

**POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE**



**Lek. Karolina Machowska-Sempruch**

**Pozaruchowe aspekty stwardnienia rozsianego na przykładzie  
analizy zależności pomiędzy współistnieniem zespołu przewlekłego  
zmęczenia, zaburzeń depresyjnych i zaburzeń integracji  
somatosensorycznej u chorych z rzutowo- remisyjną postacią  
stwardnienia rozsianego**

*Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu*

*Dyscyplina nauki medyczne*

*Promotor: dr hab.n.med. Marta Masztalewicz  
Promotor pomocniczy: dr n.med. Dorota Koziarska*

**Szczecin 2023 r.**

*Serdecznie dziękuję moim Promotorom za poświęcony czas, zaangażowanie oraz wszechstronną pomoc w trakcie realizacji tej pracy*

*Dziękuję Koleżankom i Kolegom z Kliniki Neurologii PUM za okazaną życzliwość*

*Bardzo dziękuję mojej Rodzinie, a w szczególności Mężowi za nieocenione wsparcie*

# Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....	4
1. WSTĘP .....	6
1.1 Epidemiologia.....	7
1.2 Etiopatiogeneza .....	8
1.3 Przebieg kliniczny schorzenia .....	8
1.3.1 RIS .....	9
1.3.3 Postać rzutowo- remisyjna .....	10
1.3.4 Postać wtórnie postępująca (z ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS) .....	11
1.3.5 Postać pierwotnie postępująca (z ang. Primary Progressive Multiple Sclerosis, PPMS) .....	12
1.4 Kryteria rozpoznania SM .....	12
1.5 Leczenie stwardnienia rozсіяnego .....	13
1.6 Monitorowanie stanu klinicznego chorych z SM .....	15
1.7 Pozaruchowe objawy kliniczne stwardnienia rozсіяnego .....	16
1.7.1 Zespół zmęczenia przewlekłego .....	16
1.7.2 Zaburzenia depresyjne w przebiegu SM .....	19
2. CEL PRACY .....	21
3. MATERIAŁ I METODY .....	22
3.1 Materiał.....	22
3.2 Metodyka .....	23
3.2.1 Rozpoznanie zespołu zmęczenia przewlekłego u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM .....	23
3.2.2. Rozpoznanie zaburzeń depresyjnych u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM.	24
3.2.3 Rozpoznanie zaburzeń integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM .....	24
3.2.4 Ocena stopnia niepełnosprawności wynikającej z choroby podstawowej wg skali EDSS .....	25
3.2.5 Ocena czasu trwania choroby u chorych rzutowo- remisyjną postacią SM.....	25
3.2.6. Ocena liczby zmian hiperintensywnych w sekwencjach T2- zależnych w NMR mózgowia u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM.....	26
3.3. Analiza statystyczna .....	27
4. WYNIKI .....	28
4.1. Analiza porównawcza chorych grupy I i II .....	28
4.2. Natężenie poszczególnych składowych CFS w grupach I i II.....	30
4.2.1. Natężenie zmęczenia poznawczego w grupie I i w grupie II .....	30
4.2.2. Natężenie zmęczenia ruchowego w grupie I i w grupie II .....	30

