

Simptomatsko liječenje multiple skleroze

Mioč, Ina

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:105:865536>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ina Mioč

Simptomatsko liječenje multiple skleroze

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Barbare Barun, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis i objašnjenje korištenih kratica

MS – multipla skleroza

EBV – Epstein-Barr virus

RRMS – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

PPMS – primarno progresivna multipla skleroza

DMT – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (engl. disease modifying therapy)

SŽS – središnji živčani sustav

CIS – klinički izolirani sindrom

SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza

CSL – cerebrospinalni likvor

MR – magnetska rezonanca

IFN – interferon

MHC – geni glavnog sustava tkivne podudarnosti

S1P – sfingozin-1-fosfat

NRF2 – transkripcijski faktor (engl. nuclear-factor erythroid 2-related factor 2)

BoNT – botulinum-neurotoksin

ITB – intratekalni baklofen

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

OCT – optička koherentna tomografija

VEP – vidni evocirani potencijali

VR – virtualna stvarnost (engl. virtual reality)

BPPV – benigni paroksizmalni pozicijski vertigo

DBS – duboka mozgovna stimulacija

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SNRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

KBT – kognitivno-bihevioralna terapija

PS – paroksizmalni simptomi

SD – seksualna disfunkcija

SADRŽAJ

Sažetak.....	
Summary.....	
1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Rizični čimbenici.....	2
1.3. Imunopatogeneza.....	2
1.4. Klinička slika.....	3
1.5. Dijagnoza.....	4
1.6. Liječenje.....	5
2. SIMPTOMATSKO LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE.....	8
2.1. Spastičnost.....	8
2.2. Mišićna slabost.....	11
2.3. Umor.....	12
2.4. Bol.....	14
2.5. Senzorni simptomi.....	15
2.6. Problemi s vidom.....	17
2.7. Poremećaji hoda.....	18
2.8. Ataksija.....	20
2.9. Vrtoglavica.....	21
2.10. Tremor.....	22
2.11. Urinarni problemi.....	23
2.12. Depresija.....	25
2.13. Kognitivna oštećenja.....	26

2.14. Paroksizmalni simptomi.....	28
2.15. Seksualna disfunkcija.....	31
3. ZAKLJUČAK.....	34
4. LITERATURA.....	35
5. ZAHVALE.....	45
6. ŽIVOTOPIS.....	46

Sažetak

Simptomatsko liječenje multiple skleroze

Ina Mioč

Multipla skleroza (MS) kronična je demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) posredovana imunskim čimbenicima. Najčešći je uzrok invaliditeta među mlađim odraslim osobama. MS nastaje na temelju genetske osnove uz utjecaj čimbenika okoliša, kao što su infekcija EBV-om, pušenje, manjak vitamina D i pretilost. Bolest započinje kao klinički izolirani sindrom (CIS), koji se tipično prezentira kao optički neuritis ili parcijalni transverzalni mijelitis. U većine oboljelih MS ima relapsno-remitirajući tijek (RRMS) koji traje 10 do 15 godina, kada MS postaje sekundarno progresivna bolest (SPMS). Manji broj bolesnika od početka ima primarno progresivan oblik bolesti (PPMS). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i nalaza magnetske rezonance (MR) demijelinizacijskih lezija. Liječenje MS-a doživjelo je ogroman napredak u zadnja tri desetljeća zahvaljujući razvoju mnogih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMT). Široki spektar motornih, senzornih, autonomnih i kognitivnih simptoma ometa svakodnevne aktivnosti oboljelih od MS-a i vidno narušava kvalitetu života. Simptome MS-a bitno je na vrijeme prepoznati i pravovremeno liječiti. Takvo liječenje je kompleksno te zahtijeva multidisciplinarnan i multimodalan pristup.

Ključne riječi: multipla skleroza, simptomi, liječenje

Summary

Symptomatic treatment of multiple sclerosis

Ina Mioč

Multiple sclerosis is a chronic, predominantly immune-mediated disease of the central nervous system, and the most common cause of neurological disability in young adults. The underlying cause of MS is a complex interaction between genetic and environmental factors, such as EBV infection, smoking, low serum levels of vitamin D and obesity. MS typically starts as clinically isolated syndrome (CIS) that often presents as optic neuritis or partial transverse myelitis. Most of the MS patients have a relaps-remitting disease course (RRMS), lasting 10 to 15 years until it becomes secondary progressive disease (SPMS). Minority of patients have a primary progressive onset (PPMS). Diagnosis is based on clinical presentation and MRI appearances of demyelinating lesions. The treatment of MS has been advanced in the last three decades with development of disease modifying therapies (DMT). A wide range of motor, sensory, autonomic and cognitive symptoms has a disturbing impact on daily activities and quality of life of MS patients. Early recognition of symptoms is very important to start the treatment in time. That management is complex and requires a multidisciplinary and multimodal approach.

Key words: multiple sclerosis, symptoms, treatment

1. UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS). Imunosno je posredovana, a svoju ulogu u patogenezi imaju T i B stanice imunskog sustava. Smatra se da bolest nastaje na temelju genske osnove pod utjecajem čimbenika okoliša, kao što su infekcija EBV-om, manjak vitamina D, pušenje i debljina. U većine bolesnika bolest ima relapsno-remitirajući tijek koji karakteriziraju prolazni neurološki simptomi (gubitak vida, spastička parapareza, osjetni ispadi, ataksija i smetnje mokrenja). Vremenom dolazi do nakupljanja demijelinizacijskih lezija te bolest postaje progresivna, a neurološki simptomi ireverzibilni, odnosno dolazi do trajne onesposobljenosti bolesnika, što se naziva sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS). Manji broj osoba boluje od primarno progresivne multiple skleroze (PPMS) koja nema relapsa, već je od samog početka karakterizirana postupnom progresijom neuroloških simptoma.

1.1. Epidemiologija

Diljem svijeta više od 2,5 milijuna ljudi boluje od MS-a. Na globalnoj razini incidencija MS-a porasla je tijekom vremena, a klinički tijek relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS) postao je blaži. Ovi trendovi mogu biti posljedica promjena u samoj naravi bolesti, ali mnogo je faktora koji su mogli tome doprinijeti, kao što su izlaganje rizičnim čimbenicima, promjene dijagnostičkih kriterija i napredak farmakološke terapije, kao i cjelokupnog neurološkog liječenja. (1) MS obično započinje u mlađoj odrasloj dobi, između 20. i 40. godine života; incidencija je 2 do 3 puta veća u ženskog spola. (2)

Na temelju rezultata istraživanja koje je u periodu 2015. – 2017. godine proveo Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) u suradnji sa Savezom društava multiple skleroze Republike Hrvatske i Klinikom za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, od ove bolesti u RH boluje 6.160 osoba, dok su prema zadnjem istraživanju HZJZ iz 2020. godine u okviru EU-projekta *Morbidity statistics* u Hrvatskoj oboljele 7.024 osobe. (3)

1.2. Rizični čimbenici

Točan uzrok MS-a još uvijek nije poznat, no smatra se da bolest nastaje u genetski predisponiranih pojedinaca uz utjecaj faktora okoline. Najjača genetska determinanta MS-a nalazi se na lokusima humanog leukocitnog antigena (HLA) klase I DRB1 i DRBQ1. (4) Utvrđeni čimbenici rizika uključuju još i infekciju EBV-om u adolescentnoj i ranoj odrasloj dobi, izloženost duhanskom dimu kao aktivno ili pasivno pušenje, premalo izlaganja sunčevoj svjetlosti, manjak vitamina D i pretilost tijekom adolescencije. (5)

1.3. Imunopatogeneza

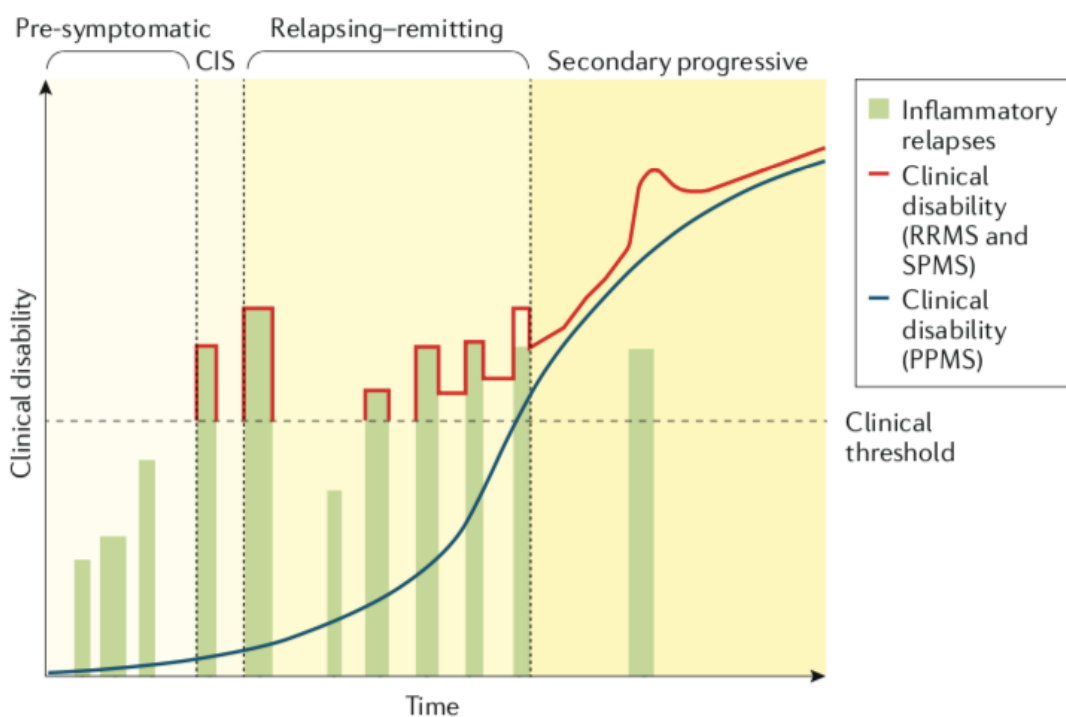
MS je autoimunosna bolest kompleksne patofiziologije. Na temelju razumijevanja mehanizama nastanka bolesti zasniva se današnje moderno liječenje MS-a (DMT). Smatra se da je MS posredovana autoreaktivnim T pomagačkim Th1 limfocitima i Th17 limfocitima. Inicijalni kontakt s još nepoznatim antigenom dovodi do proizvodnje proupalnih citokina, interleukina 1 (IL-1) i interferona gama (IFN- γ) od strane navedenih limfocita. (6) Uvriježeno je mišljenje da se periferne stanice imunskog sustava mobiliziraju na periferiji i ulaze u SŽS kroz narušenu krvno-

