

# Etiologija, patogeneza i terapija umora u multiploj sklerozi

---

**Bašić, Leda**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:637922>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Leda Bašić**

**Etiologija, patogeneza i terapija umora u multiploj sklerozi**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Tereze Gabelić, dr. med. i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2022./2023.

# POPIS I OBJAŠNJENJE KORIŠTENIH KRATICA

**ADHD** – Poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *Attention deficit hyperactivity disorder*)

**BDNF** – Moždani neurotrofni čimbenik rasta (engl. *Brain Derived Neurotrophic Factor*)

**BH4** – Tetrahidrobiopterin

**BMI** – Indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

**CBT** – Kognitivno-bihevioralna terapija (engl. *Cognitive behavioural therapy*)

**CIS** – Klinički izolirani sindrom

**DMT** – Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *Disease modifying therapies*)

**EBV** – Epstein-Barr virus

**EDSS** – Proširena ljestvica za ocjenu onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*)

**FDA** – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration*)

**FIS** – Ljestvica procjene utjecaja umora (engl. *Fatigue Impact Scale*)

**FSMC** – Ljestvica umora za motorne i kognitivne funkcije (engl. *Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions*)

**FSS** – Ljestvica procjene intenziteta umora (engl. *Fatigue Severity Scale*)

**GNDS** – Guyova ljestvica neurološke onesposobljenosti (engl. *The Guy's Neurological Disability Scale*)

**HLA** – Humani leukocitni antigen

**HPA** – Osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

**HZJZ** – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

**IgG** – Imunoglobulin G

**IL** – Interleukin

**INF** – Interferon

**JC virus** – John Cunningham virus

**MadCAM-1** – Mukozno adresirana stanična adhezijska molekula-1 (engl. *Mucosal addressin cell adhesion molecule-1*)

**MFIS** – Modificirana ljestvica procjene utjecaja umora (engl. *Modified Fatigue Impact Scale*)

**MR** – Magnetska rezonanca

**MRS** – Spektroskopija magnetskom rezonancom

**MS** – Multipla skleroza

**MSQLI** – Inventar kvalitete života oboljelih od multiple skleroze (engl. *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory*)

**MSQOL-54** – Upitnik o kvaliteti života oboljelih od multiple skleroze-54 (engl. *Multiple Sclerosis Quality of Life-54*)

**NMDA receptor** – N-metil-D-aspartatni receptor

**NMSS** – Američko nacionalno društvo za multiplu sklerozu (engl. *The National Multiple Sclerosis Society*)

**ON** – Optički neuritis

**PET/CT** – Pozitronska emisijska tomografija

**PPMS** – Primarno-progresivna multipla skleroza

**PRMS** – Progresivno-relapsni oblik multiple skleroze

**REM** – Brzi pokreti očiju (engl. *Rapid Eye Movement*)

**RIS** – Radiološki izolirani sindrom

**RRMS** – Relapsno-remitirajuća multipla skleroza

**SERT** – Serotoninski transporter

**SF-36** – Upitnik o zdravlju kratkog oblika-36 (engl. *Short Form Health Survey-36*)

**SNRI** – Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*)

**SPMS** – Sekundarno-progresivna multipla skleroza

**SSRI** – Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective serotonin reuptake inhibitors*)

**SŽS** – Središnji živčani sustav

**tDCS** – Transkranijaska direktna stimulacija strujom (engl. *Transcranial direct current stimulation*)

**TNF** – Faktor tumorske nekroze (eng. *Tumor necrosis factor*)

**UV zračenje** – Ultraljubičasto zračenje (engl. *Ultraviolet radiation*)

**VAS-F** – Vizualno-analoga ljestvica za procjenu intenziteta umora (engl. *Visual Analogue Scale to Evaluate Fatigue Severity*)

**VCAM-1** – Vaskularna stanična adhezijska molekula-1 (engl. *Vascular cell adhesion molecule-1*)

# SADRŽAJ

I. SAŽETAK.....	
II. SUMMARY.....	
1. UVOD.....	1
2. UMOR U MULTIPLOJ SKLEROZI.....	9
2.1. Definicija.....	9
2.2. Podjela.....	9
2.3. Rizični čimbenici.....	10
3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA UMORA.....	11
3.1. Sistemni mehanizmi.....	11
3.2. Centralni mehanizmi.....	11
3.3. Periferni mehanizmi.....	13
4. DIJAGNOZA UMORA.....	15
4.1. Subjektivne metode procjene umora.....	15
4.2. Objektivne metode procjene umora.....	17
4.3. Procjena utjecaja umora na kvalitetu života oboljelih.....	18
4.4. Diferencijalna dijagnoza umora u sklopu MS-a.....	18
5. TERAPIJA UMORA.....	20
5.1. Farmakološke metode.....	20
5.2. Nefarmakološke metode.....	23
6. ZAKLJUČAK.....	26
7. ZAHVALE.....	27
8. LITERATURA.....	28
9. ŽIVOTOPIS.....	35

# I. SAŽETAK

## **Etiologija, patogeneza i terapija umora u multiploj sklerozi**

Leda Bašić

Multipla skleroza (MS) je kronična, autoimuna, demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS). Pojava umora u oboljelih od MS-a vrlo je čest klinički entitet s prevalencijom u rasponu od 52% do 88% tijekom trajanja bolesti. Umor značajno utječe na kvalitetu života bolesnika te se smatra jednim od najviše ograničavajućih simptoma bolesti.

Umor je definiran kao preplavljujući osjećaj iscrpljenosti, te nedostatka mentalne i fizičke energije koji nije proporcionalan objektivnom fizičkom ili kognitivnom zamoru.

U kompleksnu etiologiju i patogenezu njegova nastanka uključeni su sistemni (disregulacija imunološkog sustava), centralni (osovina hipofiza-hipotalamus-nadbubrežna žlijezda, energetski nesklad, neurotransmiteri, strukturne i funkcionalne neurološke promjene) i periferni (abnormalni neuromuskularni prijenos signala) mehanizmi čije se međudjelovanje isprepliće i dovodi do širokog spektra simptoma.

Postavljanje dijagnoze umora temelji se na subjektivnim metodama procjene razine umora korištenjem specifičnih ljestvica u formi upitnika za evaluaciju stanja bolesnika. Objektivne metode zasnivaju se na mjerenju različitih parametara na početku i na kraju testiranja bolesnika u izvršavanju određenih fizičkih ili kognitivnih zadataka. Manje specifične ljestvice koriste se kako bi se prepoznalo koliko sindrom umora utječe na svakodnevicu bolesnika te na njegovu kvalitetu života. Zbog širokog spektra simptoma, umor je potrebno diferencijalno dijagnostički odvojiti od ostalih mogućih stanja u oboljelih od MS-a, kao što su depresija ili kognitivni poremećaji.

U terapiji se primjenjuju farmakološke i nefarmakološke metode s različitim stupnjevima uspješnosti. Farmakoterapija uključuje lijekove kao što su amantadin, modafinil, antidepresivi, fampiridin, lijekove koji mijenjaju tijek bolesti, L-karnitin i vitamin D. Nefarmakološke metode uključuju komplementarnu i alternativnu medicinu, fizioterapiju i rehabilitaciju koja uključuje fizičku aktivnost, vježbanje i primjenu fizičkih agensa, psihološku terapiju, edukaciju te metode neinvazivne stimulacije mozga.

Ključne riječi: multipla skleroza, umor, etiologija umora, patogeneza umora, terapija umora



## II. SUMMARY

### **Etiology, pathogenesis and therapy of fatigue in multiple sclerosis**

Leda Bašić

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system. Fatigue is a very common clinical entity in individuals with multiple sclerosis, with a prevalence ranging from 52% to 88% during the course of the disease. Fatigue significantly impacts the quality of life of patients and is considered to be one of the most disabling symptoms of the disease.

Fatigue is defined as an overwhelming sense of exhaustion and lack of mental and physical energy that is not proportional to objective physical or cognitive exertion.

The complex etiology and pathogenesis of fatigue in MS involves systemic mechanisms (immune system dysregulation), central mechanisms (the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, energy imbalance, neurotransmitters, structural and functional neurological changes), and peripheral mechanisms (abnormal neuromuscular signal transmission). The interaction of these mechanisms leads to a wide range of symptoms.

The diagnosis of fatigue relies on subjective methods, assessing the level of fatigue using specific scales in the form of patient questionnaires. Objective methods involve measuring various parameters before and after testing patients' performance on specific physical or cognitive tasks. Less specific scales are used to determine the impact of fatigue syndrome on patients' daily lives and their quality of life. Due to the wide range of symptoms, it is important to differentially diagnose fatigue from the other possible conditions in individuals with MS, such as depression or cognitive disorders.

Therapeutic approaches involve pharmacological and non-pharmacological methods with varying degrees of success. Pharmacological methods include usage of medications such as amantadine, modafinil, antidepressants, fampridine, disease-modifying drugs, L-carnitine, and vitamin D. Non-pharmacological methods include complementary and alternative medicine, physiotherapy and rehabilitation involving physical activity, exercise and the application of physical agents, psychological therapy, education and non-invasive brain stimulation techniques.

**Keywords:** multiple sclerosis, fatigue, fatigue etiology, fatigue pathogenesis, fatigue therapy

# 1. UVOD

Multipla skleroza (MS) jedna je od najučestalijih kroničnih, autoimunih bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS), obilježena upalom, demijelinizacijom, gliozom i gubitkom neurona. MS je bolest mlade odrasle dobi, a najčešće se dijagnosticira između 20. i 40. godine života i vodeći je netraumatski uzrok invaliditeta. Moguća je pojava i u dječjoj dobi, iako se uglavnom javlja nakon 18. godine života. Često je nazivana „bolest s tisuću lica” zbog heterogenosti vidljive u prezentaciji, kliničkoj slici, tijeku i prognozi bolesti koja se razlikuje kod svakog pojedinog bolesnika (1).

Epidemiološki podaci iz literature upućuju na kontinuirani porast prevalencije bolesti u zadnjem desetljeću. Prevalencija MS u svijetu kreće se između 50 i 300 na 100 000 stanovnika, te se procjenjuje da 2,8 milijuna ljudi globalno boluje od iste (2,3). Na razini Europe, prevalencija bolesti iznosi 83 na 100 000 stanovnika, dok incidencija bolesti iznosi 4,3 na 100 000 stanovnika (4). Razlike u incidenciji i prevalenciji u svijetu pripisuju se međudjelovanju genetskih i okolišnih čimbenika, te socioekonomskim čimbenicima koji uključuju i dostupnost kvalitetne medicinske skrbi (4). Najveća prevalencija bolesti prisutna je u zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi, a najmanja u Aziji, Srednjem Istoku i Africi (1). Gledajući geografsku rasprostranjenost bolesti uočava se pad gradijenta od sjevera prema jugu. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) iz 2020. godine, u Republici Hrvatskoj 7024 osoba boluje od MS-a (5).

Bolest se dva do tri puta češće dijagnosticira u žena nego u muškaraca, te je zabilježen kontinuirani porast tog omjera koji se pripisuje promjenama u načinu života žena u suvremenom svijetu i uključuje čimbenike kao što su: trudnoća u starijoj životnoj dobi, upotreba hormonske kontracepcije, pušenje, pretilost, stres i manjak fizičke aktivnosti (1). Smatra se da žene ranije obolijevaju od MS-a i češće doživljavaju relapse bolesti, dok su brža progresija bolesti i lošiji ishod uočljiviji kod muškaraca (6).