4.2.3. Natężenie zespołu zmęczenia przewlekłego ogółem w grupie I .....	31
4.3. Nasilenie zaburzeń depresyjnych a natężenie CFS .....	32
4.4. Stopień niepełnosprawności według skali EDSS a natężenie CFS i jego składowych w grupie I.....	33
4.4.2. Stopień niepełnosprawności według skali EDSS a natężenie zmęczenia ruchowego w grupie I.....	34
4.4.3. Stopień niepełnosprawności według skali EDSS a natężenie zespołu zmęczenia przewlekłego ogółem w grupie I .....	35
4.5 Liczba rzutów w ostatnim roku w grupie I i w grupie II.....	36
4.6. Natężenie CFS i jego składowych w zależności od czasu trwania choroby w grupie I	37
4.6.1 Natężenie zmęczenia poznawczego w zależności od czasu trwania choroby .....	37
4.7. Porównanie grupy I i grupy II pod względem stosowanych leków immunomodulacyjnych .....	48
4.8. Zaburzenia integracji somatosensorycznej w odniesieniu do zespołu zmęczenia przewlekłego.....	49
4.9. Zaburzenia integracji somatosensorycznej a liczba rzutów w ostatnim roku .....	50
4.10. Zaburzenia integracji somatosensorycznej a stopień niepełnosprawności analizowanych chorych z SM według skali EDSS.....	51
4.11. Zaburzenia integracji somatosensorycznej a czas trwania choroby .....	52
4.12. Zaburzenia integracji somatosensorycznej a liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T2 w NMR mózgowia.....	53
4.13. Zaburzenia integracji somatosensorycznej a zaburzenia depresyjne u analizowanych chorych z SM.....	54
5. DYSKUSJA.....	55
6. WNIOSKI.....	60
7. STRESZCZENIE .....	60
8. ABSTRACT .....	64
9. PIŚMIENNICTWO .....	67
SPIS TABEL .....	79
SPIS RYCIN.....	79
ZAŁĄCZNIKI.....	81
ZAŁĄCZNIK 1 .....	81
ZAŁĄCZNIK 2 .....	82
ZAŁĄCZNIK 3 .....	84
ZAŁĄCZNIK 4 .....	88
ZAŁĄCZNIK 5 .....	91

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

<b>SM</b>	<i>łac. Sclerosis multiplex</i> , stwardnienie rozsiane
<b>NMR</b>	<i>ang. nuclear magnetic resonance</i> , rezonans magnetyczny mózgowia
<b>WHO</b>	<i>ang. World Health Organization</i> , Światowa Organizacja Zdrowia
<b>Limfocyty Th</b>	<i>ang. T- helper</i> , limfocyty T-pomocnicze
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>RRMS</b>	<i>ang. Relapsing- remitting multiple sclerosis</i> , rzutowo- remisyjna postać stwardnienia rozsianego
<b>PPMS</b>	<i>ang. Primary- progressive multiple sclerosis</i> , pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
<b>SPMS</b>	<i>ang. Secondary- progressive multiple sclerosis</i> , wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
<b>PRMS</b>	<i>ang. Progressive- relapsing multiple sclerosis</i> , postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego z rzutami
<b>RIS</b>	<i>ang. Radiologically isolated syndrome</i> , radiologicznie izolowany zespół
<b>CIS</b>	<i>ang. Clinically isolated syndrome</i> , klinicznie izolowany zespół
<b>ARR</b>	<i>ang. Annualized relapse rate</i> , roczny wskaźnik rzutów
<b>SELS</b>	<i>ang. Slowly expanding lesions</i> , powoli szerzące się zmiany demielinizacyjne
<b>DMT</b>	<i>ang. Disease modifying treatment</i> , leki modyfikujące przebieg choroby
<b>NEDA</b>	<i>ang. No evidence of disease activity</i> , brak dowodów na aktywność choroby
<b>HETA</b>	<i>ang. High efficacy treatment agents</i> , leki wysokiej skuteczności
<b>EDSS</b>	<i>ang. Expanded Disability Status Scale</i> , rozszerzona skala niesprawności w SM
<b>T25FW</b>	<i>ang. Timed 25- Foot Walk</i> , Test sprawności chodu na dystansie 25 stóp
<b>9HPT</b>	<i>ang. Nine- Hole Peg Test</i> , Test 9 kołków i 9 otworów
<b>CFS</b>	<i>ang. Chronic fatigue syndrome</i> , zespół przewlekłego zmęczenia
<b>PPN</b>	oś podwzgórze- przysadka- nadnercza
<b>SSRI</b>	<i>ang. Selective serotonin reuptake inhibitor</i> , selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
<b>DLPFC</b>	<i>ang. Dorsolateral prefrontal cortex</i> , kora grzbietowo- boczna przedczołowa

<b>rTMS</b>	<i>ang. Repetitive transcranial magnetic stimulation</i> , powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna
<b>tDCS</b>	<i>ang. transcranial direct current stimulation</i> , przezczaszkowa stymulacja prądem stałym
<b>SID</b>	<i>ang. Sensory integration disorders</i> , zaburzenia integracji somatosensorycznej
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>FSMC</b>	<i>ang. Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions</i> , Skala syndromu zmęczenia dotycząca funkcji motorycznych i poznawczych.