moždanu barijeru. U akutnim lezijama nalazi se veliki broj makrofaga i CD8+ T limfocita, te manji broj CD4+ T limfocita, B limfocita i plazma stanica. (7) Iako CD4+ limfociti T vjerojatno imaju bitnu ulogu u perifernim imunološkim interakcijama, već je dugo poznato da su CD8+ stanice predominantna populacija T limfocita u moždanim lezijama, i u njima broj CD8+ limfocita korelira s rasponom aksonalnog oštećenja. (8) Istraživanja su pokazala važnost i limfocita B u imunopatogenezi MS-a. Poremećaj funkcije limfocita B uključuje proizvodnju proupalnih citokina, poremećaj regulacije samih limfocita B i formaciju limfoidnih struktura sličnih folikulima unutar SŽS-a, koje su vjerojatno odgovorne za proizvodnju abnormalnih imunoglobulina, koji se mogu detektirati u cerebrospinalnom likvoru (CSL) kao oligoklonalne vrpce. (9)

1.4. Klinička slika

MS u 85% slučajeva počinje kao klinički izolirani sindrom, koji nastaje kao posljedica fokalne upalne demijelinizacije i prezentira se kao izolirani optički neuritis, parcijalni transverzalni mijelitis ili kao simptomi od strane moždanog debla i malog mozga u vidu dvoslika, poremećaja ravnoteže ili vrtoglavica. Oko 2/3 oboljelih koji su doživjeli prvu ataku, odnosno CIS već imaju višestruke lezije bijele tvari. (10) Relapsi se obično događaju subakutno tijekom više sati ili dana, dosežu plato u narednim tjednima, a nakon toga dolazi do postupnog oporavka. U ranim fazama bolesti oporavak je potpun, međutim većina relapsa ipak ostavlja oštećenja. (11) Oboljeli od MS-a mogu imati probleme s održavanjem ravnoteže i kretanjem, oštećenja vida, hipoesteziju, umor, depresiju i ostale simptome koji su posljedica oštećenja funkcije neurona. (12) Tijekom vremena kod oboljelih s RRMS-om dolazi do postupne i progresivne onesposobljenosti, što je poznato kao sekundarno progresivna multipla

skleroza (SPMS). (Slika 1) Prijelaz iz RRMS u SPMS događa se 10 do 15 godina nakon postavljanja dijagnoze. (13) Ostalih 10 do 15% oboljelih od MS-a doživljavaju polagano i kontinuirano pogoršanje neuroloških funkcija; to je primarno progresivan tip MS-a. (PPMS) (14)



Slika 1. Klinički tijek multiple skleroze, preuzeto iz Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. (15)

1.5. Dijagnoza

Dijagnoza MS-a postavlja se na temelju kombinacije kliničkih i radioloških znakova. U standardnoj su upotrebi revidirani McDonaldovi kriteriji iz 2017. godine. Postoji pet ključnih principa:

1. Sindrom „tipičan“ za MS

2. Objektivni dokaz oštećenja SŽS-a (magnetska rezonanca mozga i leđne moždine koja potvrđuje demijelinizacijske lezije)
3. Diseminacija u prostoru – lezije se nalaze na više područja SŽS-a
4. Diseminacija u vremenu – višestruke kliničke prezentacije demijelinizacije ili MR lezija s kontrastom (ukazuje na akutnu demijelinizaciju) i lezija bez kontrasta (ukazuju na kronično zbijanje)
5. Nema boljeg objašnjenja za simptome. (16)

1.6. Liječenje

Liječenje MS-a doživjelo je ogroman napredak tijekom posljednjih 30 godina, zahvaljujući sve boljem razumijevanju patofiziologije bolesti. Trenutne strategije usmjerene su na liječenje relapsa, ublažavanje simptoma i smanjenje biološke aktivnosti bolesti pomoću DMT-ova. DMT-ovi moduliraju tijek MS-a putem supresije ili modulacije imunoloških funkcija (Tablica 1). Ostvaruju protuupalno djelovanje tako što smanjuju stopu relapsa, smanjujući akumulaciju demijelinizacijskih lezija na MR-u. (17)

Tablica 1. DMT, modificirano prema Charabati M, Wheeler MA, Weiner HL, Quintana FJ. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting (18)

Lijek	Indikacija	Djelovanje	Mehanizam djelovanja
IFN- β -1a	RRMS	Imunomodulacija	Inhibicija diobe limfocita T i infiltracije SŽS-a; indukcija Treg i supresorskih B limfocita
Glatiramer-acetat	RRMS	Imunomodulacija	Kompeticija s vezanjem peptida na MHC
Terifluonomid	RRMS	Imunomodulacija	Inhibicija sinteze pirimidina
Dimetil-fumarat	RRMS	Imunomodulacija	NRF2 aktivacija/antioksidativna signalizacija
Diroksimel-fumarat	RRMS	Imunomodulacija	NRF2 aktivacija/antioksidativna signalizacija
Fingolimod	RRMS	Inhibicija redistribucije limfocita	Modulacija S1P receptora
Siponimod	RRMS, SPMS	Inhibicija redistribucije limfocita	Modulacija S1P receptora
Ozanimod	RRMS	Inhibicija redistribucije limfocita	Agonist S1P receptora

Ponesimod	RRMS	Inhibicija redistribucije limfocita	Agonist S1P receptora 1 (S1PR1)
Natalizumab	RRMS	Inhibicija redistribucije limfocita	Anti-VLA-4 monoklonsko protutijelo
Kladribin	RRMS	Imunodeplecija	Analog purina
Alemtuzumab	RRMS	Imunodeplecija	Anti-CD52 monoklonsko protutijelo
Okrelizumab	RRMS, PPMS	Imunodeplecija	Anti-CD20 monoklonsko protutijelo
Oftatumumab	RRMS	Imunodeplecija	Anti-CD20 monoklonsko protutijelo

Relapsi koji ograničavaju dnevne aktivnosti liječe se kortikosteroidima. Generalno, intravenski se daje visoka doza (100 mg/dan) metilprednizolona tijekom 3 dana. (19)

2. SIMPTOMATSKO LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE

Liječenje simptoma esencijalna je komponenta u skrbi za oboljele od MS-a. Iako je otkriveno mnogo DMT-ova za liječenje MS-a, oni mogu samo usporiti progresiju ili ublažiti težinu bolesti. Simptomatsko liječenje i dalje ostaje ključno u poboljšanju kvalitete života i normalnog funkcioniranja oboljelih. Liječenje MS-a zahtijeva holistički pristup, s obzirom na to da simptomi mogu nastati zbog poremećaja motorike, poremećaja funkcije kranijalnih živaca, autonomnog živčanog sustava, psihijatrijskih poremećaja i boli. (20) Mnogi od ovih simptoma ostanu neprepoznati, što sprječava pravovremenu intervenciju, odnosno liječenje. Svim oboljelima svakako je korisno ukazati pažnju na važnost održavanja zdravog načina života, uključujući zdravu i balansiranu prehranu uz regularnu tjelovježbu, koliko su u mogućnosti tolerirati fizički napor. Oboljelima od MS-a potrebno je pružiti kvalitetnu psihosocijalnu i emocionalnu potporu, što također utječe na ishode cjelokupnog liječenja.

2.1. Spastičnost

Spastičnost je jedan od najtežih simptoma MS-a. Pandyan uvodi noviju definiciju koja se smatra prikladnom jer obuhvaća više kliničkih aspekata spastičnosti: „Spastičnost je poremećaj senzomotorne kontrole, nastale kao rezultat lezije gornjeg motoričkog neurona, koja se prezentira kao intermitentna ili stalna nevoljna aktivacija mišića“. (21) Spastičnost pogađa 60-84% oboljelih od MS-a i doprinosi onesposobljenosti tako što uzrokuje poremećaje hoda, padove, umor, spazme, probleme sa spavanjem, bol i potencijalno ubrzava vrijeme do potpune nepokretnosti, odnosno ovisnosti o invalidskim kolicima. Pogoršanje deficita/onesposobljenosti i ovisnosti oboljelog o brizi

drugih može voditi do socijalne izolacije i depresije, kardiovaskularnih bolesti, fibroze mišića i kontraktura zglobova, dekubitusa, infekcija i smrti. Smatra se da je spastičnost u MS-u rezultat demijelinizacije i/ili aksonalne degeneracije u silaznim inhibitornim motornim putevima unutar SŽS-a. (22) U terapiji spastičnosti najčešće se koristi kombinacija nefarmakološkog i farmakološkog liječenja, s ciljem poboljšanja opće funkcionalnosti, kao pomoć u rehabilitaciji, za sprječavanje nastanka kontraktura i olakšavanje nelagode oboljelih. (23) Farmakološke mjere uključuju baklofen (peroralna ili intratekalna primjena), tizanidin, dantrolen, benzodiazepine (npr. klonazepam i diazepam), kanabinoide i intramuskularne injekcije botulinum neurotoksina tipa A (Bo-NT A). (24) Baklofen je lijek koji se često koristi u liječenju spastičnosti ili sekundarne distonije. Agonist je GABA-receptora tipa B. Baklofen inhibira refleksnu kontrakciju mišića blokirajući otpuštanje ekscitacijskih neurotransmitera interferencijom s kalcijским kanalima reguliranim naponom. Unatoč ovakvom djelovanju, bioraspoloživost lijeka ograničena je na mjesto primjene, a ne na SŽS jer ne prolazi krvno-moždanu barijeru. (25) Indikacije za peroralnu primjenu uključuju reverzibilnu spastičnost u okviru ozljeda leđne moždine i multiple skleroze, a kod teže spastičnosti primjenjuje se intratekalno (ITB). ITB u usporedbi s peroralnim baklofenom učinkovitije djeluje na spastičnost na razini leđne moždine s manje sistemskih nuspojava. Terapija baklofenom može imati komplikacije koje uključuju po život opasnu toksičnost i sindrom sustezanja. Rizik je veći kod ITB. (26) Kanabinoidi kao Sativex (nabiksimol) odobreni su u nekim zemljama za liječenje teške spastičnosti zbog MS-a, tako što djeluju na presinaptičke CB1 receptore, koji u odgovoru otpuštaju masivne količine glutamata i reguliraju glutaminergičnu ekscitabilnost tijekom spasticiteta. Nedavna istraživanja pokazuju da 20-60% oboljelih od MS-a trenutno

koriste kanabis, a 50-90% bi razmotrilo upotrebu kada bi bio legalan. Potrebna su daljnja istraživanja o utjecaju kanabinoida na oboljele od MS-a kako bi se dobili odgovori o upotrebi, doziranju, dugotrajnom efektu kanabinoida i mnogi drugi. (27)