Uzrok MS-a još uvijek je nerazijašnjen, no vjeruje se kako je za razvoj bolesti potrebno međudjelovanje čimbenika okoline u genetski predisponiranih osoba (4). Iako se MS najčešće pojavljuje sporadično, učestalost obiteljske pojavnosti bolesti procjenjuje se na otprilike 20%. Oko 25% pojavnosti MS-a može se objasniti genima, za što je 20% odgovoran sustav humanog leukocitnog antigena (HLA), a preostalih 5% ostali non HLA lokusi. HLA sustav važan je u patogenezi MS-a zbog toga što klasa I HLA alela prezentira antigene CD8 tipu T-limfocita, a klasa II HLA alela tipu CD4 T-limfocita te se smatra da je MS autoimuna bolest posredovana upravo T stanicama (1). Povezanost MS-a i klase II HLA gena na šestom kromosomu za serotip DR2 istražuje se dugi niz godina te je danas poznato da nositelji HLA-DRB1\*1501 alela imaju do tri puta veći rizik za obolijevanje (2). Poznati aleli izvan HLA regije koji donose povećan

rizik za obolijevanje od MS-a su aleli za interleukin-2 receptor (IL-2RA) i interleukin-7 receptor (IL-7RA) (1). Od okolišnih čimbenika za koje se smatra da su važni u patogenezi nastanka MS-a treba istaknuti nisku serumsku razinu vitamina D i smanjenu izloženost UV zračenju te pretilost i pušenje (2). Dodatno su još spominjani spolni hormoni, crijevna mikrobiota, kao i geografska širina na kojoj osoba živi. Najvažniji infektivni čimbenik povezan s MS-om je infekcija *Epstein-Barr virusom* (EBV) te se smatra kako osobe koje su oboljele od EBV infekcije u dječjoj dobi imaju do 15 puta veći rizik, a osobe koje su oboljele od EBV infekcije u adolescentnoj dobi, te kasnije u životu imaju do 30 puta veći rizik za obolijevanja od MS-a (1). Seropozitivnost na EBV se može pronaći u većine osoba oboljelih od MS-a u dječjoj dobi, ali i kod gotovo svih odraslih bolesnika (7).

Dijagnoza MS-a temelji se na kliničkoj slici kojom se bolest prezentira, nalazu magnetske rezonance (MR) mozga i kralježnične moždine te laboratorijskim nalazima cerebrospinalnog likvora, a sve prema revidiranim McDonaldovim kriterijima iz 2017. godine. Isti su prvi puta predloženi 2001. godine, te naknadno revidirani 2005., zatim 2010., te naposljetku 2017. godine. Kako bi se zadovoljili kriteriji mora postojati diseminacija lezija u vremenu i prostoru, odnosno potvrditi da su barem dva oštećenja SŽS nastala u različitim razdobljima te u različitim regijama (4). MR smatra se najosjetljivijom parakliničkom metodom u otkrivanju tipičnih demijelinizacijskih lezija mozga i kralježnične moždine. McDonaldovi MR kriteriji za potvrđivanje diseminacije u prostoru (nativni MR SŽS-a) uključuju prikaz najmanje jedne T2 lezije u najmanje dvjema od sljedećih područja SŽS-a, a koja su tipična za MS: periventrikularno, jukstakortikalno/kortikalno, infratentorijalno i na kralježničnoj moždini. McDonaldovi MR kriteriji za potvrđivanje diseminacije u vremenu (MR SŽS-a s intravenskim kontrastom - gadolinijem) uključuju prikaz nove T2 lezije i/ili prikaz T1 lezija koje se imbibiraju kontrastom na kontrolnim MR-ovima, bez obzira na vrijeme prvog MR-a te istodobni prikaz lezija koje se imbibiraju ili ne imbibiraju kontrastom u bilo koje vrijeme snimanja (1). Revizija McDonaldovih kriterija iz 2010. godine omogućila je postavljanje dijagnoze MS-a na temelju jednog kliničkog simptoma i jednog nalaza MR-a koji zadovoljava kriterije diseminacije u vremenu i prostoru, dok se revizijom kriterija iz 2017. godine dijagnoza može postaviti kod bolesnika s prvom tipičnom kliničkom prezentacijom dokazanom klinički ili MR-om uz pozitivni nalaz oligoklonalnih IgG vrpca u likvoru. Oligoklonalne vrpce su protutijela razreda IgG, koje stvaraju B-stanice i klonovi plazma stanica u SŽS-u, te prisutnost dviju ili više oligoklonalnih vrpca u likvoru može biti zamjena za kriterij diseminacije u vremenu (4).

Prema standardiziranoj klasifikaciji Nacionalnog društva za multiplu sklerozu (eng. *National Multiple Sclerosis Society*) iz 1996. godine koja se temeljila isključivo na kliničkoj procjeni, klinički oblici multiple skleroze podijeljeni su na: relapsno-remitentni oblik MS-a (RRMS), sekundarno-progresivni oblik MS-a (SPMS), primarno-progresivni oblik MS-a (PPMS) i progresivno-relapsni oblik MS-a (PRMS). Revizija

prethodno navedene klasifikacije iz 2013. godine uzima u obzir kliničke i radiološke čimbenike te biomarkere bolesti sa svrhom boljeg razumijevanja kliničkog tijeka bolesti i ranijeg početka liječenja. Uvedene su dodatne karakteristike kojima se opisuje tijek bolesti: aktivnost i progresija te dva nova tijeka bolesti: klinički izolirani sindrom (CIS) i radiološki izolirani sindrom (RIS) (1,8). Usporedba klasifikacije tijeka bolesti iz 1996. godine i 2013. godine prikazana je u tablici 1.

**Tablica 1. Usporedba klasifikacije tijeka bolesti MS-a iz 1996. godine i 2013. godine**

(Modificirano prema S. Klineova and F.D. Lublin, 2018.) (8)

<b>Definicije tijeka bolesti iz 1996. godine</b>	<b>Definicije tijeka bolesti iz 2013. godine</b>
	<b>Dodan novi tijek: Klinički izolirani sindrom (CIS)</b>
	Odnosi se na prvu epizodu upalne demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu koja se može razviti u MS u slučaju pojave dodatne aktivnosti bolesti
<b>Relapsno-remitirajuća multipla skleroza (RRMS)</b>	<b>Relapsno-remitirajuća multipla skleroza (RRMS)</b>
Epizode akutnog pogoršanja neurološke funkcije s potpunim ili djelomičnim oporavkom i bez vidljivog napredovanja bolesti	Epizode akutnog pogoršanja neurološke funkcije (novi simptomi ili pogoršanje već postojećih simptoma), s potpunim ili djelomičnim oporavkom i bez vidljivog napredovanja bolesti
	<b>RRMS se može dodatno karakterizirati kao:</b>
	<b>Aktivna:</b> Postoje dokazi o novim relapsima, novim gadolinijem pojačanim lezijama i/ili novim ili povećanim T2 lezijama na MR-u tijekom određenog vremenskog razdoblja ili
	<b>Neaktivna:</b> Ne postoje dokazi o aktivnosti bolesti
	<b>S pogoršanjem:</b> Povećanje onesposobljenosti potvrđeno tijekom određenog vremenskog razdoblja nakon relapse ili
	<b>Stabilna:</b> Nedostatak dokaza o povećanju onesposobljenosti tijekom određenog vremenskog razdoblja nakon relapsa
<b>Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS)</b>	<b>Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS)</b>
Postupno pogoršanje neurološke funkcije od	Postupno pogoršanje neurološke funkcije od

početka bez jasnih relapsa ili remisija	početka pojave simptoma bez incijalnih relapsa ili remisija
	<b>PPMS</b> se može dodatno karakterizirati kao:
	<b>Aktivna:</b> Postoje dokazi o novim relapsima, novim gadolinijem pojačanim lezijama i/ili novim ili povećanim T2 lezijama na MR-u tijekom određenog vremenskog razdoblja ili
	<b>Neaktivna:</b> Ne postoje dokazi o aktivnosti bolesti
	<b>S progresijom:</b> Objektivni dokazi pogoršanja bolesti, potvrđeni tijekom određenog vremenskog razdoblja, sa ili bez relapsa ili
	<b>Bez progresije:</b> Nema dokaza objektivnog pogoršanja bolesti tijekom određenog vremenskog razdoblja
<b>Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS)</b>	<b>Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS)</b>
Pogoršanje koje je progresivno, sa ili bez relapsa	Nakon početnog relapsno-remitirajućeg tijeka, bolest postaje sve više progresivna, sa ili bez relapsa
	<b>SPMS</b> se može dodatno karakterizirati kao:
	<b>Aktivna:</b> Postoje dokazi o novim relapsima, novim gadolinijem pojačanim lezijama i/ili novim ili povećanim T2 lezijama na MR-u tijekom određenog vremenskog razdoblja ili
	<b>Neakti</b> na: Ne postoje dokazi o aktivnosti bolesti
	<b>S progresijom:</b> Objektivni dokazi pogoršanja bolesti, potvrđeni tijekom određenog vremenskog razdoblja, sa ili bez relapsa ili
	<b>Bez progresije:</b> Nema dokaza objektivnog pogoršanja bolesti tijekom određenog vremenskog razdoblja
<b>Progresivno-relapsna multipla skleroza (PRMS)</b>	<b>Progresivno-relapsna multipla skleroza (PRMS) kao tijek bolesti dokinuta</b>

Postepeno pogoršanje neurološke funkcije od početka s povremenim relapsima	Bolesnici prethodno dijagnosticirani kao PRMS sad se vode kao <b>PPMS (aktivni/neaktivni)</b>
----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------

Klinički izolirani sindrom (CIS) predstavlja prvu kliničku prezentaciju demijelinizacijske bolesti sugestivne za MS, a najčešće se prezentira optičkim neuritisom (ON), simptomima oštećenja moždanog debla i malog mozga te inkompletnim transverzalnim mijelitisom (4). Bolesnici koji se nalazom MR-a prezentiraju s tipičnim demijelinizacijskim lezijama imaju od 60 do 80% veći rizik za razvoj MS-a, dok oni s atipičnim lezijama imaju 20% veći rizik (1).

RRMS je najčešći oblik bolesti, koji se klinički očituje kod 80-85% bolesnika te su karakteristični novonastali ili relapsirajući neurološki simptomi, trajanja 24-48 sati, koji se razvijaju kroz nekoliko dana ili tjedana. Relapsi su praćeni razdobljima remisije u kojima dolazi do potpunog ili djelomičnog oporavka neurološke funkcije. Tijekom razdoblja remisije svi neurološki simptomi mogu nestati, no također mogu ostati kontinuirano prisutni, ali je za njih karakteristično da se ne pogoršavaju u razdobljima remisije. PPMS je oblik bolesti kojim se prezentira 15-20% oboljelih, kod kojih se prati postupno pogoršanje simptoma od početka bolesti i bez prisutnosti relapsa. Obilježje SPMS-a je kontinuirano pogoršanje s progresivnom akumulacijom onesposobljenosti nakon inicijalne RRMS faze. U SPMS-u relapsi su manje česti, mogu i izostati, a glavno obilježje je kumulativna onesposobljenost posljedično difuznom oštećenju aksona, sive i bijele moždane tvari (1, 9).

Radiološki izolirani sindrom (RIS) nije klasificiran kao oblik MS-a, tj. nije dio spektra MS fenotipova, već se radi o slučajnom nalazu demijelinizacijskih lezija na mozgu, ali bez kliničkih simptoma. Ako su tipične lokalizacije i morfologije, donose rizik za razvoj MS-a. Unutar 2-5 godina dvije trećine bolesnika pokazuje radiološku progresiju na MR-u s razvojem nove demijelinizacijske lezije, a u jedne trećine bolesnika razvije se i neurološki ispad karakterističan za MS (1,8).

Onesposobljenost u MS-u kvantificira se Proširenom ljestvicom za ocjenu onesposobljenosti (engl. Expanded Disability Status Scale; EDSS). EDSS je najčešće korištena ljestvica kod oboljelih od MS-a te je vrlo učinkovita metoda za odraz onesposobljenosti u bolesnika. U ovoj ljestvici pregledom bolesnika ocjenjuje se ukupno 8 funkcionalnih sustava, a to su: funkcije vida, funkcije moždanog debla, piramidalne funkcije, cerebelarne funkcije, osjetne funkcije, funkcije crijeva i mokraćnog mjehura, cerebralne funkcije te hodanje. Bodovanje na ljestvici kreće se između 0 i 10, pri čemu nula bodova označava normalan neurološki pregled, dok 10 bodova ukazuje na smrtni slučaj povezan s MS-om. Potencijalni nedostaci ove ljestvice su preveliko oslanjanje na sposobnost hodanja i zanemarivanje kognitivne funkcije bolesnika (10,11). EDSS ljestvica prikazana je u tablici 2.

