćelije dok su pomažuće T ćelije smeštene po ivicama plakova i u susednoj belojoj masi. Pored pomenute lokalizacije limfociti se mogu naći u likvoru i u meningealnim prostorima, najčešće u okolini meningealnih venula [22,87]. Brojne histološke analize uzoraka tkiva CNS-a pacijenata obolelih od MS, pokazale su izrazitu heterogenost u sastavu aktivnih plakova što neki istraživači objašnjavaju različitim mehanizmima demijelinizacije među pojedinim grupama bolesnika [88]. Postoje i suprotna mišljenja po kojima su opisane razlike u lezijama, samo posledice različitog stadijuma njihovog razvoja [89].

Hronični plakovi mogu biti, zavisno od ćelijskog sastava, aktivni i neaktivni. Aktivni plakovi su jasno ograničeni od ostalog tkiva i karakteriše ih gliozan centralni deo uz perivaskularnu infiltraciju limfocitima makrofagima, astrocitima kao i oligodendrocitima na njegovoj periferiji. Neaktivni plak ima znatno manji broj aksona i posebno oligodendrocitima uz izraženu astrogliozu. Makrofagi kod ovih plakova sadrže umesto proteina samo lipide mijelina. Produžeci astrocitima okružuju očuvane aksone čiji gubitak može biti znatan. U sastav ovih astrocitima ulaze serumski proteini što indirektno ukazuje na oštećenje hemato-encefalne barijere [22,87]. Obnovljeno, remijelinizovano nervno vlakno najčešće normalno provodi nervne impulse, ali u stanjima povišene telesne temperature, povišene temperature sredine ili premora, prenos impulsa, najčešće postaje nedovoljan, što se manifestuje pogoršanjem simptoma ili pojavom novih simptoma i znakova bolesti (pseudorelapsi). Stari plakovi predstavljaju ireverzibilnu promenu i čine nepopravljiva oštećenja funkcije nervnog sistema.

Rezultati brojnih istraživanja ukazuju da se procesom demijelinizacije i oštećenjem aksona ne može uvek objasniti nastanak simptoma MS i kompleksna heterogena klinička slika ove bolesti. U većini slučajeva postoji diskrepanca između kliničke slike i dobijenih rezultata. Nije redak slučaj da su lezije *neme*, kao i da postojanje brojnih patoloških lezija može dati blagu kliničku sliku.

### 1.3. DIJAGNOZA MULTIPLE SKLEROZE

Multipla skleroza se karakteriše kliničkom heterogenošću zbog čega se ranije nazivala kraljicom neurologije. Bolest na početku može ostati neprepoznata, jer ne postoje specifični klinički testovi kojim bi se sigurno dokazala MS, što dovodi do diferencijalno dijagnostičkih dilema. Zahvaljujući postojanju savremenih dijagnostičkih procedura, danas se bolest otkriva najčešće već pri prvom ataku bolesti [90,91].

Prvi detaljni opis bolesti, kliničku sliku, patoanatomski nalaz i kliničke dijagnostičke kriterijume dao je čuveni francuski neurolog Jean Martin Charcot 1868. godine [84]. Iz tog perioda, tri osnovna nespecifična simptoma MS, koja su i danas poznata pod opštim nazivom Šarkoov trijas su: nistagmus, tremor i dizartrija. Tokom narednih decenija XIX i XX veka brojni istraživači su pokušali da postave dijagnostičke kriterijume specifične za ovu bolest svodeći ih na integraciju kliničkih karakteristika [92,93].

Među zlatnim standardima za postavljanje dijagnoze MS tokom istorije važno je pomenuti Schumacherove kriterijume iz 1961. godine koji se zasnivaju na dieminaciji promena u vremenu i prostoru [92]. Ovi kriterijumi priznaju MS kao oboljenje bele mase koje pogađa mlađe osobe, životne dobi između 10 i 50 godina i može imati relapse odnosno, progresije bolesti. Relapsi traju najmanje 24 sata, međusobno moraju biti odvojeni vremenskim periodom od minimum mesec dana, dok postepeno pogoršanje, koje čini progresiju bolesti, treba biti posmatrano najmanje 6 meseci. Lezije CNS zahvataju najmanje dva njegova odvojena dela.

U daljem toku razvoja savremenih dijagnostičkih kriterijuma pominju se Poserovi kriterijumi koji prave razliku između sigurnih i verovatnih dijagnostičkih kategorija MS i mogu se potkrepiti klinički i laboratorijski. Prvi put je uvedeno korišćenje parakliničkih neurofizioloških (evocirani potencijali) i neuroradioloških (magnetna rezonanca-MRI) metoda, a laboratorijska podrška ogledala se u intratekalnoj sintezi IgG verifikovanoj pregledom likvora. Gornja starosna granica za početak bolesti je 59 godina [93].

Od 2001. godine do danas su prihvaćeni McDonaldovi kriterijumi za postavljanje dijagnoze MS [94-96]. Ovi savremeni kriterijumi, formulisani od strane



Internacionalne komisije za dijagnozu MS u skladu sa predlogom autora McDonalda i njegovih saradnika, doživeli su blagu reviziju 2005. i 2010. godine, sa idejom još bržeg i jednostavnijeg postavljanja dijagnoze [95,96]. Kako prethodni tako i ovi kriterijumi se baziraju, pre svega, na kliničkoj slici, ali da bi se dokazala diseminacija u vremenu i prostoru značajna uloga je data parakliničkim metodama, na prvom mestu magnetnoj rezonanci endokranijuma i kičmene moždine (MRI) kao najsenzitivnijoj i najspecifičnijoj metodi [97,98]. Još u prvoj reviziji, dat je veliki značaj T2 i T1 sekvencama kao i izvedenim sekvencama: engl. *fluid attenuation inversion recovery* (FLAIR) i/ili engl. *proton density* (PD), sekvenci koje danas spadaju u standardni MR protokol prilikom pregleda obolelih od MS ili sumnje na to oboljenje [99]. Takođe, prva revizija dijagnostičkih kriterijuma je pojednostavila zahteve potrebne za postavljanje dijagnoze PP forme MS sa shemom za dijagnozu u vidu posebnih, drugačijih kriterijuma za dijagnozu ove forme MS [5]. U posledenjoj reviziji u drugi plan je stavljen pregled likvora za dijagnozu RR MS, ali je stavljen kao jedan od dijagnostičkih kriterijuma u slučaju dijagnoze PP MS. Savremeni kriterijumi u dijagnostičke metode za potvrdu nemih zona ne uključuju više evocirane potencijale (EP) dok se vizuelni EP (VEP) mogu i dalje koristiti za potvrdu prethodnog ataka retrobulbarnog neuritisa, koji nije bio potvrđen objektivnim pregledom [96].

Nakon definisanja dijagnostike MS prema savremenim McDonaldovim kriterijumima, može se postaviti jedna od sledećih dijagnoza:

- MS (kada postoje dokazi za diseminaciju u vremenu i prostoru, a isključene su druge diferencijalno dijagnostički moguće bolesti: druge demijelinizacione, infektivne, sistemske, autoimune, vaskularne, neurodegenerativne i metaboličke bolesti)
- moguća MS (ukoliko nije ispunjen jedan od dva uslova diseminacije ili nisu isključene druge moguće diferencijalno dijagnostičke bolesti)
- nije MS (kada nije ispunjen nijedan od navedenih uslova).

### *Dijagnostičke metode*

Kao što je već pomenuto, veoma bitnu ulogu u postavljanju dijagnoze i praćenju stanja pacijenta, pored standardnog kliničkog pregleda, imaju i parakliničke metode. U parakliničke metode ispitivanja kada je MS u pitanju spadaju: neuroradiološka (MRI

mozga i kičmene moždine), neurofiziološka (EP) i neurohemijska (ispitivanje cerebrospinalne tečnosti).

### *Magnetna rezonanca u dijagnostici MS*

Nezaobilazni deo dijagnostičkih procedura za dokazivanje MS pripada magnetnoj rezonanci (MRI) CNS, čime se mogu objektivizirati vremenske i prostorne karakteristike bolesti. Diseminacija u prostoru je preuzeta iz studija Berkhofa i Tintora [100,101], a zahteva da 3 od 4 kriterijuma budu zadovoljena: devet T2 naročito izraženih lezija na mozgu ili jedna lezija koja pojačava kontrast, najmanje jedna infratentorijalna lezija, najmanje jedna jukstakortikalna lezija, najmanje tri periventrikularne lezije.

T2 sekvenca se koristi za određivanje broja lezija i volumena hiperintenznih lezija. To su većinom male ovalne lezije od nekoliko milimetara do više od jednog centimetra u prečniku, sa uglavnom asimetričnim rasporedom. Već pomenute, izvedene sekvence FLAR i PD prikazuju akumulaciju aktivnih mikroglijalnih procesa i perilezionog edema. T1W sekvenca daje odraz hronične demijelinizacije, a lezije su vizualizovane sniženim intenzitetom signala poznate kao engl. *black holes*. Takođe, ova sekvenca se može koristiti kao prediktor aksonalnog gubitka [102,103]. Brojne studije su ukazale na veću zastupljenost *black holes* lezija kod pacijenata sa SP formom MS i da koreliraju sa višim EDSS skorom i izraženijom cerebralnom atrofijom. S druge strane, stepen atrofije korelira sa stepenom ukupnog invaliditeta, kognitivnih oštećenja i kvalitetom života kod ovih pacijenata [102-104].

Za prikazivanje propustljivosti hemato-encefalne barijere (HEB), što ukazuje na akutnu inflamaciju a nekad može biti i rani znak razvoja bolesti, koristi se prilikom standardnog MRI pregleda i kontrastno sredstvo [102,105]. Prema važećim kriterijumima, da bi se dokazala diseminaciju u prostoru nije neophodna primena kontrastnog sredstva u slučajevima kada je diseminacija u vremenu već klinički dokazana [97].

Standardnim protokolom MR (sMR) se ne mogu prikazati jasne razlike između procesa inflamacije, edema, demijelinacije, Walerijanove degeneracije, aksonalnog gubitka, što su sve procesi za koje se smatra da su u osnovi heteregenog MS oboljenja,

ali se viđaju i kod drugih bolesti CNS sa mogućnošću javljanja čak i kod zdrave populacije starije od 40 godina. [106,107].

Od pre par godina, tačnije od poslednje revizije McDonald-ovih kriterijuma 2010.godine, dat je veliki značaj detekciji plakova demijelinizacije u kičmenoj moždini MR pregledom koji je postao sastavni deo procesa dokazivanja diseminacije u vremenu i prostoru [108,109]. Lezije u kičmenoj moždini (KM) su najčešće lokalizovane u cervikalnim segmentima, a mnogo ređe u torakalnim i lumbalim regionima. Promer lezije u ovim segmentima je najmanje 3mm, ali ne zahvataju više od dva segmenta KM i čine, uglavnom, manje od polovine poprečnog preseka zahvaćenog segmenta [110]. Lokalizacija i verifikacija lezija u ovim segmentima je od posebnog značaja u odnosu na njihovo postojanje u endokranijumu, jer se one ne viđaju kod zdravih osoba i retko kod osoba sa cerebrovaskularnim bolestima, što nije slučaj za lezije u mozgu [111]. Rezultati studija su pokazali da atrofija KM ima ulogu u predikciji razvoja neurološkog deficita [112], da se javlja u vrlo ranoj fazi PP MS [113], ima progresivni karakter kod rane RR MS i predstavlja nezavisan proces u odnosu na dešavanja u mozgu ovih bolesnika [114].

Uprkos svemu navedenom, još jedan od razloga kliničko-radiološkog paradoksa u MS je činjenica da se sMR pregledom ne može u celini objasniti stepen kliničkog oštećenja. Razlog tome može da leži u činjenici da su MS plakovi veoma često lokalizovani u klinički nemim zonama. Senzitivnost sMR pregleda ogleda u prikazivanju jasnih hiper i hipointenznih lezija, ali ne daje odgovor na pitanje šta se dešava u moždanom parenhimu koji okružuje vidljive lezije i koji se naziva naizgled normalna bela masa i naizgled normalna siva masa (engl. *normal appearing white and grey matter*, NAWM, NAGM) [102,115].

Tokom poslednjih decenija sve više se pokazala potreba za uključivanjem naprednih MRI tehnika (nMRI), kao što su: difuzione tehnike (engl. *diffusion tensor imaging*, DTI), prenos magnetizacije (engl. *magnetic transfer*, MT), protonska MR spektroskopija (MRS) i poslednjih godina funkcionalni MR (fMRI) koje imaju bitnu ulogu u poboljšanju senzitivnosti i specifičnosti detekcije MS lezija, specijalno kod pacijenata sa kognitivnim oštećenjem, a sve u cilju objašnjenja kompleksne prirode ove bolesti [116,117].

### *Pregled likvora u dijagnostici MS*

Ispitivanje likvora, kao praktično jedina biohemijska analiza, kod pacijenata obolelih od MS pokazuje određene abnormalnosti. Ukupan broj ćelija u likvoru kod MS pacijenata je blago povišen i ne prelazi 50 limfocita u mm<sup>3</sup>, a nivo proteina ne više od 1g/L [116]. Kao manje specifične promene u likvoru pominju se povišene vrednosti baznog proteinskog mijelina u fazi egzacerbacije bolesti. Karakterističan nalaz kod oko 90-95% ovih pacijenata jeste povećanje intratekalne sinteze imunoglobulina G i detekcija oligoklonalnih IgG traka u likvoru. [118,119]. Najsenzitivnija metoda za detekciju intratekalne sinteze imunoglobulina je izoelektrično fokusiranje. Svaki bolesnik ima jedinstveni crtež oligoklonalnog IgG zapisa u likvoru koji su Walsh i Tourtellotte uporedili sa otiskom prsta [120]. Kada se jednom detektuje, crtež se ne menja u daljem toku bolesti bez obzira na primenjenu terapiju. Oligoklonalni IgG se može detektovati u serumu i suzama obolelih od MS [121,122]. Ipak, imunoglobulini i oligoklonalne trake nisu odlučujući za postavljanje dijagnoze MS, jer i oni mogu nastati u drugim, različitim patološkim stanjima, te njihov nalaz nije specifičan za navedenu bolest. Važno je istaći da rezultati velikog broja do sada sprovedenih istraživanja nisu utvrdili jasnu korelaciju između prisustva intratekalne sinteze IgG i toka bolesti [123,124]. Nakon poslednje revizije savremenih kriterijuma nalaz likvora je od posebnog značaja za potvrđivanje dijagnoze PP MS i u diferencijalnoj dijagnozi kod RR forme MS [96].

### *Evocirani potencijali u dijagnostici MS*

U toku višedecenijskog razvoja kriterijuma za dijagnozu MS, evocirani potencijali (EP) su imali različit stepen značajnosti [125]. Ovom neurofiziološkom metodom se postiže objektiviziranje oštećenja funkcija nervnih puteva putem odgovarajućih stimulusa: vidnog, slušnog i električnog. Najveći značaj u dijagnostici MS, pripada vizuelnim evociranim potencijalima (VEP), jer su optički nerv i optički put strukture koje su posebno osetljive na procese demijelizacije, dok je analiza auditivnih (AEP) i somatosenzornih (SSEP) EP manja signifikantna. Značaj EP je u činjenici da se mogu dokazati promene i u subkliničkim formama bolesti. Kod sva tri modaliteta EP analiziraju se sledeći parametri: amplitude i trajanje generisanog odgovora, latence i postojanje razlike između strana.

Najčešće se analizira vrednost p100 latence VEP (negativni otklon dobijenog kortikalnog odgovora) i njegova vrednost se nalazi u intervalu od 99 do 116 ms. Brojna ispitivanja su pokazala da se učestalost patoloških VEP u raznim studijama kreće od 22% do 78% kod pacijenata u ranoj fazi MS [126,127]. Novi kriterijumi su potpuno isključili EP kao dijagnostičku metodu potrebnu za potvrdu nemih lezija, ali značajnost VEP leži u potvrđivanju prethodno postojećeg ataka retrobulbarnog neuritisa koji nije bio dokumentovan kliničkim pregledom [96]. Takođe, primena EP nije se pokazala korisnom u praćenju progresije bolesti, ili odgovora na terapiju.

Kao i kod drugih dijagnostičkih metoda, abnormalnosti EP treba uvek posmatrati u funkciji kliničkog konteksta bolesti i mora se imati u vidu da mogu postojati i kod drugih patoloških procesa.

## **1.4. PRIRODNI TOK I FORME BOLESTI**

Kompleksna patogeneza MS uzrok je, pre svega, vrlo varijabilnog i nepredvidivog toka bolesti. Shodno tome, sama težina kliničke slike može varirati od asimptomatske (dokazane autopsijom) ili veoma blage, benigne forme do veoma onesposobljavajuće [128], pa i one agresivne koja se završi smrtnim ishodom za svega nekoliko nedelja od pojavljivanja simptoma [129].

Faze egzacerbacije (relaps) i oporavka (remisije) i/ili hronične progresije određuju evolutivne puteve, kliničke forme MS: relapsno-remitentna (RR), sekundarno-progresivna (SP), primarno-progresivna (SP) i tokom poslednjih godina izdvojene, progresivno-relapsna (PR) i klinički izolovani sindrom (KIS) [130].

### **1.4.1. KLINIČKE FORME MULTIPLE SKLEROZE**

Najčešća forma MS je R-R forma, koja je prisutna u oko 80-90% bolesnika [3], a karakterišu je faze egzacerbacije - relapsi, nakon kojih dolazi do potpunog ili delimičnog oporavka – remisija [95]. Relaps se karakteriše akutnom pojavom novih neuroloških ispada, ponovnim javljanjem ili pogoršanjem starih simptoma i znakova bolesti. Minimalni vremenski period trajanja neuroloških ispada tokom relapsa je 24 sata, a mogu se odvijati tokom više dana ili nedelja sa različitom učestalosti [95]. Međutim, postoji termin pseudorelapis koji se odnosi na prolazne neurološke entitete

usled disfunkcije u CNS-u koji je uslovljen parainfektivnim uslovima (febrilnost, povišena spoljašnja temperatura). Učestalost relapsa je nepredvidiva, u proseku se javljaju jednom godišnje. Retko je vremenski period između relapsa 10, a nekad i 20 godina. Na početku bolesti, kod najvećeg broja obolelih relapsi su češći, a vreme njihovog trajanja sve duže u odnosu na prvi atak bolesti [131]. Broj egzacerbacija ne utiče na definitivnu funkcionalnu onesposobljenost obolelih. Remitentna faza ili faza remisije je period bolesti između relapsa, različitog vremena trajanja i učestalosti. U fazi remisije nema progresije bolesti, neurološki nalaz je stacionaran. RR MS se najčešće javlja kod žena sa, uglavnom, početnom senzornom simptomatologijom, što podrazumeva zahvatanje ocnog živca i sindrom moždanog stabla [132].

Vremenom, nakon trajanja bolesti 6-22 godine, 40-80% bolesnika doživi progresiju bolesti, jer se ona u bilo kom momentu toka bolesti može promeniti iz remitentne u progresivnu [4]. Dalji, sekundarno progresivni (SP) tok bolesti se ogleda progresivnom akumulacijom neurološkog deficita, sa mogućnošću pojave relapsa u 40% obolelih [130]. Ukoliko bolesnik nakon prve egzacerbacije uđe u ovu SP formu MS, radi se o tranzicionalnoj formi MS [133]. Napredovanje bolesti povećava neurološki deficit kao i rizik permanentne invalidnosti i fatalnog ishoda. Prema nekim istraživanjima, procenat bolesnika sa RR formom koji će preći u SP formu raste sa dužinom vremena praćenja i 90% bolesnika sa RR tokom bolesti će nakon  $\geq 25$  godina trajanja bolesti biti u fazi sekundarne progresije [132].

Određeni broj pacijenata (oko 10-20%) ima od početka oboljenja primarno progresivni oblik bolesti (PPMS) [5]. To znači da oni imaju kontinuiranu progresiju funkcionalne onesposobljenosti bez klasičnih pogoršanja, sa mogućnošću oscilacija u smislu povremenih faza stabilnog stanja ili čak privremenih minimalnih poboljšanja. Ponekad, u kliničkom toku PP MS bolesti može doći do pojave jasnih akutnih pogoršanja-relapsa. Tada govorimo o progresivno-remitentnom (PR) obliku MS [134]. Kod ove forme bolesti oporavak nakon relapsa je potpun ili delimičan, dok je u toku remisije neurološki deficit u progresiji. Ipak, ne postoje značajne razlike u kliničkoj slici i toku bolesti između njih, tako da se najčešće PR svrstava u PP MS [130]. Interesantno je da kod RR MS početak bolesti nastaje prosečno desetak godina ranije (oko tridesete godine života) u odnosu na PP MS [36]. Različita su mišljenja o učestalosti polova kod PPMS. Neka istraživanja ukazuju na predominaciju muškog pola kod PPMS [35,5], što

se može objasniti zapažanjem da povišenje nivoa estrogena inicira smanjenje zapaljenja u CNS [135]. Drugi istraživači, na osnovu rezultata svojih istraživanja, su mišljenja da nema polne predominacije u okviru ove forme [36].

Prva pojava kliničkih simptoma indikativnih za multiplu sklerozu u trajanju od najmanje 24 sata označava se dijagnozom klinički izolovani sindrom (KIS). KIS se najčešće, nakon kraćeg ili dužeg perioda, razvojem novih karakterističnih neruoloških manifestacija dijagnostikuje kao MS. Prema najnovijim istraživanjima verovatnoća da će KIS preći u MS, u skladu sa savremenim McDonaldovim kriterijumima, vremenom raste, i u prve dve godine iznosi 57% [136]. Takođe, veća verovatnoća konverzije je zapažena kod mlađe populacije obolelih [137], kod bolesnika koji su ženskog pola [138] kao i kod bolesnika koji nisu pripadnici bele rase [139].

Postoje slučajevi MS koji su blagi ili koje karakteriše veoma spora akumulacija nesposobnosti tokom vremena i često bivaju prepoznati retrospektivno posle mnogo godina. Kada se nakon prvog ataka bolesti tokom 15 godina ne pojavi sledeći atak, to se smatra benignom multiplom sklerozom (BMS). Ovaj tok bolesti zastupljen je kod oko 15% obolelih i karakteriše je onesposobljenost koja je tokom vremena minimalna ili ne postoji [140,141].

Stepen neurološkog deficita se kao i kod ostalih kliničkih formi najčešće procenjuje proširenom skalom onesposobljenosti (EDSS). Zavisno od grupe autora, BMS se na osnovu EDSS skora definiše kao MS kod koje je EDSS skor  $\leq 3.0$  i posle  $\geq 10$  godina trajanja bolesti odnosno manji od 4.0, nakon 25 godina trajanja bolesti [141,142]. Senzitivni prediktivni faktor za BMS još nije identifikovan što bi bilo od značaja zbog savremenog pristupa o ranom uvođenju terapije. Stoga, dijagnostikovanje BMS je od ključnog značaja pre nego što se uvede terapija [143].

S druge strane, postoje i retki oblici multiple skleroze sa ekstremno brzim i često fatalnom progresijom bolesti i tada govorimo o malignoj MS (MMS). Uzimajući u obzir EDSS skor, MMS se definiše kao tok bolesti takav da je EDSS skor  $\geq 6.0$  za manje od pet godina od početka bolesti [144].

Vremenom, bez obzira na formu MS, dolazi do progresije neurološke simptomatologije. Praćenjem prirodnog toka MS, pokazano je da oboleli od RRMS kasnije dostižu određen stepen neurološke onesposobljenosti u odnosu na bolesnike sa PPMS. U Kanadskoj populacionoj studiji, gde su pacijenti praćeni u trajanju od 25

godina, pokazano je da srednje vreme dostizanja EDSS skora 6.0 iznosi 15 godina za RRMS, 8 godina za PPMS, a EDSS skora 7.0 za RRMS iznosi 20 godina, dok je kod PPMS dobijena vrednost od 12 godina [145]. Studija sprovedena na našoj populaciji pokazala je da je srednje vreme postizanja EDSS skora 8.0 je 17 godina za bolesnike sa SPMS i 15 godina kod bolesnika sa PPMS [146].

#### 1.4.2. **PROGNOZA MULTIPLE SKLEROZE**

Praćenje prirodnog toka MS je tema brojnih istraživanja sa ciljem da se identifikuju faktori dugoročne prognoze. U većini, do sada sprovednih studija, analizirane su kliničke i parakliničke varijable koje su u vezi sa početkom, tokom i ishodom bolesti. Ograničenje ovih studija ogleda se u smanjenoj dostupnosti kliničkih podataka, dužini praćenja bolesnika, odabiru bolesnika (treba da obuhvataju ne samo hospitalne, već i bolesnike koji se leče u neurološkim ambulancama) kao i parametara koji se ispituju. Rezultati prognostičkih studija su uglavnom kontradiktorni, što je potvrdilo da je većina do sad ispitivanih varijabli nekonzistentna.

Prognostički značaj pola bolesnika je često analizirani parametar. Muški pol je u većem broju studija faktor nešto lošije prognoze [4,147]. Kao što je pomenuto, u etiologiji MS značajno mesto zauzimaju genetski faktori u smislu postojanja genetske predispozicije. Određeni istraživači su ispitivali genetske markere za prognozu i tok bolesti ali bez velikog uspeha i identifikacije nekog od njih. Slično prethodnom, i starost se pokazala kao nekonzistentni prediktorni faktor kod MS. Ipak, veliki broj studija je pokazao da početak bolesti u starijoj životnoj dobi ima nešto lošiju prognozu.

Takođe, sprovedena su istraživanja čiji rezultati ukazuju da zahvaćenost piramidnih i/ili cereberalnih puteva, oštećenje sfinktera ili veći stepen neurološkog deficita početku bolesti kao i postojanje neke od progresivnih formi (SP ili PP MS), koreliraju sa lošijom prognozom [4, 148].

Pokazalo se da bolju prognozu imaju bolesnici koji na početku bolesti imaju simptome oštećenja senzitivnih puteva i aferentnih nervnih vlakana, sa potpunim oporavkom nakon prvog ataka i kod kojih je remisija trajala duži vremenski period [149,150]



Veća konzistentnost, u odnosu na prethodno navedene ispitivane varijable, dobijena je prilikom istraživanja parametara MR u prognozi MS. U skladu sa time, pokazano je da povećanje broja registrovanih promena na MR tokom prvih pet godina trajanja bolesti jeste prediktor razvoja neurološkog deficita nakon 20 godina trajanja bolesti [147]. Novija istraživanja su ukazala na mogućnost da bi promena broja lezija verifikovanih tokom prve godine trajanja bolesti tehnikom subtrakcione MR mogla biti od značaja kao prediktor godišnje stope relapsa tokom naredne četiri godine [151]. Slično tome, registrovanje kortikalnih lezija MR endokranijuma, uz detektovano prisustvo intratekalne sinteze imunoglobulina kod RRMS, korelira sa većom verovatnoćom pojave značajnog broja novih relapsa [152]. Generalno, što se tiče postojanja intratekalne sinteze Ig G i Ig M i njihove uloge u predikciji toka MS, mišljenja su oprečna [152,153].

Značaj sprovođenja prognostičkih studija je veliki, ne samo zbog pacijenta kao individue, već i zbog ordinirajućeg lekara u smislu sve veće mogućnosti modifikovanja toka bolesti savremenim metodama lečenja personalizovanim pristupom svakom bolesniku i pravovremenim preduzimanjem adekvatnih dopunskih dijagnostičkih metoda i terapija.

#### 1.4.3. KLINIČKA SLIKA MULTIPLE SKLEROZE

Već je pomenuto da je MS heterogeno oboljenje koje karakterišu različiti simptomi i znaci. Mogu biti pojedinačni ili multipli, blagi ili teški, kraćeg ili dužeg trajanja. Nemaju svi bolesnici iste simptome, oni se razlikuju od osobe do osobe, ali variraju i kod samog bolesnika tokom vremena.

U okviru manifestacija MS najčešće govorimo o motornim, senzitivnim, vizuelnim simptomima i znacima, kao i simptomima i znacima nastalim usled oštećenja moždanog stabla i kičmene moždine.

##### *Motorne manifestacije*

Motorne manifestacije su posledice zahvaćenosti kortikospinalnih, kortikobulbarnih, cerebelarnih i senzitivnih puteva. Motorni simptomi i znaci javljaju se kod oko 80 % bolesnika sa MS [154]. Najčešća manifestacija je slabost jednog

ekstremiteta (monopareza), jedne strane tela (hemipareza), parapareze ili slabosti sva četiri ekstremiteta (bihemipareza, kvadripareza). Slabost u donjim ekstremitetima je češća i javlja se ranije u odnosu na slabost u gornjim ekstremitetima [154]. Refleksna aktivnost je kod većeg broja bolesnika pojačana, ali u manjem procentu može biti snižena ili ugašena, što se može objasniti oštećenjem dorzalnih korenova spinalnih nerava i sive mase kičmene moždine [5]. Retko, može doći do akutnog razvoja slabosti respiratornih mišića, najčešće kao posledica zahvatanja vratnog dela kičmene moždine [154]. U kasnijem toku bolesti može da se javi hipotrofija, obično uslovljena denervacijom i/ili inaktivitetom.

Spasticitet je jedan od najčešćih poremećaja kod pacijenata sa lezijom CNS-a. Procenjuje se da se javlja kod 40-85% pacijenata sa MS kao posledica demijelinizacije kortikospinalnog, vestibulospinalnog i retikulospinalnog puta [7]. Spasticitet se definiše kao povišen otpor na pasivno tonično istežanje mišića zavisno od brzine pokreta. Smatra se da je u osnovi ovog patološkog stanja pojačana aktivacija refleksa na istežanje usled poremećaja ili gubitka suprasegmentne kontrole nad segmentnim refleksima kičmene moždine [11,12]. Usled dezinhibicije refleksa na istežanje kod pacijenata sa spasticitetom mnogo lakše dolazi do kontrakcije anatagonističkog mišića, što ometa inicijaciju i izvodjenje agonističkog pokreta [155].

Organizacionu jedinicu motornog efektornog sistema čine  $\alpha$  i  $\gamma$  motoneuron, pripadajući mišić, zajedno sa Ia inhibitornim interneuronima koji deluju na  $\alpha$  motoneuron mišića antagoniste. Mehanizmi spastične hipertonijske se razlikuju prema lokalizaciji lezije, a ono što je zajedničko jeste povećanje ekscitabilnosti  $\alpha$  motoneurona. Aktivnost ćelija prednjih rogova je sumacija, sa jedne strane ekscitatornih postsinaptičkih potencijala iz grupe Ia i II mišićnih aferenata, Goldžijevog tetivnog organa i antagonističkih mišića, a sa druge strane presinaptičke inhibicije ekscitatornih senzornih aferenata koji ostvaruju vezu sa ćelijama prednjih rogova preko interneurona iz viših centara nevnog sistema. Promene u ćelijskim svojstvima neurona igraju važnu ulogu u razumevanju, generisanju ili supresiji specifičnih refleksa. Smatra se da ključne promene vezane za spasticitet se dešavaju na spinalnom nivou. Kada dođe do lezije korteksa dolazi do gubitka descendnih impulsa sa, tokom vremena izraženim, gubitkom descendnih vlakana i posledičnim formiranjem novih sinaptičkih veza. Takođe, dolazi do adaptivnog kolateralnog grananja sinaptičkih nastavaka na

završecima spinalnih interneurona i povezivanja sa membranama motornih neurona [13,156]. Morfološka reorganizacija koja tom prilikom nastaje dovodi do promena u njihovom funkcionisanju. Smanjuje se presinaptička inhibicija Ia i Ib aferentnih vlakana iz Goldžijevih tetivnih organa, a dolazi do denervacione hipersenzitivnosti aferentnih vlakana tipa II poreklom iz mišićnog vretena. Pored navedenih morfoloških promena uočeno je i sinaptičko pupljenje obližnjih intaktnih descedentnih vlakana kao i preostalih intaktnih vlakana kortikospinalnog puta. Ipak, zbog ograničene selektivnosti i izražene difuznosti descedentnih puteva poreklom iz nižih centara u moždanom stablu kao i uključenosti neoštećenih vlakana kortikospinalnog puta u njihovu reorganizaciju dolazi do povezivanja sa neodgovarajućim grupama spinalnih motoneurona [157,158]. Pomenuti plasticitet centralnih motornih puteva je postao osnov za razvoj savremenih terapijskih strategija. Blok provođenja motornih komandi izazvan procesom demijelinizacije manifestuje se slabošću inervisanih mišića ili mišićnih grupa sa posledičnim merama adaptacije u CNS-u i merama adaptacije u perifernim mekim tkivima koji učestvuju u izvodjenju pokreta zahvaćenog dela tela (zglobovi, koža, krvni sudovi) [159]. Centralne i periferne adaptacije značajno utiču na odabir terapije pri ostvarivanju individualnog rehabilitacionog cilja.

Spastičnu hipertoniju karakteriše povišen mišićni tonus klinički praćen ukočenošću, nelagodnošću, bolom i ograničenom pokretljivošću usled nemogućnosti zahvaćenog mišića da se opusti kada nije uključen u voljnu aktivnost. Intenzitet spasticiteta varira i najčešće zavisi od posturalnosti tela, najviše je izražen na antigravitacionim mišićima, pa samim tim značajno otežava obavljenje transfera, povećava stepen zamora i otežava hod [160]. Vremenom se povećava stepen slabosti mišića zahvaćenog dela tela, dolazi do progresije u stepenu fizičke inaktivnosti i moguće pojave kontraktura čime se značajno narušava kvalitet života ovih bolesnika [8]. Jedna od najčešćih komplikacija fizičke inaktivnosti i kontraktura je stvaranje dekubitalnih rana [161,162]. S druge strane, postoje i neki uslovno pozitivni aspekti spastičnog sindroma kod bolesnika za izraženom slabošću jer može doprineti vertikalizaciji, povećanju arterijsko venske razmene, manjoj incidenci osteoporoze u paretičnim ekstremitetima.

Kao posledica demijelinizacionih promena u cerebelumu i njegovim putevima, dodatno se komplikuje motorna disfunkcija postojanjem ataksije pokreta i hoda,

dekompozicije pokreta, intencionim tremorom i skandiranim govorom. Ataksija hoda prisutna je kod oko 85% obolelih, a kod 1/3 obolelih utiče na funkcionalnu aktivnost [163].

### *Senzitivni simptomi*

Senzitivni poremećaji su najčešća početna klinička manifestacija MS (43%). Mogu se javiti pojedinačno ili su udruženi sa drugim manifestacijama bolesti. Najčešći simptomi koji ukazuju na senzitivno oštećenje jesu parestezije jednog ili više ekstremiteta, trupa ili jedne strane lica. Oboleli ih opisuju kao utrnulost, peckanje, žarenje [154]. Prema nekim istraživanjima prisutne su kod oko 90% obolelih [164]. Kod oko 33% bolesnika javlja se Lhermiteov znak kao specifična senzitivna manifestacija. Oboleli ga opisuju kao spuštanje elektriciteta duž leđa i nogu pri pokretu glave, naročito fleksije. Ovaj znak usko korelira sa prisustvom plakova u vratnom delu kičmene moždine [165]. Kao čest senzitivni poremećaj pominje se gubitak vibracionog senzibiliteta koji prethodi gubitku dubokog pozicionog senzibiliteta, dok je površinski senzibilitet obično očuvan [165].

Značajno je istaći prisustvo bola kod MS pacijenata. MS pacijenti mogu doživeti nociceptivni i neuropatski bol [166]. Nocioceptivni bol je sekundarni i posledica je mišično-skeletnih promena kod ovih pacijenata, kao što su spasticitet i slabost. Neuropatski bol je direktno povezan sa demijenzacijom u CNS i najčešće se javlja u vidu dizestezije. Oba mogu biti prisutna istovremeno i u različitim fazama bolesti, a mogu biti povezani i sa drugim simptomima, kao što su spasticitet, zamor i poremećaj raspoloženja. Prevalenca ovog simptoma varira od studije do studije i kreće se od 30 do 90 % [166-168]. Glavobolja je čest simptom kod ovih pacijenata i to najčešće kod pacijenata sa akutnim optičkim neuritisom ili sa prisustvom lezija u moždanom stablu i vratnom delu kičmene moždine [169]. Praćenjem pacijenata sa MS koji koriste interferon beta terapiju uočeno je da kod pojedinih pacijenata dolazi do pogoršanja već postojeće glavobolje ili pojave nove glavobolje [170]. Rezultati brojnih istraživanja su ukazali da prisustvo bola je udruženo sa depresijom, anksioznošću, zamorom, spasticitetom i ima negativan uticaj na kvalitet života obolelih od MS [171,172].

### *Vizuelni simptomi*

Kod oko trećine obolelih prvi simptom je vezan za vizuelnu simptomatologiju u smislu smanjenja oštine ili čak potpunog gubitka vida najčešće na jednom oku. Vizuelni simptomi nastaju usled zapaljenja i demijelinizacije optičkih puteva [173]. Kod zahvaćenosti optičkog nerva (optički ili retrobulbarni neuritis), simptomi evoluiraju od nekoliko sati do nekoliko dana. Bolesnici ih u početku najčešće opisuju kao jednostrano zamagljenje vida, praćeno bolom i fotofobijom sa daljim razvojem parcijalnog ili potpunog gubitka vida. Vid se kompletno oporavi obično u toku prvih šest nedelja od početka tegoba kod većine obolelih, u posebnim situacijama delimičan ili potpuni oporavak traje i do 12 meseci. Zahvatanje vizuelnih puteva često ima subkliničke manifestacije. Posle pojave optičkog neuritisa kod oko 40% pacijenata postoji mogućnost razvoja MS [174]. Važno je pomenuti uveitis, papilitis i periflebitis koji se češće javljaju kod MS bolesnika nego u opštoj populaciji [175]. Kod zahvatanja infranuklearnih puteva od vizuelne simptomatologije se najčešće javljaju diplopije i nistagmus. Diplopije obično kratko traju, retko kada se verifikuje kliničkim pregledom i stoga su najčešće anamnestički podatak. Nistagmus je često neprimetan od strane pacijenta ali kliničkim pregledom uočava se kod 40-70% pacijenata i to najčešće horizontalni [162]. Pored navedenih simptoma, prisustvo plakova u moždanom stablu može se manifestovati: slabošću mimične muskulature (paraliza facijalnog nerva), dizatrijom, disfagijom, vrtoglavicom (često udruženom sa povraćanjem), poremećajem sluha i veoma retko respiratornom insuficijencijom i neurogenim edemom pluća kada može akutno nastati i smrt bolesnika [162,176-181].

### *Kognitivni poremećaji*

Oko polovine ljudi (40-65%) sa MS ima kognitivne smetnje poput smanjenja koncentracije, deficita pažnje, poremećaja pamćenja i/ili teškoće rasuđivanja [182]. Navedeni simptomi su često blagi i obično se previde, stoga se preporučuje brza neuropsihološka procena obolelog radi evaluacije kognitivnih poremećaja. Najčešće primenjivane su Raoova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka baterija (BRNB), Minimalna Procena Kognitivnih Funkcija u MS (MACFIMS) i od skoro u upotrebi je Internacionalna Kognitivna Procena u MS (BICAMS) [183,184].

### *Depresija*

Depresija je najčešći emocionalni poremećaj i povezana je sa kognitivnim problemima. Pokazano je da se javlja kod oko 80% obolelih i obično je udružena sa anksioznošću i poremećajem spavanja. Oko 10% bolesnika pati od težih psihijatrijskih poremećaja (halucinacije, deluzije, dezinhibovano ponašanje, euforija i dr) [185]. Suicidalne epizode su i do 7 puta češće kod osoba sa MS, nego kod osoba koje nisu obolele od MS. Ovolika učestalost korelira sa stepenom težine depresije, socijalnom izolacijom, ranijim početkom bolesti, većim stepenom fizičke onesposobljenosti [186]. Veoma je važno depresiju na vreme prepoznati i primeniti adekvatnu terapiju, jer ona značajno utiče na kvalitet života kako obolelih, tako i onih koji brinu o njima.