Kemodenervacija koristeći Bo-NT postala je raširena metoda u terapiji spastičnosti. Botulinum-neurotoksin ostvaruje svoje djelovanje tako što inhibira otpuštanje acetilkolina na neuromuskularnoj spojnici kompleksnim procesom. Kao rezultat nastaje mišićna paraliza koja je reverzibilna. Klinički učinci Bo-NT-a traju oko 3 mjeseca, a povratak spastičnosti događa se zbog funkcionalnog popravka neuromuskularne spojnice. Injekcije se ponavljaju svaka 3 do 4 mjeseca, iako su istraživanja i sami oboljeli primijetili bolje ishode ako se primjenjuje češće. (28) Unatoč dostupnosti širokog raspona modaliteta za liječenje spastičnosti unutar MS-a, samo je jedan sistematični pregledni rad procijenio učinkovitost nefarmakoloških metoda (Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD009974). Intervencije su uključivale transkranijalnu magnetsku stimulaciju (TMS), repetitivnu TMS, magnetoterapiju, transkutanu električnu živčanu stimulaciju (TENS) i vibracije koje se prenose na cijelo tijelo (WBV). Nisu pronađeni čvrsti dokazi o pozitivnom djelovanju ovih metoda u liječenju spastičnosti. U zaključku, spastičnost je kompleksni poremećaj koji u sklopu MS-a ima veliki klinički značaj. Procjena težine spastičnosti, a time i kvaliteta liječenja mogu biti zahtjevni. Pristup liječenju svakako bi trebao biti multimodalan, kao i sastavljanje programa neurorehabilitacije koji bi definirao terapijske ciljeve i uključivao perspektivu oboljelih, kako bi se što bolje realizirao omjer mogućih koristi i rizika uključenih modaliteta. (29)

Od nefarmakoloških metoda svakako treba spomenuti i tjelovježbu. Kada je kod

oboljelih od MS-a cilj povećanje raspona pokreta, najučinkovitijom se pokazala kombinacija aerobnih vježbi s vježbama snage. Međutim, kada je cilj povećanje mišićne ekstenzije (spastičnost je upravo deficit mogućnosti ekstenzije), alternativni oblici tjelovježbe kao pilates i tai chi pokazali su se boljima. Vidan je manjak studija koje temelje svoja istraživanja samo na vježbama za poboljšanje fleksibilnosti, ili koja predlažu samo program vježbi istezanja za rješavanje tog problema. Možda je razlog tome taj što su rehabilitacijski programi temeljeni na tjelovježbi usmjereni k poboljšanju i drugih simptoma, kao što su umor i mišićna slabost. Programi koji uključuju vježbe istezanja generalno su usmjereni na liječenje spastičnosti. (30)

2.2. Mišićna slabost

Simptom mišićne slabosti varira među oboljelima od MS-a i ovisi o lokaciji neurološkog oštećenja i trenutnoj razini onesposobljenosti. (31) Mišićna snaga predstavlja bitan faktor u poimanju cjelokupnog zdravstvenog stanja, zbog olakšanja funkcionalne neovisnosti, kao i povezanosti s nižim rizikom od svih uzroka smrti (npr. kardiovaskularne bolesti kao najčešći). Oboljeli od MS-a imaju slabije mišićne performanse u odnosu na zdravu populaciju iste dobi i spola, pretežno u donjim ekstremitetima, što negativno utječe na obavljanje dnevnih aktivnosti kao što su penjanje stepenicama, spuštanje u sjedeći položaj i ustajanje. Oboljeli se usmjeravaju na redovitu tjelovježbu, pogotovo trening snage jer specifično djeluje na funkcionalni kapacitet, smanjenje umora i poboljšanje hoda. Većina se objavljenih konsenzusa usuglasila u individualiziranju opterećenja temeljenom na maksimalnoj snazi oboljelog uz uvjet pravilnog izvođenja pokreta (maksimum jednog ponavljanja). Do nedavno

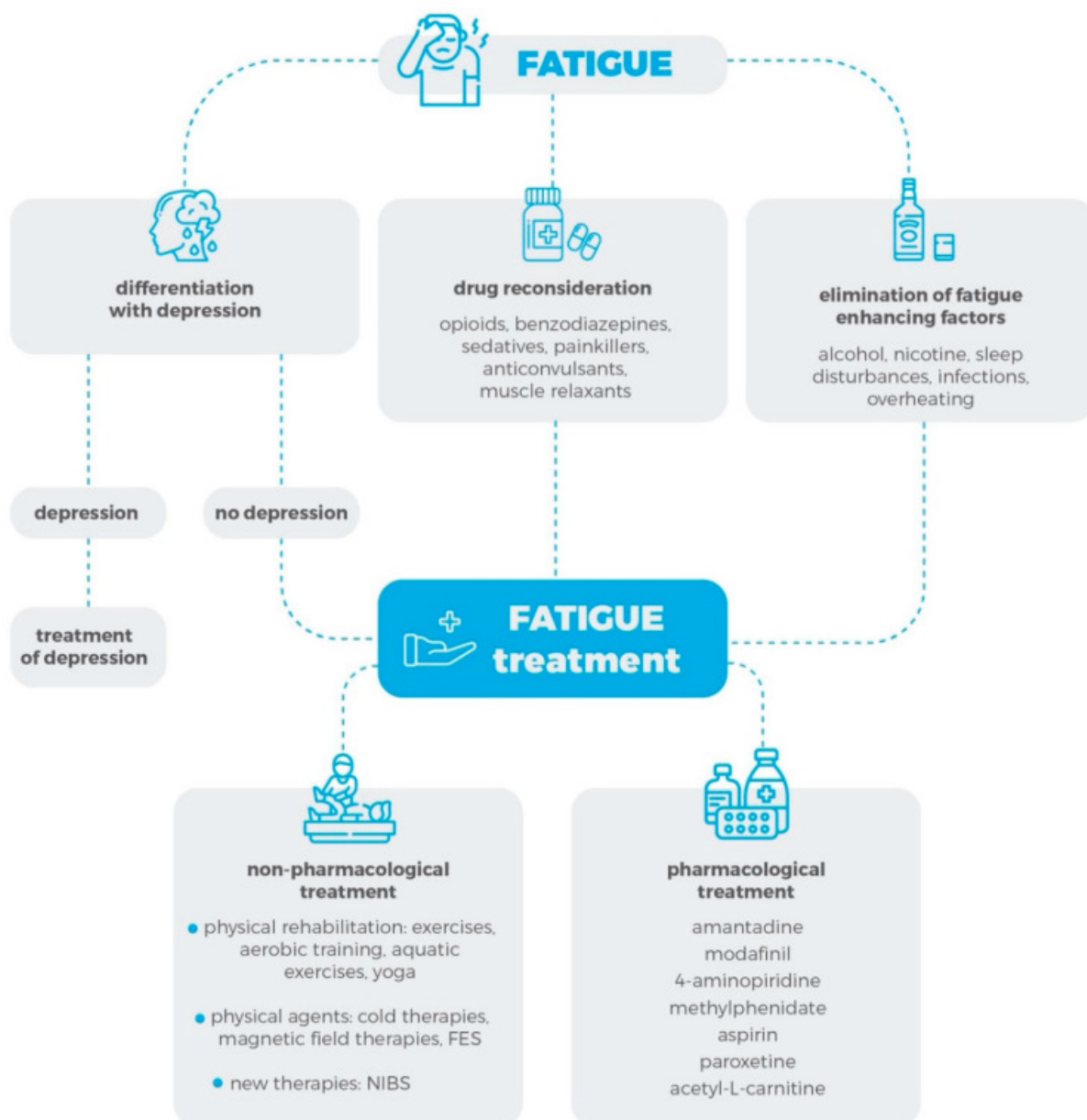
postojao je strah prema ovakvom načinu treninga zbog mogućnosti ozljeda (zbog nepravilne tehnike) i umora koji je vrlo čest i prisutan simptom. (32)