**Tablica 2. EDSS – Proširena ljestvica za procjenu onesposobljenosti (engl. Expanded Disability Status Scale), prema (12).**

<b>REZULTAT</b>	<b>OPIS</b>
0	Uredan neurološki status, bez onesposobljenosti
1	Bez onesposobljenosti, minimalni znakovi u 1 organskom sustavu
1,5	Bez onesposobljenosti, minimalni znakovi u više od 1 organskog sustava
2	Minimalna onesposobljenost u 1 organskom sustavu
2,5	Blaga onesposobljenost u 1 i minimalna onesposobljenost u 2 organska sustava
3	Umjerena onesposobljenost u 1, blaga u 3 ili 4 organska sustava bez utjecaja na hod
3,5	Umjerena onesposobljenost u 1 i više od minimalne u nekoliko organskih sustava, bez utjecaja na hod
4	Značajna onesposobljenost uz samodostatnost više od 12h, mogućnost 500 m samostalnog hoda bez odmora
4,5	Značajna invalidnost, ali uglavnom i gotovo tijekom dana, sposoban za cjelodnevni rad, može imati neka ograničenja pune aktivnosti ili zahtijevati minimalnu pomoć; hod bez pomoći ili odmora 300 m
5	Dovoljno teška invalidnost da umanjuje dnevne aktivnosti i sposobnost cjelodnevnog rada bez posebnih odredbi; hod bez pomoći ili odmora 200 m
5,5	Dovoljno teška invalidnost da spriječi potpune svakodnevne aktivnosti; hod bez pomoći ili odmora 100 m
6	Potrebno pomagalo pri hodu, bez odmora hod 100 m
6,5	Potrebna dva pomagala pri hodu, bez odmora hodna pruga 20 m
7	Ne može hodati više od 5 m čak ni uz pomoć; ograničeni na invalidska kolica; samostalno se njima koriste

7,5	Nemogućnost više od nekoliko koraka; ograničeni na invalidska kolica uz eventualnu pomoć pri kretanju; moguća potreba za elektromotornim invalidskim kolicima
8	Ograničen na krevet, stolicu ili guranje u kolicima; većinu dana izvan kreveta, koristi se rukama i većinom samostalno brine o sebi
8,5	Ograničen na krevet većinu dana, zadržane neke samostalne funkcije
9	Vežan za krevet; još uvijek može komunicirati i jesti
9,5	Vežan za krevet, u potpunosti ovisan o drugima, nemogućnost učinkovitog razgovora i hranjenja/gutanja
10	Smrt zbog MS

Liječenje MS-a obuhvaća: liječenje akutnog relapsa, liječenje koje modificira tijek bolesti te simptomatsko liječenje. U akutnoj relapsnoj fazi bolesti promjenjuje se kortikosteroidna terapija u vidu pulsne kortikosteroidne terapije metilprednizolonom u dozi 500 do 1000 mg intravenski putem infuzija kroz tri do pet dana. Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti mogu se podijeliti u lijekove prve i druge linije. Lijekovi prve linije su interferoni-beta 1a i 1b, glatiramer-acetat, teriflunomid i dimetilfumarat. Lijekovi druge linije su fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladribin, okrelizumab, ofatumumab. Dodatno se ti isti lijekovi prema mehanizmu djelovanja mogu podijeliti na imunomodulatore, lijekove koji ograničavaju kretanje upalnih stanica i lijekove koji dovode do deplecije imunskih stanica s potencijalom rekonstitucije imunskog sustava. Rani početak liječenja nakon postavljanja dijagnoze MS-a od iznimne je važnosti kako bi se očuvala funkcija mozga i kralježnične moždine. Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti znatno smanjuju rizik za pojavu novog relapsa i novih demijelinizacijskih lezija. Također je važno bolesnika uključiti u proces odlučivanja o liječenju kako bi se postigla što bolja suradljivost i odgovor na terapiju (4).

S obzirom na različite oblike i tijek bolesti, bolesnici se susreću sa širokim spektrom simptoma koji ometaju njihovu svakodnevnicu kao što su: problemi s vidom, senzorne smetnje, poremećaj ravnoteže i hoda, bol, slabost mišića, spasticitet, tremor, bolni sindromi, smetnje od strane urogenitalnog sustava, ali i probavne smetnje, smetnje kontrole sfinktera, depresija, anksiozni poremećaji te umor, koji značajno doprinosi smanjenoj kvaliteti života oboljelih od MS-a (4,13). Stoga je važno prepoznati umor kao relevantan simptom u MS-u i pružiti adekvatnu podršku bolesnicima. Postavlja se pitanje koja je točno



etiološka podloga umora te patogeneza njegova nastanka u MS-u, ali i na koji se način najbolje može pristupiti njegovom liječenju.

## **2. UMOR U MULTIPLOJ SKLEROZI**

Umor je jedan od najčešćih i najtežih nemotoričkih simptoma u osoba oboljelih od MS-a koji najviše ograničava bolesnike u obavljanju svojih dnevnih aktivnosti, dovodi do značajne onesposobljenosti te prožima sve segmente njihovog života (14). Sindrom umora u sklopu MS-a značajno utječe na raspoloženje, san, kvalitetu života, radnu sposobnost, mogućnosti zaposlenja i društvene aktivnosti oboljelih (15). Bolesnici ga često opisuju kao nekontroliranu apatiju i osjećaj odvojenosti od okoline, povećan napor prilikom izvođenja prethodno naučenih zadataka ili pogoršanje vida nakon dugotrajne aktivnosti. Navodi se kao jedan od simptoma koji najviše opterećuje bolesnike i provlači se kroz sve stadije bolesti (13,16). Često se pojavljuje neočekivano i bez vanjskog uzroka. U literaturi, sindrom umora u sklopu MS-a smatra se višedimenzionalnim simptomom s fizičkim, kognitivnim i psihosocijalnim komponentama, koji uključuje nedostatak fizičke ili mentalne energije te ometa uobičajene i željene aktivnosti (15).

### **2.1. DEFINICIJA**

Umor definiramo kao preplavljujući osjećaj iscrpljenosti te nedostatka mentalne i fizičke energije koji nije proporcionalan objektivnom fizičkom ili kognitivnom zamoru (1,17). Osobe imaju dojam da moraju uložiti neproporcionalno veliki trud i napor u određenu fizičku ili mentalnu aktivnost, što u konačnici dovodi do toga da počinju izbjegavati određene aktivnosti kojima su prije bili skloni (13). S obzirom na to da je umor subjektivni simptom bolesti, te da su kriteriji za postavljanje dijagnoze umora relativno nekonzistentni, prevalencija umora kod oboljelih od MS-a varira u rasponu od 52% do 88% (15,16). Za razliku od fiziološke pojave umora nakon određene aktivnosti kod zdravih ljudi, umor kod oboljelih od MS-a može perzistirati mjesecima ili godinama, te je puno intenzivnijeg karaktera. Uglavnom je kontinuiran, a može se i pojačati za vrijeme pogoršanja bolesti. Može se pojaviti u bilo koje doba dana, ali najčešće se pogoršava u poslijepodnevnim satima te se ne smanjuje odmorom i češće se pojavljuje u ljetnim mjesecima (1,13).

### **2.2. PODJELA**

Postoji nekoliko različitih podjela sindroma umora koji se javlja u sklopu MS-a. Prva od njih je podjela na fizički umor i kognitivni umor. Fizički umor definiran je kao pad motoričkog učinka tijekom produžene mišićne aktivnosti i uzrokovan je fizičkom iscrpljenošću te rezultira slabošću mišića. Kognitivni umor definiran je kao pad učinka tijekom kognitivne aktivnosti, što proizlazi iz poteškoća s koncentracijom, poremećajem pamćenja i emocionalne nestabilnosti. Mogu se pojaviti istodobno, no vrlo često se kognitivni umor javlja ranije, ponekad i prije postavljanja same dijagnoze bolesti (17). Slijedi podjela

sindroma umora u MS-u na primarni i sekundarni. Primarni umor nastaje kao posljedica same bolesti, zbog procesa demijelinizacije i gubitka aksona te promijenjenih obrazaca cerebralne aktivacije (18). Sekundarni umor nije izravno prouzročen osnovnom bolešću, već nastaje kao posljedica komplikacija koje se javljaju uz bolest kao što su poremećaj spavanja (sindrom nemirnih nogu, poremećaji disanja, poremećaj cirkadijanog ritma i kronična nesanica), manjak fizičke aktivnosti, depresija, infekcija i brojnih ostalih stanja i komorbiditeta. Nuspojave lijekova mogu biti uzrokom sekundarnog umora. Često je nemoguće napraviti distinkciju između primarnog i sekundarnog uzroka umora u MS-u te se njihovo djelovanje uglavnom isprepliće (15,18). Također, umor u MS-u može se podijeliti s obzirom na vremensku komponentu njegova trajanja. Akutni sindrom umora odnosi se na novonastalu preplavljujuću umornost ili nedostatak energije koji traje manje od 6 tjedana. Nasuprot tome, kronični umor definira se kada simptomi traju više od 6 tjedana barem polovicu dana (15). Konačno, razlikujemo centralni i periferni umor. Centralni umor se odnosi na poteškoće s pažnjom i održavanjem budnosti, dok se periferni manifestira kao iscrpljenost mišića tijekom fizičkog napora (15).

### **2.3. RIZIČNI ČIMBENICI**

Postoji niz rizičnih čimbenika koji se dovode u vezu s pojavom sindroma umora u oboljelih od MS-a. Bolesnici s progresivnim tijekom bolesti imaju veći rizik za pojavu sindroma umora te je umor također jačeg intenziteta u usporedbi s osobama oboljelima od RRMS-a. Od ostalih rizičnih čimbenika valja istaknuti bolne sindrome, stariju životnu dob, niži stupanj obrazovanja, više djece, razvod, depresiju, anksioznost, stres, pesimizam, usamljenost, poremećaj spavanja, pretjeranu konzumaciju alkohola, pušenje, migrenu i sindrom iritabilnog kolona. Protektivni čimbenici su socijalna potpora, zdrava prehrana bazirana na biljnim namirnicama s malo zasićenih masti, visoki stupanj hidracije, normalan indeks tjelesne mase (BMI), fizička aktivnost i što zdraviji način života (15,19,20).

### **3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA UMORA**

Za razvoj sindroma umora u MS-u predloženi su različiti sistemni, centralni i periferni mehanizmi, no točna patofiziologija razvojnog procesa i dalje ostaje nejasna (15,21).

#### **3.1 SISTEMNI MEHANIZMI**

Sistemni upalni mehanizmi uključuju disregulaciju imunološkog sustava kao potencijalni uzrok pojave sindroma umora u MS-u kao autoimunoj bolesti (15). Razina proinflammatoryh citokina izmjerenih u serumu i cerebrospinalnoj tekućini u direktnoj je korespondenciji s pojavom sindroma umora (22). Proinflammatoryh citokini, kao što su faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukini (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6) te interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) oslobađaju se stimulacijom CD8+ T limfocita periferne krvi i dovode do indukcije katabolizma triptofana putem alternativnog kinureninskog puta poticanjem indolamin-2,3-dioksigenaze. Triptofan je biokemijski prekursor za neurotransmitor serotonin te za nastanak kinurenina, koji je ključni metabolit u nastanku niacina, vitamina B3. Niska razina serotonina i kinureina može biti jedan od razloga pojave sindroma umora kod oboljelih od MS-a (15,17,22–24). Prethodno navedeni proinflammatoryh citokini uz poremećaj neurotransmisije serotonina, također uzrokuju i poremećaj neurotransmisije dopamina smanjujući dostupnost ko-faktora tetrahydrobiopterina (BH4), što ograničava stvaranje prekursora fenilalanina i tirozina te konačnog produkta dopamina. Sinaptička dostupnost serotonina i dopamina smanjuje se u mezokortikolimbickim putevima, koji povezuju srednji mozak s bazalnim ganglijima, limbickim sustavom i prefrontalnim korteksom te na taj način uzrokuje pojavu simptoma ahedonije i poremećenog sustava nagrađivanja što također doprinosi pojavi umora (17,22–24).