Kako bolest napreduje razvija se i autonomna disfunkcija koja se manifestuje seksualnim poremećajima i slabijom kontrolom sfinktera. Sfinkterijalne disfunkcije (učestalo mokrenje, urgencija, oklevanje pri mokrenju, inkontinencija, opstipacija), kao i poremećaji seksualnih funkcija (erektilna disfunkcija, smanjen libido, genitalne parestezije) značajno utiču na obavljanje svakodnevnih aktivnosti i usko su povezani sa otežanim emotivnim funkcionisanjem obolelih od MS u bračnim i vanbračnim vezama [187,188].

### *Paroksizmalni simptomi*

Paroksizmalni simptomi MS predstavljaju manifestaciju uticaja demijelinizacije na aksonalnu transmisiju. Uglavnom se javljaju tokom prvih pet godina od početka tegoba, kratko traju, često se ponavljaju tokom dana i stereotipni su. Mogu se ispoljavati kao motorni i senzitivni fenomeni. Tonični spazmi, ataksija, distonija, hemifacijalni spazam, dizartrija spadaju u paroksizmalne motorne simptome ove bolesti [6]. Neuralgija trigeminusa je najčešći paroksizmalni senzitivni fenomen obolelih od MS [189].

Epilepsija se češće javlja kod MS pacijenata u odnosu na opštu populaciju. Istraživanja su pokazala da se može javiti kao inicijalni simptom, jedini simptom, a najčešće je udružena sa drugim brojnim simptomima ove bolesti. Pokazano je da nastaje usled prisustva kortiko-supkortikalnih lezija. Parcijalni epileptički napadi su najčešća forma epilepsije kod ovih pacijenata [190,191].

### *Zamor*

Zamor ili od nedavno patološka iscrpljenost, zauzima veoma važno mesto u kliničkoj slici MS. Definiše se kao subjektivni nedostatak fizičke i mentalne eneregije bolesnika prilikom obavljanja aktivnosti dnevnog života [192]. Prisutan je kod 87-92% bolesnika [193]. Bez obzira na ekstenzivna istraživanja različitih aspekata ovog simptoma njegova patofiziologija je još uvek enigma. Njegov nastanak se dovodi u vezu sa poremećajem provođenja odnosno nemogućnošću provođenja impulsa usled smanjenog snabdevanja aksona energijom ili usled prisustva medijatora inflamacije kod procesa demijelinizacije [194,195]. Promene koje su povezane sa povećanjem zamora kod ovih pacijenata su pojačana kortikalna aktivacija (uključujući i ne-motorne kortikalne zone), smanjena kotrikalna inhibicija tokom izvođenja jednostavnih motornih radnji i gubitak bele i sive moždane mase [196-198]. Kod većine obolelih njegov nastanak je nepredvidljiv. Zamor se obično pogoršava usled napora, poremećaja spavanja, depresije i prilikom izlaganja toploti što je poznato i kao Uthoff-ov fenomen [199]. Kod određenog broja pacijenata može biti konstantno prisutan čak i nakon odmora ili spavanja. Zamor kod MS pacijenata značajno remeti raspoloženje, spavanje, obavljanje aktivnosti dnevnog života, samim tim i kvalitet života [200].

## **1.5. FUNKCIONALNA SPOSOBNOST OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE**

Sa aspekta rehabilitacije, funkcija nije samo rezultat zdravstvenog stanja ili bolesti, već i polazna tačka kliničke procene i intervencije kao i smernica za upravljanje kvalitetom iste. U tom kontekstu, funkciju treba posmatrati kao blisku interakciju karakteristika obolelog i okoline, bez obzira na njegovo zdravstveno stanje. Kao temelj razumevanja funkcionalne sposobnosti od strane Međunarodne klasifikacije funkcionisanja, invalidnosti i zdravlja (engl. *International Classification of Functioning, Disability and Health*, ICF) definisan je biopsihosocijalni model sa idejom da se pacijent funkcionalno sagleda u realnom životu [201]. Funkcionalna sposobnost jeste krovni termin za sve domene iz biopsihosocijalnog domena zdravlja i bolesti odnosno i za nivoe oštećenja ali i ličnih i faktora okoline. Stoga, rehabilitacija svojim multidisciplinarnim pristupom ima za cilj poboljšanje kvaliteta života kroz održavanje, poboljšanje funkcionalne sposobnosti pacijenta i povećanje nivoa participacije [202].

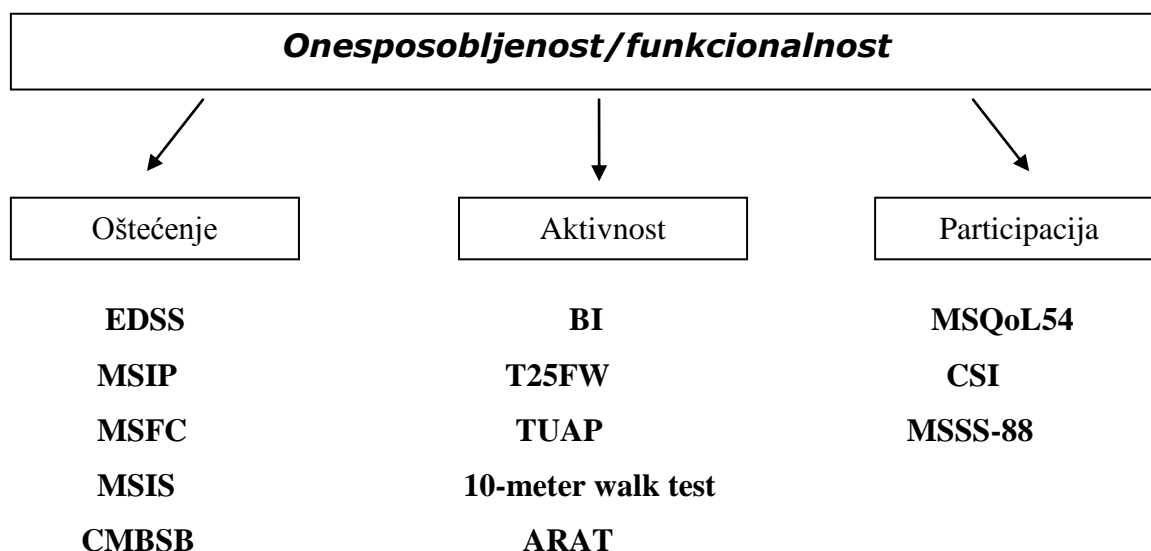
Činjenica da je početak MS vezan za populaciju od dvadesete do četrdesete godine života ukazuje da su ovi pacijenti mlade odrasle osobe u produktivnom životnom dobu kada se od njih očekuje visok nivo fizičkog i radnog kapaciteta. Novije studije ističu da 34-67% obolelih od MS koji su radnom odnosu nisu u mogućnosti da ispune radne zadatke [203]. Funkcionisanje MS pacijenata nije linearno zavisno od stepena oštećenja. Kada se dijagnostikuje, MS se smatra hroničnom bolešću čija priroda i težina bolesti je takva da povremeno i/ili trajno isključuju obolelu osobu iz društvene sredine, te zdravstvene i/ili socijalne potrebe postaju stalne. Upravo zato, glavni terapijski rehabilitacioni zahtevi proizilaze iz teške funkcionalne onesposobljenosti gde su od prvorazrednog značaja tretiranje spasticiteta, ataksije, slabosti koje ove pacijente onesposobljava u najvažnijoj funkciji donjih ekstremiteta – hodu [204]. Uspešnost se zasniva na identifikaciji problema i potreba, povezanosti problema koji ugoržavaju telesnu funkciju i strukturu i funkcionisanje individue u spoljašnjem okruženju.

Naime, uobičajeni pokazatelji oboljenja (simptomi, znaci, funkcionalni nalaz) veoma su značajni za određivanje efekta jedne terapije. Međutim, oni ne ukazuju kako bolesnici funkcionišu u svakodnevnom životu i koliko bolest ograničava njihove



svakodnevnih aktivnosti. Terminološke odrednice definisane ICF-om u cilju efikasnijeg i potpunijeg sagledavanja problema zdravlja i funkcionisanja individue u spoljašnjem okruženju su: oštećenje, ograničenje aktivnosti, restrikcije, onesposobljenost [205]. Oštećenja su problemi u telesnoj funkciji ili strukturi, kao što su značajne devijacije ili nedostaci. Ograničenja aktivnosti (limitacije) su teškoće sa kojima se pojedinac može susresti tokom izvođenja aktivnosti. Restrikcije u učestvovanju su problemi sa kojima se pojedinac može sresti tokom uključivanja u životne situacije. Onesposobljenost je zajednički entitet za oštećenja, nesposobnost i invaliditet [206].

U savremenim istraživanjima uzimajući u obzir pomenute terminološke odrednice koriste se razni instrumenti za rangiranje funkcionalne sposobnosti obolelih od MS. Kada je reč o fizičkoj onesposobljenosti kod osoba sa MS-om pribegava se merenju njenog stepena u toku vremena. Za procenu fizičke onesposobljenosti obolelih od MS najčešće se koristi EDSS [207]. Kako se radi o objektivnoj kliničkoj skali za procenu motornih sposobnosti, ona ne obezbeđuje percepciju simptoma i znakova od strane obolelih. Stoga, tokom poslednjih decenija je posebna pažnja posvećena razvoju skala za funkcionalnu procenu stanja pacijenata zasnovanih na samoproceni aktivnosti i/ili participaciji u realnom životu pacijenata [208].



**Slika 1** Funkcionalna procena stanja pacijenta prema ICF

## **1.6. TERAPIJSKI PRISTUP**

Obzirom da do danas nije u potpunosti poznata etiologija MS, u njenom lečenju se ne primenjuje kauzalna terapija. Heterogenost simptoma i znakova kao i nepredvidivi, progresivni tok MS uzrok su raznovrsnom terapijskom pristupu. Razlikujemo lečenje egzacerbacija (relapsa) bolesti, lečenje koje ima za cilj usporenje napredovanja bolesti i lečenje simptoma. Osnovni terapijski modaliteti koji se mogu primeniti pojedinačno ili u kombinaciji, zavisno od potreba pacijenta, jesu medikamentozni i nemedikamentozni.

### **1.6.1. MEDIKAMENTOZNO LEČENJE MULTIPLE SKLEROZE**

Danas, postoji veliki broj lekova koji utiču na tok bolesti (imunomodulatorna terapija), oporavak od relapsa i koji deluju na znake i simptome bolesti (simptomatska terapija). Uspesi pojedinačne primene pojedinih vrsta medikamentozne terapije su parcijalni, stoga se praktikuje primena brojnih kombinacija lekova čime se poboljšava ukupna efektivnost terapije i kvalitet života obolelih.

Medikamenti koji čine deo savremenog koncepta lečenja MS se mogu podeliti na:

- lekove koji utiču na prirodni tok bolesti (disease modifying therapy, DMT) u koje spadaju imunomodulatorna i imunosupresivna grupa lekova
- lekovi koji se koriste kao deo terapije relapsa
- lekove koji se koriste za ublažavanje ili uklanjanje simptoma i čine farmakološki deo simptomatske terapije

#### **1.6.1.1. Terapija koja utiče na prirodni tok bolesti**

Imunomodulatorna terapija je tokom poslednje dve decenije izmenila prirodni tok bolesti. Predstavnicima ove grupe lekova su interferon (IFN)-beta u vidu svoja tri rekombinantna preparata i glatiramer acetat [259]. Primena ovih lekova predstavlja prvu terapijsku liniju kod RR forme bolesti sa ciljem da se smanji broj relapsa i ublaži deficit koji zaostaje posle njega, kao i da se odloži ili spreči nastanak progresivne onesposobljenosti. Brojne studije sprovedene u cilju ispitivanja efektivnosti navedenih lekova su ukazale da oni smanjuju kliničku aktivnost bolesti za oko 30%, da značajno

smanjuju markere aktivnosti bolesti verifikovane MR pregledom, dok na progresiju onesposobljenosti minimalno utiču [260,261]. Osim toga, praćenjem efekta leka kod bolesnika sa RR formom bolesti pokazano je da standardni imunomodulatori ne deluju kod oko polovine pacijenata, kao i da je odgovor na IFN dozna zavisna [262]. Lekovi prve terapijske imunomodulatorne linije imaju blage prateće pojave i blage neželjene efekte

U novije vreme sprovedene su i studije o efektu primene IFN kod SPMS sa oprečnim rezultatima ipak dva preparata IFN i mitoksantron su uvedeni u terapiju SPMS [263,264]. Efekat primene DMT kod PP forme u svim do sada sprovedenim studijama nije pokazan [265].

U toku poslednjih desetak godina započelo se sa primenom tzv. druge terapijske linije DMT, u koju spadaju: mitoksantron (imunosupresivni lek), monoklonsko antitelo natalizumab, fingolimod i teriflunomid (oralna imunomodulatorna terapija). Bezbednost i efektivnost navedenih lekova je još uvek diskutabilna i svakako zahteva intenzivno dalje praćenje i procenu.

#### 1.6.1.2. Terapija relapsa bolesti

U drugu grupu lekova spadaju kortikosteroidi kao zlatni standard lečenja relapsa MS. Kortikosteroidi su našli svoju primenu kod MS zbog svog antinflatornog, antiedematoznog, imunomodulatornog efekta samim tim i bioloških efekata na uticaj oporavka krvno-moždane barijere [266]. Tokom godina, diskutabilna je bila doza koju treba primeniti, dužina trajanja terapije i efekat nastavljanja terapije peroralnim putem sa postepenim smanjenjem doze.

Danas, nakon sumiranja rezultata brojnih studija, primena kortikosteroida ili pulsna terapija podrazumeva primenu visokih doza metilprednizolona (500 ili 1000mg) u trajanju od 3 do 5 dana u intravenskoj (IV) infuziji, a shodno težini relapsa i stepenu postignutog oporavka intravenskom primenom leka nastavak sa peroralnom primenom kortikosteroida i postepnim smanjenjem doze na osnovu procene ordinirajućeg lekara [267, 268]. Definitivan efekat nastavka peroralne primene kortikosteroida nije našao potvrdu kod do sada sprovedenih studija zbog, pretpostavlja se, neuniformnosti istih [269]. U situacijama kada efekat pulsne terapije izostane nakon dve nedelje treba

primeniti 2000mg MP dnevno u IV infuziji u trajanju od 3 do 5 dana. Povoljan efekat ove terapije je potvrđen i MR [270].

Ipak, ukoliko ni primena ovako visokih doza kortikosteroida ne pokaže očekivanu terapijsku efikasnost preporučuje se primena terapijske izmene plazme (TIP) najčešće 4-6 nedelja od početka relapsa, u vidu 5-7 ciklusa tokom dve nedelje. Kod obolelih sa progresijom neurološkog nalaza tokom primene pulsne terapije TIP se može uključiti i ranije, istovremeno sa kortikosteroidima [271]. Pozitivan efekat TIP se najčešće registruje posle trećeg ciklusa.

### **1.6.2. MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA SIMPTOMA I ZNAKOVA MULTIPLE SKLEROZE**

Posebnu grupu čine aktuelni lekovi koji tretiraju najčešće simptome i znake MS pacijenata i predstavljaju nedikamentozni deo simptomatske terapije MS. Primena simptomatske terapije u MS, pre svega, treba da olakša svakodnevne aktivnosti bolesnika i spreči ozbiljne već pomenute komplikacije.

#### *Terapija spasticiteta*

Spasticitet je simptom koji je vrlo rezistentan na terapiju. Do danas još uvek nema adekvatnog terapijskog pristupa koji bi delovao na spasticitet kod osoba sa MS sa zadovoljavajućom efektivnošću, a uz podnošljive neželjene efekte. Farmakološki pristup u terapiji spasticiteta se bazira na upotrebi lekova koji treba da smanje podražljivost spinalnih refleksa smanjenjem oslobađanja ekscitatornih neurotransmitera ili potenciranjem inhibitornog delovanja [272]. Izraženost tonusa igra ključnu ulogu u donošenju odluke kada je potrebno uključiti terapiju i koja doza je u tom momentu sistemski tolerantna. U situacijama kada bolesnik hoda na račun spasticiteta zbog prisutne umerene slabosti u nogama, nije preporučljivo davati spazmolitike.

Lekovi koji se u savremenoj medikamentoznoj terapiji primenju za spasticitet kod MS prikazani su u Tabeli 1. [273-280].

**Tabela 1** *Medikamentozna terapija spasticiteta kod MS (doze lekova za odrasle)*

<i>Naziv leka</i>	<i>Doze i način primene</i>	<i>Mehanizma dejstva</i>	<i>Neželjeni efekti</i>
<b>Tizanidin</b> ( <i>Sirdalud, Tizax</i> )	2mg i 4 mg, oralno do ukupne doze od 36mg dnevno podeljeno u 3-4 pojedinačne doze	alfa 2 agonista	Insuficijencija jetre, hipotenzija, stanje konfuzije, zamor, suva usta, halucinacije, pospanost, vrtoglavice, slabost mišića, pad krvnog pritiska, bradikardija, prolazno povećanje serumskih transaminaza, poremećaj spavanja, mučnina.
<b>Baklofen</b> ( <i>Lioresal</i> )  <b>Baklofenska pumpa</b>	30-75 mg dnevno, oralno u 2-4 doze  intratekalno, početna doza 25 µg, maksimalno 500-1000 µg	agonista GABA <sub>B</sub> receptora spinalno i supraspinalno	pospanost, umor glavobolja, sniženi krvni pritisak, mučnina, povraćanje, zatvor, proliv, smetnje disanja, problemi spavanja, znojenje, povećanje telesne težine, suvoća usta, kožni osip, svrab, mišićna, slabost, noćne more, poremećaj mokrenje i seksualne funkcije
<b>Benzodijazepini</b> ( <i>Diazepam,</i> <i>Bensedin</i> )	oralno 5-60mg dnevno u tri jednake doze	vezuju se za benzodiazepinsko receptorno mesto na GABA <sub>A</sub> receptoru i tako potenciraju efekte GABA	konfuzija, nezainteresovanost, produženo vreme reakcije, slabljenje procesa mišljenja, motorna inkoordinacija, anterogradna amnezija, pospanost, slabost, glavobolja, zamućen vid, bolovi u zglobovima i grudnom košu i inkontinencija
<b>Dantrolen natrijum</b>	oralno, 25-80mg u četiri jednake doze	deluje periferno, inhibicijom kontrakcije mišića	jako hepatotoksično dejstvo
<b>Tetrahidrokanabinol</b>		Dejstvo ostvaruje vezivanjem za kanabinoidne CB1 receptore	kratkotrajni gubitak memorije, promene raspoloženja, hipomotilitet, smanjena motorna koordinacija, katepsija, hipotermija
<b>Botulinum</b> ( <i>Botox tip A</i> )	Jednokratna i.m. doza od 300U	Lokalno	lokalna paraliza i atrofija mišića.

### *Terapija zamora*

Zamor se javlja kod većine obolelih i značajno utiče na kvalitet života. Farmakološka terapija ovog simptoma se sastoji u primeni amantadin sulfata (kao lek izbora kod pacijenata koji imaju zamor bez prisustva nesanice) i modafinila (lek izbora kod bolesnika koji osećaju zamor i nesanicu). U toku primene ovih lekova najčešći nus efekti su vrtoglavica, mučnina i anoreksija [281].

### *Terapija sfinkterijalnih poremećaja*

Medikamentozna terapija sfinkterijalnih tegoba podrazumeva primenu antiholinergika kod urgencije mikcije, derivata gama-aminobuterne kiseline kod poremećaja u pražnjenju bešike, laksativa kod opstipacije i loperamida kod urgencije defekacije. Mogući su neželjeni efekti u vidu gastrointestinalnih smetnji, suvoće usta, poremećaja vida [281].

### *Terapija seksualnih disfunkcija*

Seksualne disfunkcije u vidu erektilne disfunkcije se tretiraju sildenafilom, vardenafilom, tadalafilom ili johimbinom. U toku upotrebe ovih lekova mogu se javiti kardiološke smetnje, glavobolja, pospanost, hipertenzija [281].

### *Terapija bola*

Trigeminalna neuralgija, paroksizmalne parestezije u ekstremitetima, dizestezije, kao i hronični bol u leđima su najčešće manifestacije bolnog sindroma u MS. Kupiranje bolnog sindroma sprovodi se primenom antiepileptika kod trigeminalne neuralgije (kod refrakterne forme se primenjuju i analozi prostaglandina E) i paroksizmalnih bolnih spazama gde se dodatno primenjuju i spazmolitici. Lečenje hroničnog neuropatskog bola najčešće podrazumeva primenu amitriptilina kao monoterapije ili u kombinaciji sa antiepilepticima. Takođe, u cilju kupiranja ove vrste bola primenjuju se već pomenuti spazmolitici, kanabinoidi, baklofen intratekalno, klonidin ili morfin [282].

### *Terapija cerebelarne simptomatologije*

Cerebelarna simptomatologija, tremor i ataksija, podrazumeva primenu izonijzida (uz obaveznu primenu i vitamina B6), karbamazepina i klonazepama kod pacijenata sa dominantnim intencionim tremorom. Kod obolelih sa posturalnim tremorom, kao dominantnom cerebelarnom simptomatologijom, lekovi izbora su propranolol i pirimidon [281].

### *Terapija depresije*

Depresija je povezana sa brojnim kognitivnim poremećajima i inkorporirana u sve aktivnosti dnevnog života obolelih od MS zbog čega je njeno lečenje od velikog značaja. Farmakološko tretiranje depresije se sprovodi primenom selektivnih inhibitora serotonina (citalopram, escitalopram, dapoxetine, fluoxetine paroxetine, fluvoxamine) i inhibitorima preuzimanja serotonina i noradrenalina (venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine) [283].

Nakon uvida u medikamentozno lečenje toka bolesti, relapsa, simptoma i znakova lečenja jasno se uočava da je efektivnost ovog terapijskog modaliteta za MS isključivo individualna i zavisi od tipa bolesti, toka, stadijuma, neurološkog deficita kao i reagovanja svakog pacijenta pojedinačno na odabranu terapiju. Pored toga, treba imati na umu i moguće neprijatne neželjene efekte svakog leka pojedinačno ili u kombinaciji, zbog čega treba oprezno pristupiti odabiru i primeni.

## 1.7. KONCEPT KVALITETA ŽIVOTA

Život sa svojim kvantitativnim i kvalitativnim osobinama je sastavni deo pojavnog sveta. Razumevanje koncepta kvaliteta života zahteva poznavanje suštine života i interakcije kako sa društvenim tako i sa fizičkim okruženjem.

U najširem smislu, kvalitet života je sve ono što život čini vrednim življenja, a u *kvantitativnom smislu*, to je procena trajanja preostalog života lišenog oštećenja, nesposobnosti ili invalidnosti [209]. Zdravlje je samo jedan od činilaca kvaliteta života. Postoje i drugi činioci, kao što su obrazovanje, kultura, religija, materijalno stanje, koji znatno utiču na kvalitet života pojedinca, ali ovi činioci nisu predmet proučavanja medicine. Prisustvo bolesti je svakako ograničavajući faktor u ostvarenju potreba pojedinca u datim okolnostima svakodnevnog života.

Sa aspekta medicine, pojam kvalitet života je definisan od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) kao percepcija pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojem živi, kao i u odnosu na sopstvene ciljeve, očekivanja, standarde i interesovanja. Tumačenje koncepta života na ovaj način uključuje fizičke i psihosocijalne aspekte podrazumevajući najmanje pet komponenti: fizičko zdravlje pojedinca, psihološki status, materijalnu nezavisnost/stepen samostalnosti, socijalne odnose, kao i odnos prema značajnim karakteristikama spoljašnje sredine [201].

Rezolucijom *Zdravlje za sve*, još od svoje inicijalne verzije 1977. godine pa do 1998. godine kada je usvojena i nova rezolucija *Zdravlje za sve – politika XXI veka*, obuhvaćen je jedan od deset globalnih ciljeva SZO, poboljšanje zdravlja i kvaliteta života svakog pojedinca. Pomenutom rezolucijom termin kvalitet života se definiše kao opažanje pojedinca ili grupa da će njihove potrebe biti zadovoljene i da će se prepoznati na vreme da bi se postigla sreća i ispunjenje [201].

### 1.7.1. KVALITET ŽIVOTA POVEZAN SA ZDRAVLJEM

Orijentacija ka pacijentovom dobrom zdravlju dovodi do razvoja novog termina kvalitet života u vezi sa zdravljem ili kvalitet života povezan sa zdravljem (KŽPZ, engl. *Health related quality of life* – HRQL ili HRQoL). KŽPZ je vrednost pridodata dužini



života, modifikovana oštećenjima, funkcionalnim statusom, percepcijama i socijalnim mogućnostima na koje utiču bolest, povreda, lečenje i zdravstvena politika. Ovim konceptom posebno je naglašen značaj lične percepcije zdravstvenog stanja, ali i bolesti, njenih posledica i ograničenja, kao i svest o potrebi za pomoći i podrškom u mentalnom, fizičkom i socijalnom funkcionisanju [210].

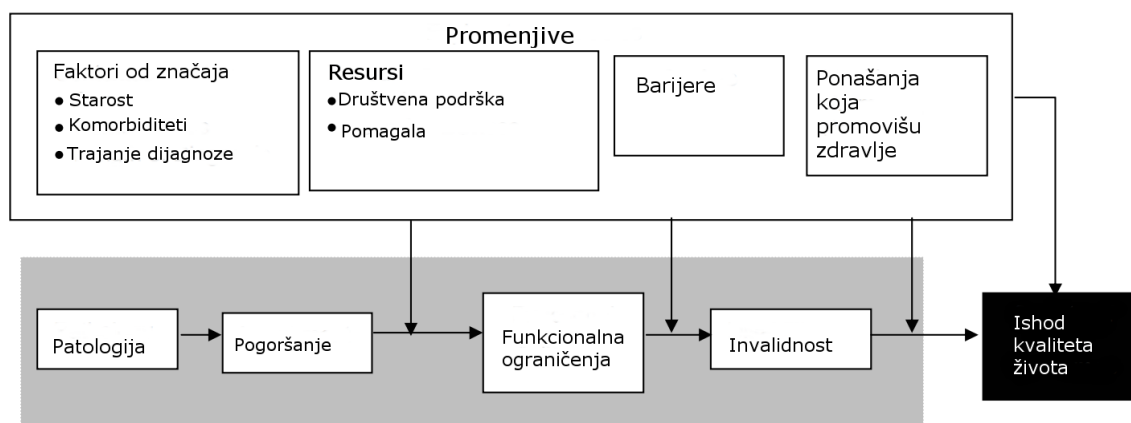
Za ispitivanja kvaliteta života i njegovu kvantifikaciju koriste se različiti merni instrumenti – skale. Skale merenja kvaliteta života moraju imati nekoliko osnovnih karakteristika: dovoljnu pokrivenost svih subjektivnih i objektivnih simptoma, objektivnost pri merenju (pod određenim uslovima ponavljane serije testiranja trebaju dovesti do konzistentnih rezultata), i senzitivnost (sposobnost da sprovedena merenja reflektuju prave promene u ispitivanim parametrima) [211]. Te skale mogu biti specifične za određene bolesti ili se mogu koristiti generičke skale kojima se procenjuje kvalitet života i kod drugih oboljenja

Kvantifikacija KŽPZ je moguća primenom standardizovanih upitnika. Na osnovu njihove obrade dolazi se do numeričkih skorova koji subjektivne doživljaje ličnog zdravstvenog stanja skoruju. Dobijeni numerički skorovi zajedno sa objektivnim kliničkim pokazateljima kompletiraju sliku uticaja bolesti na život pojedinca. Indirektno kroz subjektivne indikatore može se proceniti i uticaj nebioloških faktora (karakter ličnosti, motivacija, lična i kulturološka ubeđenja, socijalno-ekonomski status, dostupnost zdravstvene zaštite) na ishod bolesti. Nekonzistentnost između subjektivnog doživljaja kvaliteta života i objektivnih kliničkih merenja je delimično uslovljena metodološkim razlozima, ali neki autori sugerišu da su psihološke posledice i doživljavanje bolesti ono što dovodi do razlike u podacima [212].

Podaci dobijeni merenjem KŽPZ mogu imati višedimenzionalnu primenu. Pre svega, može da olakša izbor prioriteta prilikom formiranja plana terapije. U kliničkoj praksi je to posebno važno u situacijama kada treba izabrati neki od terapijskih modaliteta sa sličnim efektima ili kada treba napraviti izbor terapije imajući u vidu toksične efekte leka, preživljavanje i cenu leka. Praćenjem KŽPZ tokom vremena možemo uočiti promene tokom lečenja i promene u pruženoj nezi obolelima. Samoprocena kvaliteta života sve češće se koristi u medicini i zdravstvenoj zaštiti kao indikator ishoda lečenja, te je postala važan pokazatelj uspešnosti lečenja [210,212,213].

## 1.7.2. KVALITET ŽIVOTA OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE

S obzirom da MS ima heterogen klinički tok, nije teško pretpostaviti da bolest utiče na sve aspekte psihičkog i fizičkog zdravlja bolesnika, i na osobe u najbližem okruženju. Kako je prosečna dužina trajanja bolesti veća od dvadeset godina, akumulacija kliničkih smetnji podrazumeva velike promene u kvalitetu života koje variraju sa zdravstvenim stanjem, odnosno stepenom onesposobljenosti [21]. Merenje kvaliteta života bolesnika sa MS utiče na bolje poznavanje uticaja bolesti na svakodnevni život obolelih, na odabir najboljeg tretmana i na usklađivanje međusobnih ciljeva bolesnika i lekara, te služi kao instrument praćenja napredovanja bolesti, efikasnosti tretmana ili kao prognostički faktor [214].



**Slika br 2** Shematski prikaz promenljivih koje utiču na onesposobljenost osoba obolelih od MS. Slika modifikovana prema Stuijbergena A i sar.,(2009) [215].

### 1.7.2.1. Kvalitet života kao mera uticaja bolesti na život obolelih

Hronična bolest nije stabilno stanje što donosi niz ograničenja u radnom, socijalnom i porodičnom funkcionisanju i funkcionalnom statusu [216]. Malo povećanje ili smanjenje funkcije kod hroničnog bolesnika može promeniti celu sliku njegovog doživljaja i rehabilitacijskog potencijala. U skladu sa time, kod hroničnih bolesti u koje spada i MS uticaj bolesti na život bolesnika u mnogome zavisi od objektivno izmerenih faktora u vidu stepena funkcionalnog oštećenja i dužine trajanja bolesti, ali i od subjektivnog doživljaja obolelog. Pokazalo se da MS ima niži ukupni i specifični skor

kvaliteta života u odnosu na druga hronična oboljenja poput dijabetesa, epilepsije, reumatoidnog artritisa kao i u odnosu na zdravu populaciju [217,218].

Prva studija koja je uključivala procenu kvaliteta života obolelih od MS je sprovedena 1990. godine, dok se prva komparativna studija pojavila dve godine kasnije primenom za to dizajniranog upitnika, F-QoL-1 (engl. *Ferrans and Powers Quality of Life Index*) [219,220]. S obzirom na izuzetan porast interesovanja za merenje kvaliteta života obolelih od MS tokom narednih godina su razvijeni brojni specifični instrumenti merenja za ovaj aspekt:

- MSQoL-54 (engl. *Multiple Sclerosis Quality of Life-54*) [221],
- EuroQol [222],
- FSQ (engl. *Functional Status Questionare*) [223],
- QLI-MS (engl. *Quality of Life Index-MS*) [224],
- MSQOL (engl. *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory*) [225],
- LMSQoL (engl. *Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life Scale*) [226],
- FAMS (engl. *Functional Assesment of Multiple Sclerosis*) [227],
- DIP (engl. *Disability and Impact Profile*) [228],
- MSIS-29 (engl. *Multiple Sclerosis Impact scale-29*) [229],
- MusiQOL (engl. *Multiple Sclerosis International Quality of Life*) [230],
- HAQUAMUS (engl. *Hamburg Quality of Life Questionnare in Multiple Sclerosis*) [231],
- QOL QMS (engl. *Quality of Life Questionnare for Multiple Sclerosis*) [232].

U svim domenima ispitivanja kvaliteta života, kod bolesnika sa MS, pokazao se kao veoma pogodan specifični upitnik MSQoL-54. U prilog tome, MSQoL-54 je za našu populaciju jedini validiran i jezički i kulturološki adaptiran instrument merenja kvaliteta života kod ovih bolesnika [233]. MSQoL-54 se sastoji od domena opšteg generičkog upitnika za kvalitet života SF-36 i dodatnih 18 pitanja specifičnih isključivo za bolesnike od MS, a koja spadaju u opšte kategorije ugrožavanja zdravlja, seksualne funkcije, zadovoljstva seksualnom funkcijom, opštim kvalitetom života, kognitivnom funkcijom, energijom, bolom i socijalnom funkcijom [234]. Za procenu depresije, kao čestog simptoma u MS, koristi se Hamiltonova skala za procenu depresivnosti i Bekova skala za depresivnost [235,236]. Stepem zamora je kod ovih pacijenata teško objektivizirati a spade u simptome sa značajnim negativnim uticajem na kvalitet života

[237]. Među najčešće korišćenim specifičnim instrumentima merenja ovog simptoma su: FSS (engl. *Fatigue Severity Scale*) i MFIS (engl. *Modified Fatigue Impact Scale*) [238-240].

U našoj zemlji prva istraživanja na temu kvaliteta života obolelih od MS su počela pre dvanaest godina. Rezultati studije koja je kao instrument merenja koristila opšti generički upitnik za procenu kvaliteta života SF-36 su ukazali da izmenjeno mentalno funkcionisanje ima negativan uticaj na kvalitet života obolelih [241]. Tokom narednih godina sprovedena su još dva istraživanja u kojima je instrument za merenja kvaliteta života bio specifični upitnik MSQoL-54 [242,243]. Prvo istraživanje na temu praćenja KŽPZ pomoću upitnika MSQoL je pokazalo da emocionalni problemi, socijalno funkcionisanje i seksualne funkcije značajno doprinose smanjenju kvaliteta života kod pacijenata sa MS-om [242]. Druga studija je ukazala da loši skorovi na kognitivnim testovima koreliraju sa nižim skorovima kvaliteta života povezanih sa svim aktivnostima dnevnog života [243].

#### 1.7.2.2. Kvalitet života kao mera procene efekata terapije MS

Primarni cilj lečenja jedne hronične bolesti treba da bude njena optimalna kontrola. Da bismo pratili određeno oboljenje, tj. imali dobar uvid u kontrolu bolesti, treba da postoje odgovarajući parametri, odnosno ishodi njenog praćenja i njene kontrole. KŽPZ je našao primenu i u segmentu procene efekta terapije jer predstavlja, između ostalog, zapažanje bolesnika o uticaju odgovarajuće terapije na njihovu fizičku i radnu sposobnost, psihološko stanje, socijalnu komunikaciju i somatsko zdravlje. U kontekstu pomenutog, merenje kvaliteta života postaje značajno kada terapija ili lek :

- ima malu ili umerenu korist u odnosu na rizik od neželjenih efekata,
- ima samo delom lekovita svojstva
- zahteva izdvajanje značajnih materijalnih sredstava
- efikasno otklanja simptome bolesti, ali izaziva umerene ili teške neželjene reakcije.

Sama činjenica da jedan lek ili terapijski režim poboljšava kvalitet života u vezi sa zdravljem, daje jednu novu dimenziju i ima veliku vrednost sa stanovišta prihvatanja

datog leka od strane bolesnika, tada kao znatno aktivnijeg učesnika u sprovođenju terapije.

Sprovođenje rehabilitacionih procedura kao i uzimanje lekova koji utiču na prirodni tok MS vezano je za duži vremenski period. Rezultati efekata rehabilitacije praćeni sa aspekta KŽPZ se teško mogu generalizovati zbog uglavnom različite metodologije sprovedenih studija.

Reitberg i saradnici su ispitujući Cochraneov registar za MS (engl. *Cochrane MS Group Specialised Register*) na temu efikasnosti specifičnog programa vežbi u odnosu na aktivnosti dnevnog života došli do zaključka da su u devet randomizovanih kontrolisanih studija nađeni jaki dokazi o pozitivnoj korelaciji između sprovođenja vežbi snage, izdržljivosti i funkcionalnosti i aktivnosti dnevnog života [244]. Poslednjih godina, u nekoliko studija je pokazano da tokom osmonedeljnog sprovođenja vežbi snage [245] i aerobnih vežbi [246] dolazi do poboljšanja ravnoteže i izdržljivosti pri hodu, indirektnog smanjenja stepena zamora, poboljšanja raspoloženja, a samim tim smanjenja stepena osnesposobljenosti percipiran od strane samog pacijenta. Uprkos ovim rezultatima zbog nekonzistentnosti uzorka ( opseg osipanja uzorka od studije do studije 18-42%) dovodi se u pitanje izvodljivost sprovođenja programa vežbanja u dužem vremenskom periodu.

Kao što je već pomenuto, rehabilitacija se sprovodi u ambulantnim ili bolničkim uslovima. Step en onesposobljenosti je glavni determinišući faktor prilikom izbora. Primena multidisciplinarn e rehabilitacije u ambulantnim uslovima je imala pozitivan efekat na kvalitet života obolelih od MS nezavisno od dužine sprovođenja programa [247,248]. Kineziterapija izolovano ili kao deo multidisciplinarnog programa rehabilitacije sprovedena u ovim uslovima je u skoro svim istraživanjima dovela do poboljšanja kvaliteta života [249,250]. Sa druge strane, sprovođenje kineziterapije u stacionarnim uslovima nije imala toliko povoljno dejstvo na kvalitet života nezavisno od vrste primenjenog programa. Razlika u rezultatima bi se mogla objasniti različitim psihosocijalnim aspektima ove dve sredine [251,252].

### 1.7.2.3. Kvalitet života kao prognostički faktor bolesti

Ispitivanje prediktivne vrednosti skorova kvaliteta života je tema brojnih istraživanja tokom poslednjih godina. Rezultati studija iz ove oblasti su ukazali da merenje kvaliteta života pri postavljanju dijagnoze može biti značajan prognostički pokazatelj napredovanja prirodnog toka MS.

U jednom od svojih istraživanja, Nortvedt je sa svojim saradnicima ispitivao prediktivnu vrednost KŠPZ u odnosu na promene stepena onesposobljenosti merenog EDSS kod pacijenata sa relapsno remitentnom formom bolesti. Kao specifični upitnik korišćen je SF-36 koji je pokazao da pitanja iz domena mentalnog zdravlja imaju izražen prognostički značaj. Takođe, zapazili su da nizak početni skor SF-36 kod pacijenata na početku studije korelira sa značajnim povećanjem vrednosti EDSS-a nakon godinu dana [253]. Do sličnih zaključaka su došli Visschedijka i saradnici u svojoj petogodišnjoj studiji. U ovom istraživanju dva domena SF-36, fizičko funkcionisanje i onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja, su pokazala značajnu prediktivnu vrednost za napredovanje stepena fizičke onesposobljenosti kod bolesnika sa MS [254]. Rezultati nedavno objavljenog istraživanja u trajanju od dve godine su takodje pokazali da KŽPZ ispitivan upitnikom FAMS jeste značajan prognostički pokazatelj promena stepena fizičke onesposobljenosti tokom praćenog vremena [255].

Ispitivanje prognostičkih značaja skorova specifičnih upitnika za MS je aktuelna tema i u našoj zemlji. U studiji koja je trajala tri godine korišćen je upitnik SF-36. Dobijeni rezultati su izdvojili domen Onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja kao značajan faktor u predviđanju napredovanja bolesti za period od tri godine [256]. Druga studija sprovedena od strane domaćih autora trajala je šest godina a koristila je MSQoL-54 specifični upitnik. Pokazali su da dva domena ovog upitnika, Fizičko funkcionisanje i Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja, predstavljaju prognostički pokazatelj brzine napredovanja funkcionalne onesposobljenosti i depresivnosti u pomenutom periodu [257].

Sa aspekta rehabilitacije, rezultati nedavno objavljenog istraživanja ukazali su da merenje prognostičkog značaja domena MSQoL-54 ima značaja i u predviđanju promene stepena zamora merenog FSS, tokom sprovođenja tronedeljnog individualnog specifičnog rehabilitacionog programa. Dodatno, pokazano je da Kognitivno

funkcionisanje kao deo domena Mentalno zdravlje predstavlja prediktivni faktor promene FSS skora [258].