2.3. Umor

Umor je jedan od najčešćih simptoma MS-a s procijenjenom prevalencijom čak do 83% među oboljelima od MS-a i ima ogroman utjecaj na kvalitetu života, stoga se smatra jednim od najvećih izazova u liječenju MS-a. (33) Može se definirati kao „značajni manjak fizičke i mentalne energije za obavljanje uobičajenih ili željenih aktivnosti primijećen od strane oboljelog ili osobe koja brine o njemu“. (34) Zbog narušavanja kvalitete života i fiziološkog dobrog općeg stanja, kao i ometanja provođenja uobičajenih dnevnih i društvenih aktivnosti, iznimno je važno ozbiljno pristupiti, pa onda i liječiti problem umora kod oboljelih od MS-a. (35) Kao modaliteti liječenja koriste se tjelovježba, bihevioralna terapija i farmakološke mjere (Slika 2). Postoje dokazi da tjelovježba i kognitivno-bihevioralna terapija imaju pozitivan simptomatski učinak na liječenje umora, dok su dokazi za učinak farmakološkog liječenja minimalni i konfliktni. Najčešće se primjenjuju amantadin, modafinil i amfetaminima slični stimulansi (metilfenidat). Unatoč njihovoj širokoj upotrebi, ostaje nejasno smanjuju li umor bolje od placeba i ako da, koji je najučinkovitiji i ima najmanje nuspojava? Također, nepoznato je jesu li ostali komorbiditeti poput depresije bitni kofaktori u liječenju umora, kao i podtip MS-a, razina fizičke onesposobljenosti i upotreba DMT-ova, odnosno imaju li utjecaja na djelovanje ovih lijekova. (36) Pozitivna uloga tjelovježbe u poboljšanju fizičke forme, mentalnog funkcioniranja i generalnog općeg stanja je neupitna, a poznato je da bi ovi efekti mogli doprinijeti mogućoj neuroprotekciji. Kod oboljelih od MS-a tjelovježba može smanjiti neuralnu

apoptozu i neurodegeneraciju, te bi mogla biti učinkovita u stimuliranju neuroplastičnosti, a time i generalnom poboljšanju neuroloških funkcija. Oboljeli od MS-a pokazuju interes i za druge metode koje bi im koristile u poboljšanju općeg stanja, osim farmakološke terapije, stoga im je potrebno osigurati multidisciplinarni pristup u kojem bi svakako bili uključeni fizioterapeut, kineziolog i psiholog. (37)

Promatran je efekt raznih kategorija vježbanja, kao što su aerobni trening, aerobni trening snage, treninzi fokusirani na ravnotežu, bodyweight trening, body&mind vježbe kao yoga i pilates i vježbe kontrole. Kombinirani oblici tjelovježbe pokazali su se najboljima za smanjivanje fizičkog i generalnog umora. Treninzi snage također pozitivno djeluju na otklanjanje fizičkog umora. (38) Drugi pozitivni učinci redovite tjelovježbe uključuju povećanje mišićne snage, cjelokupnog zdravstvenog stanja, boljeg raspoloženja i osjećaja samopouzdanja. Štoviše, vježbanje doprinosi i neovisnosti oboljelih, nedvojbeno poboljšava kvalitetu života, kao i ravnotežu, koordinaciju gornjih i donjih ekstremiteta i prevenira kardiovaskularne bolesti, dijabetes i dr. (39)



Slika 2. Pristup liječenju umora kod oboljelih od MS-a, preuzeto iz Zielińska-Nowak E, Włodarczyk L, Kostka J, Miller E. New Strategies for Rehabilitation and Pharmacological Treatment of Fatigue Syndrome in Multiple Sclerosis. (40)

2.4. Bol

Prevalencija kronične boli među oboljelima od MS-a iznosi do 86% i najčešće se prezentira kao bol u ekstremitetima, trigeminalna neuralgija, bol u leđima ili

glavobolje. Oboljeli koji imaju simptome boli doživljavaju svoju dijagnozu više onesposobljujućom u odnosu na one koji nemaju takve simptome. Kronična bol može biti jako varijabilnog karaktera i zbog toga ju je teško definirati i objektivizirati u cilju optimizacije strategije liječenja. Iako je bol obično neuropatska, kompleksna priroda takve boli zahtijeva multimodalan pristup liječenju, koje bi trebalo biti sistematično i uključivati istovremeno liječenje simptoma depresije, s obzirom na njihovu složenu povezanost. (41) Učinkovitost lijekova u rješavanju simptomatologije boli u MS-u ograničena je i zahtijeva daljnje eksperimentalne studije. Generalno, koriste se analgetici (nesteroidni protuupalni lijekovi i opiodi), antiepileptici (lamotrigin, karbamazepin, gabapentin, pregabalin, levetiracetam), mišićni relaksansi (baklofen, diazepam, tizanidin, dantrolen), spazmolitici i u novije vrijeme, kanabinoidi. Ponekad su u upotrebi i antidepresivi zbog sposobnosti neuromodulacije, ali njihova je učinkovitost nejasna, uz to što imaju brojne nuspojave. U kliničkoj praksi često se propisuje kombinacija lijekova. (42) Od nefarmakoloških mjera koriste se fizikalna terapija, programi tjelovježbe, neuromodulacija, akupunktura, kognitivno-bihevioralna i psihološka terapija.

2.5. Senzorni simptomi

Senzorni poremećaji i bol javljaju se u 80% oboljelih od MS-a. Kao i većina simptoma, senzorni simptomi koreliraju s brojem i lokacijom lezija unutar SŽS-a. Centralna ili muskuloskeletna bol prisutna je u većine oboljelih tijekom progresije bolesti, a događa se zbog nastanka plakova i lezija spinotalamičkog puta. Otprilike 50% oboljelih doživljava bol uz senzacije poput trnaca ili gubitka osjeta u ekstremitetima, leđima ili glavi. Česti osjetni poremećaju uključuju alodiniju i

parestezije. Oko 8% oboljelih ima mehaničku alodiniju, a približno 35% hladnu alodiniju. 40-80% oboljelih tvrde da im simptomi parestezije (trnci) utječu na svakodnevni život, pogotovo kad postanu trajni. Nadalje, od senzornih simptoma mogu se pojaviti disestezija i Lhermitteov fenomen kao rezultat demijelinizacije leđne moždine. Disestezija se manifestira kao intenzivna i goruća bol poput bockanja iglicama, obično u ekstremitetima. Lhermitteov znak je osjećaj električnog šoka potaknut fleksijom vrata i javlja se u 55-70% oboljelih od MS-a. Može se javiti i trigeminalna neuralgija s naglim epizodama boli i žarenja na jednoj strani lica u distribuciji trigeminalnog živca. Također, prisutno je i smanjenje osjeta vibracije, nešto češće u rukama nego nogama. (43) Osjetljivost na toplinu je „nevidljiv simptom MS-a“ koji može dovesti do značajnih posljedica. U težim slučajima povišenje tjelesne temperature može inducirati nagli gubitak motornih funkcija tako da oboljeli ostanu fizički onemoćeni i u opasnosti od fatalne hipertermije, npr. pri intenzivnom izlaganju suncu ili vrućoj vodi. U ostalim slučajevima visoka temperatura narušava posturalnu stabilnost i kognitivni status, s posljedično većim rizikom padova. Pogoršanje simptoma može biti potaknuto i povišenjem tjelesne temperature tijekom tjelesne aktivnosti, stvarajući barijeru za održavanje prikladne razine tjelesne aktivnosti i normalnih radnih aktivnosti. Tipično se pogoršanja događaju tijekom visokih temperatura, dok ih 15% oboljelih doživljava tijekom zime i nižih temperatura. (44) Nažalost, osim terapija za bol prethodno navedenih u ovom radu, trenutno nema učinkovitog liječenja za senzorne simptome. Oni se mogu u potpunosti spontano povući ili periodično vraćati. Korisno je identificirati okidače tih simptoma, kao što su dodir, toplina ili vjetar i sukladno tome prilagoditi aktivnosti i navike. (45)

2.6. Problemi s vidom

Problemi s vidom mogu se pojaviti kao prvi simptom MS-a ili u tijeku progresije bolesti i zahtijevaju suradnju oftalmologa i neurologa. Uzrok je upala na različitim dijelovima vidnog živca (optički neuritis) i putevima od mozga do očiju i očnih mišića. U oko 40% oboljelih optički neuritis predstavlja prvi znak bolesti (CIS). U čak 70% oboljelih od MS-a pogoršanje vida negativno utječe na kvalitetu života. U ranim fazama bolesti vidna se funkcija može potpuno oporaviti, no napredovanjem bolesti može doći i do gubitka vida. Očni simptomi uključuju: mutan vid, oštećenje kontrastnog i kolornog vida, djelomični ili potpuni gubitak vida, slijepe točke u vidnom polju, dvoslike, oscilopsiju i nistagmus. Ovi problemi značajno utječu na svakodnevni život i aktivnosti poput čitanja, hodanja, vožnje automobila i radnu učinkovitost. Visoke doze kortikosteroida primjenjuju se u liječenju akutnih vidnih simptoma. Ako ne dođe do oporavka, u obzir dolazi plazmafereza. Trenutno nema terapije za kronične vidne simptome. Trening bulbomotorike može pomoći oboljelima s dvoslikama u njegovu poboljšanju. Uključuje jačanje očnih mišića korištenjem prizmi ili stavljanjem flastera na oko, strateško promatranje i lociranje objekata prilikom hodanja, vježbanje glatkih i brzih očnih pokreta i fokusiranje na objekt pomoću oba oka. (46) Osim klasične MR dijagnostike, za procjenu oštećenja vidnog živca koriste se OCT i VEP. Uveitis nije tipičan simptom MS-a, ali procjenjuje se da je incidencija veća među oboljelima od MS-a u odnosu na ostalu populaciju. (47)

2.7. Poremećaji hoda

Tri četvrtine oboljelih od MS-a prijavljuje reduciranu mogućnost kretanja zbog poremećaja funkcionalnosti hoda u nekom trenutku života. Poremećaji hoda

prijavljeni su kao jedan od najviše ograničavajućih simptoma u životu oboljelih od MS-a te uvelike narušavaju kvalitetu života. Demijelinizacijske lezije mogu biti opsežno diseminirane unutar mozga i leđne moždine, i posljedično dovode do raznih oštećenja koja onda utječu na hod, kao što su ataksija, slabost mišića i spastičnost. S obzirom na to, nema općeprihvaćenog tipičnog obrasca hoda u MS-u, kao što je slučaj kod Parkinsonove bolesti ili nakon unilateralnog moždanog udara. Prijašnje studije koje su se bavile abnormalnostima hoda kod oboljelih od MS-a opisale su smanjenu brzinu i duljinu koraka, reducirani opseg pokreta u zglobovima nogu, povećano vrijeme oslonca na obe noge i narušenu dinamičku stabilnost, a glavna posljedica ovih poremećaja bila je smanjena brzina hoda u odnosu na kontrolne skupine ispitanika. Promatranje progresije bolesti i pogoršanja hoda tijekom vremena važno je u kliničkom pristupu kako bi se prilagodile i optimizirale terapijske strategije sukladno s razvojem bolesti. Nadalje, akumulacija poremećaja hoda znak je SPMS i promjene u funkcionalnosti hoda utemeljene na detaljnim, pouzdanim i kvantitativnim parametrima mogu poslužiti kao objektivni marker za konverziju iz RRMS u SPMS.