#### **3.2. CENTRALNI MEHANIZMI**

Centralni mehanizmi uključeni u nastanak sindroma umora u oboljelih od MS-a podrazumijevaju djelovanje prethodno spomenutih proinflammatoryh citokina na disfunkciju neuroendokrinog sustava djelovanjem na disbalans i hiperfunkciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) (15,17,21,25). Povišena razina adrenokortikotropnog hormona nastaje zbog djelovanja proinflammatoryh citokina na poremećaj rada kortikotropinskih receptora i posljedično smanjeno lučenja kortizola (17,18,21,25). Također je pronađena negativna korelacija između razine hormona dehidroepiandrosterona i lučenja proinflammatoryh citokina (15,17). Osim toga, smanjena razina interleukina-1 $\beta$  u hipotalamusu može uzrokovati neuroendokrine i autonomne disfunkcije kod bolesnika s MS-om, što može rezultirati umorom (13,15,21).

Nadalje, centralni mehanizam uključen u pojavu umora je i povećana potreba za energijom koja nastaje posljedično lezijama piramidalnog trakta i hipofunkcije u alfa-motoneuronima, što se očituje spasticitetom kod osoba oboljelih od MS-a. Prilikom dobrovoljnih mišićnih kontrakcija, kao kompenzacijski mehanizam javlja se kortikalna ekscitacija koja zahtijeva povećanu energiju i pridonosi pojavi umora (15).

Dodatno, centralni mehanizmi podrazumijevaju i strukturalne te funkcionalne neurološke promjene vidljive neuroslikovnom dijagnostikom. Promjene u kortikostriatotalamičkim putevima otkrivene MR-om značajne su u patogenezi umora u oboljelih od MS-a. Postoji značajna korelacija između kortikalne atrofije u frontalnim, temporalnim i parijetalnim režnjevima, promjene u dubokoj sivoj tvari (talamusu i strijatumu), lezija corpora callosa koji utječe na interhemisfersku povezanost, kao i lezija bijele tvari u kortikostriatalnim i kortikotalamičkim putevima s intenzitetom umora u oboljelih od MS-a zbog disfunkcionalnih ili kompenzacijskih mehanizama koji se javljaju kod takvih bolesnika. Funkcionalnim MR-om otkriveni su abnormalni nalazi u različitim područjima mozga kod oboljelih od MS-a sa sindromom umora. To su: pojačana aktivnost u regijama stražnjeg cingularnog girusa, lingvalnom girusu, prednjem dijelu parijetalnog režnja i srednjem dijelu okcipitalnog režnja, te smanjena aktivnost u regijama prednjeg cingularnog girusa i parijetalnim područjima. Izmijenjena je interhemisferska i funkcionalna povezanost kortikalnih (npr. parijetalnih i frontalnih) i subkortikalnih (npr. talamusa) područja. Pozitronska emisijska tomografija (PET/CT) pokazala je smanjen metabolizam glukoze u frontalnim, temporalnim i parijetalnim režnjevima kod oboljelih koji pate od umora, dok je spektroskopijom magnetskom rezonancom (MRS) utvrđen smanjen omjer N-acetilaspargata prema kreatinu u kortikospinalnim putevima, hipotalamusu i bijeloj tvari uz frontalne, parijetalne i okcipitalne režnjeve (14,15,17,22,23).

Neurotransmitori igraju važnu ulogu kao jedan od centralnih mehanizama značajnih u nastanku umora. Dopamin je neurotransmitor koji se proizvodi u pars compacta substantije nigre, ventralnom tegmentalnom području i hipotalamusu. Kao najčešći katekolamin u središnjem živčanom sustavu, utječe na različite kognitivne funkcije. Lezije u oboljelih od MS-a mogu ometati vezu između strijatuma i prefrontalnog korteksa, dijelova mozga povezanih s dopaminskom funkcijom, te na taj način uzrokovati sindrom umora. PET/CT pokazuje kako bolesnici s višom razinom umora imaju niži metabolizam glukoze u strijatumu i prefrontalnom korteksu, dok je funkcionalnim MR-om utvrđena direktna poveznica između razine umora i dopaminergičkih projekcija, kao što je mezokortikolimbicki put. Već spomenuta disregulacija imunološkog sustava u multiploj sklerozi može uzrokovati sindrom umora snižavajući razinu proizvodnje dopamina smanjujući dostupnost ko-faktora tetrahidrobiopterina (BH4) te uništavajući neurone u substantiji nigri (15,22). Serotonin (5-HT) je neurotransmitor s receptorima u gotovo svim organima, uključujući mozak. Serotoninergički neuroni nalaze se u jezgrama raphe dorsalis u srednjem

mozgu i ponosu te se projiciraju u područja frontalnog korteksa, limbičkog sustava i bazalnih ganglija. Smanjena serotoninergička funkcija u limbičkom sustavu i bazalnim ganglijima te smanjena dostupnost serotoninskih transportera (SERT) u kortikalnim i subkortikalnim regijama doprinosi pojavi sindroma umora. PET/CT-om dokazano je da je dostupnost SERT-a u prednjem cingularnom girusu, kao i aktivnost serotoninskih 5-HT<sub>1A</sub> receptora, smanjena kod oboljelih sa sindromom kroničnog umora (15,17). Glutamat je najzastupljeniji neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu koji se nalazi gotovo u svim ekscitatornim sinapsama i ima važnu ulogu u kognitivnoj funkciji. Ekscitotoksičnost, patološki proces koji oštećuje neurone kroz prekomjernu stimulaciju, može se javiti putem prekomjerne količine glutamata unutar sinaptičke pukotine te uzrokovati kronični mentalni umor. Mikroglijalne stanice doprinose ekscitotoksičnosti stvarajući neurotoksične metabolite kao što je piridin-2,3-dikarboksilna kiselina (preko ranije spomenute indukcije katabolizma triptofana putem alternativnog kinureninskog puta) koja stimulira oslobađanje i inhibira ponovno pohranjivanje glutamata od strane astrocita te je također direktan agonist N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptora. Stoga je važno uklanjanje glutamata iz sinaptičkih pukotina astroglijalnim stanicama ili putem ponovne pohrane presinaptičkim neuronima kako bi se održala funkcija sinapse. Uklanjanje glutamata od strane astroglijalnih stanica odvija se putem laktatnog transportera između astroglijalnih stanica i neurona te putem ciklusa glutamat-glutamin, koji su oboje pogođeni kod oboljelih s MS-om, posebno kod onih koji pate od umora. Pretjerana stimulacija glutamatnih receptora uzrokuje smanjenu ekspresiju moždanog neurotrofnog čimbenika rasta (engl. brain derived neurotrophic factor, BDNF) i indukciju apoptoze stanica (15,17,22,23). Oreksin je neuropeptid koji se sintetizira u malom broju jezgara hipotalamusa koje se projiciraju na područja mozga uključenih u budnost i motivirano ponašanje. Aktivira monoaminergičke i kolinergičke neurone budnosti u hipotalamusu i moždanom deblu tijekom dana. Oreksin neuroni smješteni u perifokalnim i dorzomedijalnim hipotalamičkim područjima projiciraju se na brojna područja u mozgu, uključujući locus ceruleus, septalne jezgre, parabrahijalne jezgre i striju terminalis. Aktivnost ovih neurona ključna je za održavanje dugih, konsolidiranih razdoblja budnosti. Nedostatak signalizacije oreksina dovodi do narkolepsije, odnosno nemogućnosti održavanja budnog stanja i patoloških pojava faza sna s brzim pokretima očiju (engl. rapid eye movement, REM) tijekom razdoblja budnosti. U oboljelih od MS-a, smanjena je aktivnost hipotalamičkih oreksinergičkih neurona te se promijenjene razine oreksina povezuju se s pojavom umora (21,23,25).

### **3.3. PERIFERNI MEHANIZMI**

Periferni mehanizmi podrazumijevaju nemogućnost primjerene aktivacije motornih puteva i održavanja mišićne kontrakcije zbog abnormalnosti u neuromuskularnom prijenosu signala u oboljelih od MS-a, zbog

čega se prisilno mora povećati rad potreban za postizanje određenog nivoa mišićne kontrakcije što dovodi do umora. Primjer za to je slabost dišnih mišića kod dijela bolesnika (15).

## **4. DIJAGNOZA UMORA**

Sindrom umora u MS-u kompleksno je stanje koje obuhvaća fizičke, kognitivne i emocionalne komponente te prožima sve aspekte života oboljelih jer uključuje široki spektar simptoma kao što su redukcija fizičke aktivnosti, problemi sa izvršavanjem kognitivnih zadataka, smanjenu koncentraciju, probleme s pamćenjem i donošenjem odluka te intrinzični osjećaj napetosti, anksioznosti i tuge. S obzirom na to da pojava sindroma umora u oboljelih od MS-a značajno utječe na kvalitetu života, iznimno je važno da se taj problem uoči i dijagnosticira što ranije, te da se pronade adekvatna terapija koja najviše odgovara i pomaže bolesniku. Shodno tomu da je umor ponajprije subjektivni osjećaj koji se može, ali i ne mora manifestirati objektivnim značajkama, ponekad je teško napraviti kvalitetnu procjenu i postaviti dijagnozu umora u oboljelih (17).

Mjerenje razine umora u oboljelih od MS-a obuhvaća subjektive i objektivne metode postavljanja dijagnoze sindroma umora. Subjektivne metode zasnivaju se percepciji vlastitoga stanja bolesnika, dok su objektivne metode one kojima se s vremenom procjenjuje način izvršavanja kognitivnih i motoričkih zadataka. Razvijene su različite ljestvice za mjerenje umora, koje mogu biti jednodimenzionalne poput vizualne analogne ljestvice za umor s rasponom od 1 do 100, te višedimenzionalne koje u sebi obuhvaćaju fizičke, kognitivne i socijalne elemente (17).

### **4.1. SUBJEKTIVNE METODE PROCJENE UMORA**

Subjektivne metode zasnivaju se na samoevaluaciji pojavnosti, težine, trajanja i dimenzije umora (kognitivni/fizički/kombinirani), te na koji način umor utječe na kvalitetu života oboljelih. Za subjektivnu procjenu umora razvijene su brojne ljestvice koje se temelje na podacima dobivenih iz upitnika koje ispunjavaju osobe oboljele od MS-a. Takvi upitnici su pod utjecajem niza čimbenika koji, uz simptome podležće bolesti, uključuju još i socijalne, okolišne i emocionalne faktore. Bez obzira na potpunu subjektivnost takve metode procjene, često se upotrebljavaju zbog lakoće korištenja i komparacije između studija. Još jedna mogućnost subjektivne metode samoevaluacije je vođenje vlastitog dnevnika od strane bolesnika (15,17).

Vizualno-analogna ljestvica za procjenu intenziteta umora (engl. Visual Analogue Scale to Evaluate Fatigue Severity; VAS-F) sastoji se od 18 pitanja na koje bolesnici moraju odgovoriti ocjenom od 1 (najmanje se slažu s tvrdnjom) do 10 (najviše se slažu s tvrdnjom) s obzirom na to kako se trenutno osjećaju. 13 pitanja odnose se na razinu umora (npr. koliko se osjećate umorno i pospano, kolika je vaša želja da legnete i zatvorite oči, koliki trud morate uložiti da bi se mogli koncentrirati i održati razgovor s nekim), a 5 pitanja na razinu energije koju bolesnik procjenjuje da ima (npr. koliko ste aktivni i efikasni u



izvršavanju zadataka). Upitnik je relativno jednostavan i brzo se ispunjava te se njime dobivaju relevantni podaci subjektivne procjene oboljelih shodno rezultatima upitnika, odnosno što je veći broj bodova znači da je samoevaluacija razine umora bolesnika lošija. Ljestvicu je važno interpretirati u skladu s kliničkim nalazom (10,13,17,26,27).

Ljestvica umora za motorne i kognitivne funkcije (engl. Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions; FSMC) sastoji se od 20 pitanja među kojima se prvih 10 odnosi na kognitivni, a drugih 10 na motorički umor te se svako pitanje boduje ocjenom od 1 (najmanji broj bodova) do 5 (najveći broj bodova) i odnosi se na svakodnevni život bolesnika. Blagim umorom smatra se broj bodova veći od 43, srednjim umorom broj bodova veći od 53, a snažnim umorom broj bodova veći od 63. Ljestvica se pokazala kao visoko osjetljiva i specifična (15,28).