## **1.8. FIZIKALNI TRETMAN I REHABILITACIJA MULTIPLE SKLEROZE**

Rehabilitacija pacijenata obolelih od MS jeste kompleksan proces koji podrazumeva procenu funkcionalnih smetnji, aktuelne simptomatologije i ličnih potreba individue a zatim, u skladu sa procenom, pravljenje racionalnog plana u cilju redukcije posledica bolesti na funkcionalnu sposobnost, ličnu aktivnost i socijalnu participaciju. Za ostvarenje ciljeva rehabilitacije potreban je stručan rehabilitacioni tim za kontinuirano i koordinirano praćenje obolelog tokom vremena. Imajući u vidu nepredvidivost i individualnost toka MS, adekvatno i na vreme započeto sprovođenje multifokusirane rehabilitacije, prema dosadašnjim saznanjima, smanjuje i usporava napredak funkcionalne onesposobljenosti i poboljšava kvalitet života pacijenata sa MS [284].

Planiranje rehabilitacionih mera i postupaka kod RR i PR forme MS zavisi prvenstveno od faze bolesti u kojoj se pacijent nalazi, odnosno, da li je u fazi remisije ili relapsa. Sledeći korak pri odlučivanju o vrsti rehabilitacionog tretmana određen je stepenom funkcionalne onesposobljenosti definisan EDSS skorom [207]. Međutim, izbor rehabilitacionih mera i postupaka u konkretnom programu diktiran je u znatnoj meri aktuelnom simptomatologijom. Kod PP i SP forme terapijski plan je uglavnom diktiran EDSS skorom. Rehabilitacioni program se zavisno od funkcionalne onesposobljenosti može obavljati u bolničkim uslovima (intrahospitalno ili ambulantno), u kućnim uslovima i u lokalnoj zajednici.

### **1.8.1. REHABILITACIONI PROGRAM U FAZI REMISIJE BOLESTI**

Za pacijente čiji je EDSS skor jednak ili niži od 5.5, optimalno je rehabilitacione procedure sprovoditi u ambulantnim uslovima, pod svakodnevnim nadzorom stručnog tima. Planiranje terapije kod ovih pacijenata je prema vrednostima EDSS skora grubo podeljeno na sledeći način:

- **Minimalni stepen funkcionalne onesposobljenosti (EDSS 0-2).**

Osnovni cilj rehabilitacije ovih pacijenata je održati ili optimizovati fizičku sposobnost. Saveti i instrukcije za individualne treninge ili grupne aktivnosti predstavljaju preventivnu formu tretmana bez potrebe za specifičnim terapijskim intervencijama.

- **Lak do srednji stepen funkcionalne onesposobljenosti (EDSS 2-5)**

Plan terapije treba da bude usmeren ka očuvanju motornih funkcija, balansu, koordinaciji, mobilnosti i inhibiciji spasticiteta [285]. Konceptija rehabilitacionih mera i postupaka u individualnom programu diktirana je u znatnoj meri aktuelnom simptomatologijom i podrazumeva pre svega kineziterapiju, samostalno [286] ili u kombinaciji sa aerobnim treningom [287], radnu terapiju, elektrostimulaciju, primenu elektromagnetnog polja, transkutana električna nervna stimulacija (TENS), adaptaciju na ortopedsku pomagala.

Kineziterapija obuhvata program vežbi, dizajniranih prema simptomatologiji, potrebama i funkcionalnom statusu svakog pacijenta pojedinačno, sa posebnim osvrtom na njihovu zamorljivost. Najčešće se sastoji iz elemenata konvencionalne kineziterapije, neurofiziološke terapije akcentovano na vežbe za poboljšanje ravnoteže, posturalnih reakcija, proprioceptivne kontrole donjih ekstremiteta (Frenkelove vežbe) i na vežbe inhibicije tonusa (pasivne i aktivne) kroz refleksno inhibitorne položaje i pokrete.

Imajući u vidu da MS pacijenti uglavnom imaju snižen aerobni kapacitet i redukovanu maksimalnu mišićnu snagu tokom izometrijske i izokinetičke mišićne kontrakcije, pored navedenog, od skoro savremeni koncept rehabilitacije ovih pacijenata podrazumeva i primenu vežbi sa otporom i aerobni trening kao deo kineziterapije [288,289]. Rezultati istraživanja ukazuju na njihov pozitivan efekat kod pacijenata sa manjim stepenom onesposobljenosti [290]. Takođe, posebnu pažnju treba posvetiti edukativnom delu koji podrazumeva savete oko optimalnog doziranja intenziteta vežbi, ovde postoji opasnost da se uradi manje u odnosu na optimalno. Edukacija porodice za sprovođenje vežbi kod kuće predstavljaju sastavni deo tretmana.

Nezaobilazni deo rehabilitacionog programa jeste sprovođenje aktivnosti u cilju smanjenja tremora i ataksije. Procena tremora nije posebno obrađena u okviru EDSS skale, a klinička praksa pokazuje i da nije lako kvantifikovati ozbiljnost ovog simptoma. Primena fizikalne terapije je pokazala poboljšanje stepena funkcionalne osposobljenosti



uprkos tome što je efekat na nivou neurološkog oštećenja minimalan i rezultati se kratkotrajno održavaju. Sprovođenje kineziterapije ima bolji efekat na pacijente sa težom kliničkom slikom bolesti, ali ataksija kao i kognitivni simptomi je refraktarna na terapiju posebno kod ovih pacijenata [291]. Primena tegova u terapiji ataksije trupa i ekstremiteta je već izvestan period sastavni deo rehabilitacionog programa [292]. Kao mogući mehanizmi dejstva navode se promena momenta inercije, odnosno promena biomehanike pokreta ili promena u senzornom ulaznom signalu [293]. Kombinacija vežbi progresivnog opterećenja i vežbi za ravnotežu je imala bolji efekat u odnosu na primenu samo vežbi za revnotežu [294]. Neke studije su pokazale da rashlađenje ruke ima efekat na smanjenje amplitude tremora i učestalost kod pacijenata sa MS [9].

Pacijenti sa EDSS skorom jednakim ili većim od 5.5 rehabilitaciju najčešće sprovode u intrahospitalnim uslovima, vodeći se računa pri osmišljavanju plana terapije o sledećim problemima:

- **Srednji stepen funkcionalnog ograničenja (EDSS 5.5 - 6.5)**

Pacijenti sa ovim stepenom onesposobljenosti su teže pokretni, bilo samostalno, uz pomoć jedne osobe ili nekog pomagala i najčešće nisu u stanju da dolaze na rehabilitacioni tretman ambulantno. Ciljevi i postupci su identični prethodnoj grupi, ali sa posebnim osvrtom na stanje tonusa koji u ovoj fazi može biti znatno povišen, a u neposrednoj je vezi sa smanjenom pokretljivošću ovih osoba, samostalnošću i kvalitetom života. Usled prisustva abnormalnog tonusa kompenzatorno su smanjene rotacije u trupu da bi se održala stabilnost pri hodu, stoga je neophodno uvesti aktivnosti koje podstiču njihovu facilitaciju. Potrebno je sprovesti neki od fizikalnih modaliteta za inhibiciju spasticiteta. Pokazano je da pasivno istezanje spastičnog mišića tokom dužeg perioda, klinički smanjuje mišićnu rigidnost i spastični refleksni odgovor i do nekoliko časova nakon tretmana. Pretpostavlja se da tada dolazi do interakcije promena muskuloskeletnih mehaničkih karakteristika i plasticiteta CNS-a, kao odgovora na ulazne nadražaje iz receptora zgloba i mekih tkiva [295]. Krioterapija takodje smanjuje aktivnost refleksa na istezanje. Pretpostavljajući mehanizam je smanjenje senzitivnosti kutanih receptora i usporavanja nervne provodljivosti [296]. Funkcionalna električna stimulacija (FES) mišića natkolenice redukuje spasticitet nakon svake serije do nekoliko sati [297]. TENS primenjen kod pacijenata obolelih od MS nije dao očekivani efekat na smanjenje spasticiteta, ali se dugotrajna primena ipak pokazala korisnom kod pacijenata

koji su imali istovremeno prisutan bol i spasticitet [298]. Primena Bobata, Vojte ili drugih facilitatornih neuromuskularnih tehnika ima približno istu efikasnost, uprkos različitim obrazloženjima [299]. Ponavljanje pokreta velike amplitude u zglobovima ima značajan kratkotrajni efekat na smanjenje spasticiteta [300]. Vibroterapija kao jedan od mogućih terapijskih modaliteta nije pokazala značajan efekat na spasticitet kod obolelih od MS [301], dok se preporučuje hidroterapija u hladnoj vodi usled lakšeg izvođenja pokreta [302]. Dodatno, potrebno je savetovati pacijenta da izbegava bilo koji od provokativnih faktora koji pojačavaju spasticitet (febrilnost, urinarne infekcije, bolna stanja) i edukovati pacijenta da u svakodnevnim aktivnostima što češće zauzima refleksno inhibitorne položaje u cilju inhibicije tonusa.

Slabost se češće pojavljuje u određenim mišićnim grupama (dorzifleksorima i pronatorima stopala, fleksorima kolena, abduktorima, fleksorima i rotatorima kukova, trbušnoj muskulaturi) i značajan je ograničavajući simptom ove grupe pacijenata u aktivnostima dnevnog života. Na slabosti centralnog porekla kod MS pacijenata se ne može na isti način uspešno delovati kao kod drugih oštećenja, ali ih treba prepoznati i sa manje ili više uspeha kompenzovati.

Pored izraženog spasticiteta i slabosti, ovu grupu u aktivnostima svakodnevnog života limitira i zamor. Nekoliko terapijskih modaliteta je predloženo i prilagođeno specifičnim aspektima zamora kod MS: fizikalna terapija [303], aerobni trening [304], krioterapija [305], joga [306]. Iako njihova primena nema nuspojava, pozitivni efekti su slabi. Zbog toga, tragalo se za novim terapijskim modalitetima koji bi imali bolji efekat na zamor. Tokom poslednjih godina se preporučuje trening sa progresivnim opterećenjem [307]. Pozitivan uticaj ove vrste vežbi na zamor je moguće objasniti delom povećanom aktivacijom centralnog motornog neurona, a delom stimulacijom produkcije antiinflamatornih citokina i neurotrofnog faktora moždanog porekla (BDNF) sa posledičnim uticajem na plasticitet mozga [308,309].

U osmišljavanju terapijskog plana mora se posvetiti naročita pažnja izbegavanju neželjenih navika i obuci vežbama istezanja, kako bi se prevenirala adaptivna skraćanja. Veoma je važno prepoznati momenat kada treba uvesti odgovarajuća pomagala i odgovarajuće aktivnosti koje će sprečiti sekundarne štetne efekte.

- **Srednji do teški stepen funkcionalnog ograničenja uz korišćenje invalidskih kolica (EDSS 7-8)**

Zavisno od stepena uznapreovalosti bolesti pacijenti mogu koristiti kolica delimično ili biti potpuno vezani za njih. Osnovni cilj je održati mobilnost kolicima i maksimalni mogući stepen nezavisnosti. Rehabilitacionim programom treba obuhvatiti već pomenutu terapiju za poboljšanje snage i funkciju gornjih ekstremiteta i mere za redukciju spasticiteta. Ukoliko pacijent nije u potpunosti vezan za kolica potrebno je da svakodnevno hoda uz adekvatno pomagalo. U toku dana je poželjno što više stimulisati zauzimanje proniranog položaja, ležanje na stomaku, sedenje sa ispruženim kolenima. Za pacijente koji većinu vremena provode u kolicima i nisu u stanju da aktivno zauzmu stojeći stav, članove porodice treba obučiti pravilnom izvođenju transfera. Posebnu pažnju treba posvetiti edukaciji i adaptaciji pacijenta na tehnička pomagala, koja su neizbežna, jer omogućavaju pacijentu značajan stepen samostalnosti [206].

- **Teški stepen funkcionalnih ograničenja, pacijenti vezani za krevet veći deo dana (EDSS 8-9)**

Kod obolelih od MS u ovoj fazi bolesti cilj sprovođenja rehabilitacije je održanje mobilnosti u postelji i prevencija sekundarnih komplikacija. Pored pomenutih procedura kod ovih pacijenata naročito se mora obratiti pažnja na uputstva za uspostavljanje kontrole i aktivno zauzimanje simetričnog položaja (kako se ne bi stimulisali patološki refleksi), svakodnevnu pasivnu vertikalizaciju uz prilagođene rekvizite, vežbe disanja i održavanje pulmonalne higijene, kao i na korektivne položaje. Brojne sekundarne komplikacije mogu rezultirati iz prolongiranog inaktiviteta ili statičkog pozicioniranja u krevetu i ispoljiti se u vidu mišićnoskeletnih problema (atrofije, kontrakture, osteoporoze), kardiovaskularnih problema (tromboza dubokih vena, smanjenje kapaciteta izdržljivosti, ortostatska hipotenzija), respiratornih problema (smanjenje vitalnog kapaciteta, smanjenje respiratorne izdržljivosti, otežano iskašljavanje, povećanje rizika za respiratornu infekciju), renalnih problema (urinarna staza, povećanje rizika za urinarnom infekcijom), psiholoških problema (anksioznost, depresija, suicid) i veoma važnih i ne tako retkih problema kože sa pojavom dekubitusa. Rešavanje sekundarnih komplikacija nije specifično za MS, već zahteva opšti pristup [310,311].

### **1.8.2. REHABILITACIONI PROGRAM TOKOM RELAPSA BOLESTI**

Posebnu situaciju, u toku sprovođenja rehabilitacionog tretmana predstavlja pojava relapsa. U tom slučaju rehabilitacija se privremeno obustavlja. Pacijenti u fazi egzacerbacije bolesti se tokom nekoliko dana po započinjanju imunosupresivne terapije prate radi donošenja odluke o vremenu uključivanja u specifičan rehabilitacioni tretman. Ublažavanje simptoma i znakova relapsa (usled primenjene medikamentozne terapije) predstavlja siguran znak da program treba intenzivirati i specifično usmeriti. Kod pacijenata sa relapsom bolesti smatra se da specifičan rehabilitacioni postupak adekvatno doziran i na vreme započet takođe upotpunjuje i ubrzava njihov oporavak [312]. Terapijski postupci i procedure su u potpunosti usklađeni sa stepenom funkcionalne onesposobljenosti skorovane EDSS-om i sa aktuelnom simptomatologijom.

U slučaju da pozitivan efekat primenjene imunosupresivne terapije izostane kod pacijenata sa visokim stepenom funkcionalne onesposobljenosti savetuje se nastavak rehabilitacije u stacionarnim uslovima u cilju prevencije razvoja komplikacija i dekonicioniranja.

Praćenjem stepena oporavka, u zavisnosti od funkcionalnog statusa, program rehabilitacije se svakodnevno revidira, proširuje, a u skladu sa dominantnom aktuelnom simptomatologijom i specifično usmerava.

### **1.8.3. REHABILITACIONI ZAHTEVI I TERAPIJSKI PRISTUPI**

Prema savremenom konceptu, progresija invaliditeta kod MS je posledica više specifičnih funkcionalnih oštećenja koja proizilaze iz kombinacije patologije kritičnih neuronskih puteva i inaktiviteta. Kao što je već pomenuto, glavni funkcionalni problemi obolelih od MS su otežan hod, slabost, zamor, bol, spasticitet, ataksija [154]. Terapijski pristupi uglavnom se zasnivaju na kineziterapiji usmerenoj ka restituciji artrokinematike i sticanju motornih veština koje će u najvećoj meri odgovoriti na potrebe pacijenta [291]. Međutim, iako je kineziterapija bezbedna i specifična, ne obezbeđuje uvek visoku efikasnost, jer strogo zavisi kako od obučenosti i sposobnosti terapeuta, tako i od

saradnje pacijenta. Stoga, nametnula se potreba za unapređenjem strategija u oblasti rehabilitacije MS.

Noviji terapijski pristupi u rehabilitaciji bolesnika nakon lezije centralnog motornog neurona podrazumevaju primenu intenzivnog, specifičnog, na motorni zadatak orijentisanog pokreta i zavisno od mogućnosti bolesnika ponavljanje ciljanog pokreta oštećenog ekstremiteta tokom treninga [295]. Rezultati dobijeni eksperimentalnim istraživanjima, kako na animalnim modelima tako i na ljudima, povezuju oporavak oštećene funkcije sa konceptom motornog učenja i adaptivnog plasticiteta mozga. Savremena definicija motornog učenja podrazumeva promene u morfologiji neurona sa reorganizacijom senzomotornog korteksa mozga uzrokovane fizičkim vežbanjem ili iskustvom uz posledično formiranje novih obrazaca izvođenja motornih veština. Zasniva se na interakciji i odgovarajućoj korelaciji motornog sistema i senzitivnih informacija čime se dobijaju određeni glatki i skladni pokreti zavisno od postavljenog zadatka [313].

Sticanje motorne veštine prolazi kroz tri faze: kognitivnu, asocijativnu i autonomnu. Kognitivnu, fazu karakteriše pokušaj razaznavanja pokreta od strane pacijenta sa značajnom verbalnom pomoći [314]. U toku druge, asocijativne faze, akter pokušava da izvede traženu akciju unutar specifičnog motoričkog zadatka sa posmatranjem rezultata izvedene radnje u odnosu na prvobitno, kognitivno formiran model. Akcije koje najbolje zadovoljavaju formirani model povezuju se i čine novu kompleksnu strukturu. Autonomna faza, kao što sam naziv kaže, podrazumeva osamostaljivanje i automatizam pokreta. Usvojen motorni program i veština imaju sledeće karakteristike: integrisanost elemenata – pokreta, reorganizovanost celine pojedinačnih elemenata (povećava se brzina, preciznost, holizam pokreta), automatizovanost veštine, fleksibilnost [314].

Zavisno od faze motornog učenja dolazi do uključivanja različitog obima neuronskih mreža. Rezultati brojnih istraživanja koristeći nove tehnike neinvazivnog funkcionalnog oslikavanja (funkcionalna magnetna rezonanca-fMR, pozitron emisiona tomografija-PET), su ukazali da M1 (primarna motorna oblast/humunculus) jeste mesto nervne reprezentacije mišića i ima ključnu ulogu u motornom učenju. U ranoj fazi učenja, nakon nekoliko ponavljanja zadatog pokreta, primarni značaj ima M1 gde dolazi i do stvaranja sinergija za brže i preciznije izvođenje pokreta [315-317]. U zaključcima

dosadašnjih istraživanja istaknuto je da ulogu u ranoj fazi formiranja motorne veštine ima i premotorona oblast (PM), suplementarna motorna oblast (SMA) i zadnji parijetalni korteks [318, 319]. Uočeno je da PM pokazuje aktivnost i u više puta ponovljenim testovima zbog prisustva vizuomotornih asocijacija [319]. Fazu automatizacije karakteriše povećana aktivnost SMA, odvajanje kortikalne od subkortikalne aktivnosti kao i značajno smanjenje aktivnosti u M1 i zadnjem parijetalnom korteksu [320].

U osnovi tzv. plasticiteta indukovano upotrebom leži sposobnost adaptacije mozga na primenjen spoljašnji stimulus i/ili izvršen specifični motorni zadatak. Ciljano ponavljanje određenih obrazaca pokreta pri izvođenju specifičnog motornog zadatka predstavlja ključni deo motornog učenja i oporavka bolesnika posle neke od lezija mozga. Sticanje novog iskustva kod ovih bolesnika ima značajnu ulogu u sledstvenoj fiziološkoj reorganizaciji i prilagođavanju neoštećenog tkiva mozga. Doyon i saradnici su u svojim istraživanjima zapazili da u početnoj fazi pri adaptacionom učenju kao i pri učenju novih sekvenci pokreta pojačanu aktivnost pokazuju kortiko-spinalne i kortiko-cerebelarne strukture [319]. S druge strane, u daljem toku motornog učenja kada se stigne do faze automatizacije aktivnost pokazuje samo kortiko-strijatna neuronska mreža, dok je za automatske adaptacione pokrete zadužena kortiko-cerebelarna neuronska mreža [320].

## **1.9. NEUROPLASTICITET**

Tokom većeg dela prošlog veka među istraživačima u oblasti neuronauka smatrano je da je mozak statički organ. Međutim, kasnijim istraživanjima je pokazano da je struktura nervnog sistema genetski determinisana, dok su nervni putevi i njihove konekcije podložni strukturalnom i funkcionalnom modifikovanju u funkciji odgovora na različite stimulse. Pojam neuroplasticitet podrazumeva sposobnost nervnog sistema da menja i prilagođava svoju strukturu i/ili funkciju kao odgovor na stimulus, ali i njegovu sposobnost da memoriše nastale promene u cilju sticanja novih znanja i veština i reparacije nakon povreda [321,322].

Plastična reorganizacija motorne kore zauzima centralno mesto u konstantnoj interakciji organizma sa spoljašnjom sredinom. Mehanizmi neuronalne reorganizacije

su brojni i obuhvataju: modulaciju sinaptičke transmisije, promene u integrativnim svojstvima pojedinačnih neurona i njihovim konekcijama koje uslovljavaju modifikaciju neurotransmitera, jonske regulacije i nesinaptičkih, električnih veza (eng. *gap-junctions*), što sve u korelaciji sa konsekutivnom promenom promene glijalnog matriksa (npr. astroglia), uslovljava i morfološke i anatomske promene [323,324]. Metode neinvazivne stimulacije mozga, čiji je predstavnik transkranijalna magnetna stimulacija (TMS), se koriste kao oruđe u istraživačkom i praktičnom smislu, a u cilju ispitivanja neuroplasticiteta [324].

Neuroplasticitet se može podeliti na funkcionalni i strukturni plasticitet.

Sredinom prošlog veka od strane kanadskog neuro-psihologa Donald Olding Hebb-a postavljene su osnove funkcionalnog sinaptičkog neuroplasticiteta [325]. Funkcionalni plasticitet, može biti kratkotrajni (traje do nekoliko minuta) i dugotrajni (traje do nekoliko sati ili duže).

Kratkotrajni plasticitet se karakteriše oslobađanjem neurotransmitera u sinaptičku pukotinu generisanjem postsinaptičkih potencijala i pojačanjem stepena sinaptičke efikasnosti. Na presinaptičkom nivou dolazi do promena u celularnom citoskeletu, gde posebnu ulogu imaju fosfoproteini – sinapsini [326]. Sinapsini imaju ulogu u međusobnom vezivanju i njihovog vezivanja za aktin citoskeleta. Regulacijom fosforilacije sinapsina aktiviranjem kinaza menja se broj sinaptičkih vezikula raspoloživih za oslobađanje, dok se na nivou aktina, menja itoskelet dendritnih nastavaka, njihova elengacija i razgranjavanja, što je preduslov za dugotrajni plasticitet [326].

Dugotrajni plasticitet podrazmeva modifikaciju ekscitacije presinaptičkih i postsinaptičkih neurona koristeći mehanizme dugoročne potencijacije (LTP – long term potentiation) i dugoročne depresije (LTD – long term depression). LTP i LTD su otkriveni od strane Bliss i Loma 1973. godine [327]. Različiti obrasci stimulacije prouzrokuju promene u sinaptičkoj jačini dovodeći do poboljšanja ili pogoršanja komunikacije dva neurona koje perzistiraju duži vremenski period. Promene se dešavaju na svim delovima sinaptičke spojnice [328]. Dugoročno održavanje novonastalih promena zahteva sintezu nove RNK i/ili proteina, a što je opet uslovljeno genskom ekspresijom unutar neurona.

Zavisno od dužine održavanja promena postoje različiti tipovi plasticiteta. Razlikujemo LTP1, LTP2 i LTP3 formu. LTP1 forma traje do 3 sata i ne podrazumeva sintezu proteina. LTP2 zahteva sintezu proteina, ali ne zavisi od genske transkripcije. LTP3 forma se najduže održava i zavisi od procesa genske transkripcije i translacije. Zavisno od vrste primenjenog stimulacionog protokola indukuju se različite forme LTP-a. Dokazano je da je za prouzrokovanje LTP3 potrebna stimulacija jačim indukcionim protokolima nego za LTP2. Na ovim dugo-živećim formama plasticiteta zasnivaju se učenje i pamćenje [329].

L-glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter CNS kod sisara. Deluje preko dve vrste receptora, jonotropnih glutamatnih receptora i metabotropnih receptora. Aktivacija ovih receptora je odgovorna za osnovnu ekscitatornu sinaptičku transmisiju, samim tim i za oblike sinaptičke plastičnosti kao što su LTP i LTD. Od ključnog značaja za hipokampalni sinaptički plasticitet su dva tipa jonotropnih glutamat receptora:  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina (AMPA) i N-metil- D-aspartat (NMDA) [330]. AMPA receptor je otkriven je od strane Tage Honore i saradnika 1982. godine [331]. Usled aktivacije AMPA dolazi do depolarizacije membrane i otvaranja uglavnom natrijum, a u manjoj meri kalcijum zavisnih kanala i kanala NMDA receptora. NMDA-tip glutamatskih receptora su dominantno permeabilni za jone kalcijuma, i kada su aktivirani obezbeđuju influks kalcijuma potrebnog za indukciju LTP, sa posledičnim aktiviranjem više nishodnih signalnih enzima uključujući fosfatazu kalcineurina i kinaze: kalcijum/kalmodulin –zavisna protein kinaza (CaMK II) i protein kinazu C (PKC) [332]. Aktivacija ovih enzima u okviru postsinaptičke membrane predstavlja glavnu regulatornu ulogu sinaptičke plastičnosti, a prethodi joj presinaptičko oslobađanje neurotransmitera praćeno postsinaptičkom depolarizacijom. AMPA-tip glutamatnih receptora (AMPARs) su važni za ekspresiju i održavanje LTP. Nasuprot NMDA receptorima, AMPA receptori se mogu aktivirati vezivanjem liganda pri mirovnom membranskom potencijalu i tako omogućiti protok jona. Povećana provodljivost kroz AMPAR dovodi do povećanja sinaptičke povezanosti tokom NMDAR-zavisne LTP u CA1 regionu hipokampusa [332]. Naglo povećanje koncentracije kalcijuma u postsinaptičkom kompartmentu dovodi do vezivanja C-kraja kalmodulina i otvara put kinazi da poveća gustinu i provodnu površinu AMPA receptora koja vodi do potencijacije sinaptičke aktivnosti i LTP. U istom aktu dolazi do



angažovanja okolnih sinapsi sa ushodnom regulacijom receptora i olakšanim ulaskom kalcijuma u ćeliju. Ceo proces može biti anuliran aktivacijom protein fosfataza, uz defosforilaciju katjonskih kanala. S druge strane, sporiji porast koncentracije kalcijuma vodi vezivanju N-kraja kalmodulina, koji prekida put fosfataze i ima suprotan efekat na površinu AMPA receptora, što vodi ka LTD [333].

U situacijama stalnog priliva informacija prolongirani funkcionalni plasticitet uslovljava nastanak strukturalnog plasticiteta. Strukturalni plasticitet podrazumeva modifikaciju rasta dendrita, grananja aksona, remodelovanje sinapsi i usko je povezan sa neurogenezom [334-336]. Ekstenzivne promene u sinaptičkom povezivanju šema neuronskih kola dešavaju se kod povreda i neurodegenerativnih oboljenja CNS-a [337]. Da bi došlo do strukturalnog remodelovanja neophodno je povećanje intracelularnog kalcijuma što se postiže depolarizacijom i sinaptičkom transmisijom. Toni i saradnici su ukazali da funkcionalna plastičnost prethodi strukturalnoj pokazavši da povećanje ekscitabilnosti neurona dovodi do povećanja dendritskih bodlji i sinaptičkih izraštaja na aksonima rezultirajući dupliranjem postojećeg broja sinapsi [337]. Slično je uočeno praćenjem sinaptičkih promena pri senzomotornom učenju [338,339], što ukazuje da motorno učenje ne indukuje samo funkcionalne sinaptičke promene, već strukturalne sinaptičke promene u smislu stvaranja novih ili brisanja već postojećih sinapsi.

Remodeliranje sinapsi i sinaptogeneza su u velikoj meri zavisni od neurotrofnih faktora, koje čini grupa proteina (neurotrofina) kojoj pripadaju nervni faktor rasta (Neural Growth Factor- NGF), neurotrofni faktor poreklom iz mozga (Brain Derived Neurotrophic Factor- BDNF), insulinu sličan faktor rasta 1 (Insulin Like Growth Factor- IGF1), osnovni faktor rasta fibroblasta (bFGF), neurotrofni faktor poreklom iz glijalnih ćelija (Glial Cell – line Derived Neurotrophic Factor- GDNF) [340]. Navedeni neurotrofni faktori imaju kritičnu ulogu u preživljavanju neurona, utiču na rast, diferencijaciju i strukturu neurona, samim tim na učenje i pamćenje [341-344, 267-270]. Ove funkcije ostvaruju brojnim mehanizmima između ostalog i aktivirajući puteve u kojima učestvuju intracelularna fosfatidili inozitol 3 kinaza (PI3K)-Akt, protein kinaza C (PKC) i mitogenom aktivirana proteinska kinaza 1 (MAPK1) [345]. Pomenute protein kinaze učestvuju u širokom varijetetu ćelijskih procesa kao što su proliferacija, diferencijacija i regulacija transkripcije i razvoja. Neurotrofni faktori, takode, mogu imati lokalni efekat na nezavisnu transkripciju unutar ćelije. BDNF može da indukuje

lokalni influks kalcijumovih jona u neuronima što utiče na LTP i LTD koji zavise od povećanja postsinaptičke, intracelularne koncentracije kalcijuma, sa posledičnim aktiviranjem više nishodnih signalnih enzima [346]. bFGF reguliše ekspresiju NMDA i receptora AMPA subjedinice u kultivisanim embrionima hipokampalnih neurona, a time menja osetljivost neurona na glutamate i utiče na konsolidaciju memorije [347]. bFGF i NGF mogu delovati direktno na sinaptičke terminale tako što stabilizuju mitohondrijalnu funkciju [348].

### *Regulatorni mehanizmi plasticiteta*

Poznata su dva regulatorna mehanizma plastičnosti: sinaptičko skaliranje i metaplasticitet [349]. Kao primarni regulatorni mehanizam opisuje se sinaptičko skaliranje koji podrazumeva stabilizaciju stepena ekscitacije i povećanu selektivnost aktivacije neurona u odgovoru na različite stimulse. Sinaptičko skaliranje održava sinaptičku efikasnost omogućavajući relativnu promenu pojedinačnih sinapsi, stabilizuje snagu svake sinapse pojedinačno, olakšava njihovu povezanost, čime utiče na nivo izlaznih informacija. Zahvaljući ovim mehanizmima smanjuju se postsinaptički potencijali u fazama preterane inhibicije, odnosno, povećava se ekscitabilnost u fazama preterane inhibicije, da bi se održala stabilnost sistema. Ceo proces je postepen i traje od nekoliko sati do nekoliko dana, sa krajnjim efektom u vidu porasta broja NMDA receptora u sinapsama [350].

Metaplasticitet je kao termin uveden od strane Abrahama i Bear-a 1996. godine i predstavlja višu formu kontrole plasticiteta [351]. Zasnovan je na principima homeostaze, pa se još naziva i homeostatički plasticitet [352]. Homeostatski plasticitet je aktivan proces sa težnjom da se održi konstantan izlaz, odnosno ravnoteža i stabilnost sistema [349,353,354]. Osnova njegovog regulatornog mehanizma se zasniva na integraciji odgovora udaljenih sinaptičkih aktivnosti i balansiranju mehanizama zasićenja nakon potencijacije ili inhibicije [355]. Pretpostavlja se da svoje funkcije ostvaruje promenom broja NMDA receptora, menjanjem aktivnosti kontrolnih enzimskih sistema, brzine aktivnosti kalcijumovih kanala što sve zajedno utiče na mehanizam neuralnih veza [356]. U zavisnosti da li se regulatorni mehanizam aktivira u okviru jednog ili više neuronskih sistema, metaplasticitet se može podeliti na homosinaptički i heterosinaptički. Homosinaptički plasticitet podrazumeva promenu

sinaptičke snage presinaptičkom promenom neuronskih veza u okviru jednog sistema, a heterosinaptički u okviru više različitih sistema [357,358]. Sinaptički plasticitet sa kontrolnim mehanizmima sinaptičkog skaliranja i metaplasticitetom, predstavlja sastavni deo procesa učenja i pamćenja, odnosno stvaranja neuronskih krugova za motorno učenje [359,360].

### *Metode modulacije kortikalnog plasticiteta kod ljudi*

Primena neinvazivnih neuromodulatornih tehnika je bazirana na principima elektromagnetne indukcije, stvaranju strujnih tokova u podražljivim tkivima i modifikovanju kortikalne ekscitabilnosti. Danas, arteficialna mogućnost promene plasticiteta je našla svoju primenu kao istraživačko i potencijalno terapijsko oruđe u neurologiji i psihijatriji, kognitivnim neuronaukama, neurofiziologiji i neurorehabilitaciji.

Među mnogim tehnikama neinvazivne moždane stimulacije, posebno treba pomenuti repetitivnu transkranijalnu magnetnu stimulaciju (engl. *repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) i transkranijalnu stimulaciju jednosmernom strujom (engl. *transcranial direct current stimulation* – tDCS) [324]

#### **1.9.1. TRANSKRANIJALNA MAGNETNA STIMULACIJA (TMS)**

Prva istraživanja na temu upotrebe magnetnog polja u cilju stimulacije pojedinih moždanih regiona datiraju od kraja devetnaestog veka. D'Arsonval je kroz svoje eksperimente 1896. godine prvi prikazao efekte registrovane nakon izlaganja glave zdravog subjekta nestabilnom magnetnom polju (42Hz). Kao posledice primene zapažene su različite svetlosne senzacije, vrtoglavice i sinkope. Slične efekte, desetak godina kasnije, u svom istraživanju zabeležio je i Thompson [361]. Brojni pokušaji transkranijalne primene moždane stimulacije, kako na animalnim modelima tako i na ljudima, tokom druge polovine dvadesetog veka zbog nedovoljnih dokaza o efikasnosti ovih metoda nisu našle primenu u kliničkoj praksi.

Začetnici novog poglavlja primene u ovoj oblasti smatraju se Merton i Morton [362]. U svom eksperimentu su demonstrirali da neinvazivna električna stimulacija motornog korteksa indukovana visokonaponskim stimulatorom dovodi do kontrakcije

kontralateralnog mišića. Međutim, zbog izrazito bolnih senzacija nije u tom momentu našla širu primenu u kliničkom i istraživačkom radu. Par godina kasnije, na 11-om Međunarodnom Kongresu elektorencefalografije i kliničke neurofiziologije prikazan je rad Barker-a i njegovih saradnika sa Sheffield Univerziteta. Grupa autora je prikazala redizajniran model neinvazivnog moždanog stimulatora sa kojim je moguće stimulisati mozak uz minimalne bolne senzacije [363].

Sledstveno, početak 90-ih godina dvadesetog veka je obeležen kao početak nove ere razvoja visoko sofisticiranih, komercijalno dostupnih neinvazivnih moždanih stimulatora, primenjivanih najpre u dijagnostičke svrhe u cilju provere integriteta nervog sistema, a zatim i u terapijske za neuromodulaciju.

### *TMS – definicija, fiziološki odgovor, opis metoda*

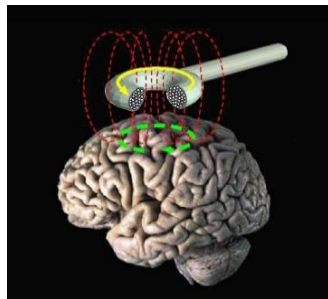
Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) je neinvazivna neurostimulaciona i neuromodulatorna tehnika, bazirana na principu elektromagnetne indukcije električnog polja u mozgu [324].

Magnetni stimulator sadrži sistem kondenzatora i kaleme za stimulaciju koji su na odgovarajući način povezani sa kompjuterom (slika 3). Ovi aparati su izbaždareni da funkcionišu sa voltazama od 500 do 4000 V, pri čemu generišu električnu energiju od 400 do 2000J i konvertuju je u magnetni fluks. Kalem za stimulaciju je napravljen od žičanih navoja koji su obloženi izolacionom plastikom i kabla koji je povezan za jedan ili više kondenzatora. Jaka električna energija prolazi kroz kalem za kratki vremenski period od 100-200 $\mu$ s.



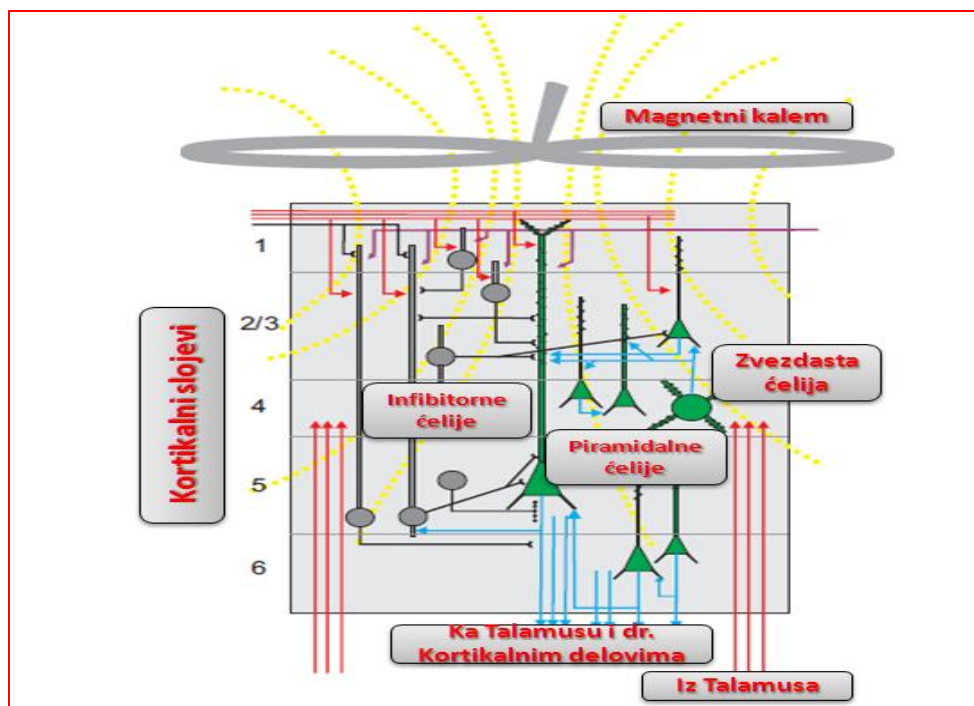
**Slika 3** Magnetni stimulator - TMS aparat

Promena strujnog toka u kalemu postavljenom iznad poglavine indukuje kratkotrajno, ali promenljivo snažno magnetno polje jačine od 1.5 do 4T. Na ovaj način indukovano magnetno polje, prostire se perpendikularno u odnosu na ravan protoka električne energije u kalemu i prolazeći kroz skalp ispitanika stvara kratkotrajno električno polje u korteksu. Novonastali, sekundarni strujni tok protiče u smeru suprotnom od onog u kalemu (Faradejev zakon). Jačina indukovane struje zavisi od brzine promene magnetnog polja, koja zapravo direktno zavisi od brzine promene struje u kalemu. Efekat je najveći na mestu prostornog sumiranja indukovanog električnog polja (slika 4).



*Slika 4 Pravac prostiranja elektromagnetnih talasa prilikom TMS*

Ovo lokalno električno polje može biti dovoljnog intenziteta i gustine da izazove nastanak postsinaptičkih potencijala u odgovarajućim ekscitabilnim strukturama. Aksoni nervnih ćelija mozga imaju najveću gustinu jonskih kanala i indukuju električno polje – akcioni potencijal. Prvo dolazi do aktivacije aksona interneurona koji su locirani od 1 do 4 sloja korteksa. Dolazni aksoni iz drugih kortikalnih oblasti i talamusa takođe se aktiviraju integrišu u kortikospinalne piramidalne ćelije koja se nalazi u petom i šestom sloju i ona dalje generiše izlazni akcioni potencijal [364]. Akcioni potencijal nastaje 5-10 ms nakon TMS stimulusa. Ova modulacija kortikalne ekscitabilnosti prenosi se distalno na ekscitabilnost spinalnih neurona i refleksnih lukova nakon čega sledi aktivacija mišića što ima bihevijoralne konsekvence i terapijski potencijal. Aktivacija mišića i formiranje motornog evociranog potencijala (MEP), nastaje 20 ms nakon TMS stimulusa [15,364].