(48) Standardne mjere liječenja podrazumijevaju fizikalnu terapiju i tjelovježbu. U središtu ovih programa je trening na traci za trčanje. Takav redoviti trening može ublažiti motorne deficite donjih udova i značajno poboljšati sposobnost hodanja. Struktura treninga zasnovana je na redovitosti i ponavljanju, za oboljele s problemima hoda to ponekad zahtijeva doživotno treniranje, što može dovesti dugoročno do pada motivacije i suradljivosti. Trening na traci može se kombinirati s VR-om kako bi se povećala učinkovitost samog treninga i motiviralo oboljele jer ga u pravilu percipiraju zabavnim i manje mentalno iscrpljujućim od klasičnog načina. Ipak, treba uvažiti želje oboljelog pa onda donijeti odluku koji je najbolji način

treniranja. (49) I drugi oblici tjelovježbe kao što su aerobni trening, trening snage, bicikliranje, vježbanje kod kuće i kombinirani trening pokazali su se značajno korisnima u poboljšanju hoda. (50) Liječenje fampridinom produljenog djelovanja (4-aminopiridin, dalfampiridin) rezultira povećanjem brzine hoda i duljine hodne pruge te poboljšanjem ravnoteže i samopercepcije vlastitoga hoda, što u konačnici dovodi do boljeg hoda. 4-aminopiridin je blokator kalijevih kanala koji pojačava signalno provođenje u demijeliniziranim živčanim vlaknima. Klinički ishod ovog lijeka dobro je istražen, ali još je uvijek malo informacija o modifikacijama koje izaziva u obrascu hoda, koje u konačnosti dovode do željenog poboljšanja. (51) Problem hoda kod oboljelih od MS-a kompleksne je naravi jer je hod sam po sebi kompleksna multisistemska aktivnost za koju je potrebno adekvatno funkcioniranje i suradnja somatosenzornog, motoričkog i muskuloskeletnog sustava, koji su često oštećeni u MS-u. Osim fizičkih simptoma spastičnosti, slabosti, poremećene ravnoteže i umora koji zasigurno utječu na hod, kod oboljelih od MS-a prisutan je i strah od padova, koji čini kognitivnu otežavajuću barijeru hodanju.

2.8. Ataksija

Izolirana ili u kombinaciji s drugim neurološkim deficitima, ataksija je česta manifestacija demijelinizirajućih bolesti (do 80% oboljelih) i značajno utječe na kvalitetu života. Uzrokovana je disfunkcijom cerebelarnih veza s cerebralnim korteksom, moždanim deblom, talamusom i leđnom moždinom. Klinički znakovi oštećenja cerebelarnih putova uključuju trunakalnu ataksiju i poremećaje hoda, poremećaje govora, vrtoglavicu, abnormalnosti očnih pokreta i ataksiju udova. Senzorna integracija bitna je komponenta za koordinaciju voljnih pokreta, stoga

demijelinizacijske lezije duž centralnih ili perifernih senzornih puteva i vestibularnog sustava mogu uzrokovati senzornu ataksiju. Liječenje ataksije je simptomatsko i često multidisciplinarno. Terapijske opcije su farmakološke, fizikalna terapija, logopedске vježbe i rehabilitacija. Farmakološko liječenje ostaje izazovno. Benzodiazepini i barbiturati, koji su učinkoviti u liječenju tremora, dugotrajnim uzimanjem mogu uzrokovati pogoršanje ravnoteže i koordinacije. Dobro su proučeni i opisani pozitivni učinci vježbanja na problem ataksije, koji u konačnici dovode do boljeg hoda i ravnoteže, a time i bolje kvalitete života. Uobičajene metode uključuju aerobni trening (hodanje, trčanje ili bicikliranje), trening snage, vježbe za ravnotežu i vježbe istezanja. Učinci ovih vježbi mogu se pojačati neinvazivnim metodama mozgovne stimulacije, kao što je transkranijalna direktna električna stimulacija, koja može pojačati signal od korteksa do spinalnih motoneurona, što dovodi do uspješnije aktivacije mišića. Za cerebelarne poremećaje još uvijek nije definirano koja je najbolja metoda ili doza u modalitetima liječenja. (52)

2.9. Vrtoglavica

Akutni vertigo također je često prijavljiv simptom kod oboljelih od MS-a, a rijetko može biti i prva manifestacija bolesti (CIS). Kliničke prezentacije vertiga u sklopu MS-a su akutni vestibularni sindrom i pozicijski vertigo. Akutni vestibularni sindrom ima simptome kao izolirani vestibularni neuritis: pojedinačna, produžena, spontana epizoda akutnog vertiga ili vrtoglavice koja traje danima ili tjednima, uz nistagmus, mučninu ili povraćanje i posturalnu nestabilnost. Demijelinizacijski plakovi unutar fascikula vestibulokohlearnog živca ili vestibularnih jezgara uzrok su ovih simptoma. Stanje slično benignom paroksizmalnom pozicijskom vertigu (BPPV) kod oboljelih

od MS-a događa se zbog demijelinizacije u blizini četvrte moždane komore; takve lezije mogu poremetiti projekcije otolita u gornje cerebelarne pedunkule, koji povezuju nucleus fastigii s vestibularnim jezgrama, oponašajući BPPV. (53) Osjećaj vrtoglavice povezan je s gubitkom ravnoteže i posturalnom nestabilnosti, posljedično s negativnim utjecajem na hod. Terapijske opcije uključuju antiemetike (metoklopramid, ondansetron, proklorperazin, prometazin), vestibularne supresore (difenhidramin, meklizin) i benzodiazepine (alprazolam, klonazepam, diazepam, lorazepam). (54) Vestibularna rehabilitacija sastoji se od vježbi koje treniraju senzorne sustave s ciljem točnog osjećaja u prostoru. Program vestibularne fizikalne terapije može sadržavati vježbe osmišljene za poboljšanje vestibulookularnog refleksa, cervikookularnog refleksa, somatosenzorno retreniranje i supstitucijske mehanizme, koji su se pokazali učinkovitima za periferne i centralne vestibularne lezije. (55)

2.10. Tremor

Procjenjuje se da se tremor pojavljuje u 25-58% oboljelih od MS-a. Značajan broj oboljelih prijavljuje kako ih pogoršanje simptoma tremora dovodi do onesposobljenosti i nezaposlenosti, što drastično utječe na njihovu kvalitetu života. Trećina oboljelih primorena je modificirati svoje dnevne aktivnosti kako bi se nosili s ovim ograničavajućim simptomom. MS karakteristično uzrokuje tremor velikih amplituda (2.5-7 Hz) koji je predominantno posturalni. Kod puno manjeg broja oboljelih tremor je intencijski. Dijelovi tijela pogođeni tremorom su gornji i donji udovi, glava, trup i glasnice. Patofiziološki mehanizam tremora u MS -u još uvijek nije do kraja razjašnjen. Objašnjava se višesegmentalnim oštećenjima umjesto jednom

pogođenom regijom. Čini se da tremor nastaje zbog višestrukih diskonekcija kortiko-cerebelo-subkortikalnih mreža. Teško je obaviti procjenu težine samog tremora jer ne postoji unificirana ljestvica. Liječenje uključuje primjenu farmakološke terapije, botulinum-neurotoksina A ili duboku mozgovnu stimulaciju. (DBS). (56) Lijekovi poput propranolola, antiepileptika, antidepresiva i benzodiazepina nude parcijalno poboljšanje, ali uz cijenu brojnih nuspojava. DBS pokazala je snažne terapijske učinke, ali sa zahvatom dolaze moguće komplikacije poput intrakranijalnog krvarenja, infekcije ili pogreške lokacije DBS-a, što onda može dovesti do drugih neželjenih simptoma. Terapija Bo-NT-om pokazala se korisnom, osobito kod tremora ruku. Neželjena nuspojava mišićne slabosti nije česta, što Bo-NT čini odličnom terapijskom opcijom za refraktorne i onesposobljavajuće tremore, s obzirom na mali rizik sistemskih nuspojava koje su reverzibilne. (57)