Ljestvica procjene intenziteta umora (engl. Fatigue Severity Scale; FSS) sastoji se od 9 pitanja za oboljele osobe koja se boduju ocjenama od 1 (najmanje se slažem s tvrdnjom) do 7 (najviše se slažem s tvrdnjom) i odnose se na to kako se bolesnik osjećao tijekom prethodnog tjedna. Tvrdnje su sljedeće: motivacija mi je niža kada sam umoran/umorna, vježbanje mi uzrokuje umor, lako se umaram, umor ometa moje tjelesno funkcioniranje, umor mi često stvara probleme, umor trajno ograničava moje fizičko funkcioniranje, umor me ometa u obavljanju dužnosti i odgovornosti, umor je među moja 3 najviše ograničavajuća simptoma te umor ometa moj rad, obitelj i društveni život. Ako je ispunjavanjem ovog upitnika oboljela osoba prikupila više od 36 bodova, smatra se da je izrazito umorna te zahtjeva daljnju dijagnostičku obradu. Ljestvica se pokazala kao konzistentna i osjetljiva na promjene kliničkog stanja te je danas jedna od najčešće korištenih ljestvica kod bolesnika oboljelih od MS-a (10,15,17,18,24,27).

Ljestvica procjene utjecaja umora (engl. Fatigue Impact Scale; FIS) iz 1994. godine sastoji se od 40 pitanja i obuhvaća utjecaj umora na kognitivne, psihološke i fizičke domene života. Svaki pitanje odnosi se na to kako se bolesnik osjeća danas te se svaki odgovor boduje od 0 (najmanje se slažem) do 4 (najviše se slažem). Primjeri pitanja u upitniku su: kao posljedica umora, moram smanjiti svoje radne obveze; kao posljedica umora, manje sam motiviran za bilo što što uključuje fizički napor; kao posljedica umora, teško mi je donositi odluke, itd. Prvotno je bila korištena za procjenu umora kod oboljelih od infektivnih bolesti, a danas se najčešće koristi za procjenu umora kod osoba oboljelih od hepatitisa C i MS-a (15,17,19,24,29,30). Američko nacionalno društvo za MS (engl. The National Multiple Sclerosis Society; NMSS) 1998. godine skratilo je upitnik FIS ljestvice i napravilo Modificiranu ljestvicu procjene utjecaja umora (engl. Modified fatigue impact scale; MFIS) eliminirajući redundanciju i veliku korelaciju među pitanjima tako da i dalje održa adekvatno mjerenje kognitivnih (10 pitanja), psiholoških (2 pitanja) i fizičkih (9 pitanja) aspekata umora. MFIS je uz FSS jedna od ljestvica koja se najčešće koristi kod oboljelih s dijagnosticiranim MS-om (10,13,15,17–19).

## 4.2. OBJEKTIVNE METODE PROCJENE UMORA

Objektivne metode procjene umora u oboljelih od MS-a zasnivaju se na dvije činjenice: prva je da je umor svojstvo koje je kontinuirano prisutno u bolesnika te ne varira značajno tijekom vremena, a druga je da je umor stanje koje se očituje smanjenom mogućnosti izvedbe određenih zadataka (14,15).

Objektivna procjena umora zasniva se na kvalitativnim i kvantitativnim podacima dobivenih za vrijeme izvršavanja motoričkih i kognitivnih zadataka. Podaci se mjere prilikom svakog izvođenja zadatka te se ovisno o intenzitetu umora, na kraju ispitivanja vidi značajan pad rezultata u odnosu na one ostvarene na početku ispitivanja. Fizički umor očituje se smanjenjem u snazi, energiji, preciznosti i brzini kojom se izvode zadaci u određenom vremenu. Kognitivni umor može se prepoznati po redukciji vremena reakcije, preciznosti i koncentracije prilikom obavljanja zadataka (13).

Iako je pojačana objektivna osjetljivost na umor zaista prisutna kod oboljelih od MS-a, razine objektivno izmjerene umora i njegove percepcije od strane oboljelih slabo su povezane. Studije koje su uključivale bolesnike u jednostavne motoričke zadatke, npr. ponovljene voljne kontrakcije mišića ruku ili nogu tijekom određenog vremenskog razdoblja i s određenim razinama sile, pokazale su kontradiktorne rezultate između vlastite percepcije umora i objektivno mjenog umora. Studije koje su procjenjivale izoliranu osjetljivost mišića pokazale su značajne razlike u smanjenju sile tijekom dobrovoljnih kontrakcija između oboljelih s MS-om i zdravih kontrola. Alternativa proučavanju osjetljivosti na umor tijekom izoliranih pokreta je testiranje izvedbe složenijih motoričkih zadataka koji više nalikuju izazovima s kojima se bolesnici suočavaju u svakodnevnom životu. Jedan od najopsežnije proučavanih i dostupnih parametara je izdržljivost hodanja, definirana kao smanjenje brzine hodanja između prve i posljednje minute hodanja u trajanju od 6 minuta. Oboljeli s MS-om pokazuju povećanu objektivnu osjetljivost na umor u ovom testu u usporedbi sa zdravim osobama. Bolesnici s MS-om hodaju sporije, a njihova brzina hoda smanjuje se brže tijekom mjenog vremena u usporedbi sa zdravim kontrolama. Osim toga, hodanje dovodi do postupnog smanjenja snage u određenim skupinama mišića i do narušene izvedbe. Posebna poteškoća kod MS-a je ta da zbog heterogenosti motoričkih deficita među bolesnicima rezultati standardnih testova vježbanja pokazuju visoku razinu varijabilnosti i vrijede samo ako onesposobljenost oboljelih izravno ne ometa uključivanje u zadatak, npr. pareza nogu pri ergometriji na biciklu ili teška ataksija pri testu hodanja (14,31–33).

Nesklad u percepciji i objektivno mjenim rezultatima razine umora u bolesnika može se objasniti hipotezom da je osobama oboljelima od MS-a zahtjevnije održavati živčani impuls za aktivaciju mišića

potrebnih za pokrete, a održavanje tog impulsa značajan je dio percepcije umora te se navedeno smatra dodatnim opterećenjem živčanog sustava koje dovodi do značajnije percepcije umora (14,34).

### **4.3. PROCJENA UTJECAJA UMORA NA KVALITETU ŽIVOTA OBOLJELIH**

Osim subjektivnih i objektivnih metoda procjene razine umora u oboljelih od MS-a, postoje i druge ljestvice koje su općenitije, no koriste se kako bi se razina umora povezala s kvalitetom života bolesnika.

Osim već prije spomenute EDSS ljestvice koja se najčešće koristi, također se koristi i Guyova ljestvica neurološke onesposobljenosti (engl. The Guy's Neurological Disability Scale; GNDS) koja koristi upitnik s 12 različitih kategorija koje uključuju: kogniciju, raspoloženje, vid, govor, gutanje, funkciju gornjih udova, funkciju donjih udova, funkciju mokraćnog mjehura, funkciju crijeva, seksualnu funkciju, umor i ostalo. U svakoj kategoriji nalazi se 4 do 8 pitanja na koja bolesnici odgovaraju s da ili ne. U kategorijama raspoloženje, govor, pamćenje i mobilnost postoje pitanja koja ispituju drugu osobu blisku bolesniku. Svaka kategorija ocjenjuje se u rasponu od 0 (normalna funkcija) do 5 (potpuni gubitak funkcije) te se ukupni broj bodova u GNDS ljestvici kreće u rasponu od 0 (bez onesposobljenosti) do 60 (maksimalna moguća onesposobljenost) (10,35,36).

Upitnik o zdravlju kratkog oblika - 36 (engl. Short Form Health Survey - 36; SF - 36), ljestvica je koja se koristi se mjerenje i izražavanje kvalitete života oboljelih, te za procjenu fizičkog i mentalnog zdravlja. Sastoji se od 36 pitanja koja pokrivaju različite aspekte zdravlja, uključujući fizičko funkcioniranje, tjelesnu bol, općenito zdravstveno stanje, vitalnost, društveno funkcioniranje, emocionalno funkcioniranje i mentalno zdravlje. Rezultati SF-36 ljestvice pružaju kvantitativnu mjeru subjektivnog doživljaja zdravlja i mogu se koristiti za usporedbu različitih skupina bolesnika ili praćenje promjena u zdravstvenom stanju oboljelog tijekom vremena (10,37,38). Na temelju SF-36 ljestvice napravljene su i ljestvice specifične za kvalitetu života bolesnika s MS-om, kao što su Upitnik o kvaliteti života oboljelih od multiple skleroze-54 (engl. Multiple Sclerosis Quality of Life – 54; MSQOL-54) u kojoj je dodano još 18 pitanja specifičnih za bolest, te Inventar kvalitete života oboljelih od multiple skleroze (engl. Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory; MSQOLI) u kojoj je dodano još 131 pitanje (1).

### **4.4. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA UMORA U SKLOPU MS-a**

Važno je razlučiti pojavu umora od ostalih stanja koja se mogu manifestirati sličnim simptomima, kako bi se moglo pravodobno djelovati i što ranije krenuti s odgovarajućom terapijom.

Poremećaji raspoloženja česti su u oboljelih od MS-a. Jedan od često prisutnih nemotoričkih simptoma u MS-u je depresija koja se dijagnosticira u otprilike 50% oboljelih (17). Depresija je najčešće umjerena te

nastaje dijelom kao reakcija na posljedice bolesti (tzv. reaktivna depresija zbog utjecaja bolesti na društveni život, posao, emocionalne veze, bol i poremećaj spavanja, smanjeno samopoštovanje), a dijelom i zbog samog procesa bolesti i liječenja (1). Depresija se vrlo lako može zamijeniti s pojavom kognitivnog umora te se smatra kako ta dva stanja mogu imati sličnu etiologiju koja je prethodno razmotrena. Primjerice, nedostatak pažnje, teškoće s koncentracijom, apatija i ahedonija (smanjena motivacija, nedostatak pozitivnih osjećaja, smanjena mogućnost doživljavanja zadovoljstva) značajka je i depresije i kognitivnog umora. No, depresiju karakterizira depresivno raspoloženje, osjećaj beznadnosti, neopravdane samokrivnje, gubitak samopouzdanja i samopoštovanja i najbolje funkcioniranje navečer, a bolesnici koji boluju od depresije obično pripisuju svoju bolest psihološkim čimbenicima, osjećaju potrebu za prekomjernim spavanjem (hipersomnija) ili ranim buđenjem. S druge strane, za umor je tipična nada i snažna želja za oporavkom, najbolje funkcioniranje ujutro s opadanjem funkcionalnosti tijekom dana. Bolesnici preuzimaju inicijativu u potrazi za liječenjem i pripisuju uzroke umora vanjskim čimbenicima i mogu imati poteškoće s uspjavanjem i održavanjem sna što rezultira smanjenom kvalitetom sna (17). Ponekad pojava umora u bolesnika vodi do pojave depresije i obrnuto, te se njihovo djelovanje počinje ispreplitati, zbog čega je važno stanje koje je u podlozi otkriti na vrijeme jer oba imaju veliki utjecaj na kvalitetu života te su negativan prediktor bolesti (17,30,39–41). Od farmakoterapije depresije primjenjuju se lijekovi iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. Selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI, npr. escitalopram), tricikličkih antidepressiva (TCA), te inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SNRI, npr. venlafaksin, duloksetin). Liječenje započinjemo nižim dozama lijekova, koje potom korigiramo ovisno o odgovoru, sigurnosnom profilu, nuspojavama i stanju oboljelih (17).

Kognitivni poremećaji pogađaju između 43% i 72% oboljelih od MS-a tijekom bolesti te zahvaćaju različite kognitivne funkcije kao što su pamćenje, pažnja, govor, vizualno-prostorna analiza, proces odlučivanja, brzina procesuiranja i obrade informacija te reagiranja. Slabljenje kognitivnih funkcija često je umjerenog stupnja te se lako može zamijeniti, ali i ispreplitati s pojavom kognitivnog umora u oboljelih od MS-a zbog sličnog etiopatogenetskog mehanizma nastanka. Kognitivni poremećaji i depresija značajno utječu na kvalitetu života oboljelih u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, te ih je vrlo važno na vrijeme prepoznati, uključiti u neuropsihološku rehabilitaciju, a potom i redovito kontrolirati (1,41–43).