*Slika 5 Shematski prikaz kore velikog mozga.*

*Magnetni kalem se nalazi iznad korteksa i njegov stimulus indukuje struju u šestoslojnoj strukturi korteksa (obeleženi sa leve strane). Ekscitatorne ćelije (zelene sa plavim aksonima) i inhibitorne ćelije (sive sa crnim aksonima) imaju potencijal da budu aktivirane na nivou njihovih aksona koji imaju najveću gustinu jonskih kanala. Dolazni aksoni iz drugih kortikalnih oblasti i talamusa (obeleženi crvenom bojom), takođe se aktiviraju. Krajnji rezultat TMS stimulusa je sinaptičko aktiviranje lanca neurona koji generišu „feed-forward“ i „feedback“ petlju ekscitacije i inhibicije. Slika modifikovana prema Huerta i Volpe, (2009) [15].*

### *Parametri ekscitabilnosti*

Primarno motorno polje (M1) predstavlja deo korteksa najčešće korišćen za primenu neinvazivnih neuromodulatornih tehnika. Razlog tome su pristupačnost ovom regionu kao i njegova laka aktivacija slabim pojedinačnim TMS stimulusom. Stimulacija M1 regiona kore uslovljava reakciju mišića ruku ili nogu suprotne strane tela koja se zove motorni evocirani potencijal (MEP). MEP karakterišu latenca, amplituda i trajanje. Amplituda MEP-a predstavlja razliku potencijala od maksimalnog negativnog vrha do maksimalnog pozitivnog vrha dobijene amplitude. Latenca MEP-a se definiše kao vreme koje protekne od primene TMS stimulusa do pojave reakcije u

mišiću. Ovaj parametar govori o očuvanosti integriteta puta TMS signala od kortikospinalne sinapse preko sinapse na motornom neuronu u kičmenoj moždini i na kraju neuro-mišićne sinapse.

Pored MEP-a kao osnovne neurofiziološke mere pri pojedinačnom TMS stimulusu možemo govoriti o ekscitatornim i inhibitornim parametrima. U ekscitatorne parametre spadaju: amplituda MEP-a, prag nadražaja (u miru i aktivni) i ulazno/izlazna kriva regrutacije (engl. *input-output curve*). Inhibitornu neurofiziološku meru predstavlja period tišine (PT).

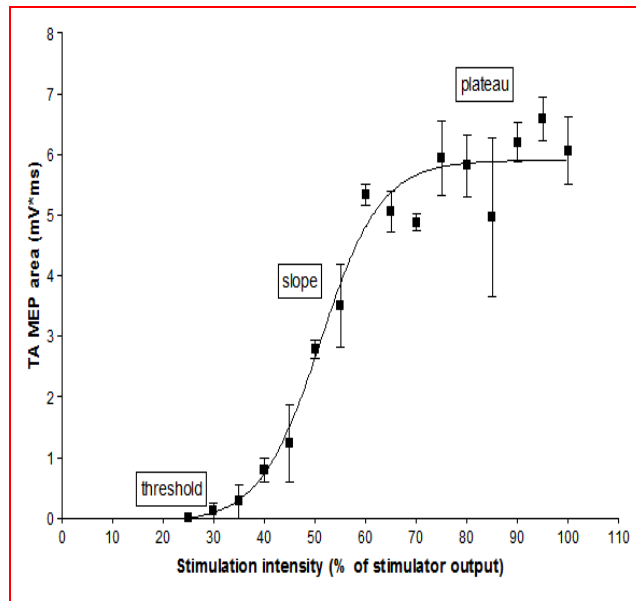
#### *Motorni prag (MP)*

Motorni prag je najniži intenzitet TMS stimulacije koja generiše MEP veličine do 50 $\mu$ V kod 5 od 10 uzastopnih pokušaja, u predhodno relaksiranom mišiću [14]. S obzirom da odražava trenutnu ekscitabilnost i aktivnost M1 oblasti direktno je zavisano od stepena mirovnog membranskog potencijala odgovarajućeg broja neurona. Amplituda MP zavisi od veličine mišića direktno proporcijalno stepenu voljne mišićne kontrakcije i intenziteta stimulacije.

Razlikujemo motorni prag u miru tzv. pasivni motorni prag (PMP) i aktivni prag pri voljnoj aktivaciji određenog mišića tzv. aktivni motorni prag. PMP je definisan kao najmanji intenzitet TMS stimulusa koji može da proizvede MEP veličine do 50  $\mu$ V, u 5 od 10 uzastopnih pokušaja. AMP podrazumeva najmanji potrebni intenzitet stimulusa koji može da proizvede MEP amplitude  $\geq 100 \mu$ V u 5/10 uzastopnih pokušaja pri slabijoj voljnoj aktivaciji mišića (od 10 do 20 %) [14].

#### *Uzlazno/izlazna kriva regrutacije*

Kao jedna od ekscitatornih neurofizioloških mera ulazno izlazna kriva regrutacije verifikuje kvantitativne promene MEP-a prema stepenu primenjenog intenziteta TMS stimulacije (slika 6) [365-367].



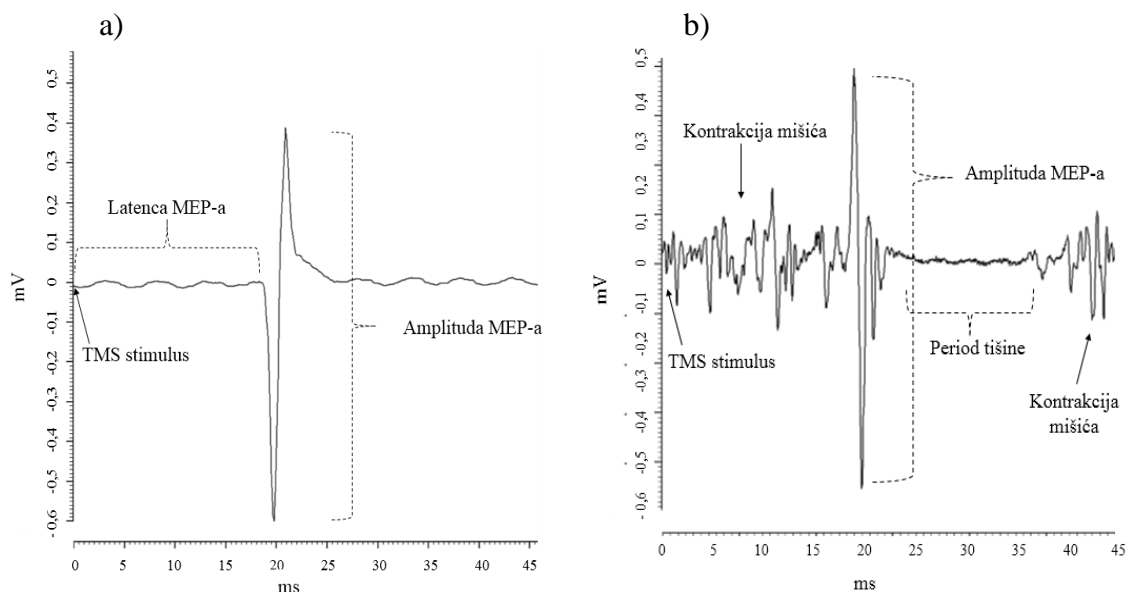
**Slika 6** Ulazno-izlazna kriva regrutacije

Nagib krive zavisi od ekscitabilnosti KS puta i položaja kalema. Smatra se da pokazuje aktuelnu ravnotežu između ekscitatornih i inhibitornih komponenti KS puta, zajedno sa stepenom rekurentne inhibicije.

#### *Period tišine (PT)*

Pored opisane ekscitatorne aktivnosti dokazano je postojanje inhibitornih efekata TMS, koja se vidi kao izoelektrična linija na EMG zapisu nazvan period tišine (PT). PT je kortikalnog porekla i predstavlja tranzitorni izostanak aktivnosti mišića nakon TMS pri voljnoj kontrakciji mišića (slika 7). Suštinski, predstavlja vreme od završetka MEP-a do ponovnog uspostavljanja voljne mišićne aktivnosti, vrednosti se kreću u intervalu od 200 do 400 ms [368,369].





**Slika 7** EMNG zapis kontrakcije mišića nakon pojedinačnog TMS stimulusa. a) Obeležene karakteristike MEP-a prilikom relaksiranog stanja mišića dobijene primenom TMS stimulusa. b) TMS stimulus aplikovan je pri umerenoj voljnoj kontrakciji mišića sa verifikovanim PT.

### *Primena različitih tipova tms u modulaciji kortikalnog plasticiteta*

TMS stimulacija se može primeniti na više različitih načina. Razlikuju se pojedinačna, uparena i repetitivna TMS stimulacija.

Svi TMS protokoli koji se koriste se u cilju indukcije LTP i LTD promena u mozgu su bazirani na višerstrukoj ponavljanoj primeni TMS stimulusa. Zavisno od obrasca kojim se TMS stimulusi ponavljaju razlikuju se repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija (rTMS), *theta burst* stimulacija (TBS) i uparena asocijativna stimulacija (PAS).

#### *Repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija (rTMS)*

Repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija (rTMS) predstavlja stimulaciju kod koje se TMS pulsevi ponavljaju odgovarajućom frekvencijom. Visoko-frekventna rTMS ( $\geq 5\text{Hz}$ ) dovodi do povećanja kortikalne ekscitabilnosti, dok nisko-frekventna rTMS smanjuje kortikalnu ekscitabilnost [370]. Kontinuirano repetitivno emitovanje TMS pulseva frekvencijom  $\geq 5\text{Hz}$  dovodi do povišenja ekscitabilnosti i metaboličke aktivacije stimulisane regije kore velikog mozga koja se može detektovati i više od 30 minuta posle završetka stimulacije [371,372].

### *Theta burst stimulacija (TBS)*

Prvi put *theta burst* stimulacija (TBS protocol) je sproveden 2005. godine u istraživanju Huang-a i saradnika [373]. Ovim protokolom se postiže kraće vreme stimulacije, što je značajno u eksperimentalnim modelima. Grupa autora je pokazala da je primenjena nova metoda bezbedna za humanu primenu i superiorna u odnosu na prethodne zbog moguće bolje ciljane stimulacije određene grupacije neurona motornog korteksa.

TBS protokol podrazumeva stimulaciju od tri do pet impulsa učestalosti 50-100Hz ponavljanih na 5Hz (theta ritam), obično 10 rafala u jednom bloku. Modulirajući efekat TBS zavisi od obrasca stimulacije odnosno da li se primenjuje kontinuirana ili intermitentna stimulacija. Intermitentna TBS (iTBS) podrazumeva ponavljanje impulsa tokom 2s sa sledstvenom pauzom od 8s u okviru bloka od 10s. Na ovaj način definisan blok se ponavlja 20 puta tako da se emituje ukupno 600 pulseva tokom protokola. iTBS dovodi do povećanja kortikalne ekscitabilnosti. Kontinuirana (cTBS) metoda se sastoji od repeticije od 3 impulsa na 50Hz svakih 200ms tokom 20 ili 40 sekundi kontinuirano. Ovakva cTBS dovodi do smanjenja kortikalne ekscitabilnosti [374]. Pokazano je da TBS ima produžen efekat na ekscitabilnost motornog korteksa kada je aplikovana na primarni motorni korteks zdravih ispitanika. Međutim, funkcionalni odgovori na TBS protokole su vrlo promenljivi između pojedinaca (Tabela 2).

**Tabela 2** Uporedne analize parametara i efekata koje izazivaju rTMS metoda i TBS metoda stimulacije motorne kore.

Tip efekta stimulacije	rTMS		TBS	
	Ekscitacija <sup>a</sup> (5-20Hz)	Inhibicija <sup>b</sup> (0.9-1Hz)	Ekscitacija <sup>c</sup> (intermitentna)	Inhibicija <sup>d</sup> (kontinuirana)
Broj pulseva	20-1000	20-1600	600	300 ili 600
Intenzitet	85-150% PMP	85-120% PMP	80% AMP	80% AMP
Efekat stimulacije	3-120 min	15-120 min	15 min	20-60 min

<sup>a</sup> Pascual-Leone i sar., 1994 [371]; Chen i sar., 1997 [372]; Ziemann i sar.,(2008) [370]; Cardenas-Morales i sar., 2010 [374];

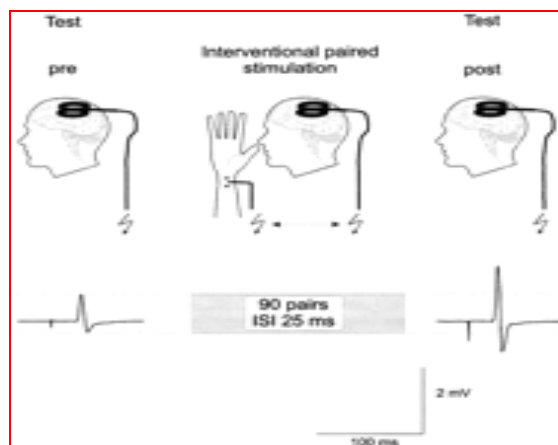
<sup>b</sup> Pascual-Leone i sar., 1994 [371]; Chen i sar., 1997 [374]; Cardenas-Morales i sar., 2010 [374]; Fitzgerald i sar.,(2006) [373]

<sup>c, d</sup> Huang i sar.,(2005) [373]

PMP - Pasivni motorni prag; AMP Aktivni motorni prag

#### Uparena asocijativna stimulacija (PAS)

Ovaj tip stimulacije podrazumeva kombinaciju električne stimulacije aferentnih somatosenzornih vlakana odgovarajućeg nerva (najčešće n.medianus) i TMS suprotne hemisfere motornog korteksa [376]. PAS-om indukovane promene veličine amplitude MEP-a zavise od definisanog fiksnog intervala između električnog aferentnog stimulusa i emitovanog magnetnog pulsa [363]. Pokazano je da primena PAS protokola indukuje plastične promene ekscitabilnosti humanog korteksa u skladu sa ranije pomenutim Hebb-ovim pravilom. Prema već definisanim stavovima, do povećanja ekscitabilnosti dolazi kada je interstimulusni interval (ISI) 25 ms čime se postiže LTP-u sličan efekat. Ukoliko želimo da postignemo efekat inhibicije kortikalne ekscitabilnosti (LTP) ISI treba da bude 10 ms. Promene kortikalnog plasticiteta traju do 1 sat od primenjene procedure i karakterišu ih topografska specifičnost i sinhronizacija primenjenih signala. U skladu sa pomenutim, pojedina istraživanja predočavaju da PAS protokolom indukovane promene ekscitabilnosti mogu imati funkcionalni značaj (Slika 8).



*Slika 8 PAS protokol*

### *TMS –bezbednost i neželjeni efekti*

Tokom skoro tri decenije TMS se bezbedno primenjuje u dijagnostičke i terapijske svrhe. Do danas, sva sprovedena istraživanja, kako na zdravoj tako i na bolesnoj populaciji, potvrđuju bezbednost primene TMS metode. Pored toga, iz razloga krajnje sigurnosti i prevencije uveden je od strane Međunarodne federacije za kliničku neurofiziologiju - upitnik o bezbednostima i etičkim smernicama za korišćenje TMS-a [377].

Apsolutne kontraindikacije za primenu TMS su:

- trudnoća (apsolutna kontraindikacija)
- metalni implantanti u predelu kranijuma (apsolutna kontraindikacija)
- prisustvo pejsmejкера i drugih elektronskih uređaja u telu na udaljenosti manjoj od 20 cm od kalema stimulatora.

Posebnu pažnju treba obratiti pri primeni TMS-a kod pacijenata koji u svojoj ličnoj anamnezi imaju ili daju podatke o povećanoj ekcitabilnosti pojedinih delova motornog korteksa (sve vrste epilepsija), stanja koja su dovela do sniženja membranskog potencijala moždanih ćelija u oštećenoj zoni i sniženja praga za depolarizacione fenomene (moždani udar) [16]. U kontekstu navedenog, TMS se oprezno koristi kod osoba koje u svojoj medikamentoznoj terapiji koriste lekove za snižavanje praga za nastanak akcionog potencijala ćelija korteksa [377]. U teorijskom smislu, rizik od indukovanja epileptičnog napada postoji, ali samo kod primene visokih intenziteta stimulacije bez interstimulusnih pauza.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog randomizovanog kliničkog istraživanja su:

1. Ispitati efekte TMS metode u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom metodom na spasticitet, funkcionalnu aktivnost i kvalitet života kod pacijenata sa sekundarno progresivnom i primarno progresivnom formom MS.
2. Ispitati efekte konvencionalne multidisciplinarne rehabilitacije na spasticitet, funkcionalnu aktivnost i kvalitet života kod pacijenata sa sekundarno progresivnom i primarno progresivnom formom MS.
3. Uporediti efekte TMS i konvencionalne rehabilitacije na spasticitet, funkcionalnu aktivnost i kvalitet života kod pacijenata sa sekundarno progresivnom i primarno progresivnom formom MS.
4. Ispitati korelaciju dobijenih rezultata sa kliničkom slikom (neurološki pregled i odgovarajuće skale za procenu stepena bolesti)

### **3. MATERIJAL I METODE**

Istraživanje je sprovedeno u vidu randomizovanog kliničkog ispitivanja.

### 3.1. ISPITANICI

Istraživanje je obuhvatilo 60 osoba obolelih od PPMS i SPMS, hospitalizovanih u Klinici za rehabilitaciju „dr Miroslav Zotović“, radi sprovođenja rehabilitacije u trajanju od tri nedelje. Istraživanje je sprovedeno u periodu od januara 2013. godine do oktobra 2014. godine.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje bili su :

- Potvrđena forma SPMS i PPMS, ustanovljena na osnovu revidiranih Mc Donald kriterijuma
- Klinička slika spastične parapareze
- EDSS  $\leq$  6.5
- 18. godina  $\geq$  Uzrast  $\leq$  65. godina

Kriterijumi za isključivanje su bili: kliničko pogoršanje bolesti tokom poslednjih 30 dana, prisustvo trudnoće, demencije, alkoholizma, anamneza gubitaka svesti, epilepsije, metalnih objekata u glavi, pejsmejкера i drugih elektronskih uređaja u telu na udaljenosti manjoj od 20cm od temena glave, ozbiljne pridružene bolesti (malignitet, srčana oboljenja).

Ispitanici koji su ispunili kriterijume za uključivanje, nultog dana rehabilitacije su dobili detaljne informacije u pisanoj formi o procedurama ispitivanja, kao i formulare za pismenu saglasnost o dobrovoljnom pristanku za učešće u ispitivanju. Nakon toga, ispitanici su popunili set planiranih upitnika. Ispitanici su randomizovani blok randomizacijom (1:2) na osnovu kompjuterski generisane liste slučajnih brojeva u dve grupe: grupa kod koje se primenjivao TMS metod u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom i grupa kod koje se primenjivala konvencionalna multidisciplinarna rehabilitacija.

Grupa kod koje je primenjivan TMS metod u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom se sastojala od 20 ispitanika, dok se grupa kod koje je primenjivana konvencionalna multidisciplinarna rehabilitacija sastojala od 40



ispitanika. Kod ispitanika su inicijalno prikupljeni demografski i socio-epidemiološki podaci (uzrast, pol, bračno stanje i stepen obrazovanja) kao i podaci vezani za bolest (EDSS, dužina trajanja bolesti i psihološka procena - BDI). Parametri praćenja bili su: spasticitet, funkcionalna aktivnost i participacija ispitanika. Kao primarni parametar za procenu spasticiteta korišćena je Modifikovana Ašvortova skala (MAS) dok je kao sekundarni parametar korišćen upitnik za procenu spasticiteta obolelih od multiple skleroze MSSS-88. Aktivnost donjih ekstremiteta je merena brzinom hoda kliničkim instrumentom – T25FW i skalom samoprocene spasticiteta – MSSS-88. Funkcionalna sposobnost praćena je – Bartel indeks-om (BI) kao primarnim parametrom i skalom samoprocene MSSS-88 kao sekundarnim parametrom. Parametar participacije pacijenta praćen je upitnikom za procenu kvaliteta života obolelih od multiple skleroze – MSQoL54.

Evaluacija parametara praćenja je obavljena pre i nakon završene rehabilitacije, tri i šest meseci od završetka rehabilitacije.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu i Klinike za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“.

## **3.2. OPIS TRETMANA**

### **3.2.1. KONVENCIONALNA MULTIDISCIPLINARNA REHABILITACIJA**

Pacijenti su sprovodili predviđeni dnevni program vežbi pet radnih dana u nedelji tokom tri nedelje. Plan rehabilitacije je zavisio od funkcionalnog stanja odnosno od stepena onesposobljenosti pacijenta. Pri pravljenju rehabilitacionog plana vodilo se računa o posebnim specifičnostima ovih pacijenata koje se odnose na lakšu pojavu zamora, osetljivost na klimatske i mikroklimatske promene i nepodnošenje toplote. Dnevni program je bio podeljen u dva dela: kineziterapija i radna terapija. Svaki deo pojedinačno je trajao oko 60 minuta zavisno od prethodno pomenutih parametara. Pojava zamora je predstavljala parametar za prekid vežbanja nakon čega je sledio odmor do sledećeg dela dnevnog programa. Svaki deo dnevnog programa u sklopu rehabilitacionog tretmana se sastojao iz četiri seta za određeni tip vežbi sa 15

ponavljanja po setu. Intenzitet i vreme trajanja vežbanja su povećavani zavisno od napredovanja funkcionalnog stanja pacijenta koji je svakodnevno praćen.

Dnevni kineziterapijski program se sastojao iz: zagrevanja, vežbi disanja, vežbi istezanja kao uvod u predviđeni individualni dnevni rehabilitacioni program u koji spadaju:

1. Uvežbavanje elemenata hoda, koordinacija i brzina pri hodu, savladavanje prepreka i povećanje izdržljivosti pri hodu.
2. Vežbe snage (sa posebnim akcentom na antigravitacione mišiće: m.gluteus max., m.gluteus min. i m. quadriceps femoris). Ove vežbe se nisu sprovodile kod onih pacijenata koji su imali izražene poremećaje ravnoteže, izražene nevoljne pokrete i tremor.
3. Vežbe u cilju poboljšanja ravnoteže i posturalnih reakcija (u stojećem položaju, sa otvorenim i zatvorenim očima).
4. Vežbe u cilju poboljšanja proprioceptivne kontrole donjih ekstremiteta – Frenkelove vežbe.
5. Statičke vežbe za donje ekstremitete (m.iliopsoas, m. rectus femoris, m. triceps surae, hamstringsi) i za mišiće lumbalnog dela kičmenog stuba.
6. Vežbe za inhibiciju spasticiteta (pasivne i aktivne) kroz refleksno inhibitorne položaje i pokrete.

Drugi deo dnevnog programa je predstavljala radna terapija. Program je obuhvatao individualan rad sa radnim terapeutom u trajanju od 60 minuta i sastojao se u poboljšanju motorike, koordinacije i spretnosti šake i ruke.

Dnevni program, kineziterapija i radna terapija, je sproveden pet radnih dana u nedelji tokom tri nedelje. Nakon završetka stacionarne rehabilitacije, ispitanicima je dat savet za nastavak naučenih vežbi u kućnim uslovima.

### **3.2.2. TMS METOD**

Intermitentna theta burst stimulacija (iTBS) kao jedna od metoda TMS se sprovodila pomoću magnetnog stimulatora visoke snage Magstim Rapid i 70 mm kalema u obliku broja osam. Pre početka stimulacije neophodno je bilo odrediti optimalnu poziciju

skalpa i pronaći *hot spot*. Drška kalema postavlja se tako da ravan u kojoj se ona nalazi pravi ugao od 45° sa sagitalnom ravni, kako bi elektromagnetni talasi išli ka centralnom sulkusu pod pravim uglom. Stimulator se pomera po skalpu iznad primarne motorne kore (M1) u koracima od 1cm radi identifikacije optimalne pozicije za stimulaciju (engl. *hot spot*). Nakon indentifikacije *hot spot* sledila je stimulacija pojedinačnim TMS stimulusima radi određivanja PMP. PMP je definisan kao najmanji potrebnii intenzitet stimulusa koji može da proizvede motorni evocirani potencijal (MEP)  $\geq 50 \mu\text{V}$ , a da odgovor bude stalan, tj. da se ponovi u 5 od 10 uzastopnih pokušaja. Aktivni motorni prag (AMP) u 5/10 MEP-ova  $\geq 100 \mu\text{V}$  se procenjuje uz slabu voljnu aktivaciju prvog dorzalnog interesalnog mišića. Magnetni stimulus je bio u obliku bifaznog talasa širine impulsa oko 100 $\mu\text{s}$  i maksimalne jačine magnetnog polja od oko 1.5T. Intenzitet stimulacije koji se koristio je bio 80% od dobijene AMP. Korišćen je protokol iTBS-a gde se tokom 2s, na svakih 200 ms, emituju salve od 3 TMS pulsa sa učestalošću od 50Hz. Interval između ovih grupa salvi je 10 sekundi, i protokol ima ukupno 600 pulseva.

### **3.3. INSTRUMENTI MERENJA**

U istraživanju su korišćene sledeće skale i upitnici:

#### **Inicijalna procena:**

##### **3.3.1. Skala EDSS (engl. *Expanded Disability Status Scale*)**

EDSS je skala za procenu fizičke onesposobljenosti obolelih od MS na osnovu koje se, u zavisnosti od neurološkog nalaza, onesposobljenost sumarno prikazuje jednom brojnomo vrednošću. Ocenjuje se stepen oštećenja u 8 funkcionalnih sistema (vizuelni, moždano stablo, piramidni, senzorni, cerebelarni, funkcije sfinktera, cerebralne ili mentalne funkcije) i pacijentova sposobnost da hoda. Ovaj skor može imati vrednosti u intervalu od 0 (normalan neurološki nalaz bez obzira na simptome) do 10 (smrt kao posledica MS) [207]. EDSS 1,0 do 4,5 odgovara bolesnicima sa multiploplom sklerozom, koji su samostalno pokretni. EDSS od 5,0 do 9,5 govori o prisustvu težeg

poremećaja kretanja. Skala ima dobru validnost i pouzdanost, dok je osetljivost na promenu u nekim istraživanjima pokazana kao nedovoljna. Kao nedostatak se ističe i značajan uticaja hoda na rezultate ukupnog skora [207].

### 3.3.2. Numerička skala (eng. *Numeric Rating Scale, NRS*)

NRS predstavlja numeričku skalu za subjektivnu procenu intenziteta spasticiteta kod pacijenta. Skala je graduisana od 0 do 10 pri čemu 0 označava odsustvo spasticiteta, a 10 najintenzivniji bol (neizdrživ bol). Brojevi 1, 2 i 3 označavaju gradaciju blagog spasticiteta, 4, 5, 6 gradaciju umerenog spasticiteta, dok 7,8,9 predstavljaju gradaciju jakog spasticiteta. Pacijentu su usmenim putem date instrukcije da odabere broj na skali koji je u skladu sa intenzitetom spasticiteta doživeo u poslednjih 24 sata tj. tri ocene na skali koje odgovaraju aktuelnom, najboljem i najgorem intenzitetu spasticiteta koji je doživeo u poslednjih 24 sata. Srednja vrednost te tri ocene predstavlja konačnu ocenu [378,379].

### 3.3.3. Upitnik BDI (engl. *Beck Depression Inventory*)

Beck skala depresivnosti predstavlja jednodimenzionalnu skalu za subjektivnu procenu depresivnosti, a u istraživanjima vezanim za populaciju obolelih od MS zauzima značajno mesto zbog dokazane pouzdanosti i validnosti [380,381]. Skala se sastoji iz 21 pitanja. Odgovori su gradirani četvorostepenom skalom od 0 do 3 u odnosu na to kako se ipitanik osećao tokom poslednje nedelje. Više vrednosti na ponuđenoj skali podrazumevaju prisustvo intenzivnije izraženih simptoma. Ukupan skor se dobija sabiranjem dobijenih odgovora, a vrednosti sumacionog skora se kreću od 0 do 63. Vrednosti veće od 13 se smatraju pokazateljem prisustva depresije u populaciji obolelih od MS [382].

## **Kliničke metode praćenja:**

### **3.3.4. Modifikovana Ašvor skala (engl. *Modified Ashworth Scale, MAS*)**

U ovom istraživanju MAS je upotrebljena kao primarni parametar ispitivanja stepena mišićnog spasticiteta. MAS skala je šestostepeno graduisana (0,1,1+,2,3,4). Ocena 0 predstavlja odsustvo spasticiteta, ocena 1 predstavlja povišen tonus na početku i na kraju obima pokreta, ocena 1+ predstavlja tonus povišen manje od polovine obima pokreta, 2 - tonus povišen u celom obimu pokreta, ali savladiv kroz pun obim pokreta, 3- tonus povišen u celom obimu pokreta, ali teško savladiv u punoj amplitudi, dok bi 4 bila ocena za najviši stepen spasticiteta tako da pokret nije moguć (rigiditet). Stepen spasticiteta je u našoj studiji ispitivan na 2 zglobova donjih ekstremiteta: koleno – pokret fleksije i ekstenzije; skočni zglob – pokret fleksije, ekstenzije [383,384].

### **3.3.5. Upitnik za procenu spasticiteta obolelih od multiple skleroze MSSS-88 (engl. *Multiple Sclerosis Spasticity Scale-88*)**

U ovom istraživanju MSSS-88, validiran i kulturološki adaptiran za srpsko govorno područje [385]. MSSS-88 se sastoji 88 pitanja raspoređenih u 8 podskala. Podskale: Mišićna ukočenost (MSS - Muscle Stiffnes), Bol i nelagodnost (PD-Pain/Discomfort), Mišićni spazmi-(MS-Muscle Spasms), Aktivnosti dnevnog života (ADL-Activity of Daily Living) -11 pitanja, Hod (W-walking), Pokretljivost tela (BM-Body Movements), Emotivno funkcionisanje (EM-Emotional Health), Socijalno funkcionisanje (SF-Social Function). Kategorije odgovora u svakoj od podskala su graduisane po Likertu na sledeći način: 1.uopšte ne smeta, 2.malo smeta, 3.umereno smeta, 4.veoma smeta. Skor svake podskale pojedinačno kao i ukupni skor smo izračunavali jednostavnim sabiranjem dobijenih odgovora. Svaka podskala je skorovana kao samostalni instrument merenja.

Vrednosti sumacionog skora podskala pojedinačno:

MSS (12 pitanja): od 12 do 48

W (10 pitanja): od 10 do 40

PD (9 pitanja): od 9 do 36

BM (11 pitanja): od 11 do 44

MS (14 pitanja): od 14 do 56

EM (13 pitanja): od 13 do 52

ADL (11 pitanja): od 11 do 44

SF (8 pitanja): od 8 do 32

Vrednost ukupnog sumacionog skora se kreće od 88 do 352. Ukupan skor je MSSS-88 je deskriptivnog karaktera [386].

### 3.3.6. Test T25FW (eng. *Timed 25 Foot Walk*)

T25FW je klinički instrument za kvantitativnu procenu mobilnosti i funkcije nogu kroz vreme za koje pacijent predje razdaljinu od 25 stopa (7.65m). Ispitanik dobije instrukcije da hoda obeleženu putanju u dužini od 7.65 m brzo i bezbedno. Vreme se računa od davanja instrukcije do savladavanja kraja obeležene putanje od 7.65m. Drugo izvođenje T25FW se sprovodi odmah nakon završenog prvog izvođenja, tako što pacijent hoda istu distancu. Pacijenti mogu da koriste pomagala prilikom izvođenja testa. Skor T25FW predstavlja prosek dobijenih vremena iz dva izvođenja [387,388].

### 3.3.7. Upitnik Barthel index

U ovom istraživanju BI smo koristili za ispitivanje aktivnosti dnevnog života u koje su uključene i aktivnosti samozbrinjavanja kroz 10 domena: Fekalna i urinarna inkontinencija (gradusiana: 0 ne kontroliše sfinktere, 5 povremeno kontroliše sfinktere, 10 kontroliše sfinktere), Potreba za pomoći prilikom održavanje lične toaleta, Tuširanje (graduisane: 0 uz tuđu pomoć, 5 samostalno), Upotreba toaleta, hranjenje, oblačenje, penjanje uz stepenice (graduisane: 0 ne izvodi, 5 uz tuđu pomoć, 10 samostalno), Transferi (graduisane: 0 ne izvodi, 5 uz veću pomoć, 10 uz manju pomoć, 15 samostalno), Hod (graduisane: 0 nepokretan, 5 invalidska kolica, 10 uz pomoć jedne osobe, 15 samostalno). Domeni su skorovani na osnovu stepena pomoći koja je potrebna pacijentu da obavi neku od radnji iz testa. Nivoi funkcionalne onesposobljenosti su predstavljeni sledećim skorovima: 0-20 potpuna zavisnost, 21-60

teška zavisnost, 61-90 umerena zavisnost, 91-99 mala zavisnost, 100 potpuno samostalan [389,390].

### 3.3.8. Upitnik MSQoL54 (engl. *Multiple Sclerosis Quality of Life 54*)

MSQoL-54 je validiran i kulturološki adaptiran za srpsko govorno područje [391]. Upitnik se sastoji od domena opšteg generičkog upitnika za kvalitet života SF-36 i dodatnih 18 pitanja koja su specifična isključivo za bolesnike sa MS [221,391]. MSQoL-54 se sastoji se od 54 pitanja raspoređenih u 14 domena: Fizičko zdravlje (PH-Physical Health), onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RLP-Role limitations due to physical problems), onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RLE-Role limitations due to emotional problems), Bol (P-Pain), Emotivno funkcionisanje (EWB-Emotional well-being), Osećaj snage i energije (E-Energy), Subjektivna percepcija zdravlja (HP-Health perception), Socijalno funkcionisanje (SoF-Social function), Kognitivne funkcije (CF-Cognitive function), Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja (HD-Health distress), Seksualne funkcije (SeF-Sexual function), Promene u zdravstvenom stanju (CH-Change in health), Zadovoljstvo seksualnim životom (SSF-Satisfaction with sexual function) i Kvalitet života (QL-Quality of life). Skorovanje rezultata upitnika MSQoL-54 je po metodi Likerta [392]. Domeni su bodovani na sledeći način:

- Fizičko zdravlje (PH) – pitanja 3-12

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

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

Ukupan skor se izračunava tako što se bodovi svih pitanja PH domena saberu i zbir podeli sa 10:  $T(PH) = \sum MSQoL(3-12) / 10$

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

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

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

Ukupan skor se izračunava tako što se bodovi svih pitanja RLP domena saberu i zbir podeli sa 4:  $T(RLP) = \sum MSQoL(13-16) / 4$

- Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RLE) čine pitanja od 17- 19 Na svako od 3 pitanja RLE domena postoje 2 moguća odgovora koja se boduju na sledeći način:

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

Ukupan skor se izračunava tako što se bodovi svih pitanja RLE domena saberu i zbir podeli sa 3:  $T(RLE) = \sum MSQoL(17-19) / 3$

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

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

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

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

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

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja P domena sabere i zbir podeli sa 3:  $T(P) = \sum MSQoL(21,22,52) / 3$

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

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

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



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

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

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja EWB domena sabere i zbir podeli sa 5:  $T(\text{EWB}) = \sum \text{MSQoL}(24,25,26,28,30) / 5$

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

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

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

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

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

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja E domena sabere i zbir podeli sa 5:  $T(\text{E}) = \sum \text{MSQoL}(23,27,29,31,32) / 5$

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

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

1. Odlično (100 bodova)
2. Veoma dobro (75 bodova)
3. Dobro (50 bodova)
4. Zadovoljavajuće (25 bodova)

5. Loše (0 bodova)

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

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

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

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

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja HP domena sabere i zbir podeli sa 5:  $T(HP) = \sum MSQoL(1,34,35,36,37) / 5$

- Socijalno funkcionisanje (SoF)- pitanja 20, 33 i 51

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

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

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

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

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

- Kognitivne funkcije (CF)- pitanja 42-45

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

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

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

- Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja (HD) - pitanja 38-41

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

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

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja HD domena sabere i zbir podeli sa 4:  $T(HD) = \sum MSQoL(38-41) / 4$

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

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

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

Ukupan skor se dobije kada se ukupan broj bodova svih pitanja SeF domena sabere i zbir podeli sa 4:  $T(SeF) = \sum MSQoL(46-49) / 4$

- Promena u zdravstvenom stanju (CH) – pitanje 2

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

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

4. Nešto gore nego pre godinu dana (25 bodova)

5. Mnogo gore nego pre godinu dana (0 bodova)

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

- Zadovoljstvo seksualnom funkcijom (SSF) – pitanje 50

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

1. Veoma zadovoljan (100 bodova)

2. Malo zadovoljan (75 bodova)

3. Ni zadovoljan ni nezadovoljan (50 bodova)

4. Malo nezadovoljan (25 bodova)

5. Veoma nezadovoljan (0 bodova)

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

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

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

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

1. Užasan (0 bodova)

2. Nesrećan (16,7 bodova)

3. Uglavnom nezadovoljan (33,3 bodova)

4. Mešovito-podjednako zadovoljan i nezadovoljan (50 bodova)

5. Uglavnom zadovoljan (66,7 bodova)

6. Prijatan (83,3 bodova)

7. Ushićen (100 bodova)

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

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

Nakon izračunavanja ukupnih zbirova svakog pojedinačnog dela, izračunavaju se dva kompozitna skora koji se odnose na funkcionalni status i mentalni status. (PHC – engl. *Physical Health Composite Score* i MHC – engl. *Mental Health Composite Score*). Svi pojedinačni skorovi i oba kompozitna skora mogu imati vrednosti u intervalu od 0 do 100, gde 0 predstavlja najgori mogući, a 100 najbolji mogući kvalitet života koji se odnosi na fizičko, odnosno, mentalno zdravlje.

### 3.4. STATISTIČKA ANALIZA

U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Od metoda deskriptivne statistike korišćene su aritmetička sredina i standardna devijacija, kao i tabelarno prikazivanje podataka. Značajnost promene skorova posle primene TMS, kao i posle tri i šest meseci praćenja procenjavana je Wilkoxsonovim testom. Veličina promene u skorovima domena upitnika o kvalitetu života i spasticitetu je računata kao mera efekta (prosečna vrednost skora posle - prosečna vrednost skora pre/standardna devijacija vezanog uzorka) sa odgovarajućim intervalom poverenja. Prema Koenu, veličina efekta je kategorizovana na sledeći način: veoma mala (0-0,19), mala (0,20-0,49), srednja (0,50-0,79) i velika (0,80 i više) (ref). Sve statističke analize vršene su u statističkom programu SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Prema Koenu, veličina efekta je kategorizovana na sledeći način: veoma mala (0-0,19), mala (0,20-0,49), srednja (0,50-0,79) i velika (0,80 i više) [393].

## **4. REZULTATI**

Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 60 osoba sa MS (20 u eksperimentalnoj i 40 u kontrolnoj grupi). Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika su prikazane u tabeli 3.