2.11. Urinarni problemi

Neurogeni mjehur i drugi poremećaji donjeg urinarnog trakta pojavljuju se u do 80% oboljelih od MS u tijeku bolesti. Ovi poremećaji mogu uzrokovati nemogućnost zadržavanja urina (inkontinencija) i/ili nemogućnost pražnjenja mjehura (retencija). Lezije iznad pontinog centra za mikciju obično su povezane s pretjeranom aktivnosti detruzora te uključuju simptome poput urgencije, učestalog mokrenja, urgentne inkontinencije i postmikcijski male količine ili bez rezidualnog urina. Urgencija je iznenadni nagon i intenzivan osjećaj potrebe za mokrenjem koja se događa više puta tijekom dana ili noći (nokturija), ili oboje, ali u normalnim ili približno normalnim volumenima; urgentna inkontinencija je nevoljno curenje urina dok su prisutni simptomi urgencije. Medularne lezije (ispod ponsa, iznad sakralnog centra za

mikciju) karakterizirane su pretjeranom neurogenom aktivnosti detruzora i disinergijom vanjskog sfinktera (urgencija i/ili urgentna inkontinencija s varijabilnom količinom rezidualnog urina), često su povezane sa spastičnosti mišića zdjeličnog dna. Infraskralne lezije koje obuhvaćaju konus mogu dovesti do djelomične ili potpune neaktivnosti detruzora (urinarna retencija), ponekad uz urinarnu inkontinenciju zbog inkompetencije uretre i/ili slabosti mišića dna zdjelice. Najčešći urinarni problemi povezani su s pretjeranom aktivnosti detruzora (urgencija i urgentna inkontinencija), u 60% oboljelih od MS-a; disinergija detruzora i sfinktera u 35% i smanjena aktivnost detruzora u 25%. Neliječeni poremećaji mjehura mogu dovesti do infekcija donjeg urinarnog trakta, oštećenja bubrega, emocionalnog stresa, problema sa spavanjem, socijalne izolacije i posljedično narušavanja kvalitete života. (58) Liječenje urinarnih problema primarno se usmjerava na poboljšanje simptoma i kvalitete života, i sekundarno na očuvanje gornjeg urinarnog trakta i sprječavanje uroloških komplikacija (uroinfekcije, bubrežni kamenci, oštećenje bubrega). Trenutno je dostupan širok spektar mogućih terapijskih pristupa. Prva linija liječenja uključuje prilagodbu unosa tekućine, vježbe mišića zdjeličnog dna i lijekove (npr. antimuskarinici). Druga linija liječenja sastoji se od intravezikalnih injekcija Bo-NT-a, invazivnih i neinvazivnih metoda neuromodulacije i kateterizacije. U nekim slučajevima u obzir dolazi i kirurško liječenje. Neurolog može započeti liječenje, no svakako je poželjna rana suradnja s urolozima. Trening mišića zdjeličnog dna učinkovit je kod oboljelih koji mogu napraviti kontrakciju tih mišića. Predloženi mehanizam djelovanja je aktivacija inhibitornog refleksa na aktivnost detruzora kada su mišići zdjeličnog dna voljno kontrahirani. Ova metoda obično se koristi u kombinaciji s drugim metodama. Preporuke za farmakološku terapiju

donose se ovisno o tome jesu li problemi tipa zadržavanja ili pražnjenja urina. Kod pretjerano aktivnog detruzora (urgencija) prva linija su antimuskarinici. Od nedavno se koriste i beta-3 agonisti kao dodatna ili samostalna terapija. Antimuskarinici poput darifenacina i trospijuma imaju i korisne neurološke nuspojave. Terapiju antimuskarinicima trebalo bi započeti najmanjom dozom koja se postupno može povećavati ovisno o simptomima oboljelog i nuspojavama lijeka (suha usta, zamagljen vid, opstipacija). Za problem pražnjenja (retencija) trenutno se koriste samo alfa-blokatori, a u refraktornim slučajevima neuromodulacija ili kateterizacija. Koristi se još i sintetski vazopresin, koji svojim djelovanjem smanjuje volumen urina i tako smanjuje učestalost mokrenja, urgenciju, epizode inkontinencije i upotrebu uložaka. Najčešća nuspojava mu je hiponatremija. Dobro uspostavljena druga linija liječenja je intradetrurzorska injekcija Bo-NT-a tipa A, koja se uvodi cistoskopski pod lokalnom ili općom anestezijom. Bo-NT A inhibira aktivnost detruzora i tako djeluje na urinarnu urgenciju i inkontinenciju. Metode neuromodulacije obuhvaćaju perkutanu i transkutanu stimulaciju tibijalnog živca i sakralnu neuromodulaciju. (59)

2.12. Depresija

Dobro je poznato da je prevalencija depresije među oboljelima od MS-a veća u odnosu na opću populaciju. Pod povećanim rizikom za razvoj depresije su žene i osobe mlađe od 45 godina s MS-om. Depresija se češće javlja u SPMS -u u odnosu na RRMS i PPMS. Uzrok povećane stope depresije kod oboljelih od MS-a nije točno utvrđen. Genetski, upalno-imunološki i psihosocijalni faktori, kao i tipično strukturalno oštećenje mozga i DMT (interferon- β) vjerojatno imaju svoju ulogu u procesu nastanka depresije. Međutim, trenutno nema čvrstih dokaza o povezanosti DMT-ova

i depresije. Moguće je da su depresija i depresivni simptomi posljedica demijelinizacijske ozljede mozga i promjene njegove strukture. U ovom slučaju depresija bi bila utemeljena na neurobiološkoj bazi, kao direktna posljedica primarne bolesti, a ne kao posljedica nastale neurološke onesposobljenosti i moguće socijalne izolacije. (60) Principi liječenja su farmakološki, psihološki i rehabilitacijski. Farmakološko liječenje uključuje propisivanje antidepresiva, najčešće SSRI (citalopram, escitalopram), SNRI i tricikličkih antidepresiva. Postoje dokazi o slabijem djelovanju ovih lijekova u liječenju depresije u sklopu MS-a u odnosu na liječenje klasičnog depresivnog poremećaja (bez MS-a). Učinkovito se pokazala kognitivno-bihevioralna terapija (KBT). KBT oblik je psihoterapije usmjeren na rješavanje problema mijenjajući obrasce razmišljanja i ponašanja vezanih uz životne nedaće. Tehnika je poznata kao kognitivno restrukturiranje, koje može pomoći oboljelome u samoevaluaciji i modifikaciji okidača depresivnih misli i uvjerenja. KBT može sadržavati vježbe za poboljšanje tehnika suočavanja, tehnika opuštanja, socijalnih vještina i drugih kognitivnih komponenata. KBT se provodi u raznim oblicima, kao individualna terapija, online na daljinu ili u grupnom okruženju. Prema preporukama WHO tjelovježbu je korisno implementirati u standardni program liječenja depresije. (61) Postoje znanstveni dokazi da fizička aktivnost reducira simptome depresije u općoj populaciji, djeluje protektivno na sam razvoj depresivnih poremećaja, a depresivni simptomi mogu se pojačati prestankom vježbanja. Potrebno je razumijevanje mehanizama koji dovode do pozitivnih kliničkih ishoda povezanih s tjelovježbom, u svrhu unaprjeđenja modaliteta liječenja temeljenih na fizičkoj aktivnosti. (62)

2.13. Kognitivna oštećenja

Kognitivne promjene česte su u odraslih i djece s MS-om. Ovisno o veličini uzorka i primijenjenim kriterijima, prevalencija u odraslih kreće se od 34% do 65% oboljelih od MS-a, i otprilike 33% među oboljelima mlađima od 18 godina. Kognitivna oštećenja događaju se u svim fenotipovima MS-a, uključujući CIS. Progresivno pogoršanje kognitivnih funkcija događa se u dužem vremenskom periodu (10 do 20 godina). Stupanj fizičke onesposobljenosti, progresivan tijek bolesti i veća životna dob koreliraju sa stupnjem kognitivnog oštećenja, kojem doprinosi i ograničenje radnih i socijalnih aktivnosti. Međutim, kognitivna oštećenja ne pogađaju sveoboljele od MS-a, a kod onih koji imaju kognitivne probleme, tijek pogoršanja kognitivnih funkcija je varijabilan i nepredvidiv. Odrasli s ranim kognitivnim oštećenjima imaju tendenciju većih pogoršanja kasnije. Procesiranje informacija i memorija su najčešće zahvaćene kognitivne domene u MS-u. Drugi kognitivni simptomi uključuju deficite kompleksne pažnje, bihevioralne probleme, verbalnu fluentnost, prostorno-vizualnu percepciju i socijalnu kogniciju. Usporena obrada informacija glavni je kognitivni deficit u MS-u. Brzina obrade informacija temelj je za više kognitivne procese, što znači da utječe na druge kognitivne domene. Kognitivna brzina primarni je faktor za obavljanje dnevnih aktivnosti i sudjelovanje u svakodnevnom životu. U pristupu liječenju kognitivnih poremećaja, potrebna je edukacija oboljelih i članova obitelji, rano prepoznavanje kognitivnih simptoma i praćenje tijekom daljnjeg razvoja bolesti, kako bi se osigurale optimalne strategije liječenja i intervencije u svrhu poboljšanja kognitivnih funkcija. Od modaliteta liječenja koriste se farmakološko liječenje, tjelevoježba i kognitivna rehabilitacija. Varijabilna stopa progresije kognitivnih

promjena u MS-u otežava procjenu učinkovitosti lijekova u kontroliranim kliničkim pokusima. Neki lijekovi pokazali su ograničene benefite (amantadin, fampridin, amfetamin, memantin, rivastigmin, donepezil i ginko biloba). (63) Kognitivna rehabilitacija uključuje razne bihevioralne pristupe dizajnirane kako bi pomogle oboljelima u poboljšanju kognitivnih funkcija i uobičajenih dnevnih aktivnosti. Dva su glavna principa kognitivne rehabilitacije – povratni i kompenzatorni. Povratna kognitivna rehabilitacija teži obnovi i jačanju postojećih kognitivnih vještina, tipično putem repetitivnih kognitivnih vježbi koristeći kompjutorske paradigme. S druge strane, kompenzatorna kognitivna rehabilitacija ne teži obnovi izgubljenih kognitivnih vještina nego pomaže oboljelom kompenzirati kognitivne poteškoće upotrebom raznih unutarnjih (npr. vizualizacija) i vanjskih (npr. podsjetnici) strategija. Oba pristupa primjenjuju se kod oboljelih od MS-a i usmjeravaju se na jednu ili više kognitivnih domena. S obzirom na manjak odobrenih lijekova i njihovu relativnu neučinkovitost, bihevioralni pristupi predstavljaju najbolju terapijsku opciju koju kliničari mogu preporučiti oboljelima od MS-a s kognitivnim poremećajima. (64)