Poremećaji spavanja (sindrom nemirnih nogu, poremećaji disanja, poremećaj cirkadijanog ritma, kronična insomnija te urinarna disfunkcija koja vodi do čestih buđenja i ometanja kvalitete sna), anemija, bolesti štitnjače, nuspojava lijekova, konzumacija alkohola i zlouporaba drugih supstanci, infekcije i ostali komorbiditeti mogu biti uzrokom sekundarnog umora u MS-u te ih je potrebno prepoznati i uzročno liječiti (1,10,15).

## 5. TERAPIJA UMORA

Liječenje sindroma umora u sklopu MS-a izazovno je i zahtjevno prvenstveno zbog nepotpunog poznavanja etiologije i patogenetskih mehanizama koji ga uzrokuju, kao i širokog spektra simptoma kojima se sindrom umora očituje u oboljelih. Metode pristupa liječenju sindroma umora obuhvaćaju farmakološke i nefarmakološke mjere koje trebaju biti individualizirane i prilagođene tako da najbolje odgovaraju svakom bolesniku (13,15,17).

### 5.1. FARMAKOLOŠKE METODE

Lijekovi najčešće korišteni za liječenje sindroma umora u oboljelih od MS-a su amantadin i modafinil. Ostali lijekovi koji su se pokazali djelotvornima uključuju antidepresive iz skupine tricikličkih antidepresiva te inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, fampiridin, pemolin, lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. Disease Modifying Therapies; DMT), aspirin, L-karnitin i vitamin D (10,13,15,17,18,24).

Amantadin je antiviralni lijek, odobren od U.S. Food and Drug Administration (FDA) za liječenje influence i Parkinsonove bolesti (17). Točan mehanizam djelovanja amantadina u liječenju sindroma umora oboljelih od MS-a ostaje nejasan, ali smatra se kako može biti povezan uz njegovo antiviralno i imunomodulacijsko djelovanje te njegov pretpostavljeni učinak na dopaminergičku i antiglutamatergičku aktivnost (10,13,15,17,18,24). Amantadin je najčešće istraživani lijek korišten u terapiji sindroma umora u MS-u te je provedeno nekoliko istraživanja koja su dokazala relativnu malu, ali statistički značajnu učinkovitost amantadina u odnosu na placebo. Istraživanja su koristila malu skupinu ispitanika i trajala su kratko te su koristila drugačije metode ispitivanja razine umora, zbog čega rezultate treba interpretirati s oprezom (10,18,24,44–46). Provedeno je i istraživanje koje je usporedilo djelovanje amantadina i aspirina na sindrom umora u MS-u, te se pokazalo da su bili relativno jednake djelotvornosti (47). U jednom istraživanju napravljena je usporedba amantadina, modafinila, L-karnitina i placebo lijeka. Rezultati su pokazali veliku razliku u ublažavanju sindroma umora u skupini koja je koristila amantadin s obzirom na placebo lijek, dok kod skupina koje su koristile modafinil ili L-karnitin nije uočena značajna razlika (48). Česte nuspojave pri korištenju amantadina su: glavobolja i vrtoglavica, mučnina, konstipacija, suha usta, nesanica, ortostatska hipotenzija, pojava perifernih edema i livedo reticularis (10,18).

Modafinil je lijek odobren od strane FDA-a za liječenje sindroma poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD), narkolepsije, obstruktive apneje i poremećaja spavanja zbog smjenskog rada te se često istražuje za liječenje sindroma umora u oboljelih od MS-a (10,18,24). Modafinil je indirektni simpatomimetik i psihostimulans koji inhibira djelovanje noradrenalinskog i dopaminskog transportera te se smatra kako

njegovo djelovanje na sindrom umora nastaje zbog povećanja razina dopamina (10,24). Nekoliko studija dokazalo je učinkovitost modafinila u odnosu na placebo (44,49,50). Ostale studije pokazale su slabu ili nikakvu povezanost između korištenja modafinila i poboljšanja simptoma umora u osoba oboljelih od MS-a, tako da njegova učinkovitost i dalje ostaje upitna (51–53). Česte nuspojave modafinila su: glavobolja i vrtoglavica, mučnina, nesanica, hipertenzija, palpitacije i anksioznost (18).

Pemolin je lijek koji se koristio za liječenje ADHD-a i narkolepsije. Djeluje kao psihostimulans koji inhibira djelovanje dopaminskog transportera. Nekoliko studija pokazalo je neznajni učinak pemolina na poboljšanje sindroma umora u oboljelih od MS-a, ali njegovo korištenje u potpunosti se napustilo zbog velike hepatotoksičnosti koja je dovela do raznih nuspojava (10,18,24).

Antidepresivi iz klase selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. Selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SNRI) te triciklički antidepresivi pokazali su se djelotvornima u smanjenju simptoma umora kod oboljelih od MS-a. Istraživanja fluoksetina i paroksetina koji pripadaju skupini SSRI pokazala su da, osim što imaju pozitivno djelovanje na smanjenje simptoma depresije, imaju i učinak na smanjenje sekundarnog umora koji je u značajnoj korelaciji s pojavom depresije u oboljelih od MS-a, te također poboljšavaju kvalitetu sna i na taj način djeluju blagotvorno na smanjenje simptoma umora (17,54,55). Nuspojave uključuju povišenje razine kolesterola, smanjen apetit, somnolenciju, nesanicu, agitaciju, pojavu noćnih mora i suicidalnih ideja, poremećaj koncentracije, tremor, glavobolju i vrtoglavicu, poremećaje vida, mučninu, konstipaciju, proljev, seksualnu disfunkciju i druge (10).

Fampiridin (4-aminopiridin) je lijek koji se koristi za poboljšanje hodanja u oboljelih od MS-a. Djeluje kao inhibitor kalijevih kanala te na taj način poboljšava provođenje akcijskih potencijala u bolesti pogođenim, demijeliniziranim regijama živčanog sustava (13,15,24). Nekoliko je studija pokazalo značajno poboljšanje u hodu koje je dovelo i do smanjenja simptoma umora u bolesnika koji su uzimali fampiridin (56–58). Glavne nuspojave uključuju opasnost razvoja epileptičkih napadaja, nesanicu, tremor, parestezije, anksioznost, glavobolju i vrtoglavicu (10).

DMT istraživani su u sklopu sindroma umora u MS-u i uključuju studije s glatiramer-acetatom, natalizumabom i interferonom-beta (15,24).

Interferoni-beta (INF- $\beta$ ), osim svojeg antivirusnog djelovanja, u MS-u inhibira reaktivne T-stanice, usmjeravaju proupalni Th1 odgovor prema protuupalnom Th2 odgovoru, inhibira djelovanje B-stanica te na taj način djeluju neuroprotektivno. Nuspojave prilikom primjene INF- $\beta$  obuhvaćaju simptome nalik na gripu, umor, mijalgiju, bolove u kostima, povišenu temperaturu, kožne reakcije na mjestu uboda,

leukopeniju, neutropeniju, trombocitopeniju, limfocitopeniju, povećane vrijednosti jetrenih enzima, depresiju, suicidalne ideje i nekrozu kože na mjestu uboda (1). Osim toga, pojedina istraživanja navode kako terapija INF- $\beta$  može dovesti ili pogoršati već postojeći sindrom umora u oboljelih od MS-a, zbog čega se smatra kako terapija INF- $\beta$  nije prikladna za određenu skupinu bolesnika (59,60).

Glatiramer-acetat sintetski je polipeptid glutaminske kiseline, tirozina, alanina i lizina te nalikuje na mijelinski bazični protein, a djeluje modifikacijom stanica koje prezentiraju antigen, CD4+ i CD8+ limfocita i pomakom proupalnog Th1 u protuupalni Th2 odgovor te na taj način djeluje neuroprotektivno. Nuspojave prilikom primjene glatiramer-acetata uključuju: reakciju na mjestu uboda u obliku crvenila, otekline, svrbež, bol u prsištu, tahikardiju, dispneju, stezanje u grlu i anksioznost u kratkom trajanju koje ne zahtijeva nikakvu terapiju (1).

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti- $\alpha$ 4-integrin protutijelo, koje smanjuje prodor leukocita i upalni proces u središnjem živčanom sustavu vežući se integrin  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 te na taj način sprječava njegovu interakciju s vaskularnom staničnom adhezijskom molekulom (engl. Vascular cell adhesion molecule-1; VCAM-1), ligandima osteopontinom i mukozno adresiranom staničnom adhezijskom molekulom-1 (engl. Mucosal addressin cell adhesion molecule-1; MadCAM-1). Primjena natalizumaba povezana je s pojavom oportunističkih infekcija uzrokovanih JC virusom koje uključuju progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML) te neuronopatiju granuliranih stanica. Uz primjenu natalizumaba povećana je i sklonost razvoju drugih oportunističkih infekcija kao što su meningitis i encefalitis te akutna retinalna nekroza koji mogu biti uzrokovani *Herpes simplex virusom* i *Varicella zoster virusom* (1).

Glatiramer-acetat pokazao se učinkovitijim u smanjenju simptoma umora u odnosu na INF- $\beta$ , dok se terapija natalizumabom također pokazala učinkovitom u redukciji fizičkog i kognitivnog umora (15,24,61–63).

L-karnitin je također istraživani s obzirom na učinkovitost smanjenja umora u oboljelih od MS-a. L-karnitin je derivat aminokiseline koji sudjeluje u metabolizmu lipida i ključni je element u proizvodnji energije u mitohondrijima. Nekoliko studija dokazalo je povoljan učinak L-karnitina u smanjenju simptoma umora, no dokazi su i dalje slabi (10,48,64,65). Moguće nuspojave uključuju povraćanje, proljev, abdominalne grčeve i druge (10).

Vitamin D kao suplement prehrani također se istražuje s ciljem smanjenja simptoma umora i depresivnih simptoma kod osoba oboljelih od MS-a, a neke su studije pokazale pozitivan učinak vitamina D, no definitivni dokazi i dalje ne postoje (66–68).

## 5.2. NEFARMAKOLOŠKE METODE

Brojne nefarmakološke metode koriste se u reguliranju sindroma umora kod bolesnika oboljelih od MS-a. Uključuju metode komplementarne i alternativne medicine, fizioterapiju i rehabilitaciju koja uključuje fizičku aktivnost, vježbanje i primjenu fizičkih agensa, psihološku terapiju, edukaciju i novije metode neinvazivne stimulacije mozga (13,17).

Metode komplementarne i alternativne medicine u oboljelih od MS-a koriste se u rasponu od 33% do 80% (69,70). U metode alternativne medicine spadaju medicina uma i tijela (biofeedback, hipnoza, terapija glazbom, terapija samosvjesnosti), biološke metode (biljni preparati; padma 28, ginko biloba, kanabis, dodaci prehrani; dijeta s malo zasićenih masnih kiselina, omega-3 masne kiseline, linolna kiselina, kreatin, L-karnitin, inozin, treonin, glukozamin te ostali; pčelinji otrov, transdermalni histamin s kofeinom, hiperbarična terapija kisikom), tjelesne metode (hipoterapija, refleksologija, joga, masaža, akupunktura, relaksacija mišića) te energetska medicina (magnetska terapija, neuralna terapija) (1,71). Neke od navedenih metoda pokazale su se uspješnima u terapiji umora kod oboljelih od MS-a te poboljšavaju kvalitetu života oboljelih, no nedostaju randomizirane kontrolirane studije sa jasnim dokazima djelotvornosti (13,71).