**Tabela 3** Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Varijabla	Eksperimentalna grupa (n=20)	Kontrolna grupa (n=40)	P
Pol			
- muški	7 (35,0%)	10 (25,0%)	0,418
- ženski	13 (65,0%)	30 (75,0%)	
Uzrast (godine)	40,6±6,2 (31-55)	46,3±9,8 (27-65)	<b>0,008</b>
Obrazovanje (godine)			
- srednja škola (9-12)	13 (65,0%)	30 (75,0%)	0,418
- fakultet (13+)	7 (35,0%)	10 (25,0%)	
Bračni status			
- u braku	9 (45,0%)	24 (60,0%)	0,575
- razveden/a	3 (15,0%)	4 (10,0%)	
- samac/ica	8 (40,0%)	11 (27,5%)	
- udovac/ica	0 (0,0%)	1 (2,5%)	
Zaposlenje			
- zaposlen/a	8 (40,0%)	15 (37,5%)	0,598
- u penziji	9 (45,0%)	22 (55,0%)	
- nezaposlen/a	3 (15,0%)	3 (7,5%)	
Forma bolesti			
- primarno progresivna	14 (70,0%)	26 (65,0%)	0,699
- sekundarno progresivna	6 (30,0)	14 (35,0%)	
Trajanje bolesti <sup>a</sup> (godine)	9,2±7,7 (2-32)	11,2±7,2 (2-32)	0,339
EDSS skor <sup>b</sup>	5±2,9 (2,5-6,5)	5,5±2,0 (2,5-6,5)	0,787
NRS <sup>a</sup>	5,9±2,4 (1,0-10,0)	5,9±2,0 (1,0-8,0)	0,338
BDI <sup>a</sup>	11,7±10,5 (0,0-39,0)	13,1±8,8 (0,0-39,0)	0,589

<sup>a</sup>aritmetička sredina±standardna devijacija (opseg)

<sup>b</sup>medijana±interkvartilni opseg (opseg)

EDSS - Expanded Disability Status Scale

NRS – Spasticity Numeric Rating Scale

BDI - Beck Depression Inventory

Većina ispitanika je bila ženskog pola (65% u eksperimentalnoj i 75% u kontrolnoj grupi), srednjeg nivoa obrazovanja (65% u eksperimentalnoj i 75% u kontrolnoj grupi), u braku (45% u eksperimentalnoj i 60% u kontrolnoj grupi), u penziji (45% u eksperimentalnoj i 55% u kontrolnoj grupi). Ispitivane grupe su se statistički značajno razlikovale po uzrastu ( $p=0,008$ ). Prosečan uzrast u eksperimentalnoj grupi je iznosio  $40,6\pm 6,2$  godina (opseg 31-55), a u kontrolnoj grupi  $46,3\pm 9,8$  godina (opseg 27-65) (Tabela 3).

Kada se analiziraju kliničke karakteristike, većina ispitanika je imala PP formu bolesti (70% u eksperimentalnoj i 65% u kontrolnoj grupi). Prosečan EDSS skor je bio viši u kontrolnoj grupi ( $5,5\pm 2,0$ ), u poređenju sa eksperimentalnom grupom ( $5\pm 2,9$ ). Prosečan NRS skor bio je isti u ispitivanim grupama ( $5,9\pm 2,4$  u eksperimentalnoj i  $5,9\pm 2,0$  u kontrolnoj grupi). Prosečan BDI skor u grupi ispitanika podvrgnutih TMS bio je  $11,7\pm 10,5$ , dok je srednja vrednost ovog skora u grupi u kojoj nije vršena intervencija iznosila  $13,1\pm 8,8$ . U pogledu navedenih kliničkih parametara, nije zabeležena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa.

**Tabela 4** Promene u skorovima posle primene TMS

Skale	Eksperimentalna grupa (n=20)	Kontrolna grupa (n=40)	Srednja vrednost ukupne promene	95% IP* srednje vrednosti ukupne promene	P
	Srednja vrednost promene (SD)	Srednja vrednost promene (SD)			
MAS	-0,6 (4,6)	-0,7 (0,5)	+0,1	-0,2 - 0,3	0,495
T25FW	-3,1 (5,6)	-2,0 (2,2)	-1,0	-3,7 - 1,7	0,307
BI	+0,5 (1,5)	+0,6 (2,3)	-0,1	-1,3 - 1,0	0,828
MSSS-88	-24,9 (27,0)	-31,6 (24,2)	+6,7	-7,1 - 20,5	0,337

\*IP - interval poverenja

U tabeli 4 prikazane su promene u skorovima MAS, T25FW testa, BI i MSSS-88 skale posle primene TMS. Ni u jednoj od navedenih skala nije zabeležena statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe posle primene TMS (Tabela 4).

Promene u skorovima domena MSQoL-54 upitnika posle primene TMS prikazane su u tabeli 5. U svim domenima MSQoL-54 upitnika (osim u domenu „Zadovoljstvo



seksualnim životom“ u eksperimentalnoj grupi) zabeležen je porast skorova. Međutim, između ispitivanih grupa nije zabeležena statistički značajna razlika u vrednosti promene različitih domena MSQoL-54 upitnika pre i posle primene TMS (Tabela 5).

**Tabela 5** Promene skorova kvaliteta života posle primene TMS

MSQoL-54	Eksperimentalna grupa (n=20)	Kontrolna grupa (n=40)	Srednja vrednost ukupne promene	95% IP* srednje vrednosti ukupne promene	p
	Srednja vrednost promene (SD)	Srednja vrednost promene (SD)			
Fizičko zdravlje	+2,8 (16,7)	+11,4 (16,5)	-8,6	-17,7 - 0,5	0,063
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja	+11,9 (25,5)	+16,9 (28,5)	-5,0	-20,1 - 10,1	0,510
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema	+14,2 (35,6)	+13,7 (35,9)	+0,5	-19,1 - 20,1	0,960
Bol	+4,8 (9,2)	+4,8 (17,3)	0,0	-8,3 - 8,3	0,994
Emocionalno funkcionisanje	+7,4 (13,0)	+1,8(15,4)	+5,6	-2,4 - 13,6	0,168
Osećaj snage i energije	+6,9 (10,9)	+3,7 (12,7)	+3,1	-3,5 - 9,8	0,348
Subjektivna percepcija zdravlja	+0,4 (12,9)	+6,3 (10,8)	-5,9	-12,2 - 0,4	0,066
Socijalno funkcionisanje	+3,3 (15,6)	+8,9 (16,5)	-5,6	-14,5 - 3,2	0,210
Kognitivne funkcije	+9,7 (13,2)	+1,6 (18,4)	+8,1	-1,2 - 17,3	0,085
Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja	+2,0 (13,3)	+8,8 (17,3)	-6,8	-15,6 - 2,0	0,129
Seksualne funkcije	+6,7 (21,4)	+5,6 (19,0)	+1,0	-9,8 - 11,9	0,849
Promene u zdravstvenom stanju	+3,7 (20,3)	+9,4 (23,8)	-5,6	-18,0 - 6,8	0,370
Zadovoljstvo seksualnim životom	-2,2 (32,1)	+2,7 (22,9)	-4,8	-19,2 - 9,6	0,504
Kvalitet života	+1,1 (7,4)	+2,2 (12,0)	-1,1	-7,0 - 4,8	0,658
Kompozitni skor fizičkog zdravlja	+6,2 (12,1)	+7,3 (10,7)	-1,0	-7,1 - 5,1	0,735
Kompozitni skor mentalnog zdravlja	+9,9 (15,6)	+5,7 (12,8)	+4,2	-3,5 - 11,7	0,270

\*IP – interval poverenja

Pregled promena skorova domena MSSS-88 upitnika pre i posle primene TMS dat je u tabeli 6. U svim domenima ove skale došlo je do smanjenja vrednosti skorova posle primene TMS u eksperimentalnoj, ali i u kontrolnoj grupi koja je primala uobičajenu terapiju. Poređenjem promene skorova domena između eksperimentalne i kontrolne grupe, utvrđeno je da nije bilo statistički značajne razlike između navedenih grupa.

**Tabela 6** Promene skorova domena MSSS-88 skale pre i posle primene TMS

MSSS-88	Eksperimentalna grupa (n=20)	Kontrolna grupa (n=40)	Srednja vrednost ukupne promene	95% IP* srednje vrednosti ukupne promene	P
	Srednja vrednost promene (SD)	Srednja vrednost promene (SD)			
Mišićna ukočenost	-4,5 (3,6)	-3,6 (4,2)	-0,9	-3,1 - 1,3	0,407
Bol/Nelagodnost	-2,1 (3,2)	-2,8 (3,5)	+0,7	-1,2 - 2,5	0,473
Mišićni spazmi	-3,6 (4,3)	-6,2 (8,2)	+2,6	-1,3 - 6,5	0,193
Aktivnosti dnevnog života	-2,7 (7,6)	-3,1 (4,5)	+0,4	-2,8 - 3,5	0,812
Hod	-3,5 (4,1)	-2,9 (3,6)	-0,6	-2,7 - 1,5	0,565
Pokretljivost delova tela	-2,9 (4,1)	-4,7 (5,5)	+1,8	-1,0 - 4,6	0,208
Emocionalno zdravlje	-2,9 (5,1)	-5,7 (6,9)	+2,8	-0,7 - 6,3	0,116
Društveno funkcionisanje	-2,5 (4,7)	-2,8 (4,0)	+0,3	-2,0 - 2,6	0,813

\*IP – interval poverenja

Tri meseca posle primene TMS došlo je do porasta vrednosti ukupnih skorova Ashworth skale, T25FW testa i MSSS-88 skale i u eksperimentalnoj i u kontrolnoj grupi, dok je istovremeno registrovan pad BI (Tabela 7). Međutim, nije bilo razlike u promeni ukupnih skorova svih skala između upoređivanih grupa (Tabela 7).

**Tabela 7** Promene u skorovima tri meseca posle primene TMS

Skale	Eksperimentalna grupa (n=20)	Kontrolna grupa (n=40)	Srednja vrednost ukupne promene	95% IP* srednje vrednosti ukupne promene	P
	Srednja vrednost promene (SD)	Srednja vrednost promene (SD)			
MAS	0,4 (0,7)	0,6 (0,5)	-0,2	-0,5-0,1	0,266
T25FW	0,4 (4,1)	1,2 (2,8)	-0,8	-2,6-1,0	0,367
BI	-1,0 (3,1)	-2,0 (8,0)	+1,0	-2,7-4,7	0,593
MSSS-88	15,9 (28,3)	19,5 (26,8)	-3,5	-18,5-11,4	0,639

\*IP - interval poverenja

U tabeli 8 prikazane su promene skorova 14 domena i dva kompozitna skora MSQoL-54 upitnika tri meseca posle primene TMS, u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi. U svim domenima ovog upitnika u eksperimentalnoj grupi (izuzev domena “Socijalno funkcionisanje”), tri meseca nakon primene TMS došlo je do opadanja skorova kvaliteta života. U kontrolnoj grupi, u kojoj nije vršena pomenuta intervencija, posle perioda praćenja od tri meseca, takođe je zabeleženo opadanje skorova svih domena MSQoL-54 upitnika, izuzev domena “Subjektivna percepcija zdravlja” i “Zadovoljstvo seksualnim životom”.

Eksperimentalna i kontrolna grupa su se nakon perioda praćenja od tri meseca statistički značajno razlikovale u promeni skorova domena “Socijalno funkcionisanje” ( $p=0,038$ ). Naime, u eksperimentalnoj grupi je tri meseca od primene TMS došlo do porasta skora ovog domena za prosečno  $2,5 \pm 14,6$  poena, dok je u kontrolnoj grupi u istom periodu zabeležen pad za prosečno  $8,9 \pm 21,7$  poena. Takođe, ispitivane grupe su se posle pomenutog perioda praćenja razlikovale i po promeni skora domena “Kognitivne funkcije” ( $p=0,010$ ). U eksperimentalnoj grupi zabeležen je statistički značajno veći pad skora ovog domena ( $-11,2 \pm 13,2$ ), u poređenju sa kontrolnom grupom ( $-1,6 \pm 13,3$ ) (Tabela 8).

**Tabela 8** Promene skorova kvaliteta života 3 meseca posle primene TMS

MSQoL-54	Eksperimentalna grupa (n=20)	Kontrolna grupa (n=40)	Srednja vrednost ukupne promene	95% IP* srednje vrednosti ukupne promene	p
	Srednja vrednost promene (SD)	Srednja vrednost promene (SD)			
Fizičko zdravlje	-5,2 (13,2)	-4,0 (22,9)	-1,2	-12,3 - 9,8	0,822
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja	-5,0 (20,8)	-6,9 (21,9)	+1,9	-9,9 - 13,7	0,752
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema	-17,5 (35,6)	-10,3 (40,4)	-7,2	-28,5 - 14,1	0,504
Bol	-2,9 (10,4)	-4,3 (21,5)	+1,4	-8,8 - 11,6	0,728
Emocionalno funkcionisanje	-7,8 (14,4)	-1,1(16,7)	-6,7	-15,5 - 2,1	0,132
Osećaj snage i energije	-7,8 (13,3)	-1,7 (17,5)	-6,1	-15,0 - 2,8	0,176
Subjektivna percepcija zdravlja	-4,2 (12,2)	+0,2 (17,5)	-4,4	-13,1 - 4,4	0,322
Socijalno funkcionisanje	+2,5 (14,6)	-8,9 (21,7)	+11,5	0,7 - 22,2	<b>0,038</b>
Kognitivne funkcije	-11,2 (13,2)	-1,6 (13,3)	-9,6	-16,9 - 2,3	<b>0,010</b>
Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja	-5,5 (13,7)	-7,5 (16,3)	+2,0	-6,5 - 10,5	0,640
Seksualne funkcije	-12,9 (29,4)	-4,8 (18,3)	-8,1	-20,5 - 4,2	0,193
Promene u zdravstvenom stanju	-1,2 (19,0)	-1,2 (31,0)	0,0	-15,1 - 15,1	1,000
Zadovoljstvo seksualnim životom	-7,5 (36,4)	+3,1 (31,7)	-10,6	-28,9 - 7,6	0,249
Kvalitet života	-3,9 (9,1)	-2,9 (11,3)	-1,0	-6,9 - 4,8	0,722
Kompozitni skor fizičkog zdravlja	-6,6 (12,2)	-4,4 (14,0)	-2,1	-9,5 - 5,2	0,564
Kompozitni skor mentalnog zdravlja	-12,0 (16,2)	-4,6 (14,7)	-7,4	-15,7 - 0,9	0,080

\*IP – interval poverenja

Tabela 9 daje pregled promena skorova skale spasticiteta tri meseca posle primene TMS. Nakon isteka ovog perioda nije bilo značajne razlike u promeni skorova između grupe u kojoj je primenjivana TMS i kontrolne grupe, ni u jednom od domena ove skale (Tabela 9).

**Tabela 9** Promene u skorovima MSSS-88 skale tri meseca posle primene TMS

MSSS-88 skala	Eksperimentalna grupa (n=20)	Kontrolna grupa (n=40)	Srednja vrednost ukupne promene	95% IP* srednje vrednosti ukupne promene	p
	Srednja vrednost promene (SD)	Srednja vrednost promene (SD)			
Mišićna ukočenost	+3,4 (5,2)	+2,6 (3,0)	+0,7	-1,4 - 2,9	0,484
Bol/Nelagodnost	+2,5 (4,0)	+2,0 (4,8)	+0,5	-2,0 - 3,0	0,689
Mišićni spazmi	+2,3 (5,4)	+4,2 (7,8)	-1,9	-5,8 - 2,0	0,334
Aktivnosti dnevnog života	+1,0 (4,9)	2,5 (3,7)	-1,5	-3,7 - 0,8	0,196
Hod	+2,8 (6,1)	+1,9 (4,4)	+0,9	-1,8 - 3,7	0,494
Pokretljivost delova tela	+1,0 (4,7)	+2,9 (5,0)	-1,8	-4,5 - 0,8	0,174
Emocionalno zdravlje	+1,4 (5,3)	+2,3 (7,9)	-0,9	-4,8 - 3,0	0,648
Društveno funkcionisanje	+1,4 (4,5)	+1,2 (3,9)	+0,1	-2,1 - 2,4	0,895

\*IP – interval poverenja

U tabeli 10 prikazane su promene ukupnih skorova Ashworth skale, T25FW testa, BI I MSSS-88 skale. Skorovi svih skala, izuzev BI su se povećali šest meseci posle primene TMS, kako u eksperimentalnoj, tako i u kontrolnoj grupi (Tabela 10). Ni u jednoj od navedenih skala nije bilo razlike u promeni skorova između posmatranih grupa.

**Tabela 10** Promene u skorovima šest meseci posle primene TMS

Skale	Eksperimentalna grupa (n=20)	Kontrolna grupa (n=40)	Srednja vrednost ukupne promene	95% IP* srednje vrednosti ukupne promene	p
	Srednja vrednost promene (SD)	Srednja vrednost promene (SD)			
MAS	0,7 (0,5)	0,8 (0,5)	-0,1	-0,4-0,2	0,559
T25FW	0,9 (4,8)	1,8 (4,3)	-0,8	-3,3-1,6	0,491
BI	-2,2 (5,0)	-1,4 (7,6)	-0,9	-4,6-2,9	0,643
MSSS88	24,2 (31,8)	28,6 (29,3)	-4,3	-20,9-12,2	0,600

\*IP - interval poverenja

Šest meseci posle primene TMS u svim domenima MSQoL-54 upitnika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi zabeleženo je smanjenje skorova (Tabela 11). Pri tome su se eksperimentalna i kontrolna grupa statistički značajno razlikovale u promeni skora domena "Socijalno funkcionisanje" ( $p=0,006$ ), tj. u kontrolnoj grupi ( $-14,5\pm 16,3$ ) je zabeležen značajniji pad ovog skora, u poređenju sa eksperimentalnom grupom ( $-1,7\pm 17,2$ ).

**Tabela 11** Promene skorova kvaliteta života šest meseci posle primene TMS

MSQoL-54	Eksperimentalna grupa (n=20)	Kontrolna grupa (n=40)	Srednja vrednost ukupne promene	95% IP* srednje vrednosti ukupne promene	P
	Srednja vrednost promene (SD)	Srednja vrednost promene (SD)			
Fizičko zdravlje	-6,7 (12,5)	-10,1 (16,2)	+3,4	-4,9 - 11,6	0,418
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja	-10,0 (18,8)	-14,4 (32,9)	+4,4	-11,6 - 20,3	0,585
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema	-21,7 (37,9)	-18,7 (33,1)	-3,0	-22,0 - 16,0	0,754
Bol	-6,9 (16,5)	-10,2 (20,4)	+3,2	-7,3 - 13,8	0,540
Emocionalno funkcionisanje	-12,9 (14,7)	-6,8(17,7)	-6,1	-15,3 - 3,1	0,190
Osećaj snage i energije	-12,1 (17,1)	-9,7 (16,0)	-2,4	-11,4 - 6,5	0,591
Subjektivna percepcija zdravlja	-7,1 (13,6)	-6,7 (16,4)	-0,3	-8,8 - 8,2	0,937
Socijalno funkcionisanje	-1,7 (17,2)	-14,5 (16,3)	+12,8	3,7 - 21,9	<b>0,006</b>
Kognitivne funkcije	-10,5 (14,8)	-6,6 (16,5)	-3,9	-12,6 - 4,9	0,378
Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja	-9,2 (18,1)	-14,0 (16,6)	+4,7	-4,6 - 14,1	0,316
Seksualne funkcije	-9,6 (24,4)	-6,1 (18,0)	-3,5	-14,6 - 7,6	0,529
Promene u zdravstvenom stanju	-2,5 (13,8)	-6,2 (26,4)	+3,7	-8,9 - 16,4	0,555
Zadovoljstvo seksualnim životom	-5,3 (26,4)	-3,5 (31,1)	-1,8	-18,1 - 14,4	0,822
Kvalitet života	-8,8 (15,2)	-8,5 (14,0)	-0,4	-8,3 - 7,5	0,925
Kompozitni skor fizičkog zdravlja	-9,5 (13,7)	-10,6 (7,8)	+1,1	-4,4 - 6,7	0,689
Kompozitni skor mentalnog zdravlja	-15,8 (17,9)	-10,9 (11,1)	-4,9	-12,4 - 2,6	0,199

\*IP – interval poverenja

Kada se analiziraju vrednosti skorova MSSS-88 skale, zapaža se da su skorovi svih domena šest meseci posle primene TMS viši u poređenju sa skorovima neposredno nakon primene TMS (Tabela 12). Pri tome, nije registrovana razlika ovih promena između grupe u kojoj je primenjivana samo konvencionalna terapija i grupe u kojoj je pored konvencionalne, primenjivana i TMS (Tabela 12).

**Tabela 12** Promene skorova MSSS-88 skale šest meseci posle primene TMS

MSSS-88	Eksperimentalna grupa (n=20)	Kontrolna grupa (n=40)	Srednja vrednost ukupne promene	95% IP* srednje vrednosti ukupne promene	p
	Srednja vrednost promene (SD)	Srednja vrednost promene (SD)			
Mišićna ukočenost	+4.1 (5.8)	+4.1 (5.3)	+0.1	-2.9 to 3.1	0.960
Bol/Nelagodnost	+2.8 (5.6)	+2.7 (5.1)	+0.1	-2.8 to 3.0	0.931
Mišićni spazmi	+2.6 (6.4)	+5.7 (9.5)	-3.1	-7.8 to 1.6	0.196
Aktivnosti dnevnog života	+2.9 (5.9)	+3.3 (4.0)	-0.4	-3.0 to 2.1	0.743
Hod	+3.7 (6.7)	+2.8 (4.2)	+0.9	-1.9 to 3.8	0.517
Pokretljivost delova tela	+1.7 (6.6)	+4.0 (5.5)	-2.2	-5.4 to 1.0	0.174
Emocionalno zdravlje	+3.6 (4.8)	+3.6 (7.5)	-0.6	-4.3 to 3.0	0.726
Društveno funkcionisanje	+3.2 (6.0)	+2.5 (4.6)	+0.7	-2.1 to 3.5	0.630

\*IP – interval poverenja

U tabeli 13 prikazane su promene skorova posle primene TMS u ispitivanoj populaciji. Posle primene ovog tretmana, u eksperimentalnoj grupi je došlo do statistički značajnog porasta skorova domena „Bol“ ( $p < 0,05$ ), „Emocionalno funkcionisanje“ ( $p < 0,05$ ), „Osećaj snage i energije“ ( $p < 0,05$ ), „Kognitivne funkcije“ ( $p < 0,01$ ), „Kompozitni skor fizičkog zdravlja“ ( $p < 0,05$ ) i „Kompozitni skor mentalnog zdravlja“ ( $p < 0,05$ ). Istovremeno, u kontrolnoj grupi, koja je primala uobičajenu terapiju, zabeležen je statistički značajan porast skorova domena „Fizičko zdravlje“ ( $p < 0,01$ ),



„Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja“ ( $p<0,01$ ), „Onesposobljenost zbog mentalnog zdravlja“ ( $p<0,05$ ), „Subjektivna percepcija zdravlja“ ( $p<0,01$ ), „Socijalno funkcionisanje“ ( $p<0,01$ ), „Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja“ ( $p<0,01$ ), „Promene u zdravstvenom stanju“ ( $p<0,05$ ), „Kompozitni skor fizičkog zdravlja“ ( $p<0,01$ ) i „Kompozitni skor mentalnog zdravlja“ ( $p<0,01$ ). Posle primene TMS, u eksperimentalnoj grupi je zabeležena srednja veličina efekta za domene „Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja“ ( $ES=0,47$ ), „Bol“ ( $ES=0,52$ ), „Emocionalno funkcionisanje“ ( $ES=0,57$ ), „Osećaj snage i energije“ ( $ES=0,63$ ), „Kognitivne funkcije“ ( $ES=0,74$ ) i za kompozitne skorove fizičkog ( $ES=0,51$ ) i mentalnog zdravlja ( $ES=0,63$ ). U kontrolnoj grupi, srednja veličina efekta je registrovana u domenima „Fizičko zdravlje“ ( $ES=0,69$ ), „Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja“ ( $ES=0,59$ ), „Subjektivna percepcija zdravlja“ ( $ES=0,59$ ), „Socijalno funkcionisanje“ ( $ES=0,54$ ), „Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja“ ( $ES=0,51$ ) i za kompozitni skor fizičkog zdravlja ( $ES=0,68$ ).

**Tabela 13** Srednje vrednosti skorova kvaliteta života pre i posle primene TMS i i mere efekta posle primene TMS u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

MSQoL-54		Pre TMS	Posle TMS
<b>Fizičko zdravlje</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor	44,7 (31,0)	47,5 (27,9)
	ES		0,16 (-0,30-0,63)
Kontrolna grupa	Skor	31,9 (25,9)	43,2 (29,5)**
	ES		0,69 (0,37-1,01)
<b>Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor	24,4 (31,0)	36,2 (38,4)
	ES		0,47 (0,00-0,93)
Kontrolna grupa	Skor	10,0 (23,2)	26,8 (39,8)**
	ES		0,59 (0,27-0,91)

---

**Onesposobljenost zbog emocionalnih problema**

Eksperimentalna grupa

Skor  
ES 47,5 (45,0) 61,7 (46,2)  
0,40 (-0,07-0,87)

Kontrolna grupa

Skor  
ES 35,8 (45,5) 49,5 (46,5)\*  
0,38 (0,06-0,70)

---

**Bol**

Eksperimentalna grupa

Skor  
ES 63,5 (26,8) 68,2 (27,3)\*  
0,52 (0,05-0,99)

Kontrolna grupa

Skor  
ES 55,0 (29,4) 59,8 (27,9)  
0,28 (-0,04-0,60)

---

**Emocionalno funkcionisanje**

Eksperimentalna grupa

Skor  
ES 64,6 (23,8) 72,8 (21,3)\*  
0,57 (0,10-1,04)

Kontrolna grupa

Skor  
ES 59,7 (23,5) 61,5 (24,6)  
0,12 (-0,20-0,44)

---

**Osećaj snage i energije**

Eksperimentalna grupa

Skor  
ES 55,3 (28,1) 62,2 (24,5)\*  
0,63 (0,16-1,10)

Kontrolna grupa

Skor  
ES 46,6 (24,7) 50,3 (23,3)  
0,29 (-0,02-0,61)

---

**Subjektivna percepcija zdravlja**

Eksperimentalna grupa

Skor  
ES 51,5 (25,2) 51,9 (24,8)  
0,03 (-0,43-0,50)

Kontrolna grupa

Skor  
ES 39,5 (23,2) 45,8 (22,1)\*\*  
0,59 (0,27-0,91)

---

**Socijalno funkcionisanje**

Eksperimentalna grupa

Skor  
ES 61,2 (25,7) 64,6 (25,3)  
0,21 (-0,25-0,68)

Kontrolna grupa

Skor  
ES 52,9 (27,9) 61,9 (25,6)\*\*  
0,54 (0,22-0,86)

<b>Kognitivne funkcije</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	74,0 (26,0)	83,7 (20,6)** 0,74 (0,27-1,20)
Kontrolna grupa	Skor ES	70,1 (26,8)	71,7 (22,0) 0,09 (-0,23-0,41)
<b>Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	69,5 (30,2)	71,5 (28,2) 0,15 (-0,32-0,62)
Kontrolna grupa	Skor ES	58,6 (29,5)	67,4 (26,0)** 0,51 (0,19-0,83)
<b>Seksualne funkcije</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	60,0 (40,2)	66,6 (34,7) 0,31 (-0,16-0,78)
Kontrolna grupa	Skor ES	54,2 (35,7)	59,8 (36,7) 0,30 (-0,02-0,61)
<b>Promene u zdravstvenom stanju</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	46,2 (32,7)	50,0 (25,6) 0,18 (-0,28-0,65)
Kontrolna grupa	Skor ES	37,5 (27,1)	46,9 (31,1)* 0,39 (0,07-0,71)
<b>Zadovoljstvo seksualnim životom</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	53,7 (31,7)	51,6 (35,1) -0,07 (-0,53-0,40)
Kontrolna grupa	Skor ES	49,2 (37,7)	51,8 (34,2) 0,12 (-0,20-0,44)
<b>Kvalitet života</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	64,8 (15,9)	65,9 (15,7) 0,14 (-0,32-0,61)
Kontrolna grupa	Skor ES	57,9 (19,9)	60,2 (18,9) 0,18 (-0,14-0,50)

<b>Kompozitni skor fizičkog zdravlja</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	52,7 (23,5)	58,9 (21,9)* 0,51 (0,04-0,98)
Kontrolna grupa	Skor ES	43,3 (21,8)	50,6 (22,6)** 0,68 (0,36-1,00)
<b>Kompozitni skor mentalnog zdravlja</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	62,6 (24,3)	72,5 (21,3)* 0,63 (0,16-1,10)
Kontrolna grupa	Skor ES	55,1 (24,6)	60,7 (25,1)** 0,44 (0,12-0,76)

ES, effect size; (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ )

Skorovi su predstavljeni kao srednje vrednosti i standardne devijacije u zagradi, a mere efekta sa njihovim 95% intervalima poverenja. Negativne vrednosti mera efekta govore u prilog smanjenja kvaliteta života.

Prosečni skorovi domena i kompozitnih skorova MSQoL-54 upitnika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi, posle primene TMS, kao i posle tri i šest meseci praćenja, predstavljeni su u tabeli 14. Takođe, prikazane su i mere efekta tokom perioda praćenja u upoređivanim grupama. Tri meseca posle primene TMS, prosečni skorovi su bili statistički značajno niži u eksperimentalnoj grupi u domenima “Onesposobljenost zbog emocionalnih problema” ( $p < 0,05$ ), “Emocionalno funkcionisanje” ( $p < 0,05$ ), “Osećaj snage i energije” ( $p < 0,05$ ), “Kognitivne funkcije” ( $p < 0,01$ ), kao i kompozitni skorovi fizičkog ( $p < 0,05$ ) i mentalnog zdravlja ( $p < 0,01$ ). Tokom istog perioda, u kontrolnoj grupi zabeležen je statistički značajan pad skorova u domenima “Socijalno funkcionisanje” ( $p < 0,05$ ) i “Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja” ( $p < 0,01$ ). Posle šest meseci praćenja, statistički značajan pad skorova u eksperimentalnoj grupi registrovan je u svim domenima izuzev “Bol” ( $p > 0,05$ ), “Socijalno funkcionisanje” ( $p > 0,05$ ), “Promene u zdravstvenom stanju” ( $p > 0,05$ ) i “Zadovoljstvo seksualnim životom” ( $p > 0,05$ ). U kontrolnoj grupi, takođe je primećen pad skorova većine domena. Smanjenje nije zabeleženo samo u domenima “Promene u zdravstvenom stanju” i “zadovoljstvo seksualnim životom”. Kada se posmatraju veličine efekta posle tri meseca praćenja zapaža se da je u eksperimentalnoj grupi srednja veličina efekta zapažena samo u domenu “Kognitivne funkcije” ( $ES = -0,85$ ), dok je srednja veličina

efekta zabeležena u domenima “Emocionalno funkcionisanje” (ES=-0,54), “Osećaj snage i energije” (ES=-0,59), kao i za kompozitne skorove fizičkog (ES=-0,54) i mentalnog zdravlja (ES=-0,74). Posle šest meseci, u istoj grupi, srednja veličina efekta je dobijena u domenima “Fizičko zdravlje” (ES=-0,54), “Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja” (ES=-0,53), “Onesposobljenost zbog emocionalnih problema” (ES=-0,57), “Osećaj snage i energije” (ES=-0,71), “Subjektivna percepcija zdravlja” (ES=-0,52), “Kognitivne funkcije” (ES=-0,71), “Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja” (ES=-0,51), “Kvalitet života” (ES=-0,58), kao i za kompozitni skor fizičkog (ES=-0,69) i mentalnog zdravlja (ES=-0,88). U kontrolnoj grupi, posle prva tri meseca praćenja u svim domenima je zabeležena mala (ES=0,20-0,49) ili veoma mala veličina efekta (ES=0-0,19). U istoj grupi, posle šest meseci praćenja je registrovana srednja veličina efekta u domenima “Fizičko zdravlje” (ES=-0,62), “Onesposobljenost zbog emocionalnih problema” (ES=-0,56), “Bol” (ES=-0,50), “Osećaj snage i energije” (ES=-0,60) i “Kvalitet života” (ES=-0,60). Istovremeno, velika veličina efekta je zabeležena u domenima ”Socijalno funkcionisanje” (ES=-0,89), “Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja” (ES=-0,84), takođe i u kompozitnim skorovima (ES=-1,36 za kompozitni skor fizičkog i ES=-0,99 za kompozitni skor mentalnog zdravlja).

**Tabela 14** Srednje vrednosti skorova kvaliteta života posle primene TMS i posle tri i šest meseci praćenja i mere efekta u odnosu na primenu TMS u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

MSQoL-54		Posle TMS	Posle tri meseca Praćenja	Posle šest meseci praćenja
<b>Fizičko zdravlje</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	47,5 (27,9)	42,2 (27,7) -0,40 (-0,86-0,07)	40,7 (29,2)* -0,54 (-1,01-(-0,07))
Kontrolna grupa	Skor ES	43,2 (29,5)	39,2 (28,0) -0,17 (-0,49-0,14)	33,1 (27,8)** -0,62 (-0,94-(-0,30))
<b>Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	36,2 (38,4)	31,2 (39,6) -0,24 (-0,71-0,23)	26,2 (33,9)* -0,53 (-1,00-(-0,06))
Kontrolna grupa	Skor ES	26,8 (39,8)	20,0 (35,4) -0,31 (-0,63-0,01)	12,5 (29,9)** -0,44 (-0,76-(-0,12))
<b>Onesposobljenost zbog emocionalnih problema</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	61,7 (46,2)	44,2 (46,0)* -0,49 (-0,96-(-0,02))	34,0 (46,6)* -0,57 (-1,04-(-0,10))
Kontrolna grupa	Skor ES	49,5 (46,5)	39,2 (47,7) -0,25 (-0,57-0,06)	30,8 (43,6)** -0,56 (-0,88-(-0,24))
<b>Bol</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	68,2 (27,3)	65,3 (26,0) -0,28 (-0,75-0,19)	61,3 (29,6) -0,42 (-0,89-(-0,05))
Kontrolna grupa	Skor ES	59,8 (27,9)	55,5 (25,3) -0,20 (-0,52-0,12)	49,7 (27,5)** -0,50 (-0,82-(-0,18))
<b>Emocionalno funkcionisanje</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	72,8 (21,3)	64,2 (23,1)* -0,54 (-1,01-(-0,07))	59,1 (26,7)** -0,88 (-1,35-(-0,41))
Kontrolna grupa	Skor ES	61,5 (24,6)	60,4 (24,6) -0,06 (-0,38-0,25)	54,7 (25,5)* -0,38 (-0,70-(-0,06))

<b>Osećaj snage i energije</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	62,2 (24,5)	54,4 (23,4)* -0,59 (-1,06-(-0,12))	50,1 (26,1)** -0,71 (-1,17-(-0,24))
Kontrolna grupa	Skor ES	50,3 (23,3)	48,6 (24,2) -0,10 (-0,42-0,22)	40,7 (25,3)** -0,60 (-0,92-(-0,28))
<b>Subjektivna percepcija zdravlja</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	51,9 (24,8)	47,7 (22,2) -0,34 (-0,81-0,12)	44,9 (26,8)* -0,52 (-0,98-(-0,05))
Kontrolna grupa	Skor ES	45,8 (22,1)	46,0 (24,8) 0,01 (-0,31-0,33)	39,1 (24,9)* -0,41 (-0,73-(-0,09))
<b>Socijalno funkcionisanje</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	64,6 (25,3)	67,1 (25,4) 0,17 (-0,30-0,64)	62,9 (25,4) -0,10 (-0,56-0,37)
Kontrolna grupa	Skor ES	61,9 (25,6)	52,9 (28,7)* -0,41 (-0,73-(-0,09))	47,4 (25,2)** -0,89 (-1,21-(-0,57))
<b>Kognitivne funkcije</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	83,7 (20,6)	72,5 (22,6)** -0,85 (-1,32-(-0,39))	73,2 (21,8)** -0,71 (-1,17-(-0,24))
Kontrolna grupa	Skor ES	71,7 (22,0)	70,1 (23,6) -0,12 (-0,44-0,20)	65,1 (27,1)* -0,40 (-0,72-(-0,08))
<b>Uznemirenost zbog zdravstvenog stanja</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	71,5 (28,2)	66,0 (28,1) -0,40 (-0,87-0,07)	62,2 (27,4)* -0,51 (-0,98-(-0,04))
Kontrolna grupa	Skor ES	67,4 (26,0)	59,9 (28,8)** -0,46 (-0,78-(-0,14))	53,4 (29,7)** -0,84 (-1,20-(-0,52))
<b>Seksualne funkcije</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	66,6 (34,7)	53,7 (36,1) -0,44 (-0,91-0,03)	57,1 (35,8) -0,39 (-0,86-0,07)
Kontrolna grupa	Skor ES	59,8 (36,7)	55,0 (37,4) -0,26 (-0,58-0,06)	53,7 (36,5)* -0,34 (-0,65-(-0,02))
<b>Promene u zdravstvenom stanju</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	50,0 (25,6)	48,7 (27,5) -0,06 (-0,53-0,40)	47,5 (25,5) -0,18 (-0,65-0,29)
Kontrolna grupa	Skor ES	46,9 (31,1)	45,6 (23,9) -0,04 (-0,36-0,28)	40,6 (26,4) -0,24 (-0,55-0,08)

<b>Zadovoljstvo seksualnim životom</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor	51,6 (35,1)	44,1 (38,2)	46,2 (30,6)
	ES		-0,21 (-0,67-0,26)	-0,20 (-0,67-0,26)
Kontrolna grupa	Skor	51,8 (34,2)	54,9 (34,6)	48,3 (36,3)
	ES		0,10 (-0,22-0,42)	-0,11 (-0,43-0,21)
<b>Kvalitet života</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor	65,9 (15,7)	62,0 (17,6)	57,1 (20,1)*
	ES		-0,43 (-0,90-0,03)	-0,58 (-1,05-(-0,11))
Kontrolna grupa	Skor	60,2 (18,9)	57,3 (17,7)	51,7 (18,1)**
	ES		-0,25 (-0,57-0,07)	-0,60 (-0,92-(-0,28))
<b>Kompozitni skor fizičkog zdravlja</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor	58,9 (21,9)	52,4 (22,8)*	49,4 (24,5)**
	ES		-0,54 (-1,01-(-0,07))	-0,69 (-1,16-(-0,23))
Kontrolna grupa	Skor	50,6 (22,6)	46,2 (23,4)	40,0 (22,2)**
	ES		-0,32 (-0,64-0,00)	-1,36 (-1,67-(-1,04))
<b>Kompozitni skor mentalnog zdravlja</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor	72,5 (21,3)	60,5 (24,7)**	56,7 (21,3)**
	ES		-0,74 (-1,21-(-0,27))	-0,88 (-1,35-(-0,41))
Kontrolna grupa	Skor	60,7 (25,1)	56,1 (25,0)	49,8 (25,0)**
	ES		-0,31 (-0,63-0,01)	-0,99 (-1,31-(-0,67))

ES, effect size; (\*p<0,05, \*\*p<0,01)

Skorovi su predstavljeni kao srednje vrednosti i standardne devijacije u zagradi, a mere efekta sa njihovim 95% intervalima poverenja. Negativne vrednosti mera efekta govore u prilog smanjenja kvaliteta života.

U tabeli 15 prikazani su prosečni skorovi MSSS-88 skale pre i posle primene TMS, u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi. U obe grupe, u svim domenima došlo je do opadanja skorova, odnosno smanjenja spasticiteta, pri čemu je taj pad bio statistički značajan i u grupi koja je primala samo konvencionalnu terapiju (u svim domenima) i u grupi koja je pored toga, bila podvrgnuta TMS (osim u domenu “Aktivnosti dnevnog života”, p>0,05) (Tabela 15). Analiza veličine promene u skorovima MSSS-88 skale u eksperimentalnoj grupi je pokazala malu veličinu efekta posle primene TMS u domenu “Aktivnosti dnevnog života” (ES=-0,35), srednju veličinu efekta u domenima “Bol/nelagodnost” (ES=-0,65), “pokretljivost delova tela” (ES=-0,72), “Emocionalno



zdravlje” (ES=-0,57) i “Socijalno funkcionisanje” (ES=-0,53). U kontrolnoj grupi, u istom periodu, registrovana je srednja veličina efekta u domenima “Bol/nelagodnost” (ES=-0,79), “Mišićni spazmi” (ES=-0,76), “Aktivnosti dnevnog života” (ES=-0,68) i “Socijalno funkcionisanje” (ES=-0,70). Velika veličina efekta u ovoj grupi je zabeležena u domenima “Mišićna ukočenost” (ES=-0,84), “Hod” (ES=-0,81), “Pokretljivost tela” (ES=-0,86) i “Emocionalno zdravlje” (ES=-0,83). Negativne vrednosti veličine efekata govore u prilog smanjenju spasticiteta.