2.14. Paroksizmalni simptomi

Paroksizmalni simptomi (PS) karakterizirani su višestrukim, kratkim i naglim nastupom, i stereotipnim epizodama koje mogu trajati nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Imaju tendenciju grupiranja i tako mogu perzistirati danima ili mjesecima nakon nastupa. Smatraju se relapsima kada traju više od 24 sata. Mogu se javiti kao početni simptomi ili u tijeku napretka bolesti. Kada se pojave kasnije, mogu biti prediktivni za razvoj relapsa. Javljaju se u 1,6 do 17% oboljelih od MS-a tijekom bolesti, a u 24% kao inicijalni simptomi bolesti. Iako PS nisu rijetki, često ostanu

neprepoznati i zahtjevni za dijagnosticirati, te tako odgađaju postavljanje inicijalne dijagnoze MS-a, neuspjeh u prepoznavanju relapsa kod oboljelih s utvrđenom MS-om i kasniji početak pravovremenog liječenja. PS su heterogena skupina simptoma povezana s motornim i senzornim putevima i centrima, kao i putevima/centrima moždanog debla i malog mozga. Liječenje PS-a pretežno je farmakološko i većim dijelom temeljeno na mišljenjima stručnjaka i serijama prikaza slučajeva. (65)

(Tablica 2)

Tablica 2. preuzeto i modificirano prema Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R. Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis-A Review of the Literature (65)

Paroksizmalni simptom	Liječenje
Paroksizmalni motorni simptomi	
Generalizirana distonija	pulsne doze kortikosteroida, antiepileptici ili njihova kombinacija, acetazolamid, klonazepam
Oromandibularna distonija	triheksifenidil hidroklorid
Faringealna distonija	karbamazepin
Piščev grč/ distonija ruke	
Koreoatetoza	pulsna doza kortikosteroda, antiepileptici, acetazolamid

Miokinja i hemifacijalni spazmi	pulsne doze kortikosteroida, karbamazepin, gabapentin, botulinum toksin
Simptomi slični Tourettovom sindromu	pimozid, kvetiapin, dronabinol
Slabost	isto kao generalizirana distonija
Katapleksija	klomipramin
Paroksizmalni senzorni simptomi	
Lhermitteov znak	nošenje ovratnika, karbamazepin, elektromagnetska terapija
Pruritus	karbamazepin, fenitoin, fenobarbital,
Bol u zdjelici	antiepileptici
Trigeminalna neuralgija	antiepileptici, mizoprostol, transkranijalna električna stimulacija, triciklički antidepresivi, opioidi, topički lidokain ili botulinum toksin, kirurški
Okcipitalna neuralgija	isto kao trigeminalna neuralgija
Glosofaringealna neuralgija	isto kao trigeminalna neuralgija
Ishialgija	
Paroksizmalni simptomi vezani uz moždano deblo ili cerebelum	
Fibrilacija atriya	lijekovi za kardijalne uzroke FA
Ortostatska hipotenzija	pulsne doze kortikosteroida, 3,4-dihidroksifenil serin

Urinarna inkontinencija	karbamazepin
Konvergentni spazam	pulsne doze kortikosteroida, karbamazepin, bromokriptin, cikloplegija
Spazam gornjeg rektusa i levatora palpebrae	karbamazepin
Poremećaj očnih pokreta i križna hemiplegija	karbamazepin
Vidno evocirana mučnina i povraćanje	pulsne doze kortikosteroida, zatvaranje očiju
Vertigo	
Hemiataksija i križna parestezija	karbamazepin, fenitoin
Ataksija s treperenjem očiju	karbamazepin
Disartrija i ataksija	pulsne doze kortikosteroida, antiepileptici
Disartrija bez ataksije	pulsne doze kortikosteroida, karbamazepin, lamotrigin
Hiperventilacija	samoograničavajuće
Epizode apneje	samoograničavajuće
Kašalj	antiepileptici
Štucavica	pulsne doze kortikosteroida, prednizon+ metoklopramid, karbamazepin

Ostali simptomi	
Hipotermija	zagrijavanje

2.15. Seksualna disfunkcija

Seksualna disfunkcija (SD) čest je i vrlo stresan problem među oboljelima od MS-a i predstavlja značajan teret bolesti. Dokazano je da je udio SD-a u oboljelih od MS-a veći nego kod ostalih neuroloških bolesti i gotovo pet puta veći nego u općoj populaciji. Budući da nema precizne definicije u literaturi za dijagnozu SD-a, razne studije bilježe prevalenciju SD-a od 40-80% među ženama i 50-90% među muškarcima s MS-om. SD se može razviti u svim stadijima bolesti, ponekad rano, ali ipak prevalencija raste tijekom vremena, odnosno progresije bolesti. Za muškarce najčešći simptomi su erektilna disfunkcija i disfunkcija ejakulacije. Smanjena vaginalna lubrikacija, poremećena klitoralna erekcija i bol pri spolnom odnosu su spolno-specifični problemi žena. Ipak, najčešći seksualni problem kod oba spola je smanjeni libido. (66) SD u sklopu MS-a klasificira se kao primarna, sekundarna i tercijarna. Primarna SD uzrokovana je demijelinizacijskim lezijama unutar SŽS-a; u mozgu, leđnoj moždini i perifernim živcima uključenim u seksualne podražaje. Sekundarna SD povezana je sa simptomima MS-a (umor, kognitivni poremećaji, neurogeni mjehur, drugi urinarni problemi, spastičnost) ili lijekovima (amantadin, baklofen, gabapentin,, triciklički antidepresivi, SSRI). Tercijarna SD može biti uzrokovana osobnim i psihosocijalnim okolnostima te poremećajima raspoloženja povezanih s MS-om. Depresija, anksioznost, razina kvalitete života, status veze i vještine suočavanja psihološki su faktori koji mogu doprinijeti razvoju SD-a. Problem

SD-a često je zapostavljen u kliničkoj praksi. Razlog tome može biti heterogena priroda SD-a ili barijera između oboljelih od MS-a i liječnika za otvoreni razgovor o intimnosti i SD-u. (67) Pristup liječenju SD-a svakako treba biti multidisciplinaran. Farmakološko liječenje uključuje sildenafil, tadalafil i Bo-NT A. Nefarmakološke metode su vježbanje u vodi, vježbe za jačanje mišića zdjeličnog dna, usvajanje mindfulness tehnike, elektrostimulacija mišića s elektromiografskim biofeedbackom, yoga i uređaji poput vibratora i vakuumskog stimulatora usisavanja klitorisa. (68) Psihoedukacija i psihoterapija su također važni modaliteti liječenja SD-a. Posebno su korisni kada su prisutni psihološki i psihosocijalni stres u životu para, i u tom slučaju savjetovanje u paru može pomoći i ženi i muškarcu sa SD-om. S obzirom da je tercijarna SD povezana sa psihosocijalnim procesima, kao što su depresija, anksioznost, umor, nisko samopouzdanje i loša predodžba slike vlastitog tijela, tjelovježba bi također mogla imati doprinos u rješavanju problema SD-a. (69)

3. ZAKLJUČAK

Multipla skleroza može se prezentirati brojnim simptomima, čija pojava i težina varira od bolesnika do bolesnika. Oboljelima od MS-a simptomi remete uobičajene dnevne aktivnosti i narušavaju cjelokupnu kvalitetu života, stoga je za liječnike iznimno bitno s njima ostvariti međusobni odnos povjerenja i razgovarati o svim aspektima bolesti kako simptomi ne bi ostali neprepoznati, što je nažalost čest slučaj u kliničkoj praksi. U liječenju simptoma MS-a postoji još mnogo prostora za napredak. Farmakološka terapija u većini slučajeva nije dovoljna i često je udružena s drugim modalitetima liječenja. U pristupu simptomatskom liječenju MS-a, potrebno je naglasiti važnost redovite tjelovježbe koja ima povoljno djelovanje na većinu neugodnih i ograničavajućih simptoma. Također, psihoterapija i kognitivno-bihevioralna terapija zauzimaju bitno mjesto u multidisciplinarnom liječenju. Osim toga, bitno je oboljelima osigurati dobru psihosocijalnu i emocionalnu podršku, koje također utječu na krajnje ishode liječenja.

4. LITERATURA

1. Koch-Henrisen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis Nat Rev Neurol 2021 Nov;17(11):676-688
2. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Curr Opin Neurol. 2018 Dec;31(6):752-759
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Javno zdravlje [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; c2022 [pristupljeno 31. 5. 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/svjetski-dan-multiple-skleroze-31-05-2022/>
4. Lorefice L, Fenu G, Sardu C, Frau J, Coghe G, Costa G i sur. Multiple sclerosis and HLA genotypes: A possible influence on brain atrophy Mult Scler. 2019 Jan;25(1):23-30
5. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Nov 8;4(1):43
6. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9):a028928
7. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2018 Jun;174(6):358-363
8. Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. Lancet Neurol. 2021 Jun;20(6):470-483
9. Cencioni MT, Mattoscio M, Magliozzi R, Bar-Or A, Muraro PA. B cells in multiple sclerosis - from targeted depletion to immune reconstitution therapies. Nat Rev Neurol. 2021 Jul;17(7):399-414

10. Sorensen PS, Sellebjerg F, Hartung HP, Montalban X, Comi G, Tintoré M. The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain*. 2020 Sep 1;143(9):2637-2652
11. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27-40
12. Li H, Lian G, Wang G, Yin Q, Su Z. A review of possible therapies for multiple sclerosis. *Mol Cell Biochem*. 2021 Sep;476(9):3261-3270
13. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul;20(4): 380-383
14. Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Dec;18(12):905-922
15. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 8;4(1):43
16. Travers BS, Tsang BK, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract*. 2022 Apr;51(4):199-206
17. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2
18. Charabati M, Wheeler MA, Weiner HL, Quintana FJ. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting. *Cell*. 2023 Mar 30;186(7):1309-1327
19. Yamasaki R, Kira JI. Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1190:217-247