Fizioterapija i rehabilitacija pokazala se iznimno značajna u redukciji simptoma umora u oboljelih od MS-a, te je jedna studija navela kako je moguće da imaju čak i veći učinak od farmakoloških metoda redukcije umora (53). Prilikom planiranja optimalnih metoda fizioterapije i rehabilitacije, iznimno je važno prilagoditi plan svakome bolesniku uzimajući u obzir simptome njegove bolesti i komorbiditete (13). Studije su pokazale kako najveću korist od vježbanja u redukciji sindroma umora kod MS-a imaju osobe s niskim ili srednjim stupnjem onesposobljenosti te da osobe koje redovito vježbaju imaju manje simptoma umora od osoba koje ne vježbaju (72,73). Fizička aktivnost i vježbanje smanjuje pojavu primarnog i sekundarnog umora. U slučaju primarnog umora, pozitivne promjene događaju se na razini središnjeg živčanog sustava (uključuju smanjenje neurodegeneracije, poboljšanje plastičnosti sinapsi i neurogenezu kroz povećanje razine BDNF-a), imunološkog sustava (smanjenje upale) i neuroendokrinog sustava (stabilizacija disfunkcije hipotalamičko-hipofizno-nadbubrežne osi). Tjelovježba smanjuje pojavu sekundarnog umora zbog poboljšanja kvalitete sna i raspoloženja, smanjenja simptoma depresije te poboljšanja aerobne sposobnosti zbog promjena u kardiovaskularnom i lokomotornom sustavu. Sve navedeno dovodi do smanjenja potrošnje energije koja vodi u sindrom umora kod bolesnika i olakšava svakodnevne aktivnosti (13,74,75). Plan i program vježbanja i fizičke aktivnosti zasniva se na stupnju onesposobljenja svakog bolesnika koji se procjenjuje na temelju EDSS ljestvice i može uključivati različite forme tjelovježbe kao što su aerobne vježbe (hodanje, trčanje, veslanje, vožnja bicikla), vježbe s otporom, vježbe fleksibilnosti, vježbe disanja i neuromotorne vježbe (pilates, joga, hipoterapija, ples) ili



kombinaciju navedenih formi vježbanja koja su se pokazala najboljim izborom (13,75–77). Trenutna preporuka je barem 150 minuta tjelovježbe tj. fizičke aktivnosti tjedno (76). Svaki bolesnik bez obzira na stupanj onesposobljenosti imat će korist od vježbanja i fizičke aktivnosti te se ona preporučuje svima u umjerenom intenzitetu (75). Potencijalna komplikacija ove metode javlja se kod osoba koji su osjetljivije (intolerantnije) na vrućinu, s obzirom na to da tjelovježba fiziološki povećava brzinu metabolizma i produkciju topline, što može uzrokovati kontraučinak s obzirom na razinu umora u takvih bolesnika. Zbog toga se tim osobama preporučuje vježbanje u hladnim prostorijama ili vježbanje u vodi koja je na adekvatnoj temperaturi (78). Vježbe u vodi donose i dodatan benefit zbog pružanja blagog otpora prilikom vježbanja, kao i pružanja osjećaja sigurnosti kod bolesnika koji se osjećaju nestabilno ili se boje da bi mogli izgubiti balans prilikom vježbanja (79). Ples ima višedimenzionalne benefite u terapiji umora te se slušanje glazbe i kretanje u ritmu muzike pokazalo kao odličan način u kojem osobe privremeno zaborave na svoju bolest i ograničenja koja im ona donosi te jednostavno uživaju u pokretu, a pritom vježbaju i fizički su aktivni (80).

Fizikalni agensi koji se koriste u terapiji umora su: krioterapija, terapija pulsni magnetnim poljem i funkcionalna električna stimulacija (13). Krioterapija se često koristi s obzirom na to da je dio oboljelih od MS-a osjetljiviji (intolerantniji) na vrućinu koja pridonosi pojavi sindroma umora. Krioterapijom se djeluje na fizičko i mentalno zdravlje bolesnika. Krioterapija može biti lokalna i sistemska, te su brojne studije dokazale njezinu učinkovitost u smanjenju sindroma umora. Kontraindikacije za primjenu krioterapije uključuju: primjenu antihipertenzivnih, diuretskih ili vazodilatacijskih lijekova unutar prethodnog mjeseca te druge značajne medicinske dijagnoze kao što su bolesti štitnjače, hipotalamusa ili kardiovaskularnog sustava, cirkulacijske ili respiratorne poteškoće, poremećaj zgrušavanja krvi, upala krvnih žila, otvorene rane, ulkusi, ozbiljne kognitivne smetnje, povišena tjelesna temperatura, ovisnosti, klaustrofobija ili preosjetljivost na hladnoću (18,81–83). Terapija pulsni magnetnim poljem mogla bi imati pozitivan učinak na redukciju sindroma umora prema nekim studijama. Kontraindikacije za njezinu primjenu su aktualni relaps MS-a, trudnoća, pacemaker, ozbiljna kronična bolest, psihijatrijski poremećaji i epilepsija (84,85). Funkcionalna električna stimulacija također se razmatra kao moguća metoda koja može imati pozitivan učinak na smanjenje razine umora. Kontraindikacije su: lezije kože ili prisutnost tumorskih stanica na mjestu postavljanja elektroda, pacemaker ili drugi metalni/električni implantanti, osteoporoza, nestabilne frakture, epilepsija i trudnoća (86,87). Ni za jednu od navedenih metoda u studijama nisu prijavljene nuspojave (81–87).

Metode psihoterapije uključuju kognitivno-bihevioralnu terapiju (engl. Cognitive behavioural therapy; CBT). CBT naglašava važnost disfunkcionalnih obrazaca ponašanja, emocija i kognicije koji su odgovorne za pojavu sindroma umora u oboljelih te se na njih nastoji utjecati terapijskim tretmanima.

CBT pokazala se izuzetno djelotvornom metodom (17,77). Edukacija bolesnika uključuje metode kao što su pacing i edukacija o očuvanju energije i higijenu spavanja. Pacing je postupak edukacije o usklađivanju ostvarivanja željenih zadataka sa sposobnostima i energijom koju bolesnik ima. Uključuje vođenje dnevnika umora i raspoloženja kako bi se utvrdili obrasci koji pomažu osobama s MS-om da bolje razumiju svoj ritam i tijelo. Ovom tehnikom također se potiče podjela zadataka na manje dijelove, uključivanje dugih ili kratkih razdoblja odmora te praćenje razine energije i potrebe za odmorom (10,88). Higijenom spavanja bolesnicima se daju preporuke kako bi poboljšali svoju kvalitetu spavanja, a time i smanjili umor koji može nastati posljedično lošoj kvaliteti sna. Higijena spavanja uključuje prestanak unosa namirnica s kofeinom do 14 sati, prestanak konzumacije nikotinskih proizvoda, velikih obroka i vježbanja 2 sata prije spavanja, održavanje spavaće sobe tamnom, tihom i hladnije temperature bez elektroničkih naprava, te ostale savjete (89,90).

Novije metode istraživane u terapiji umora su metode neinvazivne stimulacije mozga (13). Metoda transkranijске direktne stimulacije strujom (tDCS) pokazala se kao sigurna i učinkovita metoda liječenja sindroma umora povezanog s MS-om te je smanjenje umora bilo statistički značajno kako nakon posljednje stimulacije, tako i nakon duljeg vremenskog razdoblja (91,92). Ostale metode za sada nisu pokazale značajniju redukciju simptoma povezanih sa sindromom umora (13).

## 6. ZAKLJUČAK

Sindrom umora u oboljelih od MS-a jedno je od najviše ograničavajućih stanja koje znatno utječe na kvalitetu života bolesnika. Pojava umora u oboljelih od MS-a predstavlja širok spektar fizičkih i kognitivnih simptoma koji se značajno razlikuju u svakog pojedinca. Umor predstavlja veliko opterećenje kako oboljelima, tako i liječnicima, zbog i dalje nedovoljno razjašnjenih etioloških i patogenetskih mehanizama njegova nastanka. Smatra se kako pojavi sindroma umora doprinose sistemski, centralni i periferni mehanizmi koji se međusobno isprepliću.

Postavljanje dijagnoze umora u oboljelih od MS-a i njegova diferencijacija od ostalih mogućih stanja izazovno je za liječnike upravo zbog velikog broja simptoma koji se povezuju s umorom te zbog toga što je umor prvenstveno subjektivni simptom. Zbog toga se uglavnom koriste metode subjektivne procjene umora koje se zasnivaju na percepciji i samoevaluaciji razine umora. Te su metode nepouzdana, ali su i dalje najjednostavnije za provođenje. Problem koji se javlja kod objektivnih metoda mjerenja razine umora je taj što bolesnikova subjektivna procjena razine umora nije u korespondenciji s objektivno izmjerenom razinom. Svakako je korisno procijeniti koliko pojava umora onesposobljava bolesnika u svakodnevnom životu.

Pristup liječenju umora zasniva se na farmakološkim i nefarmakološkim metodama. Od farmakoloških metoda najčešće se koriste amantadin i modafinil, no s različitim i inkonzistentnim podacima o uspješnosti. Mogućnost liječenja umora nefarmakološkim metodama je raznolika, no ni jedna metoda se nije pokazala superiornom i univerzalno primjenjivom. Svakako se preporučuje kombinacija farmakološkog i nefarmakološkog pristupa u liječenju sindroma umora individualiziranog i prilagođenog potrebama svakog bolesnika.

Temeljem svega navedenog, važno je prepoznati umor kod osoba oboljelih od MS-a kao zaseban entitet i relevantan simptom bolesti te nastaviti istraživanja usmjerena ka otkrivanju njegove etiologije i patogeneze koja će dovesti do još boljih saznanja o najadekvatnijem pristupu njegovom liječenju.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici, dr. sc. Terezi Gabelić, dr. med., na strpljenju, razumijevanju i savjetima tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, obitelji i prijateljima na podršci prilikom pisanja diplomskog rada i tijekom cijelog studija.

## 8. LITERATURA

1. Rivera M. V. Multiple Sclerosis Diagnosis and Treatment. Basel: MDPI - Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022.
2. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):212–25.
3. Askari S, Fanelli D, Harvey K. Cognitive fatigue interventions for people with multiple sclerosis: A scoping review. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103213.
4. Brinar V i suradnici. *Neurologija za medicinare. drugo, obnovljeno i dopunjeno izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
5. Svjetski dan multiple skleroze – 30.05.2022., HZJZ (internet). | (Pristupljeno i citirano 1. srpnja 2023) Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/svjetski-dan-multiple-skleroze-31-05-2022/>
6. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2019 Jan;156(1):9–22.
7. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2020 Dec 17;11:587078.
8. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep;8(9):a028928.
9. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med Lond Engl*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s53–9.
10. Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2016 Jun;18(6):26.
11. Şen S. Neurostatus and EDSS Calculation with Cases. *Noro Psikiyatri Arsivi*. 2018;55(Suppl1):S80–3.
12. Expanded Disability Status Scale, MS Trust (internet). | (Pristupljeno i citirano 11. lipnja 2023.) Dostupno na: <https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>
13. Zielińska-Nowak E, Włodarczyk L, Kostka J, Miller E. New Strategies for Rehabilitation and Pharmacological Treatment of Fatigue Syndrome in Multiple Sclerosis. *J Clin Med*. 2020 Nov 7;9(11):3592.
14. Patejdl R, Zettl UK. The pathophysiology of motor fatigue and fatigability in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2022 Jul 27;13:891415.
15. Adibi I, Sanayei M, Tabibian F, Ramezani N, Pourmohammadi A, Azimzadeh K. Multiple sclerosis-related fatigue lacks a unified definition: A narrative review. *J Res Med Sci*. 2022;27(1):24.
16. Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O, Worthington E, Cohen L, Singh S. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol*. 2021 Dec;21(1):468.

17. Tarasiuk J, Kapica-Topczewska K, Czarnowska A, Chorąży M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Co-occurrence of Fatigue and Depression in People With Multiple Sclerosis: A Mini-Review. *Front Neurol*. 2022 Feb 15;12:817256.
18. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*. 2010 Aug;33(8):1061–7.
19. Johansson S, Skjerbæk AG, Nørgaard M, Boesen F, Hvid LG, Dalgas U. Associations between fatigue impact and lifestyle factors in people with multiple sclerosis – The Danish MS hospitals rehabilitation study. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May;50:102799.
20. Broch L, Flemmen HØ, Simonsen CS, Berg-Hansen P, Ormstad H, Brunborg C, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with socioeconomic factors. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Aug;64:103955.
21. Burfeind KG, Yadav V, Marks DL. Hypothalamic Dysfunction and Multiple Sclerosis: Implications for Fatigue and Weight Dysregulation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Nov;16(11):98.
22. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, Mühlau M, Henningsen P, Hemmer B, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler J*. 2022 Jun;28(7):1020–7.
23. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun;90(6):642–51.
24. Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev*. 2002;39(2):211–24.
25. Chalah MA, Ayache SS. Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *J Inflamm Res*. 2018;11:253–64.
26. Lee KA, Hicks G, Nino-Murcia G. Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatry Res*. 1991 Mar;36(3):291–8.
27. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S263-286.
28. David Ruban S, Christina Hilt C, Petersen T. Quality of life in multiple sclerosis: The differential impact of motor and cognitive fatigue. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2021 Jan;7(1):205521732199604.