**Tabela 15** Srednje vrednosti MSSS-88 skorova pre i posle primene TMS i mere efekta u odnosu na početak u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

MSSS-88		Pre TMS	Posle TMS
<b>Mišićna ukočenost</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor	31.3 (11.5)	26.8 (9.9)**
	ES		-1.24 (-1.71, -0.77)
Kontrolna grupa	Skor	31.8 (11.2)	28.2 (10.7)**
	ES		-0.84 (-1.16, -0.52)
<b>Bol/ Nelagodnost</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor	20.3 (9.5)	18.2 (8.6)**
	ES		-0.65 (-1.12, -0.18)
Kontrolna grupa	Skor	22.0 (9.1)	19.2 (9.0)**
	ES		-0.79 (-1.11, -0.47)
<b>Mišićni spazmi</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor	32.5 (14.2)	28.8 (11.8)**
	ES		-0.84 (-1.31, -0.37)
Kontrolna grupa	Skor	33.8 (14.1)	27.5 (13.2)**
	ES		-0.76 (-1.08, -0.44)
<b>Aktivnosti dnevnog života</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor	21.4 (9.8)	18.7 (8.4)
	ES		-0.35 (-0.82, 0.11)
Kontrolna grupa	Skor	24.2 (10.1)	21.1 (9.8)**
	ES		-0.68 (-1.00, -0.36)

<b>Hod</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	27.5 (9.9)	24.0 (9.7)** -0.86 (-1.33, -0.40)
Kontrolna grupa	Skor ES	28.5 (8.8)	25.5 (9.0)** -0.81 (-1.13, -0.49)
<b>Pokretljivost delova tela</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	26.2 (12.0)	23.2 (10.7)** -0.72 (-1.19, -0.25)
Kontrolna grupa	Skor ES	28.6 (12.0)	23.9 (10.9)** -0.86 (-1.18, -0.54)
<b>Emocionalno zdravlje</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	24.9 (13.1)	22.0 (11.1)* -0.57 (-1.04, -0.11)
Kontrolna grupa	Skor ES	30.6 (13.3)	24.9 (12.1)** -0.83 (-1.15, -0.51)
<b>Socijalno funkcionisanje</b>			
Eksperimentalna grupa	Skor ES	15.9 (7.7)	13.4 (6.4)* -0.53 (-1.00, -0.06)
Kontrolna grupa	Skor ES	17.5 (8.0)	14.7 (7.3)** -0.70 (-1.01, -0.38)

ES, effect size; (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ )

Skorovi su predstavljeni kao srednje vrednosti i standardne devijacije u zagradama, a mere efekta sa 95% intervalom poverenja. Negativne vrednosti mera efekata predstavljaju smanjenje spasticiteta.

Posle perioda od tri i šest meseci praćenja, i u eksperimentalnoj i u kontrolnoj grupi došlo je do porasta skorova svih domena MSSS-88 skale (Tabela 16). Posle perioda praćenja od tri meseca, u eksperimentalnoj grupi, taj porast bio je statistički značajan samo u domenima “Mišićna ukočenost” ( $p < 0,001$ ) i “Bol/Nelagodnost” ( $p < 0,005$ ). U kontrolnoj grupi, tokom istog perioda, porast skorova bio je značajan u svim domenima, izuzev u domenima “Emocionalno zdravlje” ( $p > 0,05$ ) i “Socijalno funkcionisanje” ( $p > 0,05$ ). Šest meseci nakon početka praćenja, porast skorova domena MSSS-88 skale u eksperimentalnoj grupi je bio statistički značajan u svim domenima, osim u domenima “Mišićni spazmi” ( $p > 0,05$ ) i “Pokretljivost delova tela” ( $p > 0,05$ ). U kontrolnoj grupi, tokom pomenutog perioda, porast skorova MSSS-88 skale, bio je statistički značajan u svim domenima (Tabela 16). Analiza veličine efekta pokazala je da posle tri odnosno

šest meseci praćenja dolazi do porasta spasticiteta u obe grupe. U eksperimentalnoj grupi srednja veličina efekta je zabeležena u domenima “Mišićna ukočenost” (ES=0,65 posle tri i ES=0,71 posle šest meseci praćenja), “Bol/nelagodnost” (ES=0,63 posle tri i ES=0,50 posle šest meseci), “Hod” (ES=0,56 posle šest meseci), “Emocionalno zdravlje” (ES=0,62 posle šest meseci) i “Socijalno funkcionisanje” (ES=0,54 posle šest meseci). U kontrolnoj grupi velika veličina efekta je registrovana u domenu “Mišićna ukočenost” (ES=0,87 posle tri meseca) i u domenu “Aktivnosti dnevnog života” (ES=0,83 posle šest meseci). Srednja veličina efekta je opažena u domenima “Mišićna ukočenost” posle šest meseci (ES=0,77), “Bol/nelagodnost” posle šest meseci (ES=0,54), “Mišićni spazmi” (ES= 0,54) posle tri i (ES=0,60) posle šest meseci, “Aktivnosti dnevnog života” posle tri meseca (ES=0,68), “Hod” posle šest meseci (ES=0,67), “Pokretljivost delova tela” (ES=0,58) posle tri i (ES=0,72) posle šest meseci i “Socijalno funkcionisanje” posle šest meseci (ES=0,55).

**Tabela 16** Srednje vrednosti MSSS-88 skorova posle primene TMS i posle tri i šest meseci praćenja i mere efekta u odnosu na primenu TMS u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

MSSS-88		Posle TMS	Tri meseca posle TMS	Šest meseci posle TMS
<b>Mišićna ukočenost</b>	Skor			
	ES			
Eksperimentalna grupa	Skor	26,8 (9,9)	30,2 (1,7)**	30,9 (11,4)**
	ES		0,65 (0,18-1,12)	0,71 (0,24-1,18)
Kontrolna grupa	Skor	28,2 (10,7)	30,8 (11,0)**	32,3 (10,4)**
	ES		0,87 (0,55-1,19)	0,77 (0,45-1,09)
<b>Bol/ Nelagodnost</b>	Skor			
	ES			
Eksperimentalna grupa	Skor	18,2 (8,6)	20,7 (9,4)*	21,0 (9,0)*
	ES		0,63 (0,16-1,09)	0,50 (0,04-0,97)
Kontrolna grupa	Skor	19,2 (9,0)	21,2 (9,1)*	22,0 (9,3)**
	ES		0,42 (0,10-0,74)	0,54 (0,22-0,86)

<b>Mišićni spazmi</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	28,8 (11,8)	31,1 (13,4) 0,42 (-0,4-0,89)	31,5 (13,1) 0,41 (-0,05-0,88)
Kontrolna grupa	Skor ES	27,5 (13,2)	31,7 (13,2)** 0,54 (0,22-0,86)	33,3 (13,9)** 0,60 (0,28-0,92)
<b>Aktivnosti dnevnog života</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	18,7 (8,4)	19,8 (8,0) 0,21 (-0,25-0,68)	21,6 (9,6)* 0,49 (0,02-0,96)
Kontrolna grupa	Skor ES	21,1 (9,8)	23,6 (10,1)** 0,68 (0,36-1,00)	24,4 (9,7)** 0,83 (0,51-1,15)
<b>Hod</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	24,0 (9,7)	26,8 (10,2) 0,46 (0,00-0,93)	27,7 (9,3)* 0,56 (0,09-1,02)
Kontrolna grupa	Skor ES	25,5 (9,0)	27,4 (9,5)** 0,43 (0,11-0,75)	28,4 (9,6)** 0,67 (0,35-0,99)
<b>Pokretljivost delova tela</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	23,2 (10,7)	24,3 (10,0) 0,22 (-0,25-0,69)	25,0 (10,0) 0,26 (-0,20-0,73)
Kontrolna grupa	Skor ES	23,9 (10,9)	26,8 (11,1)** 0,58 (0,26-0,90)	27,9 (11,1)** 0,72 (0,40-1,04)
<b>Emocionalno zdravlje</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	22,0 (11,1)	23,4 (11,6) 0,26 (-0,20-0,73)	25,0 (11,6)* 0,62 (0,15-1,09)
Kontrolna grupa	Skor ES	24,9 (12,1)	27,2 (13,5) 0,29 (-0,03-0,61)	28,5 (13,5)** 0,49 (0,17-0,81)
<b>Socijalno funkcionisanje</b>				
Eksperimentalna grupa	Skor ES	13,4 (6,4)	14,8 (7,4) 0,31 (-0,16-0,78)	16,6 (7,2)* 0,54 (0,07-1,00)
Kontrolna grupa	Skor ES	14,7 (7,3)	16,0 (7,7) 0,32 (0,00-0,64)	17,2 (8,3)** 0,55 (0,23-0,87)

ES, effect size; (\*p<0,05, \*\*p<0,01)

Skorovi su predstavljeni kao srednje vrednosti i standardne devijacije, a mere efekta sa 95% intervalom poverenja. Pozitivne vrednosti mera efekata predstavljaju porast spasticiteta.

## **5. DISKUSIJA**

Glavne kliničke pojave kod pacijenata sa MS su spastičnost, mišićna slabost, bol i zamor. Spasticitet je jedan od glavnih uzroka opadanja funkcionalne aktivnosti i kvaliteta života kod pacijenata sa MS. Potrebe pacijenata obolelih od MS za terapijskim rehabilitacionim intervencijama su višestruke i veoma aktuelne jer dosadašnji terapijski pristupi nemaju zadovoljavajuću efektivnost [7,291].

Naše istraživanje je imalo za cilj da ispita potencijalni efekat TMS u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom na spasticitet, funkcionalnu aktivnost i kvalitet života kod progresivne forme MS u poređenju sa grupom pacijenata koja je tretirana samo konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom.

Ispitanici uključeni u našu studiju su osobe obolele od progresivne forme MS, za razliku od svih prethodnih istraživanja sa sličnim ciljevima istraživanja, koja su obuhvatila obolele od RR forme MS u fazi remisije. U obe ispitivane grupe većina pacijenata je imala PP oblik MS, eksperimentalna grupa 70% , a kontrolna grupa 65%.

U našem istraživanju su dominirali pacijenti ženskog pola. Mišljenja o polnoj predominaciji su oprečna u okviru PP forme MS [35,36]. Evidentne razlike su dobijene u starosnoj strukturi između poređenih grupa ali je starosna dob eksperimentalne grupe odgovarala dosadašnjim ispitivanjima za prosečne godine starosti obolelih od PP MS [36]. Nije bilo razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe u ostalim ispitivanim demografskim karakteristikama: obrazovanje, bračni status, zaposlenost (Tabela 3). Step funkcionalne onesposobljenosti definisan EDSS skorom se nije razlikovao između ispitivanih grupa. Ipak, zapaženo je da je njegov skor bio na granici između umerene i teške onesposobljenosti (eksperimentalna grupa  $5 \pm 2.95$ / kontrolna grupa  $5.5 \pm 2.0$ ) dok je u prethodnim istraživanjima bio znatno niži, na granici između lake i umerene onesposobljenosti [394, 17,18,19]. Možemo istaći da vrednosti EDSS skora i dužine trajanja bolesti ispitanika ove studije su u skladu sa rezultatima studije sprovedene u našoj populaciji [146]. Vrednosti BDI nisu označavale izraženo prisustvo depresivnih simptoma kod ispitanika u našem istraživanju, što nije bilo očekivano prema vrednosti EDSS skora u ispitivanim grupama. Jedino prihvatljivo objašnjenje je da se radi o grupaciji koja pripada drugačijem kulturološkom i socijalnom miljeu. U drugim inicijalno registrovanim kliničkim karakteristikama (forma bolesti, trajanje bolesti, NRS) nije bilo razlike između ispitivanih grupa (Tabela 3).

U skladu sa preporukama ICF i po uzoru na prethodna slična istraživanja skale i upitnici izabrani za ovo istraživanje su imali za cilj da omoguće sveobuhvatno analiziranje oporavka ispitanika na nivou aktivnosti i participacije i pruže uvid u različite aspekte narušenog zdravlja. Sa jedne strane, korišćene su objektivne skale (MAS, BI, T25FW) čije su vrednosti skorova procena ispitivača, a sa druge, subjektivne (MSSS-88, MSQoL54), koje odražavaju aktuelno zdravstveno stanje iz perspektive pacijenta. Evaluacija varijabli je bila pre i posle rehabilitacije, što je u skladu sa dizajnom prethodnih studija dok praćenje parametara tri i šest meseci nakon završene rehabilitacije nije obuhvaćeno u do sada objavljenim rezultatima studija.

U našem istraživanju promena stepena spasticiteta, merena najčešće korišćenim objektivnim kliničkim instrumentom MAS, se nije razlikovala između eksperimentalne i kontrolne grupe pre i nakon terapije (Tabela 4), tri (Tabela 7) i šest meseci (Tabela 10) nakon završene rehabilitacije. U obe grupe ispitanika je došlo do redukcije spasticiteta ali bez značajne razlike u promeni između grupa pre i nakon primene određenog protokola. MAS je najčešće korišćen klinički instrument sa procenu stepena spasticiteta, ali nemogućnost da odvoji neurološku komponentu od biomehaničke čini ga neprikladnim za upotrebu u istraživanjima, obzirom na multifaktorijalne mehanizme nastanka spasticiteta. Njegova pouzdanost i validnost je diskutabilna posebno što je manje pouzdan za procenu spasticiteta u donjim u odnosu na gornje ekstremitete. U skladu sa tim, nametnula se potreba za razvojem specifičnih skala orijentisanih ka ličnoj percepciji uticaja spasticiteta na razne domene kod osoba obolelih od MS radi sveobuhvatne kliničke procene [397,398].

Upitnik MSSS-88 validiran je i kulturološki adaptiran za naše govorno područje [390]. Efekat terapije na stepen redukcije spasticiteta u ovom istraživanju verifikovan je ovim specifičnim upitnikom. Promene u svim domenima MSSS-88 nisu statistički značajne pre i nakon terapije u obe ispitivane grupe (Tabela 6), nakon tri (Tabela 9) i šest meseci (Tabela 12) od završene rehabilitacije. Ali, značajan pozitivan efekat terapije ispitivan MSSS-88 skorom u svim domenima u obe grupe ispitanika pre i posle terapije (Tabela 15) ustanovljen je računanjem mere efekta. Rezultati dobijeni u daljem periodu praćenja su se značajno razlikovali između ispitivanih grupa. Posle tri meseca od primene TMS-a (Tabela 16) došlo je do značajnog pogoršanja u subjektivnom doživljaju spasticiteta u domenu koji se odnosi na Bol/Nelagodnost i u domenu koji se

odnosi na mišićnu ukočenost. Šest meseci nakon završene rehabilitacije i primenjenog TMS metoda kod naših ispitanika perzistiralo je pogoršanje u domenu koji se odnosi na bol i nelagodnost ali je i efekat spasticiteta na pokretljivost delova tela bio u pogoršanju. U kontrolnoj grupi je nakon tri meseca došlo do pogoršanja u svim domenima izuzev u domenu koji se odnosio na uticaj spasticiteta na emocije i društveno funkcionisanje, dok je nakon šest meseci pogoršanje zabeleženo u svim domenima ove skale (Tabela 16).

U literaturi postoji nekoliko istraživanja na temu efekta TMS kod osoba obolelih od MS, a svega pet sa dizajnom koji je sličan našoj studiji [394,17,18,19]. Krajem dvadesetog veka, Nielsen i Sinkjaer su procenjivali efekat rTMS i kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom na spasticitet kod 38 pacijenata obolelih od RRMS u dvostruko slepoj placebo kontrolisanoj studiji [394]. Pacijenti su tretirani dva puta dnevno, rTMS visoke frekvence (16 stimulusa od 25 Hz) tokom sedam uzastopnih dana. Rezultati na osnovu kliničkog skora spasticiteta (MAS), kao i povećanja praga refleksa na istezanje su ukazali da rTMS može imati antispastični efekat. Osmog i šesnaestog dana od završetka protokola stimulacije nije verifikovana značajna razlika između grupa u stepenu spasticiteta merenog MAS. Nakon nešto više od decenije, Mori sa svojim saradnicima je u pseudo randomizovanoj studiji pokazao da dvonedeljna primena iTBS u predelu kortikalne reprezentacije motornih zona noge u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom dovodi do redukcije spasticiteta prema vrednostima MAS i MSSS-88 skora. Klinički efekat se održavao dve nedelje nakon završenog protokola stimulacije [18]. U drugoj studiji, godinu dana kasnije, isti autori su ispitivali efekat kombinovane primene iTBS i motornog treninga tokom dve nedelje kod 30 pacijenata sa dijagnostikovanom RRMS i prisutnim spasticitetom u donjim ekstremitetima. U ovoj, dvostruko slepoj, lažno kontrolisanoj studiji pacijenti su nasumično raspoređeni u tri grupe. Svaka grupa je sprovodila jedan od tri protokola: iTBS u kombinaciji sa motornim treningom, placebo TMS u kombinaciji sa motornim treningom i samo primena iTBS. Pokazali su da je sprovođenje protokola iTBS u kombinaciji sa motornim treningom superiornije u odnosu na primenu iTBS kroz redukciju spasticiteta merene MAS, MSSS-88. Važno je istaći da je do značajne redukcije spasticiteta došlo i kod grupe koja je sprovodila samo iTBS. S druge strane, primena placebo iTBS u kombinaciji sa motornim treningom nije uticala na značajnu redukciju spasticiteta obolelih nakon završene rehabilitacije [19]. Vodeći se ovim



rezultatima, u našem istraživanju je kod eksperimentalne grupe nakon svakodnevne primene iTBS primenjena multidisciplinarna rehabilitacija u trajanju od tri nedelje. Terapijski efekat rTMS na spasticitet kod RR MS ispitivali su Centonze i saradnici sprovedena je dvonedeljna primena repetitivno emitovanih TMS pulseva frekvencijom 5Hz u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom što je dovelo do redukcije spasticiteta merenog MAS i MSSS-88. Kliničko poboljšanje se održavalo oko 7 dana posle završenog protokola stimulacije [17]. Značajno je pomenuti da su u pomenutim istraživanjima primenjivani različiti protokoli VF rTMS (20 Hz, 5Hz, iTBS), sa pozitivnim efektom na redukciju spasticiteta kod pacijenata obolelih od RR MS. Ono što se nameće kao pitanje zbog malog broja studija sprovedenih kod obolelih od MS, a znajući rezultate istraživanja sprovedenih kod osoba sa moždanim udarom, jeste da li NF rTMS može da dovede redukciju spasticiteta obolelih od MS [399]. Abdelkader i saradnici su sprovedeli istraživanje sa ciljem da ispituju da li i NF rTMS može uticati na redukciju stepena spasticiteta kod ovih pacijenata [400]. Pokazano je da NF rTMS u kombinaciji sa dvonedeljnom multidisciplinarnom rehabilitacijom za razliku od VF rTMS nije dovela do statistički značajne razlike.

Rezultati ovog istraživanja koji se odnose na efekat VF rTMS na redukciju spasticiteta kod pacijenata obolelih od PP i SP MS su delimično saglasni sa prethodnim istraživanjima [394,17,18,19]. Svoja opažanja i rezultate našeg istraživanja možemo, sa zadržkom, obrazložiti do sada smatranim mehanizmima delovanja ove metode. Huang i saradnici su dokazali da, u raznim fiziološkim i patološkim stanjima, postoji interakcija kortikospinalnih projekcija i interneurona kičmene moždine [373]. Piramidalni put ima veliki broj završetaka u sivoj masi kičmene moždine gde kontroliše motorne neurone kroz monosinaptičke i nemonosinaptičke veze, uključujući lokalne interneurone i senzorne Ia aferentne neurone. Pretpostavlja se da aktivacija kortikospinalnog puta moduliše promene u presinaptičkoj kontroli senzornih Ia aferentnih neurona refleksa na istezanje, a izgleda ne utiče na disinaptičku recipročnu inhibiciju [401,402]. U pomenutom istraživanju, Mori sa saradnicima je ukazao da pacijenti sa prisutnim spasticitetom u donjim ekstremitetima ne mogu uspostaviti normalnu kontrolu preko mehanizama koji su uključeni da postave agoniste i antagoniste u položaj refleksa na istezanje i u odnosu na to dobiti voljnu kontrakciju [399]. Stoga, moguće hipotetičko objašnjenje je da smo u ovom istraživanju dobili pozitivan efekat iTBS i

multidisciplinarnu rehabilitaciju na spasticitet posredovan, bar delimično, dugotrajnom modulacijom aktivnosti kortikospinalnih sinapsi, verovatno LTD mehanizmom složenih sklopova kičmene moždine koji su uključeni u presinaptičku inhibiciju [394].

Pri razmatranju razlika u dobijenim rezultatima našeg istraživanja u odnosu na do sad sprovedena, moramo se osvrnuti na nekoliko aspekata za koje možemo pretpostaviti da utiču na ishod naših rezultata

Kao najveći iskorak u odnosu na dosadašnja istraživanja, ispitanici u našem istraživanju su oboleli od progresivne forme bolesti, dok ispitanici u prethodnim ispitivanjima su osobe obolele od RR forme MS u fazi remisije. Ovo se dovodi u vezu sa hroničnom neurodegeneracijom u CNS koja karakteriše obe progresivne forme, i značajno manje prisutnim stepenom inflamacije u odnosu na RR MS. Novije histopatološke studije su ipak pokazale da i u PPMS postoji značajan stepen inflamacije koji ostaje intratekalno, te je iz tog razloga i efikasnost antiinflamatornih, imunopresivnih i imunomodulatornih lekova mala [106,107]. Mehanizmi neuroplasticiteta u generisanju spasticiteta kod pacijenata obolelih od progresivnih formi MS je verovatno drugačiji, što otežava komparaciju sa do sada sprovedenim studijama. Brojne studije su ukazale na veću zastupljenost *black holes* lezija kod pacijenata sa SP formom MS u odnosu na RR i da koreliraju sa višim EDSS skorom i izraženijom cerebralnom atrofijom. S druge strane, stepen atrofije korelira sa stepenom ukupnog invaliditeta, kognitivnih oštećenja i kvalitetom života kod ovih pacijenata [102-104]. MAS, dužina trajanja bolesti kao i EDSS skor kod ispitanika u našoj studiji je bio inicijalno viši u odnosu na sprovedene slične studije. Druga istraživanja nisu pratila promene MSSS-88 skora po domenima u ovako dugom vremenskom periodu ali je Sosnoff sa saradnicima pokazao veću osetljivost na promenu spasticiteta domena Bol/Nelagodnost vremenskom periodu praćenja od četiri nedelje nakon primene multidisciplinarnu rehabilitaciju [403]. Kako je u periodu posmatranja tri i šest meseci nakon terapije bilo međugrupne razlike u korist eksperimentalne izuzev u domenu Bol/Nelagodnost, razlike u skorovima domena MSSS-88 u vremenu mogu se delimično pripisati dejstvu primenjenog TMS metoda. Ovo ukazuje da su efekti TMS u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom usloveli da ispitanici eksperimentalne grupe osećaju efekat terapije znatno duži vremenski period u odnosu na grupu koja je sprovodila samo rehabilitacioni program.

Sumirajući naše rezultate i rezultate prethodnih studija, pozitivan efekat VF rTMS (iTBS protokola) se može objasniti kumulacijom neuoplastičnih promena indukovanih rTMS. Uz obrazložene razlike rezultati su obećavajući, VF (5Hz) rTMS u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom može redukovati spasticitet u MS i doprineti evoluciji novih modaliteta lečenja koji se fokusiraju na promovisanju promena plastičnosti u strukturama kičmene moždine.

Rezultati naše studije, kao što je pomenuto, su pokazali pozitivan efekat multidisciplinarnе rehabilitacije na spasticitet meren MSSS-88 u svim domenima. Pozitivan efekat se nije održao tri i šest meseci nakon završene rehabilitacije. To ukazuje na složenost mehanizama nastanka krucijalnih patofizioloških fenomena poput spasticiteta kod obolelih od PPMS u smislu višestrukih neuroloških lezija i dužine trajanja bolesti. Iz toga proizilazi, da zahtevi za terapijskim intervencijama kod ove populacije pacijenata moraju biti sagledani kroz dugotrajnije uticaje na osnovni patofiziološki supstrat.

Do sada su objavljeni rezultati više studija na temu primene raznih modaliteta fizikalne medicine i rehabilitacije kod pacijenata sa PP i SP formom MS ali mali broj je ukazao na pozitivne efekte određenih komponenata multidisciplinarnе rehabilitacije na funkcionalnu aktivnost i kvalitet života sa malim osvrtom na spasticitet. U svom preglednom radu, Campbel i saradnici su ispitujući Cohranov registar za MS, MEDLINE, Physiotherapy Evidence Databas i Embase na temu uticaja vežbi na spasticitet kod pacijenata sa PP i SP MS zaključili da su samo dve studije pratile efekat na spasticitet kod ovih pacijenata i da postoje jaki dokazi o pozitivnoj korelaciji između sprovođenja vežbi i redukcije spasticiteta registrovane MAS [404]. U obe studije se ispitivao efekat vežbi i injekcione primene botulinum toksina [405,406]. Promene spasticiteta su praćene šest nedelja posle završenog tretmana i pozitivan efekat se održavao, dok nakon 18 nedelja od završenog tretmana nije zabeležen efekat primenjene terapije. U prilog tome, ali kod RR forme MS, registrovan je pozitivan uticaj istežanja na redukciju spasticiteta MAS u nekoliko studija. Sumirajući njihove zaključke, možemo reći da agresivnije istežanje sprovedeno bar dva puta u toku dana dovodi do redukcije spastičnosti kod MS [407]. Sva dosadašnja istraživanja ukazuju na neophodnost kontinuirane primene vežbanja, što ne umanjuje značaj povremenih primena facilitacionih tehnika kao što je TMS.

U skladu sa ovim studijama i studijama koje su sprovodile TMS, u našem istraživanju je primenjena konvencionalna multidisciplinarna rehabilitacija u trajanju od tri nedelje. Multidisciplinarni program rehabilitacije kod pomenutih studija je, kao i u ovom istraživanju, podrazumevao program koordinisan od strane specijalizovanog tima zdravstvenih radnika koji su sprovodili negu, fizikalnu terapiju, okupacionu terapiju, psihološko testiranje, po potrebi ortotisanje, a sve u cilju inhibicije spasticiteta i poboljšanja funkcionalnosti. Ono što posebno limitira svaku od navedenih studija jeste međusobna neujednačenost intenziteta, trajanja, broja pojedinačnih sesija tretmana [404]. Stoga, u skladu sa generalnim preporukama datim za obolele od MS, u našem istraživanju plan rehabilitacije je bio individualan i doziran zavisno od funkcionalnog stanja, odnosno od stepena onesposobljenosti obolelog. Pri pravljenju rehabilitacionog plana vodilo se računa o posebnim specifičnostima ovih pacijenata [304]. Dnevni program je bio podeljen u dva dela: kineziterapija i radna terapija. Aktuelna praksa u našoj ustanovi jeste istezanje kao uvod kineziterapiju, što je u skladu i sa pregledanom literaturom [407]. Za razliku od dizajna ranijih istraživanja u našem istraživanju je primenjena rehabilitacija koja je bila sveobuhvatnija u primeni kineziterapijskih procedura, jer i pored navedenih limitirajućih faktora kineziterapija predstavlja i dalje glavni oslonac u rešavanju problema vezanih za spasticitet, funkcionalnu aktivnost i kvalitet života kod MS [408]. Pozitivan efekat na spasticitet koji smo dobili u našem istraživanju, primenom na ovaj način sprovedenog kineziterapijskog programa, možemo delimično pripisati za sada još nedovoljno objašnjenim odnosom plasticiteta i rehabilitacije. Kineziterapija kao komponenta multidisciplinarne rehabilitacije ostvaruje svoje efekte menjanjem senzornog inputa i konsektivnim uticajem na aktivnosti alfa motornog neurona, ali i uticajem na viskozno elastične osobine mišićnotetivnog sistema [409]. Istraživanja su ukazala da motornim učenjem u okviru rehabilitacije postoji mogućnost funkcionalne reorganizacije mozga kod ovih pacijenata i to povećanjem obima oblasti koje se aktiviraju i povećanjem njihove aktivacije. Daljim istraživanjem bi svakako trebalo da dođe do optimalizacije kineziterapijske tehnike u cilju boljeg ishoda rehabilitacije ovih pacijenata. To se posebno odnosi na vreme trajanja pojedinačnog i ukupnog tretmana, kao i na intenzitet i učestalost primene dnevnog tretmana, ali i na pridodate faktore koji dodatno olakšavaju motorno učenje. Razmatrajući pozitivne efekte sprovođenja kineziterapijskog programa na spasticitet u

našoj kontrolnoj grupi, rezultati ove studije ukazuju, ali ne dokazuju, da tretman spasticiteta kod obolelih od MS često može biti suboptimalan. Mali broj studija i različitost njihovog dizajna su realna prepreka poređenja rezultata sa drugim sličnim istraživanjima.

Osnovna karakteristika funkcionalne nezavisnosti jeste hod, a njegovo očuvanje je jedan od najvećih izazova u rehabilitaciji obolelih od MS. Kao klinički instrument za kvantitavnu procenu mobilnosti i funkcije nogu kroz praćenje brzine hoda koristili smo T25FW koji se pokazao kao validan kod ovih pacijenata [391,392]. Naše istraživanje nije pokazalo značajnu razliku u promeni brzine hoda između ispitivanih grupa pre i nakon sprovedenog tretmana (Tabela 4). Međutim, u obe grupe je došlo do poboljšanja brzine hoda nakon primene oba protokola, ali je ipak poboljšanje brzine hoda u eksperimentalnoj grupi bilo bolje u odnosu na kontrolnu. Važno je napomenuti da su i inicijalne vrednosti spasticiteta u eksperimentalnoj grupi bile više u odnosu na kontrolnu, što dodatno ukazuje da efekat TMS u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom ima prednost u odnosu na konvencionalnu multidisciplinarnu rehabilitaciju. Poboljšanje u korist eksperimentalne grupe se održavalo i u narednim periodima, tri (Tabela 7) i šest (Tabela 10) meseci nakon završene rehabilitacije.

Malo povećanje ili smanjenje funkcije hoda kod hroničnog bolesnika može promeniti celu sliku njegovog doživljaja i rehabilitacionog potencijala. U skladu sa time, kod hroničnih bolesti u koje spada i MS, uticaj bolesti na hod bolesnika u mnogome zavisi i od subjektivnog doživljaja aktuelnog oštećenja. U okviru MSSS-88 upitnika jedan od 8 domena se odnosi na Hod i pokretljivost delova tela. Računanjem mere efekta, zabeležena je statistički značajna razlika u subjektivnom doživljaju oštećenja hoda u obe ispitivane grupe nakon primenjenih protokola (Tabela 16). U daljem toku praćenja, nakon tri i šest meseci (Tabela 16), percipirano je značajno pogoršanje hoda od strane ispitanika u kontrolnoj grupi, dok je pogoršanje hoda u eksperimentalnoj grupi zapaženo od strane ispitanika nakon šest meseci. Istraživanja sprovedena od strane Centonce i saradnika i Mori i saradnika su pratila procenu mobilnosti T25FW testom, ali kao što je već napomenuto, kod pacijenata sa RR formom MS, manjim EDSS skorom, nižim stepenom spasticiteta, i bez praćenja kroz vreme nakon završene rehabilitacije [17,19]. Vrednosti T25FW u oba istraživanja su ukazale na značajano poboljšanje u brzini hoda kod pacijenata koji su sprovodili program TMS

u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom u odnosu na grupu koja je sprovodila multidisciplinarnu rehabilitaciju [17,19]. Takođe, u istim istraživanjima je praćena i subjektivna percepcija uticaja spasticiteta na funkcionalnu aktivnost MSSS-88 skorom koji je takođe ukazao na statistički značajnu razliku između posmatranih grupa ali bez podataka o skorovima domena tako da ne možemo porediti naše rezultate dobijene po domenima.

Nedavno su objavljeni rezultati observacione multicentrične studije Feyes i saradnika koji su ukazali da pacijenti sa PP i SP MS imaju znatno lošije performanse hoda u odnosu na RR formu bolesti. Istraživanje je obuhvatilo sve aspekte hoda: izdržljivost, brzinu i subjektivnu percepciju oštećenja hoda. Štaviše, izraženije manju brzinu hoda ima PP u odnosu na SP formu bolesti sa prosečnom brzinom hoda 0.14m/s mereno T25FW kliničkim instrumentom [410]. Pored drugih, već napomenutih razlika, moramo se osvrnuti i na mogućnost da među različitim grupama EDSS skorova postoji razlika u promeni brzine i kod ovih pacijenata kao i kod RR forme MS. U našem istraživanju ova analiza nije izvedena, jer mali broj pacijenta po grupama EDSS ne bi dao validne zaključke.

Visok nivo dokaza o efikasnosti sprovođenja multidisciplinarnе rehabilitacije u bolničkim uslovima sa aspekta aktivnosti i kvaliteta prema prema ICF klasifikaciji pokazan je u nekoliko randomizovanih studija sprovedenih tokom poslednje dve decenije [312,304,411,412,413,414]. Istraživanja su uglavnom obuhvatila pacijente sa progresivnom formom MS. Program je, zavisno od studije, trajao u rasponu od tri do šest nedelja, a evaluacija praćenih varijabli je rađena pre i posle završene rehabilitacije, tri, šest, a kod malog broja studija i dvanaest meseci od završene rehabilitacije. Primarni parametri praćenja oporavka funkcionalne onesposobljenosti kada su u pitanju donji ekstremiteti prema ICF-u u ovim istraživanjima su bili: TUAG (eng. *Timed Up And Go*), BI, brzina hoda na 10 metara (eng. *10-metre walk test*).

Funkcionalnu aktivnost smo ispitivali BI. Rezultati našeg istraživanja su ukazali da ne postoji razlika između ispitivanih grupa nakon primenjene terapije (Tabela 4), tri (Tabela 7) i šest (Tabela 10) meseci od završetka rehabilitacije. Rezultati studija Centonze i saradnika i Mori i saradnika su ukazali na poboljšanje u aktivnostima dnevnog života (mereno BI) u grupi koja je sprovodila TMS metod u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom [17,19]. Rezultati koje smo

dobili ispitujući promenu u brzini hoda naših ispitanika nisu u skladu sa istraživanjima pomenutih istraživača. Ipak, literarni podaci ukazuju da je oštećenje u aktivnostima donjih ekstremiteta povezano sa promenama u aktivnostima dnevnog života i radnim statusom obolelog. Ranije studije su pokazale da promena  $\geq 20\%$  u brzini hoda merena T25FW može dovesti do kliničkog poboljšanja pacijenta. Štaviše, pokazano je da pacijenti koji završe T25FW za vreme  $\geq 8$  sekundi koriste mnogo više energije za funkciju hoda što se značajno odražava na obavljanje aktivnosti samozbrinjavanja i aktivnosti dnevnog života. U našem istraživanju eksperimentalna grupa je inicijalno završila T25FW za 17,5 sekundi dok je vreme kontrolne grupe bilo 18.7 sekundi. S obzirom da minimalno klinički značajno poboljšanje u brzini hoda nismo dobili kod naših ispitanika, a da su naše inicijalne brzine bile znatno lošije u odnosu na sva prethodna istraživanja, očekivano je bilo da i u aktivnostima dnevnog života neće biti značajnih promena [415].

Kvalitet života ispitanika u ovoj studiji je praćen specifičnim upitnikom MSQoL54. Upitnik je validiran i kulturološki adaptiran za srpsko govorno područje [233]. Kvalitet života ispitanika obe grupe nakon primene odgovarajućih metoda se poboljšao (Tabela 5). Ipak, promene u vrednostima domena MSQoL54 između ispitivanih grupa nisu bile dovoljne da izazovu statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa. Međutim, rezultati mere efekta su pokazali značajno poboljšanje u promeni kvaliteta života u obe grupe ispitanika nakon završene primenjivane terapije, ali u različitim domenima. U eksperimentalnoj grupi značajno je redukovana osećaj intenziteta bola, poboljšano je emocionalno funkcionisanje, kognitivne funkcije, ispitanici su imali više snage i energije. Ovo ukazuje da efekti primene TMS u kombinaciji sa primenjenim rehabilitacionim programom pozitivno deluju na funkcionalnu aktivnost kao i na kognitivne funkcije, a samim tim ispitanici osećaju i manje ograničenje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i aktivnosti u okviru posla. Sa druge strane, u kontrolnoj grupi došlo je do poboljšanja u svim ostalim domenima izuzev domena koji se odnose na subjektivnu percepciju seksualnih funkcija, zadovoljstva seksualnim životom i kvaliteta života koji nisu pokazali značajnu promenu ni nakon primene TMS u kombinaciji sa rehabilitacionim programom.

Promena u različitim domenima može biti i posledica potencijalno manjeg efekta rehabilitacije na određene domene kvaliteta života ili nepostojanja specifičnih

postupaka rehabilitacije da bi se određene promene postigle. Kao primer možemo navesti upravo kognitivne funkcije koje u praksi nisu obuhvaćene rehabilitacionim programom. Kompozitni skor mentalnog i fizičkog zdravlja se značajno povećao u obe grupe ispitanika nakon završene primene jednog od protokola. Nesumnjivo je da su promene koje su u našem istraživanju prisutne posledica pozitivnog delovanja oba primenjivana metoda. Bez obzira na dobijeni pozitivan efekat u obe ispitivane grupe, važno je naglasiti da je u eksperimentalnoj grupi došlo je do poboljšanja u onim domenima koji spadaju u glavne limitirajuće faktore u svakodnevnom funkcionisanju pacijenta. Odsustvo promena u određenim domenima se može objasniti na nekoliko načina. Domeni koji su bazirani na evaluaciji ispitanika, kao što je npr. subjektivna procena kvaliteta života, su mnogo više podložni promenama u iskustvu ispitanika i značenju koje oni dodeljuju domenu [416]. Ovo je posledica fenomena poznatog kao *promena u odgovoru* ili *prilagođavanje uma* i odnosi se na promene u unutrašnjim standardima bolesnika za određene sposobnosti ili promene prioriteta i vrednosti, rekonceptualizaciji ciljeva, a koji treba da budu deo terapijskog cilja koje rehabilitacija može da indukuje. Odsustvo promena u percepciji seksualnih funkcija i zadovoljstva seksualnim životom, u obe grupe ispitanika, možemo delimično objasniti time da su se pacijenti nalazili na intrahospitalnoj rehabilitaciji u trajanju od tri nedelje, a pitanja koje se odnose na ove domene prate seksualne funkcije tokom protekle četiri nedelje od momenta popunjavanja upitnika.

Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa literarnim podacima koji su ukazali na nekonzistentnost između subjektivnog doživljaja kvaliteta života i objektivnih kliničkih merenja. Nekonzistentnost je delimično uslovljena metodološkim razlozima, ali neki autori sugerišu da su psihološke posledice i doživljavanje bolesti ono što dovodi do razlike u podacima [212].

Rezultati naše studije ukazuju na poboljšanje kvaliteta života ispitanika, uz već pomenute razlike, su delimično u skladu sa prethodnim studijama sličnog dizajna [17,19]. Autori ovih istraživanja su pokazali poboljšanje kvaliteta života u oba kompozitna skora nakon primenjene terapije TMS u kombinaciji sa mutlidisciplinarnom rehabilitacijom, dok to poboljšanje nije registrovano u kontrolnoj grupi. Sa aspekta kontrolne grupe i rezultatima našeg istraživanja, adekvatno i na vreme započeto sprovođenje multidisciplinarnе rehabilitacije, prema dosadašnjim saznanjima, smanjuje



i usporava napredak funkcionalne onesposobljenosti i poboljšava kvalitet života pacijenata sa MS, što je pokazano i u našoj studiji [284].