20. Talanki Manjunatha R, Habib S, Sangaraju SL, Yopez D, Grandes XA. Multiple Sclerosis: Therapeutic Strategies on the Horizon. *Cureus*. 2022 May 10;14(5):e24895
21. Baccouche I, Bensmail D, Leblong E, Fraudet B, Aymard C, Quintaine V i sur. Goal-Setting in Multiple Sclerosis-Related Spasticity Treated with Botulinum Toxin: The GASEPTOX Study. *Toxins (Basel)*. 2022 Aug 24;14(9):582
22. Hugos CL, Cameron MH. Assessment and Measurement of Spasticity in MS: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Aug 30;19(10):79
23. Haddad F, Dokmak G, Karaman R. The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis-Related Symptoms. *Life (Basel)*. 2022 May 5;12(5):682
24. Bensmail D, Karam P, Forestier A, Loze JY, Lévy J. Trends in Botulinum Toxin Use among Patients with Multiple Sclerosis: A Population-Based Study. *Toxins (Basel)*. 2023 Apr 12;15(4):280
25. Lake W, Shah H. Intrathecal Baclofen Infusion for the Treatment of Movement Disorders. *Neurosurg Clin N Am*. 2019 Apr;30(2):203-209
26. Romito JW, Turner ER, Rosener JA, Coldiron L, Udipi A, Nohrn L i sur.. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: A narrative review. *SAGE Open Med*. 2021 Jun 3;9:20503121211022197
27. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scrano L. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins (Basel)*. 2021 Feb 5;13(2):117
28. Li S, Francisco GE. The Use of Botulinum Toxin for Treatment of Spasticity. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;263:127-146

29. Khan F, Amatya B, Bensmail D, Yelnik A. Non-pharmacological interventions for spasticity in adults: An overview of systematic reviews. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019 Jul;62(4):265-273
30. Portilla-Cueto K, Medina-Pérez C, Romero-Pérez EM, Hernández-Murúa JA, Vila-Chã C, de Paz JA. Reliability of Isometric Muscle Strength Measurement and Its Accuracy Prediction of Maximal Dynamic Force in People with Multiple Sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jul 18;58(7):948
31. Royer N, Coates K, Aboodarda SJ, Camdessanché JP, Millet GY. How is neuromuscular fatigability affected by perceived fatigue and disability in people with multiple sclerosis? *Front Neurol*. 2022 Oct 17;13:983643
32. Torres-Pareja M, Sánchez-Lastra MA, Iglesias L, Suárez-Iglesias D, Mendoza N, Ayán C. Exercise Interventions for Improving Flexibility in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Nov 2;55(11):726
33. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N i sur. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun;90(6):642-651
34. 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 2;21(1):468
35. Eizaguirre MB, Ciufia N, Roman MS, Martínez Canyazo C, Alonso R, Silva B i sur.. Perceived fatigue in multiple sclerosis: The importance of highlighting its impact on quality of life, social network and cognition. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Dec;199:106265

36. Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguinao M i sur. . 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
37. Learmonth YC, Motl RW. Exercise Training for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of History, Benefits, Safety, Guidelines, and Promotion. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 16;18(24):13245
38. Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, Reina-Gutiérrez S, Álvarez-Bueno C, Guzmán-Pavón MJ, Pozuelo-Carrascosa DP i sur. Effect of Exercise on Fatigue in Multiple Sclerosis: A Network Meta-analysis Comparing Different Types of Exercise. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022 May;103(5):970-987.e18
39. Razazian N, Kazeminia M, Moayedi H, Daneshkhah A, Shohaimi S, Mohammadi M i sur.. The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2020 Mar 13;20(1):93
40. 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
41. Urits I, Adamian L, Fiocchi J, Hoyt D, Ernst C, Kaye AD, Viswanath O. Advances in the Understanding and Management of Chronic Pain in Multiple Sclerosis: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 Jul 25;23(8):59
42. Yilmazer C, Lamers I, Solaro C, Feys P. Clinical perspective on pain in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022 Apr;28(4):502-511

43. Christogianni A, Bibb R, Davis SL, Jay O, Barnett M, Evangelou N, Filingeri D. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature (Austin)*. 2018 Sep 5;5(3):208-223
44. Christogianni A, O'Garro J, Bibb R, Filtness A, Filingeri D. Heat and cold sensitivity in multiple sclerosis: A patient-centred perspective on triggers, symptoms, and thermal resilience practices. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Nov;67:104075
45. MS Australia Research advocacy cure. MS Australia [internet] North Sydney; MS symptom: sensory symptoms; c2023 [pristupljeno 16.6. 2023.]. dostupno na <https://www.msaustralia.org.au/symptom/sensory-symptoms/>
46. Costa SL, Pandey K, Hrdina J, Rondon M, Devos H. Vision Problems in Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020 Dec;101(12):2263-2265
47. Dhanapalaratnam R, Markoulli M, Krishnan AV. Disorders of vision in multiple sclerosis. *Clin Exp Optom*. 2022 Jan;105(1):3-12
48. Filli L, Sutter T, Easthope CS, Killeen T, Meyer C, Reuter K, i sur. Profiling walking dysfunction in multiple sclerosis: characterisation, classification and progression over time. *Sci Rep*. 2018 Mar 21;8(1):4984
49. Winter C, Kern F, Gall D, Latoschik ME, Pauli P, Käthner I. Immersive virtual reality during gait rehabilitation increases walking speed and motivation: a usability evaluation with healthy participants and patients with multiple sclerosis and stroke. *J Neuroeng Rehabil*. 2021 Apr 22;18(1):68

50. Soler B, Ramari C, Valet M, Dalgas U, Feys P. Clinical assessment, management, and rehabilitation of walking impairment in MS: an expert review. *Expert Rev Neurother.* 2020 Aug;20(8):875-886
51. Weller D, Lörincz L, Sutter T, Reuter K, Linnebank M, Weller M, i sur. Fampridine-induced changes in walking kinetics are associated with clinical improvements in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2020 Sep 15;416:116978
52. Fietsam AC, Darling WG, Sosnoff JJ, Workman CD, Kamholz J, Rudroff T. Cerebellar Contributions to Motor Impairments in People with Multiple Sclerosis. *Cerebellum.* 2022 Dec;21(6):1052-1060
53. Russo FY, Ralli M, De Seta D, Mancini P, Lambiase A, Artico M i sur. Autoimmune vertigo: an update on vestibular disorders associated with autoimmune mechanisms. *Immunol Res.* 2018 Dec;66(6):675-685
54. Dougherty JM, Carney M, Hohman MH, Emmady PD. Vestibular Dysfunction. 2023 Mar 1. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32644352.
55. García-Muñoz C, Cortés-Vega MD, Heredia-Rizo AM, Martín-Valero R, García-Bernal MI, Casuso-Holgado MJ. Effectiveness of Vestibular Training for Balance and Dizziness Rehabilitation in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Feb 21;9(2):590
56. Makhoul K, Ahdab R, Riachi N, Chalah MA, Ayache SS. Tremor in Multiple Sclerosis-An Overview and Future Perspectives. *Brain Sci.* 2020 Oct 12;10(10):722

57. Liao YH, Hong CT, Huang TW. Botulinum Toxin for Essential Tremor and Hands Tremor in the Neurological Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Toxins (Basel)*. 2022 Mar 10;14(3):203
58. Vecchio M, Chiaramonte R, DI Benedetto P. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022 Jun;58(3):387-396
59. Tornic J, Panicker JN. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Jun 28;18(8):54
60. Masuccio FG, Gamberini G, Calabrese M, Solaro C. Imaging and depression in multiple sclerosis: a historical perspective. *Neurol Sci*. 2021 Mar;42(3):835-845
61. Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: Is one approach for its management enough? *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102904
62. Turner AP, Hartoonian N, Hughes AJ, Arewasikporn A, Alschuler KN, Sloan AP i sur. Physical activity and depression in MS: The mediating role of behavioral activation. *Disabil Health J*. 2019 Oct;12(4):635-640
63. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A i sur. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018 Nov;24(13):1665-1680
64. Chen MH, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2021 Dec;268(12):4908-4914

65. Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R. Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis-A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020 Sep 25;9(10):3100
66. Drulovic J, Kistic-Tepavcevic D, Pekmezovic T. Epidemiology, diagnosis and management of sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2020 Aug;120(4):791-797
67. Pöttgen J, van de Vis W, van Nunen A, Rose A, Engelbrecht J, Pirard i sur. Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS) Special Interest Group on Psychology and Neuropsychology. Psychobehavioral Treatment Options for Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Int J MS Care*. 2020 Nov-Dec;22(6):276-284
68. Giannopapas V, Kitsos D, Tsogka A, Tzartos JS, Paraskevas G, Tsivgoulis G i sur. Sexual dysfunction therapeutic approaches in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol Sci*. 2023 Mar;44(3):873-880
69. Sadeghi Bahmani D, Motl RW. Rate, burden, and treatment of sexual dysfunction in multiple sclerosis: The case for exercise training as a new treatment approach. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102878

5. ZAHVALE

Hvala mentorici doc.dr.sc. Barbari Barun na konstruktivnim kritikama i korisnim savjetima u procesu pisanja rada.

Željela bih se neizmjereno zahvaliti svojim roditeljima, mami Magdi i tati Anti na neopisivoj i neprestanoj podršci i ljubavi u svakom trenutku studiranja, kao i bratu Tonku na razgovorima i ohrabrivanju prije svakog ispita. Sretna sam i zahvalna i privilegirana što ste moji.

Također, posebno hvala dragim starijim članovima obitelji, didu Janesu i babi Meme, kao i onima kojih više nema, didu Mladenu i babi Vjeri, niste zaboravljeni.

Hvala i mojoj dragoj teti Ini za svaki korak ovog puta, i njenom Tomi, Jani i Šimunu za sve najbolje nedjelje zadnjih godina.

Hvala najdražoj i najboljoj prijateljici Emi (gospođici E) koja je sa mnom proživljavala i sretno i stresne trenutke, i svaki ispit kao da je njezin (jer je zapravo jedna od mefovaca u duši).

Na kraju hvala Fakultetu, što mi je omogućio upoznavanje predivnih ljudi i budućih kolega: Kaky, J, Filip, Neman, Kejt, Leone, Misle, Laura, Klara, Magdalena, svi ste mi prirasli srcu.

Ovaj rad u konačnici posvećujem babi i prijii Vjeri, žao mi je što ti nisam mogla nikako pomoći, ali nadam se da mnogima drugima hoću.

6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 6.3.1998. godine u Šibeniku. Završila sam Gimnaziju Antuna Vrančića, opći smjer. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu, a talijanski jezik koristim na B1 razini. Poznajem rad u MS Office paketu (Word, Excel, Powerpoint).