29. Doward LC, Meads DM, Fisk J, Twiss J, Hagell P, Oprandi NC, et al. International development of the Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS). *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2010;13(4):463–8.
30. AlSaeed S, Aljouee T, Alkhawajah NM, Alarieh R, AlGarni H, Aljarallah S, et al. Fatigue, Depression, and Anxiety Among Ambulating Multiple Sclerosis Patients. *Front Immunol.* 2022 Mar 29;13:844461.
31. Steens A, De Vries A, Hemmen J, Heersema T, Heerings M, Maurits N, et al. Fatigue Perceived by Multiple Sclerosis Patients Is Associated With Muscle Fatigue. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012 Jan;26(1):48–57.
32. Loy BD, Taylor RL, Fling BW, Horak FB. Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2017 Sep;100:1–7.
33. Taul-Madsen L, Dalgas U, Kjølhede T, Hvid LG, Petersen T, Riemenschneider M. A Head-to-Head Comparison of an Isometric and a Concentric Fatigability Protocol and the Association With Fatigue and Walking in Persons With Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020 Jun;34(6):523–32.
34. Enoka RM, Almklass AM, Alenazy M, Alvarez E, Duchateau J. Distinguishing between Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2021 Nov;35(11):960–73.
35. Sharrack B, Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 1999 Aug;5(4):223–33.
36. Rossier P, Wade DT. The Guy's Neurological Disability Scale in patients with multiple sclerosis: a clinical evaluation of its reliability and validity. *Clin Rehabil.* 2002 Feb;16(1):75–95.
37. Riazi A. Using the SF-36 measure to compare the health impact of multiple sclerosis and Parkinson's disease with normal population health profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jun 1;74(6):710–4.
38. Sehanovic A, Kunic S, Ibrahimagic O, Smajlovic D, Tupkovic E, Mehicevic A, et al. Contributing Factors to the Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Med Arch.* 2020;74(5):368.
39. Sparasci D, Gobbi C, Castelnovo A, Riccitelli GC, Disanto G, Zecca C, et al. Fatigue, sleepiness and depression in multiple sclerosis: defining the overlaps for a better phenotyping. *J Neurol.* 2022 Sep;269(9):4961–71.
40. Mustač F, Pašić H, Medić F, Bjedov B, Vujević L, Alfirević M, et al. Anxiety and Depression as Comorbidities of Multiple Sclerosis. *Psychiatr Danub.* 2021;33(Suppl 4):480–5.
41. Tornatore C, Ahmad A, Pham T, Gupte-Singh K, Wahid N, Lynch J, et al. Identification of cognitive impairment, depression, and fatigue among multiple sclerosis patients in a large comprehensive care center: A mixed-methods, qualitative study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Dec;68:104117.
42. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):860–71.

43. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higuera Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurol Sci*. 2021 Dec;42(12):5183–93.
44. Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguinao M, et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):38–48.
45. Cohen RA, Fisher M. Amantadine Treatment of Fatigue Associated With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1989 Jun 1;46(6):676–80.
46. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The Effects of Amantadine and Pemoline on Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1996 Feb 1;53(2):185–8.
47. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zakeri H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, blinded, crossover study. *Neurol Res*. 2012 Nov;34(9):854–8.
48. Ledinek AH, Sajko MC, Rot U. Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-l-carnitine on fatigue in multiple sclerosis – result of a pilot randomized, blind study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Dec;115:S86–9.
49. Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol*. 2009 Apr;256(4):645–50.
50. Rammohan KW. Efficacy and safety of modafinil (Provigil(R)) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Feb 1;72(2):179–83.
51. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, et al. Modafinil for fatigue in MS: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1139–43.
52. Möller F, Poettgen J, Broemel F, Neuhaus A, Daumer M, Heesen C. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2011 Aug;17(8):1002–9.
53. Asano M, Finlayson ML. Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication. *Mult Scler Int*. 2014;2014:1–12.
54. Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of Treatment for Depression on Fatigue in Multiple Sclerosis. *Psychosom Med*. 2003 Jul;65(4):542–7.
55. Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, Sullivan MD, Gibbons LE, Bombardier CH, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Jan;30(1):40–8.



56. Bakirtzis C, Konstantinopoulou E, Langdon DW, Grigoriadou E, Minti F, Nikolaidis I, et al. Long-term effects of prolonged-release fampridine in cognitive function, fatigue, mood and quality of life of MS patients: The IGNITE study. *J Neurol Sci.* 2018 Dec;395:106–12.
57. Pavsic K, Pelicon K, Ledinek AH, Sega S. Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015 Dec;139:35–40.
58. Mitsikostas DD, Doskas T, Gkatzonis S, Fakas N, Maltezou M, Papadopoulos D, et al. A Prospective, Observational, Cohort Study to Assess the Efficacy and Safety of Prolonged-Release Fampridine in Cognition, Fatigue, Depression, and Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: The FAMILY Study. *Adv Ther.* 2021 Mar;38(3):1536–51.
59. Gottberg K, Gardulf A, Fredrikson S. Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perceptions of the side-effects. *Mult Scler J.* 2000 Oct;6(5):349–54.
60. Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C, Bellacosa A, Pellegrini F, Plasmati I, et al. Influence of Interferon beta treatment on quality of life in multiple sclerosis patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2006 Dec;4(1):96.
61. Metz LM. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Jul 1;75(7):1045–7.
62. Svenningsson A, Falk E, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berkö S, et al. Natalizumab Treatment Reduces Fatigue in Multiple Sclerosis. Results from the TYNERGY Trial; A Study in the Real Life Setting. Infante-Duarte C, editor. *PLoS ONE.* 2013 Mar 21;8(3):e58643.
63. Yildiz M, Tettenborn B, Putzki N. Multiple Sclerosis-Associated Fatigue during Disease-Modifying Treatment with Natalizumab, Interferon-Beta and Glatiramer Acetate. *Eur Neurol.* 2011;65(4):231–2.
64. Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, Pasqualetti P, Marinelli F, Pisani A, et al. Comparison of the effects of acetyl l-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci.* 2004 Mar;218(1–2):103–8.
65. Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, Rowell G, Nathwani S. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2012 May 16 [cited 2023 Jun 11]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007280.pub3>
66. Ashtari F, Ajalli M, Shaygannejad V, Akbari M, Hovsepian S. The relation between Vitamin D status with fatigue and depressive symptoms of multiple sclerosis. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2013 Mar;18(3):193–7.
67. Beckmann Y, Türe S, Duman SU. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients. *EPMA J.* 2020 Mar;11(1):65–72.
68. Głąbska D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Guzek D. Vitamin D Supplementation and Mental Health in Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021 Nov 24;13(12):4207.

69. Schwarz S, Knorr C, Geiger H, Flachenecker P. Complementary and alternative medicine for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2008 Sep;14(8):1113–9.
70. Apel A, Greim B, König N, Zettl UK. Frequency of current utilisation of complementary and alternative medicine by patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006 Oct;253(10):1331–6.
71. Yadav V, Narayanaswami P. Complementary and Alternative Medical Therapies in Multiple Sclerosis–The American Academy of Neurology Guidelines: A Commentary. *Clin Ther*. 2014 Dec;36(12):1972–8.
72. Stroud NM, Minahan CL. The impact of regular physical activity on fatigue, depression and quality of life in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Dec;7(1):68.
73. Heine M, Van De Port I, Rietberg MB, Van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Sep 11 [cited 2023 Jun 12];2015(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009956.pub2>
74. Langeskov-Christensen M, Bisson EJ, Finlayson ML, Dalgas U. Potential pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue in multiple sclerosis: A scoping review. *J Neurol Sci*. 2017 Feb;373:307–20.
75. Razazian N, Kazemina M, Moayedi H, Daneshkhah A, Shohaimi S, Mohammadi M, et al. The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020 Dec;20(1):93.
76. Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler J*. 2020 Oct;26(12):1459–69.
77. Harrison AM, Safari R, Mercer T, Picariello F, Van Der Linden ML, White C, et al. Which exercise and behavioural interventions show most promise for treating fatigue in multiple sclerosis? A network meta-analysis. *Mult Scler J*. 2021 Oct;27(11):1657–78.
78. Devasahayam AJ, Chaves AR, Lasisi WO, Curtis ME, Wadden KP, Kelly LP, et al. Vigorous cool room treadmill training to improve walking ability in people with multiple sclerosis who use ambulatory assistive devices: a feasibility study. *BMC Neurol*. 2020 Dec;20(1):33.
79. Kargarfard M, Shariat A, Ingle L, Cleland JA, Kargarfard M. Randomized Controlled Trial to Examine the Impact of Aquatic Exercise Training on Functional Capacity, Balance, and Perceptions of Fatigue in Female Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Feb;99(2):234–41.
80. Van Geel F, Van Asch P, Veldkamp R, Feys P. Effects of a 10-week multimodal dance and art intervention program leading to a public performance in persons with multiple sclerosis - A controlled pilot-trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Sep;44:102256.
81. Miller E, Kostka J, Włodarczyk T, Dugué B. Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients. A case-control study. *Acta Neurol Scand*. 2016 Dec;134(6):420–6.

82. Miller E, Mrowicka M, Malinowska K, Mrowicki J, Saluk-Juszczak J, Kędziora J. Effects of whole-body cryotherapy on a total antioxidative status and activities of antioxidative enzymes in blood of depressive multiple sclerosis patients. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Apr;12(3):223–7.
83. Feys P. Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Mar 1;76(3):373–9.
84. Piatkowski J, Kern S, Ziemssen T. Effect of BEMER Magnetic Field Therapy on the Level of Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *J Altern Complement Med*. 2009 May;15(5):507–11.
85. Lappin MS, Lawrie FW, Richards TL, Kramer ED. Effects of a pulsed electromagnetic therapy on multiple sclerosis fatigue and quality of life: a double-blind, placebo controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003;9(4):38–48.
86. Barr CJ, Patrilli BL, Bowes R, Crotty M, McLoughlin JV. Orthotic and therapeutic effect of functional electrical stimulation on fatigue induced gait patterns in people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2017 Aug 18;12(6):560–72.
87. Chang YJ, Hsu MJ, Chen SM, Lin CH, Wong AMK. Decreased central fatigue in multiple sclerosis patients after 8 weeks of surface functional electrical stimulation. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48(5):555.
88. Drerup M, Roth A, Kane A, Sullivan AB. Therapeutic Approaches to Insomnia and Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis. *Nat Sci Sleep*. 2021 Feb;Volume 13:201–7.
89. Newland P, Lorenz RA, Smith JM, Dean E, Newland J, Cavazos P. The Relationship Among Multiple Sclerosis–Related Symptoms, Sleep Quality, and Sleep Hygiene Behaviors. *J Neurosci Nurs*. 2019 Feb;51(1):37–42.
90. Al-dughmi M, Siengsukon CF. The relationship between sleep quality and perceived fatigue measured using the Neurological Fatigue Index in people with Multiple Sclerosis. *Neurol Res*. 2016 Nov;38(11):943–9.
91. Chalah MA, Grigorescu C, Padberg F, Kümpfel T, Palm U, Ayache SS. Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis: a randomized sham-controlled study. *J Neural Transm*. 2020 Jun;127(6):953–61.
92. Cancelli A, Cottone C, Giordani A, Migliore S, Lupoi D, Porcaro C, et al. Personalized, bilateral whole-body somatosensory cortex stimulation to relieve fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018 Sep;24(10):1366–74.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15.12.1998. godine u Zagrebu.

Pohađala sam Osnovnu školu Dragutina Domjanića u Zagrebu te sam svoje obrazovanje nastavila u prirodoslovno-matematičkoj V. gimnaziji u Zagrebu koju sam završila s odličnim uspjehom. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja bila sam uključena u izvannastavne aktivnosti i projekte te sam se aktivno bavila tenisom.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2017. godine. Za vrijeme studiranja bila sam član udruge CROMSIC i Bolnice za medvjediće te sam sudjelovala u različitim aktivnostima.

Ovu jesen planiram proširiti svoje medicinsko znanje i vještine tromjesečnim sudjelovanjem na Erasmus+ stručnoj praksi u UMC Ljubljana.