U daljem toku praćenja, nakon tri meseca (Tabela 13), mere efekta su ukazale na značajno pogoršanje u nekim od domena MSQoL54. U eksperimentalnoj grupi je došlo do značajnog pogoršanja kognitivnih funkcija i osećaja snage i energije što možemo reći da je bilo i očekivano jer u odnosu na prethodna istraživanja održavanje pozitivnog efekta TMS u kombinaciji sa rehabilitacionim programom je najduže zabeleženo dve nedelje nakon završenog tretmana a naši ispitanici su imali viši stepen spasticiteta i značajno oštećenu funkciju hoda. Spasticitet je u direktnoj korelaciji sa zamorom, a nakon tri meseca subjektivna percepcija uticaja spasticiteta i brzine hoda naših ispitanika u eksperimentalnoj grupi su se pogoršale. Rezultati su bili u skladu sa pogoršanjem brzine hoda i povećanjem stepena spasticiteta ukazavši pritom da ispitanik subjektivno percipira potrebu za više snage i energije da savlada svakodnevne životne prepreke, što svakako ima negativan uticaj na kvalitet života. Kako govorimo o inovativnoj metodi, očekivanja pacijenata sa hroničnom bolešću i onesposobljenošću su velika, često i iznad realnih. Nakon tri meseca pogoršanje u emocionalnom funkcionisanju i onesposobljenosti u vezi sa njim možemo hipotetički objasniti delimičnim razočarenjem zbog ličnih prevelikih očekivanja od inovativne terapije. Da bi opravdali našu pretpostavku, potrebna su dopunska istraživanja dizajnirana tako da obuhvate i placebo TMS grupu. Kompozitni skor mentalnog i fizičkog zdravlja se značajno smanjio u eksperimentalnoj grupi ispitanika tri meseca nakon završene primene TMS metoda. Promene koje su u našem istraživanju prisutne između ostalog mogu biti i posledica kratkoročnog delovanja primenjenog TMS metoda.

U kontrolnoj grupi je došlo do pogoršanja u socijalnom funkcionisanju što možemo delimično pripisati prirodnom toku i progresiji bolesti jer je ova grupa imala inicijalno viši EDSS skor u odnosu na eksperimentalnu. Sem toga, oboleli od MS tokom rehabilitacije u našoj ustanovi su vežbali istovremeno sa drugim pacijentima koje karakterišu različite kliničke, a često sociodemografske osobenosti. Socijalni život predstavlja veoma važnu komponentu kvaliteta života, a smanjenje socijalnih kontakata ga značajno narušava [217]. Možemo pretpostaviti da je i dejstvo grupe doprinelo pozitivnim efektima rehabilitacije na kvalitet života dok njenim gubitkom, odlaskom kući, dolazi do pogoršanja socijalnog funkcionisanja. Štaviše, vežbanje u grupi otvara

jedan novi vid komunikacije i pridodaje rehabilitacionom programu pozitivni efekat socijalnih kontakata, interakcije, mogućnost sagledavanja bolesti, problema i funkcije iz različitih uglova, što pacijentima može biti od velike pomoći u borbi sa nailazećim preprekama.

Posle šest meseci praćenja (Tabela 14), iako je došlo do pogoršanja u velikom broju domena zanimljiv i ohrabrujući rezultat je da se pozitivan efekat TMS metoda na Bol i dalje održavao, što možemo pripisati pozitivnim dugoročnim efektom primenjene metode. U kontrolnoj grupi, nakon šest meseci do pogoršanja je došlo u skoro svim domenima kvaliteta života. Obzirom na visoku incidencu bola kod ove populacije pacijenata i nedovoljno istražene mehanizme povezanosti bola i funkcionalne nesposobnosti, potrebna su dalja istraživanja koja bi objasnila ovu korelaciju.

Ovim istraživanjem su obuhvaćeni svi nivoi posledica bolesti prema ICF klasifikaciji. Posledice na nivou tkiva i organa obuhvaćene su ispitivanjem spasticiteta. Posledice na nivo aktivnosti, osobe kao individue, merene su BI i funkcijom hoda a participacija pacijenta upitnikom kvaliteta života i specifičnim upitnikom MSSS-88.

Rezultati našeg istraživanja izraženi kroz meru efekta pokazali su pozitivne efekte u pojedinim domenima korišćenih upitnika što ohrabruje dalja istraživanja primene TMS kod pacijenata sa PP i SP formom MS.

## **6. ZAKLJUČCI**

Randomizovano kliničko istraživanje je obuhvatilo 60 ispitanika obolelih od PP i SP forme MS. Ispitanici su hospitalizovani u Klinici za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, radi sprovođenja rehabilitacije u trajanju od tri nedelje. Svi ispitanici su završili započeto istraživanje. Eksperimentalna grupa je svakodnevno odmah po završetku iTBS sprovodila multidisciplinarni rehabilitacioni program pet radnih dana u nedelji, tokom tri nedelje. Kontrolna grupa je sprovodila multidisciplinarni rehabilitacioni program pet radnih dana u nedelji tokom tri nedelje. Rezultati istraživanja su pokazali:

1. Ispitanici eksperimentalne i kontrolne grupe su dobro tolerisali predviđeni individualno orijentisan i prema stepenu onesposobljenosti pravljen multidisciplinarni rehabilitacioni plan. Nije bilo pogoršanja neurološkog stanja, niti neželjenih događaja tokom sprovođenja programa.

2. U obe grupe ispitanika je došlo do redukcije spasticiteta mereno MAS skalom, ali bez značajne razlike u promeni pre i nakon primene određenog protokola, što obzirom na multifaktorijalne mehanizme nastanka spasticiteta može ukazati na nemogućnost da upotrebljen klinički instrument odvoji neurološku od biomehaničke komponente. Posle tri i šest meseci došlo je do pogoršanja stepena spasticiteta u obe ispitivane grupe, bez prisutne statistički značajne razlike u promeni među grupama.

3. Samoprocena efekta terapije na stepen redukcije spasticiteta u ovom istraživanju merena MSSS-88 je ukazala da nema statistički značajne razlike pre i posle rehabilitacije, tri i šest meseci nakon završene rehabilitacije u obe ispitivane grupe. Ipak, značajan pozitivan efekat terapije meren ovim upitnikom, u svim domenima, u obe ispitivane grupe pre i posle terapije je dobijen računanjem mere efekta. U periodu posmatranja tri i šest meseci nakon terapije bilo je međugrupne razlike u korist eksperimentalne, izuzev u domenu Bol/Nelagodnost koji je u obe grupe bio u pogoršanju. Ovo ukazuje da su efekti TMS u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom uslovlili da ispitanici eksperimentalne grupe osećaju efekat terapije znatno duži vremenski period u odnosu na grupu koja je sprovodila samo rehabilitacioni program.

4. Promene u brzini hoda merene T25FW ne pokazuju statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa pre i nakon sprovedenog tronedelnog tretmana. U obe grupe je došlo do poboljšanja brzine hoda posle primene određenog protokola ali je ipak poboljšanje brzine hoda u eksperimentalnoj grupi bilo veće u odnosu na kontrolnu. Poboljšanje u korist eksperimentalne grupe se održavalo i tokom naredna dva perioda praćenja, što dodatno ukazuje da efekat kombinacije TMS i mutlidisciplinarnе rehabilitacije ima prednost u odnosu na sprovođenje samo konvencionalne multidisciplinarnе rehabilitacije.
5. Ispitanici obe grupe su pokazali statistički značajno poboljšanje u subjektivnom doživljaju oštećenja hoda nakon primenjenih protokola. U daljem toku praćenja, nakon tri i šest meseci, percipirano je značajno pogoršanje hoda od strane ispitanika u kontrolnoj grupi, dok je pogoršanje hoda u eksperimentalnoj grupi zapaženo od strane ispitanika nakon šest meseci. Ovi rezultati idu u prilog prethodnim o dužem trajanju pozitivnog efekta primene TMS u kombinaciji sa mutlidisciplinarnom rehabilitacijom.
6. Vrednosti funkcionalne aktivnosti merene BI nisu se značajno menjale tokom vremena ni u jednoj grupi ispitanika. S obzirom da nije registrovana promena u brzini hoda merena objektivnim kliničkim instrumentom očekivano je bilo da i u aktivnostima dnevnog života neće biti značajnih promena.
7. Kvalitet života obe grupe ispitanika je primenom mere efekta ukazao na poboljšanje mentalnog i fizičkog zdravlja posle primene jednog od protokola. Važno je naglasiti da je u eksperimentalnoj grupi došlo do poboljšanja u domenima (Bol, Emocionalno funkcionisanje, Kognitivne funkcije, Osećaj snage i energije), koji spadaju u glavne limitirajuće faktore u svakodnevnom funkcionisanju pacijenta. Nakon tri meseca od završene rehabilitacije, u eksperimentalnoj grupi je došlo do značajnog pogoršanja kognitivnih funkcija i osećaja snage i energije, dok je u kontrolnoj došlo do pogoršanja u socijalnom funkcionisanju. Posle šest meseci praćenja došlo je do pogoršanja u velikom broju domena u obe ispitivane grupe, ali

se pozitivan efekat na Bol i dalje održavao u eksperimentalnoj grupi. Rezultati jasno pokazuju da primenjena kombinacija TMS-a i multidisciplinarnе rehabilitacije značajno doprinosi poboljšanju kvaliteta života ove grupe bolesnika i to izraženije u kasnijem periodu.

## **7. LITERATURA**

1. Neurological disorders: Public Health Environment. Zeneva, World Health Organization, 2006.
2. Sobocki P, Pugliati M, Lauer K et al. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study. *Mult Scler* 2007; 13:1054-64.
3. Kessering J. Clinical patterns of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998; 5: Suppl 2:11-2.
4. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H, UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 2010; 81:1039-43.
5. 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.
6. Duddy M. Epidemiology in multiple sclerosis has had its day: there are no more unanswered questions – Yes. *Mult Scler* 2012; 18:140-141.
7. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult. Scler* 2004; 10:589-595.
8. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther* 2009; 26:1042-57.
9. Paltamaa J, Sjogren T, Peurala SH, Heinonen A. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med* 2012; 44:811-23.
10. Campbell E, Coulter EH, Mattison PG, Miller L et al. Physiotherapy Rehabilitation for People with Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2016; 97:141-51
11. Young RR. Spasticity: a review. *Neurology* 1994; 44:S12–S20.
12. Ivanhoe CB, Reistetter TA: Spasticity: The misunderstood part of the upper motor neuron syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83(suppl):S3–S9.



13. Weidner N, Ner a, Salimi N, Tuszynski MH. Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:3513-8.
14. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Aug; 91(2):79-92.
15. Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *J.Neuroeng.Rehabil* 2009, 6-7.
16. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009 Dec; 120(12):2008-39.
17. Centonze D, Koch G, Versace V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68:1045e50.
18. Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010; 17:295e300.
19. Mori F, Ljoka C, Magni E, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011; 258:1281e7.
20. Koch G, Rossi S, Prosperetti C, et al. Improvement of hand dexterity following motor cortex rTMS in multiple sclerosis patients with cerebellar impairment. *Mult Scler* 2008; 14:995e8.
21. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359:1221-31.
22. Kipp M, Van Der Valk P, Amor S. Pathology of multiple sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012; 11:506-17.
23. Pugliati M, Rosatia G, Cartonc H, Riise T, Drulovic J, Vescei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13:700-22.

24. Visser E, Wilde K, Wilson JF, Yong KK, Counsell CE. A new prevalence study of multiple sclerosis in Orkney, Shetland and Aberdeen city. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2012; 83:719-24.
25. Peterlin B, Ristić S, Sepčić J, Končan Vračko B, Rako A, Lovrenčić L et al. Region with persistent high frequency of multiple sclerosis in Croatia and Slovenia. *J Neurol Sci* 2006; 247:169-72.
26. Tončev G, Miletić-Drakulić S, Knežević Z, Bošković-Matić T, Gavrilović A, Tončev S, Drulović J, Pekmezović T. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Šumadija. *Neuroepidemiology* 2011; 37:102-6.
27. 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.
28. Koch-Henriksen N, Hyllested K. Epidemiology of multiple sclerosis: Incidence and prevalence rates in Denmark 1948-64 based on Danish Multiple Sclerosis Registry. *Acta Neurol Scand* 1988; 78:369-80.
29. Mc Donald WI, Silberberg DH. The diagnosis of multiple sclerosis. In: Multiple sclerosis. McDonald WI and Silberberg DH (EDS), Butterworths, London, 1986.
30. Boiko A, Vorebeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovinck D. Early onset multiple sclerosis a longitudinal study. *Neruology* 2002; 59: 1006-10.
31. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM, Multiple sclerosis under 6 yeras of age, *Neurology* 1999; 53:478-84.
32. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Jchild Neurol.* 2012; 27: 1378-83 (proveriti da li ima to I u ref. Shaw CM, Alvord EC Jr. Multiple sclerosis beginning in infancy. *J Child neurology* 1987; 2:252-6.
33. Sellner J, Kraus J, Avad A., Milo R, Hemmer B, Stuve O, The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis-A critical anlaysis of potential envairomental factors. *Autoimm Rev* 2011; 10:495-502.
34. Pekmezović T. Epidemiologija multiple skleroze. *Acta clinica* 2011; 11(1):39-60.

35. Debouverie M, Louis S, Pitton-Vouyovitch S, Roederer T, Vespignani H. Multiple sclerosis with a progressive course from onset in Lorraine-Easterne France. *J Neurol* 2007; 254:1370-5.
36. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6:903-12.
37. Greer JM, McCombe PA. Role of gender in multiple sclerosis: Clinical effects and potential molecular mechanisms. *J Neuroimmunol* 2011; 234:7-18.
38. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82:132-41.
39. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology* 2008; 71:129-35.
40. Chung SE, Cheong HK, Park JH, Kim HJ. Burden of disease of multiple sclerosis in Korea. *Epidemiol Health* 2012; 39:96-102.
41. Bhigjee AI, Moodley K, Ramkissoon K. Multiple sclerosis in KwaZulu Natal, South Africa: an epidemiological and clinical study. *Mult Scler* 2007; 13:1095-9.
42. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol* 2010; 9:727-39.
43. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61(4): 288-99.
44. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; 3(12):709-18.
45. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476:214-9.
46. Song CG, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Genome-wide association study on multiple sclerosis. *Mol Biol Rep* 2013; 40:2557-64.
47. Patsopoulos NA, Bayer Pharma MS. Genetics Working Group, Steering Committees of Studies Evaluating IFN<sup>2</sup>-1b and a CCR1-Antagonist, ANZ

- gene Consortium et al. Genome-wide meta analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann Neurol* 2011, 70:897-912.
48. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3:104-10.
  49. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 2006; 15:2813-24.
  50. Sospedra M, Muraro PA, Stefanova I, Zhao Y, Chung K, Li Y, Giulianotti M, Simon R, Mariuzza R, Pinilla C. Redundancy in antigen-presenting function of the HLA-Dr and DQ molecules in the multiple sclerosis-associated HLA-DR2 haplotype. *J Immunol* 2006; 176:1951-61.
  51. Holmes S, Siebold C, Jones EY, Friese MA, Fugger L, Bell J. Multiple sclerosis: MHC associations and therapeutic implications. *Expert Rev Mol Med* 2005; 14:1-17.
  52. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372:1502-17.
  53. Wiler CJ, Dyment DA, Rish NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci Usa* 2003; 100:1277-82.
  54. Conlon P, Oksenberg JR, Zhang J. The immunobiology of multiple sclerosis: an autoimmune disease of the central nervous system. *Neurobiol Dis* 1999; 6:149-166.
  55. Gildden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:195-202.
  56. Olson JK, Croxford JL, Calenoff MA, Dal Canto MC, Miller SD. A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2001; 108:311-8.
  57. Besson Duvanel C, Honegger P, Matthieu JM. Antibodies directed against rubella virus induce demyelination in aggregating rat brain cell cultures. *J Neurosci Res* 2001; 65:446-54.
  58. Talbot PJ, Paquette JS, Cuirli C, Antel JP, Ouelet F. Myelin basic protein and human corona virus 229E cross-reactive T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:233-40.

59. Jolivet-Reoynaud C, Perron H, Ferrante P, Becquart L, Dalbon P, Mandrand B. Specificities of multiple sclerosis cerebrospinal fluid and serum antibodies against mimotopes. *Clin Immunol* 1999; 93:283-93.
60. Alvarey-lafuente R, De Las Heras V, Bartolome MV, Garcia-Montojo M, Arroyo R. Human herpes virus 6 and multiple sclerosis: a one year follow-up study. *Brain Pathol* 2006; 16:20-7.
61. Giovannoni G, Eberes G, Multiple sclerosis: The environment and causation. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:261-8.
62. O’Gorman C, Lucas R, Taylor B. Environmental factors for multiple sclerosis: a review with focus on molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 2012; 13:11718-52.
63. Lucas RM, Hughes AM, Lay ML, Ponsonby AL, Dwyer DE, Taylor B et al. Epstein-barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1142-8.
64. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA* 2003; 289:1533-6.
65. Levin LI, Munger KL, O’Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67(6):824-30.
66. Ascherio A, Munger KL. Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010; 5(3):271-7.
67. Cepok S, Zhou D, Srivastava R, Nessler S, Stei S, B üssow K, Sommer N, Hemmer B. identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2005; 115(5):1352-60.
68. Munger KL, De Lorenze GN, Levin LI, Rubertone MV, Vogelman JH, Peck CA et al. .A prospective study of Chlamydia pneumonia infection and risk of MS in two US cohorts. *Neurol* 2004; 23:285-8.
69. Yao SY, Stratton CW, Mitchell WM, Sriram S. CSF oligoclonal bands in MS include antibodies against Chlamydia antigens. *Neurol* 2001; 56(9):1168-76.

70. Fiore D. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: neuropathies from Bordetella pertussis. *Am J Ther.* 2003; 10 (5) 377-9.
71. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9:599-612.
72. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 330:120-5.
73. Simon KC, Munger KL, Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology and genetics. *Curr Opin Neurol* 2012; 25:246-51.
74. Hays CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:531-535.
75. Riise T, Nordvet MW, Ascherio A. Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61:1122-1124.
76. Hawkes CH. Smoke is a risk factor for multiple sclerosis: a meta analysis. *Mult Scler* 2007; 13:610-5.
77. Ascherio A, Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol* 2008; 28:17-28.
78. Correale J, Farez M.F. Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: two different pathways are involved. *J Neuroimmunol.* 2015; 281:23-34.
79. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:1461-65.
80. Tettey P, Simpson S Jr, Taylor B.V, van der Mei I.A. The co-occurrence of multiple sclerosis and type 1 diabetes: shared aetiologic features and clinical implication for MS aetiology. *J Neurol Sci.* 2015; 348(1-2):126-31.
81. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:683-747.
82. Derfuss T, Meini E. Identifying autoantigens in demyelinating disease: valuable clues to diagnosis and treatment? *Curr Opin Neurol* 2012; 25:231-8.
83. Kremenutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Brain* 2006; 9:584-594.

84. Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 51:157-59.
85. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG, Multiple sclerosis. *N Engl J* 2000; 343:938-52.
86. Nikić I, Merkler D, Sorbara C, Brinkoetter M, Kreutyfeldt M, Bareyre FM, et al. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat med* 2011; 17:95-9.
87. Popescu BF, Luchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu. Rev Pathol* 2012; 7:185-217.
88. Luchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassman H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47:707-17.
89. Breij EC, Brink BP, Veerhuis R, van den Berg C, Vloet R, Yan R, et.al. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 63:16-25.
90. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2001; 103:1-11.
91. McDonald WI, Fazekas F, Thompson AJ. Diagnosis of multiple sclerosis. *Yh nevrol Psichiatr Im* 2003; spec No2:4-9.
92. Schumacher GA, Beebe GW, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann. Ny Acad Sci* 1965; 122:552-68.
93. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WJ. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis-guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-31.
94. 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.

95. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the “McDonald criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58:840-6.
96. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revision to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292-302.
97. Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6:677-86.
98. Montalban X, Tintore M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74:427-34.
99. Barkhof F, van Waesberghe JH, Filippi M et al. T (1) hypointense lesion in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain* 2001; 124:1396-1402.
100. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009; 5:256-266.
101. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison on different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(4):702-706.
102. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:239-245.
103. Filippi M, Rocca MA. Conventional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17 Suppl 1:3S-9S.
104. Sailer M, Losseff NA, Wang L, Gawne-Cain ML, Thompson AJ, Miller DH. T1 lesion load and cerebral atrophy as marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow up study. *Eur J Neurol* 2001; 8:37-42.



105. Ebers GC. Disease evolution in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253 Suppl 6:3-8.
106. Rudick RA, Cutter G, Baier M et al. Use of the Multiple Sclerosis Functional composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56:1324-1330.
107. Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250:1407-19.
108. Zivadinov R, Leist TP. Clinical-magnetic resonance imaging correlation in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005; 15:10S-21S.
109. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horne S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38:1822-5.
110. Kidd C, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, Mac Manus DG, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43:2632-7.
111. Thorpe JW, Kidd D, Kendall BE, Tofts PS, Barker GJ, Thompson AJ, et al. Spinal cord MRI using using multi-array coils and fast spin echo. I. Technical aspects and findings in healthy adults. *Neurology* 1993; 43:2625-31.
112. Agosta F, Absinta M, Sormani MP, Ghezzi A, Bertolotto A, Montanari E, et al. In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: a longitudinal diffusion tensor MRI study. *Brain* 2007; 130:2211-9.
113. Bieniek M, Altmann DR, Davies GR, Ingle GT, Rashid W, Sastre-Garriga J, et al. Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:51-5.
114. Rashid W, Davies GR, Chard DT, Griffin CM, Altmann DR, Gordon R, et al. Increasing cord atrophy in early relapsing remitting multiple sclerosis: a 3 year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1036-9.
115. Calabrese M, Mattisi I, Rinaldi F et al. Magnetic resonance evidence of cerebellar cortical pathology in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:401-404.

116. Filippi M et Rocca MA. The use of modern magnetic resonance (MR) techniques to monitor disease evolution in MS. *Adv Neurol.* 2006; 98:167-83.
117. Fu Y, Talavage MT, Cheng JX. New imaging techniques in diagnosis of multiple sclerosis. *Expert Opin Med Diagn* 2008; 2(9):1055-65.
118. Drulović J, Stojšavljević N, Dujmović I, Sokić D, Mavra M, Lević Z. Likvorski nalaz u dijagnostici multiple skleroze. *Srp Arh Celok Lek* 1995; 123:191-3.
119. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-index. *Brain* 1990; 113:1269-89.
120. Walsh MJ, Tourtellotte WW. Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA and IgM in multiple sclerosis. *J Exp Med* 1986; 163:41-53.
121. Drulović J. Analiza oligoklonalnih imunoglobulina G u diferencijalnoj dijagnozi neuroloških bolesti. Doktorska disertacija, Beograd, 1994.
122. Mavra M, Thompson EJ, Nikolić J, Krunić A, Ranin J, Lević Z, et al. The occurrence of oligoclonal IgG in tears from patients with MS and systemic immune disorders. *Neurology* 1990; 40:1259-62.
123. Mesaroš Š, Drulović J, Lević Z. Kliničke karakteristike i neurofiziološki nalazi kod bolesnika sa multiplom sklerozom bez oligoklonalnih IgG traka u likvoru. *Srp Arh Celok Lek* 2003; 131:122-6.
124. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2013; 262(1-2):1-10.
125. Inamizu S, Tobimatsu S. Electrophysiological diagnosis of multiple sclerosis. *Nihon Rinsho.* 2014; 72(11):1983-8.
126. Fischer C, Andre-Obadia N, Maguier F. Diagnostic criteria of multiple sclerosis electrophysiological criteria *Rev Neurol* 2001; 157:974-80.
127. Kisli M, Tombul T, Ozbek H. Visual evoked potentials in multiple sclerosis before and after two years of interferon therapy. *Int J Neurosci* 2003; 113:483-9.

128. Weinshenker BG, Ebers GC, The natural history of multiple sclerosis. *Can J neurol Sci* 1987; 14:155-61.
129. Mendez MF, Pogacar S. Malignant monophasic multiple sclerosis of “Marburg’s disease”. *Neurology* 1988; 38:1153-5.
130. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129:606-616.
131. Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2004; 13:788-94.
132. Ebers GC, Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 17:16-9.
133. Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, Barkhof F, Brochet B, Dousset V, et al. Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross sectional study. *Neurology* 1999; 52:839-45.
134. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46:907-11.
135. Schwendimann RN, Alekseeva N. gender issues in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79:377-92.
136. D’Alessandro R, Vignatelli L, Lugaresi A, Baldin E, Granella F, Tola MR, et al. risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndrome: a 4-year prospective study. *J Neurol* 2013; 260:1583-93.
137. Mowry EM, Pesic m, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol* 2009; 256:1061-6.
138. Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. the effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta analysis. *Multi-scler* 2012; 18:600-4.
139. Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Riise T, Myhr KM. Benign multiple sclerosis: a need for a consensus. *Acta Neurol Scand Suppl.*2010; (190):44–50.
140. Hviid LE, Healy BC, Rintell DJ, Chitnis T, Weiner HL, Glanz BI. Patient reported outcomes in benign multiple sclerosis. *Multi Scler* .2011; 17(7):876-84.

141. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:148-152.
142. Leroy E, Coustans M, Le Page E, Yaouanq J, Oger J, Eden G. Clinically definite benign multiple sclerosis; an unwarranted conceptual hodgepodge: evidence from 30-year observational study. *Mult Scler* 2013; 19:458-65.
143. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58:169–178.
144. Gholipour T, Healy B, Baruch NF, Weiner HL, Chitnis T. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76:1996-2001.
145. Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21:S815-S817.
146. Lević ZM, Dujmović I, Pekmezović T, Jarebinski M, Marinković J, Stojšavljević N, et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Mult scler* 1999; 5:171-8.
147. Amato MP, Ponziani GA. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21(4 suppl 2):831-8.
148. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993; 116:117-34.
149. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20 year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131:808-17.
150. Liguori M, Meier D, Hildenbrand P, Healy BC, Chitnis T, Baruch NF, et al. One year activity on subtraction MRI predicts subsequent 4 year activity and progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1125-31.

151. Calabrese M, Federle L, Bernardi V, Rinaldi F, Favareto A, Varagnolo MC, et al. The association of intrathecal immunoglobulin synthesis and cortical lesions predicts disease activity in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18:174-80.
152. Perini P, Ranyato F, Calabrese M, Battistin L, Gallo P. Intrathecal IgM production at clinical onset correlates with a more severe disease course in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 953-5.
153. Stauch C, Reiber H, Rauchenzauner M, Strasak a, Pohl D, Hanafeld F, et al. Intrathecal IgM synthesis in pediatric MS is not negative prognostic marker of disease progression: Quantitative versus qualitative IgM analysis. *Mult Scler.* 2011; 17:327-34.
154. Mc Donald I, Compston A. Symptoms and signs. In: McAlpine's Multiple Sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 285-346.
155. el-Abd MA, Ibrahim IK, Dietz V. Impaired activation pattern in antagonistic elbow muscles of patients with spastic hemiparesis: contribution to movement disorder. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1993; 33:247-255.
156. Raintenau O, Fouad K, Bareyre FM, Schwab ME. Reorganization of descending motor tracts in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 2002; 16:1761-71.
157. Krutki P, Jankowska E, Edgley Sa. Are crossed actions of reticulospinal end vestibulospinal neurons on feline motor neurons mediated by the same or separate commissural neurons? *J Neurosci* 2003; 23:8041-50.
158. Farmer SF, Harrison LM, Ingram DA, Stephens JA. Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurology* 1991; 41:1505-10.
159. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve* 2005; 31:535-51.
160. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis - clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand* 2014; 129:154-162.

161. Bavikatte G, Gaber T. Approach to spasticity in general practice. *Br J Med Pract* 2009; 2:29-34.
162. Dačković J, Stojsavljević N. Simptomi i znaci multiple skleroze. U: *Acta Clinica: Multipla skleroza* 2011; 11:61-71
163. Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J. Long term and short term outcome of multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. *Arch Neurol* 1996; 53:353-8.
164. 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.
165. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11:398-402.
166. Grasso MG, Clemenzi A, Tonini A, Pace L, Casillo P, Cuccaro A, et al. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach. *Mult Scler* 2008; 14:506-13.
167. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; 9:531-42.
168. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004; 63:919-21.
169. La Mantia L. Headache and multiple sclerosis: clinical and therapeutic correlations. *Neurol Sci* 2009; 30:S23-6.
170. Patti F, Nicoletti a, Pappalardo A, Castiglione A, Lo Fermo S, Messina S, et al. Frequency and severity of headache is worsened by interferon- $\beta$  therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2012; 125:91-5.
171. Beiske AG, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen ED, Aarseth JH, et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2008; 15:239-45.
172. Motl RW, McAuley E, Snook EM, Gliottoni RC. Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support. *Psychol Health Med*. 2009; 14:111-24.

173. Sakai RE, Feller DJ, Galetta KM, Galetta SL, Balcer LJ. Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection. *J Neuroophthalmol* 2011; 31:362-73.
174. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:1101-8.
175. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuroophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:111-21.
176. Fukayawa T, Moriwaka F, Hamada K, Hamada T, Tashiro K. Facial palsy in multiple sclerosis. *J Neurol* 1997; 244:631-3.
177. Karatas M. Central vertigo and dizziness. Epidemiology, differential diagnosis, and common causes. *Neurologist* 2008; 14:355-64.
178. Hartelius L, Runmarker B, Andersen O. Prevalence and characteristics of dysarthria in a multiple-sclerosis incidence cohort: relation to neurological data. *Folia Phoniatr Logop* 2000; 52:160-77.
179. Peyvandi A, Naghibzadeh B, Ahmady Roozbahany N. Neurotologic manifestations of multiple sclerosis. *Arch Iran Med* 2010; 13:188-92.
180. Bloor JW, Johnson RJ, Canales L, Dunn DP. Reversible paralysis of automatic respiration. *Arch Neurol* 1974; 34:686-9.
181. Plummer C, Campagnaro R. Flash pulmonary edema in multiple sclerosis. *J Emerg Med* 2013; 44:169-72.
182. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:1139-51.
183. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RH. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis. Comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler* 2009; 15:1077-84.
184. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrickson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012; 18:891-8.

185. Haussleiter IS, Brune M, Juckel G. Psychopathology in multiple sclerosis; diagnosis, prevalence and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2:13-29.
186. Pompili M, Forte A, Palermo M, Stefani H, Lamis DA, Serafini G, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res* 2012; 73:411-7.
187. DasGupta R, Fowler CJ, Bladder Bowel, and sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Drugs* 2003; 59:739-42.
188. Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, Stojsavljevic N, Pekmezovic T, Drulovic J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patient with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14:1131-6.
189. Tüzün E, Akman-Demir G, Eraksoy M. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7:402-4.
190. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 6-12.
191. Sokic DV, Stojsavljevic N, Drulovic J, Dujmovic I, Mesaros S, Ercegovac M, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42:72-9.
192. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe M B, Ilsbrouckx S: Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2008; 22(1):91-100.
193. Barnett R: Fatigue. *Lancet* 2005; 366(9479):21.
194. Bolanos JP, Almeida A, Stewart V, Peuchen S, Land JM, Clark JB, Heales SJ: Nitric oxide-mediated mitochondrial damage in the brain: mechanisms and implications for neurodegenerative diseases. *Journal of Neurochemistry* 1997; 68(6):2227-2240.
195. Redford EJ, Kapoor R, and Smith KJ: Nitric oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible. *Brain* 1997; 120(Pt 12):2149-2157.
196. Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Corsi M, Rossi P, Martinelli V, Comi G: Fatigue in multiple sclerosis is associated with



- abnormal cortical activation to voluntary movement—EEG evidence. *Neuroimage* 2001; 13(6 Pt 1):1186-1192.
197. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G: Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15(3):559-567.
198. Tedeschi G, Dinacci D, Lavorgna L, Prinster A, Savettieri G, Quattrone A, Livrea P, Messina C, Reggio A, Servillo G, et al: Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *Journal of Neurological Sciences* 2007; 263(1-2):15-19.
199. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC: Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 1988; 45(4):435-437.
200. Cameron MH, Peterson V, Boudreau AE, Downs A, Lovera J, Kim E, McMillan GP, Turner PA, Haselkorn KJ, and Bourdette D. Fatigue Is Associated with Poor Sleep in People with Multiple Sclerosis and Cognitive Impairment. *Mult Scler Int.* 2014; 2014: 872732.
201. The World Health Organization. ICF Checklist Version 2.1a, Clinical Form for International Classification of functioning, Disability and Health: ICF. Geneva: WHO; 2001.
202. Lydia AL, Nazirah H. The application of International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) by World Health Organisation (WHO) in Rehabilitation medicine practice, *JUMMEC* 2007:10(2)
203. Johnson KL, Fraser RT. Mitigating the impact of multiple sclerosis on employment. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16:71–783
204. Ewert T, Fuessl M, Cieza A, Anderson C, Chatterji S, Kostanjsek N, et al. Identification of the most common patient problems in patients with chronic conditions using the ICF checklist. *J Rehabil Med* 2004; 36 (suppl 44):22–29.
205. Khan F, Pallant FJ. Use of International Classification of functioning, Disability and Health (ICF) to describe Patient-Reported disability in multiple sclerosis and identification of relevant environmental factors. *J Rehabil Med* 2007; 39:63–70.

206. Stucki G. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). A promising framework and classification for rehabilitation medicine. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84:733–740.
207. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-52.
208. Holper L, Coenen M, Weise A, Stucki G, Cieza a, Kesselring J. Characterization of functioning in multiple sclerosis using the ICF. *J Neurol* 2010; 257:103–113.
209. Chow SC. Statistical issues in quality of life assessment. *J Biopharm Stat*, 1996.
210. Patrick DL, Erikson P. Health status and health policy. New York: Oxford University Press, 1993.
211. Nortvedt MV, Riise T. The use of quality of life measures in MS research. *Mult Scler* 2003; 9:63-72.
212. The WHOQOL Group. Measuring quality of life: the development of the World Health Organization quality of life instrument (WHOQOL). Geneva: WHO, 1993.
213. Doward LC, Meads DM, Thorsen H. Requirements for quality of life instruments in clinical research. *Value Helth* 2004; 7 Suppl 1:S13-16.
214. Rudick RA, Miller DM. Health-related quality of life in multiple sclerosis: current evidence, measurment, and effects of disease severity and treatment. *CNS Drugs* 2008; 22:827-839.
215. Stuifbergena A, Browna A, Phillipsb L. Predictors and moderators of the disablement process in persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2009; 24;119–129.
216. Sprangers MAG, Aronson NK. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:743-760.
217. Mitchell AJ, Benito-Leon J, Gonzalez JMM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of well-being. *Lancet Neurology* 2005; 4:556-66.

218. Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil* 2003; 25:1291-303.
219. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of life in multiple sclerosis: Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 1992; 49:1237-1242.
220. Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, Ware JE Jr. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. *Health Care Financ Rev* 2004; 25:5-25.
221. Vickery 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.
222. 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; 68:144-149.
223. Murphy N, Confavreux C, Haas J, Konig N, Roullet E, et al. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany and United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:460-466.
224. Stuifbergen AK, Seraphine A, Roberts G. An explanatory model of health promotion and quality of life in chronic disabling conditions. *Nurs Res* 2000; 49: 122-129.
225. 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: 621-626.
226. Nicholl L, Hobart JC, Cramp AFL, Lowe-Strong AS. Measuring quality of life in multiple sclerosis: not as simple it sounds. *Mult Scler* 2005; 11:708-716.
227. Cella DF, Dineen K, Arnason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, Chang C, Lloyd S, Steward J, Stefanski D. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996; 47(1):129-139.

228. Lankhorst GJ, Jelles F, Smits RC, Polan CH, Kuik DJ, Pfenning LE, et al. Quality of life in multiple sclerosis: the disability and impact profile (DIP). *J Neurol* 1996; 243(6):469-474.
229. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain* 2001; 124(Pt 5):962-973.
230. Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu C, et al. MusiQoL study group. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult Scler* 2008; 14(2):219-230.
231. Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U, Mönch A, Gbadamosi J, et al. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler*. 2001; 7(2):119-130.
232. Ferrans CE, Powers MJ. Quality of life index: development and psychometric properties. *Rech Soins Infirm*. 2007; (88):32-7.
233. Pekmezovic T, Kistic Tepavcevic D, 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(8):1383-7.
234. Isaksson AK, Ahlstrom G, Gunnarsson LG. Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:64-69.
235. Hedlund JL, Viewig BW. The Hamilton Rating Scale for Depression: a comprehensive review. *J Oper Psychiatry* 1979; 10:149-65.
236. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbau J. An inventory for measuring depression. *ArchGen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
237. Motl RW, McAuley E, Snook EM, Gliottoni RC. Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support. *Psychol Health Med* 2009; (14):111-124.

238. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46(10):1121-3.
239. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2003, 17:225-234.
240. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler* 2005; 11:76–80.
241. 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(3):147-52.
242. Kisić D. Studija praćenja kvaliteta života obolelih od multiple skleroze. Medicinski fakultet, Beograd, magistarska teza, 2006.
243. Kostić J. Korelacija parametara fizičkog i kognitivnog deficita sa determinantama kvaliteta života u multiploj sklerozi. Medicinski fakultet, Beograd, magistarska teza, 2007.
244. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1): CD003980.
245. Cakt BD, Nacir B, Genc H, et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89:446–457.
246. Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther* 2007; 87:545–555.
247. Bjarnadottir OH, Konradsdottir AD, Reynisdottir K, Olafsson E. Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult Scler* 2007; 13:776-82.
248. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252:839-45.

249. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:432-41.
250. Giesser B, Beres-Jones J, Budovitch A, Herlihy E, Harkema S. Locomotor training using body weight support on a treadmill improves mobility in persons with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13:224-31.
251. Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, et al. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249:1027-33.
252. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into the community? *Neurology* 1999; 52:50-6.
253. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life as a predictor for change in disability in MS. *Neurology* 2000; 55:51-4.
254. Visschedijk MA, Uitdehaag BM, Klein M, van der Ploeg E, Collette EH, Vleugels L, et al. Value of health-related quality of life to predict disability course in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63:2046-50.
255. Benito-Leon J, Mitchell AJ, Rivera Navarro J, Morales-Gonzales JM. Impaired health-related quality of life predicts progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2013; 20:79-86.
256. Drulovic J, Riise T, Nortvedt M, Pekmezovic T, Manigoda M. Self-rated physical health predicts change in disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14:999-1002.
257. Tepavcevic D, Pekmezovic T, Stojsavljevic N, Kostic J, Basuroski I, Mesaros S, et al. Predictive value of health-related quality of life in progression of disability and depression in persons with multiple sclerosis: a 3-year study. *Acta Neurologica Belgica* 2014; 113:403-09.
258. Drulovic J, Bursac LO, Milojkovic D, Tepavcevic DK, Gazibara T, Pekmezovic T. MSQoL-54 predicts change in fatigue after inpatient rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2013; 35:362-6.

259. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255:1449-63.
260. Duddy M, Haghikia A, Cocco E, Eggers C, Drulovic J, Carmona O, et al. Managing MS in changing treatment landscape. *J Neurol* 2011; 258:728-39.
261. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISM trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1A in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prevention of Relapses and Disability by interferon beta 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. Ann Neurol* 1999; 46:197-206.
262. Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006;59:344-52.
263. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255:1449-63.
264. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Harper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58:169-78.
265. Rojas JJ, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006643.
266. Fox RJ, Kinkel RP. High dose methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. *Multiple Sclerosis Therapeutics*, London; Informa Health care, 3rd Edition, 2007:515-33.
267. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326:581-8.

268. Filipović SR, Drulović J, Sojsavljević N, Lević Z. The effects of high dose intravenous methylprednisolone on event related potentials in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 152:147-53.
269. Sellebjerg F, Barnes D, Fillipini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P et al. EFNS guidelines in treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12:939-46.
270. Mesáros S. Simptomatska terapija multiple skleroze. *U: Acta Clinica: Multipla skleroza* 2011; 11:190-200.
271. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58:143-6.
272. Stevenson V, Playford D. Neurological rehabilitation and the management of spasticity. *Medicine* 2012; 40:513–7.
273. Kamen L, Henney HR, III, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res Opin* 2007; 24:425–39.
274. Lapeyre E, Kuks JBM, Meijler WJ. Spasticity: revisiting the role and the individual value of several pharmacological treatments. *NeuroRehabilitation* 2010; 27:193-200.
275. Gruenthal M, Mueller M, Olson WL, Priebe MM, Sherwood AM, Olson WH. Gabapentin for the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997; 35:686–9.
276. Tilton A, Vargus-Adams J, Delgado MR. Pharmacologic treatment of spasticity in children. *Semin Pediatr Neurol*.2010; 17:261–7.
277. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001; 63:569-611.
278. Killestein J, Uitdehaag BM, Polman CH. Cannabinoids in multiple sclerosis: do they have a therapeutic role? *Drugs* 2004; 64:1–11.
279. Wade DT, Makela P, Robson P, House H and Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in



- multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10(4):434-441.
280. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, Simpson LL, So Y. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70:1691–8.
281. 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(3):139-68.
282. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:320.
283. Herrera-Guzma'n I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferre' E, Herrera-Guzma'n D, Go'mez-Carbajal L, Pen~a-Olvira M. et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic - noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2010; 177:323-329.
284. Thompson AJ. Neurorehabilitation in multiple sclerosis: foundations, facts and fiction. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:267-271.
285. DeBolt LS, McCubbin JA. The effects on home-based resistance exercise on balance, power and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:290-297.
286. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 10.
287. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, et al. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:432-41
- 11.

288. Tantucci C, Massucci M, Piperno R, Grassi V, Sorbini CA. Energy cost of exercise in multiple sclerosis patients with low degree of disability. *Mult Scler* 1996; 2:161-67.
289. Garner Dj, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 2003; 27:456-64.
290. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8:161-168.
291. Brown TR and Kraft GH. Exercise and rehabilitation for individuals with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16:513-555.
292. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005029.
293. Gibson JJ, Sadek MA, Stone DJ, Hughes CE, Hankin S, Cendon DI, et al. Evaporative isotope enrichment as a constraint on reach water balance along a dryland river. *Isotopes Environ Health Stud* 2008; 44:83-98.
294. Cakt BD, Nacir B, Genc H, Saracoglu M, Karagoz A, Erdem HR, et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 446-57.
295. Paltama J, Sjogren T, Peurala SH, Heinonen A. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med* 2012; 44:811-23.
296. Gracies JM. Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as a treatment of spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12:747-68.
297. Mecomber SA, Herman RM. Effects of local hypothermia on reflex and voluntary activity. *Phys Ther* 1971; 51:271-81.
298. Krause P, Szecsi J, Straube A. FES cycling reduces spastic muscle tone in a patient with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2007; 22:335-7.
299. Miller L, Mattison P, Paul L, Wood L. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13:527-33.

300. Paci M. Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies. *J Rehabil Med* 2003; 35:2-7.
301. Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J NeurolSci* 1995; 130:59-68.
302. Schyns F, Paul L, Finlay K, Ferguson C, Noble E. Vibration therapy in multiple sclerosis: a pilot study exploring its effects on tone, muscle force, sensation and functional performance. *Clin Rehabil* 2009; 23:771-81.
303. Kesiktas N, Paker N, Erdogan N, Gulsen G, Bicki D, Yilmaz H. The use of hydrotherapy for the management of spasticity. *Neurorehabil Neural Repair* 2004; 18:268-73.
304. Wiles CM. Physiotherapy and related activities in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 863-71.
305. Mostert S and Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8:161-168.
306. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003; 60:1955-1960.
307. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:2058-64.
308. Andreasen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17:1041-54.
309. Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, et al. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol* 2003; 138:99-105.
310. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult Scler* 2010; 16:480-90.

311. Khan F, Turner Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2):CD006036.
312. Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1230-1235.
313. Schmidt AR, Lee DT. Motor control *Motor Control and Learning: A Behavior emphasis.* Champaign IL: Human Kinetics. (Reprinted from: In File) 2005; 299-459
314. Fitts PM, Posner MI. *Human Performance.* California: Brooks/Cole Publishing Company 1967.
315. Penhune VB, Steele CJ. Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behav Brain Res.* 2012; 226(2):579-91.
316. Petrides M. Visuo-motor conditional associative learning after frontal and temporal lesions in the human brain. *Neuropsychologia.* 1997; 35(7):989-97.
317. Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage.* 2002; 15(2):373-85.
318. Park JW, Kim YH, Jang SH, Chang WH, Park CH, Kim ST. Dynamic changes in the cortico-subcortical network during early motor learning. *NeuroRehabilitation.* 2010; 26(2):95-103.
319. Doyon J, Penhune V, Ungerleider L.G. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neurophysiologia* 2003; 41 (3):252-262.
320. Doyon J, Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol.* 2005; 15(2):161-7.
321. Butler A.J, Wolf S.L. Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement. *Physical therapy* 2007; 87:719-36.

322. Victoria M. Ho, Lee Ji-Ann, Kelsey C. Martin. The cell biology of synaptic plasticity. *Science*. 2011; 334(6056):623-28.
323. Rossini PM, Altamura C, Ferreri F, Melgari JM, Tecchio F, Tombini M, et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura Medicophys*. 2007; 43(2):241-54.
324. Williams J, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med* 2009; 41:305-11.
325. Hebb DO. *The Organization of Behavior*. New York: Wiley & Sons. 1949.
326. Cesca F, Baldelli P, Valtorta F, Benfenati F. The synapsins: key factors of synaps function and plasticity. *Prog Neurobiol* 2010; 91:313-48.
327. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232:331–56.
328. Kullmann DM, Lamsa KP. Long-term synaptic plasticity in hippocampal interneurons. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:687-99.
329. Raymond CR. LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the “long” in long term potentiation. *Trends in neurosciences* 2007; 30:167-75.
330. Mattson MP. Glutamate and Neurotrophic Factors in Neuronal Plasticity and Disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1144:97–112.
331. Honore T, Davies SN, Drejer J, Fletcher EJ, Jacobsen P, Lodge D, Nielsen FE. Quinoxalinediones: potent competitive non - NMDA glutamate receptor antagonists. *Science* 1988; 241:701-703.
332. Rao VR, Finkbeiner S. NMDA and AMPA receptors: old channels, new tricks. *Trends Neurosc* 2007; 30:284–291.
333. Soderling TR, Derkach VA. Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci* 2000; 23(2):75-80.
334. Butz M, Worgotter F, Van OA. Activity-dependent structural plasticity. *Brain Res Rev* 2009; 60(2):287-305.
335. Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT, Sur M, Nelson RJ, Felleman DJ. Progression of change following median nerve section in the cortical

- representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience* 1983; 10(3):639-665.
336. Kano M, Hashimoto K. Synapse elimination in the central nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2009; 19:154–161.
337. Toni I, Krams M, Turner R, Passingham RE. The time course of changes during motor sequence learning: a whole-brain fMRI study. *Neuroimage* 1998; 8(1):50-61.
338. Derksen MJ, Ward NL, Hartle KD, Ivanco TL. MAP2 and synaptophysin protein expression following motor learning suggests dynamic regulation and distinct alterations coinciding with synaptogenesis. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 87(3):404-415.
339. Huber D, Gutnisky DA, Peron S, O'Connor DH, Wiegert JS, Tian L, Oertner TG, Looger LL, Svoboda K. Multiple dynamic representations in the motor cortex during sensorimotor learning. *Nature* 2012; 484:473– 478.
340. Schaaf MJ, De Kloet ER, Vreugdenhil E, et al. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. *Stress* 2000; 3:201–208.
341. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem* 2002; 82:1367–1375.
342. Cheng A, et al. Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain. *Dev Biol* 2003; 258:319–333.
343. Cameron HA, Hazel TG, McKay RD. Regulation of neurogenesis by growth factors and neurotransmitters. *J Neurobiol* 1998; 36:287–306.
344. Lee J, Seroogy KG, Mattson MP. Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem* 2002; 80:539–547.
345. Mattson MP. Neuroprotective signal transduction: relevance to stroke. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21:193–206.

346. Victoria M. Ho1, Lee J, and Kelsey C. Martin. The Cell Biology of Synaptic Plasticity. *Science* 2011; 334(6056):623–628.
347. Mattson MP, et al. Basic FGF regulates the expression of a functional 71 kDa NMDA receptor protein that mediates calcium influx and neurotoxicity in hippocampal neurons. *J Neurosci* 1993; 13:4575– 4588.
348. Cheng B, et al. Basic fibroblast growth factor selectively increases AMPA-receptor subunit GluR1 protein level and differentially modulates Ca<sup>2+</sup> responses to AMPA and NMDA in hippocampal neurons. *J Neurochem* 1995; 65:2525–2536.
349. Perez-Otano I, Ehlers M.D. Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Trends Neurosci* 2005; 28(5):229-238.
350. Rich MM and Wenner P. Sensing and expressing homeostatic synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2007; 30:119–125.
351. Abracham WC Bear MF. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 1996; 19(4):126-30.
352. Turrigiano GG, Leslie KR, Desai NS, Rutherford LC, Nelson SB. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature* 1998; 391(6670):892-6.
353. Turrigiano GG. Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci* 1999; 22:221–227.
354. Turrigiano GG, Nelson SB. Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2000; 10(3):358-64.
355. Abracham WC, Tate WP. Metaplasticity: A new vista across the filed of synaptic plasticity. *Progress in Neurobiology* 1997, 52(4):303-323.
356. Wickliffe A, Tate WP. A new vista across the field of synaptic plasticity. *Progress in Neurobiology* 1997; 52 (4):303–323.
357. Jung P. and Ziemann U. Homeostatic and Nonhomeostatic Modulation of Learning in Human Motor Cortex. *The Journal of Neuroscience* 2009; 29(17):5597–5604.
358. Ziemann U, Siebner HR. Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimul* 2008; (1), 60-66.

359. Campanac E, Debanne D. Plasticity of neuronal excitability: Hebbian rules beyond the synapse. *Arch Ital Biol* 2007; 145(3-4), 277-287.
360. Krakauer JW, Mazzoni P. Human sensorimotor learning: adaptation, skill, and beyond. *Curr Opin Neurobiol.* 2011; 21(4):636-44.
361. Thompson SP. A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc R Soc* 1910; 82:396-8.
362. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature.* 1980; 285(5762):227.
363. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery.* 1987; 20(1):100-9.
364. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012; 123 (5):858-882.
365. Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res.* 1997; 114(2):329-38.
366. Ridding MC, Rothwell JC. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997; 10 (5):340-4.
367. Carroll TJ, Riek S, Carson RG. Reliability of the input-output properties of the cortico-spinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Neurosci Methods.* 2001; 112(2):193-202.
368. Fritz C, Braune HJ, Pylatiuk C, Pohl M. Silent period following transcranial magnetic stimulation: a study of intra- and inter – examiner reliability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105 (3): 235-240.
369. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81 (4):257-262.
370. Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A et al. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul* 2008; 1(3):164-182.



371. Pascual-Leone A, Walls-Sole J, Wassermann EM, Hallet M. Response to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117:847-858.
372. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallet M. et al. Depression of the motor excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48(5):1389-1403.
373. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005; 45(2):201-6.
374. Cardenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schonfeldt-Lecuona C. Mechanisms and application of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain Topogr* 2010; 22(4):294-306.
375. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(12):2584-2596.
376. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000; 123 Pt 3:572-84.
377. Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety. *Brain Cogn*. 2002; 50 (3):366-86.
378. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity reliability and clinical importance of change in a 0-10-numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2008; 30: 974-85.
379. Anwar K, Barnes MP. A pilot study of comparison a patient scored numeric rating scale and clinician score measures of spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2009; 24(4):333-40.
380. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
381. Moran PJ, Mohr DC. The validity of Beck Depression Inventory and Hamilton RatingScale for Depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis. *J Behav Med* 2005; 28:35-41.

382. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11(3):328–337.
383. Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM. Spasticity in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* March 2003; 17:66-70.
384. Ghotbi N, Ansari NN, Naghdi S, Scott H et al. Measurement of lower-limb muscle spasticity: Intrarater reliability of Modified Modified Ashworth Scale. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2011; 48:83-8.
385. Hobart JC, Riazi A, Thompson AJ, Styles IM et al. Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). *Brain* 2005; 675:224-234.
386. Rodic SZ, Knezevic TI, Kistic-Tepavcevic DB, Dackovic DJ, Dujmovic I, Pekmezovic TD, Drulovic JS, Konstantinovic LjM. Validation of the Serbian Version of Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88 (MSSS-88). *PLoS ONE* 2016; 11(1):e0147042.
387. Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25-Foot Walk in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2000; 6:286-290.
388. Hobart J, Blight AJ, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-Foot Walk: Direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology* 2013, 80:1509-1517.
389. Collin C, Wade DT, et al. The Bartel ADL Index: a reliability study. *International Disability Studies* 1988; 10(2):61-63.
390. Nicholl L, Hobart J, Dunwoody L, Cramp FA and Lowe-Strong A. (2004) Measuring disability in multiple sclerosis: Is the community dependency index an improvement on the Barthel index? *Multiple Sclerosis* 2004; 10(4):447-450.
391. Pekmezovic T, Kistic Tepavcevic D, 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.
392. Likert RA. A technique for the development of attitudes. *Arch Psychol* 1932; 140:5–55.

393. Cohen J, 1988. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd edn. Academic Press, New York.
394. Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. *Multiple Sclerosis* 1996; 2(5): 227–32.
395. Janssens ACJW, van Doorn PA, de Boer JB, van der Mech'e FGA, Passchier J and Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 389–395.
396. Grasso MG, Pace L, Troisi E, Tonini A, Paolucci S. Prognostic factors in multiple sclerosis rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009; 45:47-51.
397. Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Reitman JS, Hermens HJ et al. Stop using the Ashworth Scale for assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:46-52;
398. Gregson JA. Reliability of measurements of muscle tone and muscle power in stroke individuals. *Age Ageing* 2000; 29:223-8.
399. Mori F, Koch G, Foti C, Bernardi G, Centonze D. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of spasticity. *Prog Brain Res* 2009; 175:429-39.
400. Abdelkader AA, Samir H, El-Hadidy R, El-Sawy N. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effect in Multiple Sclerosis Spasticity (Clinical and Electrophysiological evaluation): A preliminary Egyptian Study. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg* 2013; 50(2): 157-162.
401. Perez MA, Lungholt BK, Nielsen JB. Short-term adaptations in spinal cord circuits evoked by repetitive transcranial magnetic stimulation: possible underlying mechanisms. *Exp Brain Res* 2005; 162: 202-12.
402. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V. Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2005; 161:114-24.
403. Sosnoff J, Motl WR, Snook ME, Wynn D. Effect of a 4-week period of unloaded leg cycling exercise on spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabilitation* 2009; 24: 327-331.

404. Campbel E, Coulter HE, Mattison GP, Miller L, Mc Fadyen A, Paul L. Physiotherapy Rehabilitation for People With Progressive Multiple Sclerosis; A Systematic Review, *Arc of Phsyical Med Rehab* 2016; 97: 141-51.
405. Giovanelli M, Borrielo G, Castri P, Prosperini L, Pozzilli Z. Earlu physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the benefittial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2007; 21:331-7.
406. Paollini M, Giovanelli M, Mangone M, et al. Does giving segmental muscle vibration alter the response to botulinum toxin injection in the treatment of spasticity in people with multiple sclerosis? A single-blind randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013. 27; 803-12.
407. Brar SP et al. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72(3):186-9.
408. Correia de Sa JC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C. Symptomathic therapy in multiple sclerosis: a review for multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neural Disord* 2011; 4(3): 139-168.
409. Gracies JM, Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as treatment of spasticity hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin* 2001; 747-768.
410. Feyes P, Bibby BM, Baert I, Dalgas U. Walking capacity and ability are more impaired in progressive compared to relpsing type of multiple sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015; 51(2): 207-10.
411. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. The impact of rehab on disability and handicap in progressive MS: a randomised controlled trial. *Neurology* 1996; 43(2): 517.
412. Storr LK, Sorensen PS, Ravnborg M. The efficacy of multidisciplinary rehabilitation in stable multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis* 2006; 12:235-42.
413. Khan F, Pallant JF, Pallant JI, Brand C, Kilpatrick TJ. A randomised controlled trial: outcomes of bladder rehabilitation in persons with multiple

- sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2010; 81(9):1033–8.
414. Craig J, Young C A, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74(9): 1225–30.
415. Goldman DM, Motl WR, Scagnelli J, Pula HJ, Sosnoff JJ, Cadavid D. Clinically meaningful Performance benchmarks in MS. *Neurology* 2013; 81:1856-63.
416. Rapkin BD, Schwartz CE. Toward a theoretical model of quality-of-life appraisal: Implications of findings from studies of response shift. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2:14.

**PRILOG**

## **SPISAK SKRAĆENICA**

ADL - aktivnosti dnevnog života (eng. Activity of Daily Living)

AEP - auditivni evocirani potencijali

AMP - aktivni motorni prag

AMPA -  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina

AMPARs - AMPA-tip glutamatnih receptora

BDI - bekov upitnik za procenu depresije - (engl. Beck Depression Inventory)

BDNF – eng. brain-derived neurotrophic factor

bFGF - osnovni faktor rasta fibroblasta

BI - Bartel index

BICAMS - Internacionalna Kognitivna Procena u MS

BM – eng. Body Movements

BMS - benigna multipla skleroza

BRNB - Raoova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka baterija

CaMK II kalcijum/kalmodulin –zavisna protein kinaza

CF – eng. Cognitive function

CH – eng. Change in health

CNS - centralni nervni sistem

DIP – eng. Disability and Impact Profile

DMT – eng. disease modifying therapy

DTI – eng. diffusion tensor imaging

E - energija

EBV - Epstein-Barr virus

EDSS - skala za procenu fizičke onesposobljenosti (engl. Expanded Disability Status Scale)

EM - emotivno funkcionisanje (eng. Emotional Health)

EP - evocirane potencijale

EWB - emocionalno funkcionisanje

FAMS – eng. Functional Assessment of Multiple Sclerosis

FES - funkcionalna električna stimulacija

FSS – eng. Fatigue Severity Scale

FLAIR – eng. fluid attenuation inversion recovery

fMRI - funkcionalna magnetna rezonanca

F-QoL-1 – eng. Ferrans and Powers Quality of Life Index

FSQ – eng. Functional Status Questionnaire

GDNF – eng. Glial Cell – line Derived Neurotrophic Factor

HAQUAMUS – eng. Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis

HD – eng. Health distress

HEB - encefalne barijere

HRQL – eng. health related quality of life

ICF - International Classification of Functioning, Disability and Health

IFN - interferon beta

IGF-1 – eng. insulin-like growth factor

ISI - interstimulusnim intervalima

iTBS - Intermittentna theta burst stimulacija

KM - kičmena moždina

KIS - klinički izolovani sindrom

KŽPZ - kvalitet života povezan sa zdravljem

LMSQoL – eng. Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life Scale

LTD - dugoročna depresija (eng. long term depression)

LTP – eng. long term potentiation

M1 - primarna motorna oblast

MACFIMS - Minimalna Procena Kognitivnih Funkcija u MS

MAG – glikoprotein asociran sa mijelonom

MAS - primarni parametar ispitivanja spastičnosti – Modifikovana Ašvort skala (engl. Modified Ashworth Scale)

MBP - Mijelin-bazni protein

MEP - motorni evocirani potencijal

MFIS – eng. Modified Fatigue Impact Scale

MHC – engl. Mental Health Composite Score

MMS - maligna multipla skleroza

MOBP - oligodendrocitni bazni protein asociran sa mijelinom

MOG - mijelin oligodendrocitni glikoprotein



MRI - magnetna rezonanca  
MRS - protonska MR spektroskopija  
MS - multipla skleroza  
MS - Mišični spazmi (eng. Muscle Spasms)  
MSAS - Modifikovana Ašvortova skala  
MSIS – eng. Multiple Sclerosis Impact scale  
MSQoL-54 - engl. Multiple Sclerosis Quality of Life-54  
MSS - Mišična ukočenost (eng. Muscle Stiffnes)  
MSSS-88 - upitnik za procenu spasticiteta obolelih od multiple skleroze (engl. Multiple Sclerosis Spasticity Scale-88)  
MT – eng. magnetic transfer  
MusiQOL – eng. Multiple Sclerosis International Quality of Life  
NAGM – eng. normal appearing grey matter  
NAWM – eng. normal appearing white  
NGF – eng. Neural Growth Factor  
NMDA - N-metil- D-aspartat  
nMRI - napredna MRI tehnika  
NRS - numerička skala (eng. Numeric Rating Scale)  
PAS - uparena asocijativna stimulacija  
PD -Bol i nelagodnost (eng. Pain/Discomfort)  
PET - pozitron emisiona tomografija  
PHC – engl. Physical Health Composite Score  
PLP - proteolipidni protein  
PKC - protein kinazu C  
PM - premotorona oblast  
PMP - pasivni motorni prag  
PP - primarno progresivne forme  
PT - period tišine  
QL – eng. Quality of life  
QLI-MS – eng. Quality of Life Index-MS  
QOL QMS – eng. Quality of Life Questionnaire for Multiple Sclerosis  
RR - relapsno remitentni

rTMS - repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija  
SeF – eng. Sexual function  
SF - Socijalno funkcionisanje (eng. Social Function)  
SMA - suplementarna motorna oblast  
sMR - standardnim protokolom magnetne rezonance  
SP - sekundarna faza progresije  
SSEP - somatosenzorni evocirani potencijali  
SZO - Svetska zdravstvena organizacija  
T25FW - eng. Timed 25 Foot Walk  
TBS - theta burst stimulacija  
tDCS - transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom  
TENS - transkutana električna nervna stimulacija  
TIP - terapijske izmene plazme  
TMS - transkranijalna magnetna stimulacija  
TMS - transkranijalna magnetna stimulacija  
VEP vizuelni evocirani potencijal  
SSF – eng. Satisfaction with sexual function

## UPITNICI

### SKALA SPASTICITETA MULTIPLE SKLEROZE (MSSS-88)

- Ovaj upitnik se bavi pitanjem koliko **smetnji** Vam je pravio **spasticitet** u prethodne dve nedelje.
- **Pod spasticitetom podrazumevamo ukočenost mišića i spazme.**
- Pod **smetnjom** podrazumevamo koliko ste tužni ili uznemireni bili zbog nekog od pratećih problema.
- Za svaku izjavu, molimo Vas, zaokružite jedan broj koji najbolje opisuje kako se osećate.
- Molimo Vas da odgovorite na sva pitanja čak iako neka deluju slično drugima, ili Vam se čine nebitna.

#### Odeljak 1:

Ovaj odeljak se tiče mišićne ukočenosti.

Kao rezultat Vašeg spasticiteta, koliko ste u poslednje dve nedelje imali smetnji u vidu:	Ne smeta	Pomalo smeta	Umereno smeta	Izuzetno smeta
01. Ukočenosti dok hodate?	1	2	3	4
02. Ukočenosti bilo gde u donjim ekstremitetima?	1	2	3	4
03. Ukočenosti kad ste u istom položaju duže vreme?	1	2	3	4
04. Ukočenosti ujutru?	1	2	3	4
05. Stegnutosti bilo gde u donjim ekstremitetima?	1	2	3	4
06. Ukočenosti u donjim ekstremitetima?	1	2	3	4
07. Ukočenosti dok stojite?	1	2	3	4
08. Stegnutosti u mišićima?	1	2	3	4
09. Ukočenosti koja je nepredvidiva?	1	2	3	4
10. Osećaja da se mišići istežu?	1	2	3	4
11. Ukočenosti u čitavom telu?	1	2	3	4
12. Osećaja ukočenosti celog tela?	1	2	3	4

## Odeljak 2:

Ovaj odeljak se tiče bola i nelagodnosti.

<b>Kao rezultat Vašeg spasticiteta, koliko ste u poslednje dve nedelje imali smetnji u vidu:</b>	<b>Ne smeta</b>	<b>Pomalo smeta</b>	<b>Umereno smeta</b>	<b>Izuzetno smeta</b>
<b>13. Osećaja da ste ograničeni i neprijatnosti?</b>	1	2	3	4
<b>14. Osećaja neprijatnosti kada sedite duže vreme?</b>	1	2	3	4
<b>15. Bolnih i neprijatnih spazama?</b>	1	2	3	4
<b>16. Bola ukoliko zadržavate isti položaj duže vreme?</b>	1	2	3	4
<b>17. Osećaja neprijatnosti dok ležite duže vreme?</b>	1	2	3	4
<b>18. Imate poteškoće da nađete udoban položaj u krevetu?</b>	1	2	3	4
<b>19. Bola u mišićima kad ustajete iz kreveta ujutru?</b>	1	2	3	4
<b>20. Bolova u mišićima isprovocirani pokretom?</b>	1	2	3	4
<b>21. Konstantnog bola u mišićima?</b>	1	2	3	4

### Odeljak 3:

Ovaj odeljak se tiče mišićnih spazama.

<b>Kao rezultat Vašeg spasticiteta, koliko ste u poslednje dve nedelje imali smetnji u vidu:</b>	<b>Ne smeta</b>	<b>Pomalo smeta</b>	<b>Umereno smeta</b>	<b>Izuzetno smeta</b>
<b>22. Spazama koji se pojavljuju nepredvidivo?</b>	1	2	3	4
<b>23. Moćnih i jakih spazama?</b>	1	2	3	4
<b>24. Spazmi kod ustajanja iz kreveta ujutru?</b>	1	2	3	4
<b>25. Spazama isprovociranih promenom položaja?</b>	1	2	3	4
<b>26. Spazama isprovociranih pokretom?</b>	1	2	3	4
<b>27. Spazama pri kojima noga nevoljno šutne?</b>	1	2	3	4
<b>29. Spazama koji ometaju spavanje?</b>	1	2	3	4
<b>30. Spazama tokom obavljanja određene radnje?</b>	1	2	3	4
<b>31. Spazama dok putujete preko neravnog terena?</b>	1	2	3	4
<b>32. Spazama koji Vam povlače kolena?</b>	1	2	3	4
<b>33. Spazama koji prouzrokuju da nogama udarate o stvari?</b>	1	2	3	4
<b>34. Spazama isprovociranih dodirom?</b>	1	2	3	4
<b>35. Spazama koji Vas izbacuju iz stolica ili kolica?</b>	1	2	3	4

#### Odeljak 4:

Ovaj odeljak se tiče uticaja koji spasticitet ima na Vaše dnevne aktivnosti.

<b>Kao rezultat Vašeg spasticiteta, koliko ste bili ograničeni u izvođenju aktivnosti dnevnog života tokom prethodne dve nedelje? (molimo Vas da zaokružite 4 ako ste onemogućeni da izvršite aktivnost).</b>				
	Neograničeno	Malo ograničeno	Umereno ograničeno	Izuzetno ograničeno
<b>36. Obuvanje čarapa i cipela?</b>	1	2	3	4
<b>37. Obavljanje kućnog posla kao što je kuvanje i čišćenje?</b>	1	2	3	4
<b>38. Ulazak i izlazak iz kola?</b>	1	2	3	4
<b>39. Ulazak i izlazak u kadu/tuš kabinu?</b>	1	2	3	4
<b>40. Uspravljanje u krevetu?</b>	1	2	3	4
<b>41. Ulazak i izlazak iz kreveta?</b>	1	2	3	4
<b>42. Okretanje u krevetu?</b>	1	2	3	4
<b>45. Sedanje na i podizanje sa WC šolje?</b>	1	2	3	4
<b>46. Brisanje peškirom?</b>	1	2	3	4

## Odeljak 5:

Ovaj odeljak se tiče uticaja spasticiteta na Vašu sposobnost hodanja.

Ukoliko niste u stanju da napravite nijedan korak, čak ni uz nečiju pomoć, molimo Vas, označite ovaj kvadrat i ignorišite pitanja od 47 do 56.

Kao rezultat Vašeg spasticiteta, koliko ste u poslednje dve nedelje imali smetnji u vidu:	Ne smeta	Pomalo smeta	Umereno smeta	Izuzetno smeta
47. Poteškoće da se hoda glatko?	1	2	3	4
48. Usporenog hodanja?	1	2	3	4
49. Potrebnog koncentrisanja prilikom hodanja?	1	2	3	4
50. Ulaganja većeg napora prilikom hoda?	1	2	3	4
51. Usporenosti prilikom penjanja ili silaženja niz stepenice?	1	2	3	4
52. Nespretnog hoda?	1	2	3	4
53. Saplitanja ili posrtanja pri hodu?	1	2	3	4
54. Utiska da hodate kroz želatinastu masu?	1	2	3	4
55. Vidu gubitka samopouzdanja u hod?	1	2	3	4
56. Posramljenosti dok hodate?	1	2	3	4

## **Odeljak 6:**

Ovaj odeljak se tiče uticaja spasticiteta na pokrete Vašeg tela.

<b>Kao rezultat Vašeg spasticiteta, koliko ste u poslednje dve nedelje imali smetnji u vidu:</b>	<b>Ne smeta</b>	<b>Pomalo smeta</b>	<b>Umereno smeta</b>	<b>Izuzetno smeta</b>
<b>57. Poteškoće da se slobodno pokrećete?</b>	1	2	3	4
<b>58. Poteškoće da se pokrećete glatko?</b>	1	2	3	4
<b>59. Ograničenog obima pokreta?</b>	1	2	3	4
<b>60. Poteškoće da pokrenete delove tela?</b>	1	2	3	4
<b>61. Poteškoće da savijete ekstremitete?</b>	1	2	3	4
<b>62. Vaše telo pruža otpor pokretanju?</b>	1	2	3	4
<b>63. Vaše telo ili ekstremiteti su kao zaključani?</b>	1	2	3	4
<b>64. Neprijatnih ili trzavih pokreta?</b>	1	2	3	4
<b>65. Poteškoće prilikom ispužanja ekstremiteta?</b>	1	2	3	4
<b>66. Poteškoće da opustite telo?</b>	1	2	3	4
<b>67. Odsustva kontrole nad telom?</b>	1	2	3	4



## Odeljak 7:

Ovaj odeljak se tiče uticaja spasticiteta na Vaše emocije.

Kao rezultat Vašeg spasticiteta, koliko ste u poslednje dve nedelje imali smetnji u vidu:	Ne smeta	Pomalo smeta	Umereno smeta	Izuzetno smeta
68. Osećaja frustracije?	1	2	3	4
69. Osećaja manjka samopouzdanja?	1	2	3	4
70. Osećaja neadekvatnosti?	1	2	3	4
71. Osećaja melanholiije?	1	2	3	4
72. Osećaja iritiranosti?	1	2	3	4
73. Osećaja besa?	1	2	3	4
74. Osećaja depresije?	1	2	3	4
75. Gubitka samopouzdanja?	1	2	3	4
76. Osećaja da ste podbacili (ništavnosti)?	1	2	3	4
77. Osećaja straha?	1	2	3	4
78. Plača (zasuzenja)?	1	2	3	4
79. Osećaja panike?	1	2	3	4
80. Osećaja nervoze?	1	2	3	4

## **Odeljak 8:**

Ovaj odeljak se tiče uticaja spasticiteta na Vaše društveno funkcionisanje.

<b>Kao rezultat Vašeg spasticiteta, koliko ste u poslednje dve nedelje imali smetnji u vidu:</b>	<b>Ne smeta</b>	<b>Pomalo smeta</b>	<b>Umereno smeta</b>	<b>Izuzetno smeta</b>
<b>81. Poteškoće da izađete?</b>	1	2	3	4
<b>82. Osećaja izolacije?</b>	1	2	3	4
<b>83. Osećaja ranjivosti?</b>	1	2	3	4
<b>84. Poteškoće da nađete energije za druge ljude?</b>	1	2	3	4
<b>85. Nerado izlazite napolje?</b>	1	2	3	4
<b>86. Osećaja manjka društvenosti?</b>	1	2	3	4
<b>87. Poteškoće u odnosima sa članovima porodice?</b>	1	2	3	4
<b>88. Poteškoće u interakciji sa ljudima?</b>	1	2	3	4

**Molimo Vas, proverite da li ste odgovorili na sva pitanja.**

**Hvala Vam na Vašem vremenu i trudu.**

## MSQoL-54 UPITNIK

### UPUTSTVO

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

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

Odlično 1      Veoma dobro 2      Dobro 3      Zadovoljavajuće 4      Loše 5

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

Mnogo bolje nego pre godinu dana      1

Nešto bolje nego pre godinu dana      2

Otprilike isti kao pre godinu dana      3

Nešto gore nego pre godinu dana      4

Mnogo gore nego pre godinu dana      5

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

Varijabla	Da, vrlo me ograničava	Da, malo me ograničava	Ne, uopšte me ne ograničava
3. Aktivnosti koje zahtevaju veliku energiju, kao što su trčanje, podizanje teških predmeta, učešće u sportskim aktivnostima	1	2	3
4. Umerene aktivnosti, kao što su usisavanje prašine, pomeranje stola, kuglanje	1	2	3
5. Podizanje ili nošenje namirnica iz prodavnice	1	2	3
6. Penjanje uz više nizova stepenica	1	2	3
7. Penjanje uz jedan niz stepenica	1	2	3
8. Klečanje, savijanje, naginjanje	1	2	3
9. Hodanje više od 1,5 km	1	2	3
10. Hodanje nekoliko stotina metara	1	2	3
11. Hodanje 100 metara	1	2	3
12. Samostalno kupanje ili oblačenje	1	2	3

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

Varijabla	DA	NE
13. Smanjenje količine vremena koje možete da provedete u poslu ili drugim aktivnostima	1	2
14. Postižete manje nego što bi ste želeli	1	2
15. Ograničenje u vrsti posla ili drugih aktivnosti	1	2
16. Imate teškoće pri obavljanju posla ili drugih aktivnosti (npr. one koje zahtevaju poseban napor)	1	2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Varijabla	Sve vreme	Većinu vremena	Dobar deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
23. Osećali puni života?	1	2	3	4	5	6
24. Bili vrlo nervozni?	1	2	3	4	5	6
25. Bili toliko nerasploženi da ništa nije moglo da Vas orasploži?	1	2	3	4	5	6
26. Osećali mirno i opuštano?	1	2	3	4	5	6
27. Imali mnogo energije?	1	2	3	4	5	6
28. Osećali deprimirano i depresivno?	1	2	3	4	5	6
29. Osećali istrošeno?	1	2	3	4	5	6
30. Bili srećni?	1	2	3	4	5	6
31. Osećali umorno?	1	2	3	4	5	6
32. Osećali odmorno posle jutarnjeg buđenja?	1	2	3	4	5	6

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

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

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

Varijabla	Sasvim tačna	Uglavnom tačna	Ne znam	Uglavnom netačna	Potpuno netačna
34. Izgleda da se razboleвам nešto lakše od drugih ljudi.	1	2	3	4	5
35. Ja sam zdrav kao bilo ko koga poznajem.	1	2	3	4	5
36. Očekujem da se moje zdravlje pogorša.	1	2	3	4	5
37. Moje zdravlje je odlično.	1	2	3	4	5

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

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

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

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

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

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



<b><u>ZA ŽENE</u></b>	Bez problema	Skoro nikakav problem	Mali problem	Vrlo veliki problem
46. Nedostatak seksualnog interesovanja	1	2	3	4
47. Neadekvatno vlaženje vagine	1	2	3	4
48. Teškoće oko doživljavanja orgazma	1	2	3	4
49. Sposobnost zadovoljavanja seksualnog partnera	1	2	3	4

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

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

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

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

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

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

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

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

Najbolji moguć  
kvalitet života

Najgori moguć  
kvalitet života

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

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

Broj kartona:	Godina rođenja:
Ime i prezime:	
Dijagnoza:	

## BARTHEL INDEKS

		<b>DATUM:</b>		
HRANJENJE	0 - ne izvodi 5- uz tuđu pomoć (sečenje, mazanje ...) 10 - samostalno			
KUPANJE	0 - uz tuđu pomoć 5 – samostalno (ili tuš)			
LIČNA TOALETA	0 - uz tuđu pomoć 5 – samostalno (lice/kosa/zubi/brijanje)			
OBLAČENJE	0 – ne izvodi 5 – uz tuđu pomoć, ali može da uradi do polovine samostalno 10 – samostalno (uključujući otkopčavanje)			
KONTROLA STOLICE	0 – ne kontroliše 5 – povremeni poremećal 10 - kontroliše			
KONTROLA MOKRENJA	0 – ne kontroliše 5 – povremeni poremećal 10 - kontroliše			
UPOTREBA TOALETA	0 – ne izvodi 5 – uz tuđu pomoć (može delimično sam) 10 – samostalno (transferi, oblačenje, brisanje)			
TRANSFER KREVIET-STOLICA-KREVIET	0 – ne izvodi (nema balans pri sedenju) 5 – uz veću pomoć (jedne ili dve osobe) 10 – uz manju pomoć (verbalnu ili fizičku) 15 – samostalno			
KRETANJE (po ravnom terenu)	0 – nepokrtan ili pokretan – kolica < 50 m 5 – invalidska kolica > 50m (samostalno upravlja) 10 – hoda uz pomoć (verbalnu ili fizičku) jedne osobe > 50m			
STEPENICE	0 – ne izvodi 5 – uz tuđu pomoć (verbalnu, fizičku ili pomagala) 10 – (samostalno)			
UKUPNO (0-100):				

**NIVOI NESPOSOBNOSTI:**

- 0-20 = potpuna zavisnot
- 21-60 = teška zavisnosti
- 61-90 = umerena zavisnost
- 91-99 = mala zavisnost
- 100 = potpuno samostalan

## **BIOGRAFIJA**

Mr dr Sindi Rodić

*Rođena* 08.03.1978. godine u Cetinju, Crna Gora.

*Osnovnu školu* završila u Budvi, a *gimnaziju* u Kotoru sa odličnim uspehom

*Medicinski fakultet* upisala 1996. godine u Beogradu, isti završava 2004. godine sa prosečnom ocenom 9.06.

*Postdiplomske magistarske studije* iz fiziologije i patološke fizologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisuje 2004. godine.

*Akademsko zvanje magistra medicinskih nauka* stiče odbranom magistarske teze „Mehanizmi vaskularnih efekata folne kiseline u izolovanom srcu pacova“, 2009. godine.

*Specijalizaciju iz fizikalne medicine i rehabilitacije* započinje 2006. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a istu završava 2010.godine sa odličnim uspehom.

*Doktorska teza* pod naslovom: „Uticaj transkranijalne magnetne stimulacije na spasticitet, funkcionalnu aktivnost i kvalitet života kod osoba sa multiplom sklerozom“ odobrena je 2012. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

*U stalnom radnom odnosu*, u Klinici za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, na odeljenju za neurorehabilitaciju je od 2013. godine.

Usavršavala se na više različitih seminara u zemlji i inostranstvu.

*Nagradu za najboljeg mladog istraživača* za rad: „Validizacija skale spasticiteta MSSS-88 na srpskom jeziku“ dobila na XV Kongresu fizijatara Srbije sa međunarodnim učešćem 2015. godine.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Sindi Ž. Rodić

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

### Izjavljujem

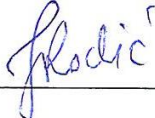
da je doktorska disertacija pod naslovom

EFEKAT TRANSKRANIJALNE MAGNETNE STIMULACIJE NA SPASTICITET,  
FUNKCIONALNU AKTIVNOST I KVALITET ŽIVOTA KOD OSOBA SA MULTIPLOM  
SKLEROZOM

- 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, \_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Sindi Ž. Rodić

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

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

Naslov rada EFEKAT TRANSKRANIJALNE MAGNETNE STIMULACIJE NA  
SPASTICITET, FUNKCIONALNU AKTIVNOST I KVALITET ŽIVOTA KOD OSOBA SA  
MULTIPLOM SKLEROZOM

Mentor Prof. Dr Ljubica Konstantinović

Komentor Dr Saša Filipović, naučni savetnik

Potpisani \_\_\_\_\_

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, \_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_

**Prilog 3.**

## **Izjava o korišćenju**

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

EFEKAT TRANSKRANIJALNE MAGNETNE STIMULACIJE NA SPASTICITET, FUNKCIONALNU AKTIVNOST I KVALITET ŽIVOTA KOD OSOBA SA MULTIPLOM SKLEROZOM

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima 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).

U Beogradu, \_\_\_\_\_

**Potpis doktoranda**

Štodić

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.