## 1.WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (SM- sclerosis multiplex) to przewlekła, nieuleczalna choroba ośrodkowego układu nerwowego, której bezpośrednia przyczyna pozostaje nieznana, choć przyjmuje się jej tło autoimmunologiczne. Schorzenie ma zróżnicowany przebieg, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania się stanu neurologicznego i jest najczęstszą nieurazową przyczyną inwalidztwa u młodych dorosłych. Proces chorobowy wiąże się z powstawaniem rozsianych ognisk demielinizacji, a także zwyrodnieniem istoty białej i szarej ośrodkowego układu nerwowego. W zależności od lokalizacji ognisk uszkodzenia obserwujemy szereg objawów klinicznych [1,2].

Przez wieki uznawano, że istnieje stan charakteryzujący się epizodycznymi i postępującymi pogorszeniami neurologicznymi, klasyfikowany jako „paraplegia”. Niektóre dawne przypadki „paraplegii” zostały opisane wystarczająco szczegółowo, aby rozpoznać stan przypominający to, co obecnie nazywamy stwardnieniem rozsianym i rzucają one interesujące światło na podejście do terapii, zanim choroba zyskała nazwę [3].

Francuski neurolog Jean- Martin Charcot był pierwszym, który przedstawił stwardnienie rozsiane jako odrębną jednostkę chorobową; dokonał tego w 1868 roku. W podsumowaniu wcześniejszych doniesień naukowych i samodzielnych obserwacji klinicznych oraz patologicznych nazwał chorobę „sclerose en plaques”. Trzy objawy SM znane są dziś jako triada Charcota, są to: dyzartria, ataksja i drżenie. Charcot opisał też zmiany poznawcze u pacjentów z SM, u których rozpoznał „wyraźne osłabienie pamięci” i „spowolnienie myślenia” [4].

Przed Charcotem opisy wielu klinicznych obserwacji choroby przedstawili McKenzie, Robert Hooper- brytyjski patolog i praktykujący lekarz, Robert Carswell- brytyjski profesor patologii i Jean Cruveilhier- francuski profesor anatomii patologicznej [5,6].

Friedrich von Frerichs i Valentiner jako pierwsi określili nawroty jako cechę charakterystyczną choroby w 1849 roku, a Georg Eduard Rindfleisch w 1863 roku opisał ogniskową naturę objawów choroby [7,8].

Po określeniu patologii, obrazu klinicznego, przebiegu i rokowania SM, przypadki były diagnozowane przez innych na całym świecie. Wraz ze wzrostem wiedzy na temat choroby, przybierało teorii przyczyn i podejść do leczenia. Stosowano między innymi: antykoagulanty, antybiotyki, odczulanie histaminą, różne diety, szczepionki i środki przeciwnowotworowe [2].

Po latach sześćdziesiątych metodologia przeprowadzania randomizowanych badań klinicznych została lepiej zdefiniowana, czemu sprzyjała ulepszona klasyfikacja chorób i skale niepełności [2]. W miarę gromadzenia danych testowano teorie, aby uwzględnić obserwacje wpływów genetycznych, czynników środowiskowych, różnic geograficznych, infekcji i zmian immunologicznych [2]. Rozwój towarzystw SM w latach osiemdziesiątych XX wieku przyczynił się do rozwoju badań i edukacji społeczeństwa oraz zmienił podejście do tej choroby. Jednocześnie zmienił się stosunek lekarzy do postępowania z chorymi na SM. W ciągu ostatnich pięćdziesięciu lat największy postęp dokonał się w badaniach podstawowych mających na celu wyjaśnienie mechanizmów i procesów leżących u podstaw choroby [3]. Nastąpił rozwój technik obrazowania (NMR) [3] oraz rozwój leków immunomodulujących, które zmieniają przebieg choroby [3]. Weszliśmy teraz w erę terapeutyczną tej choroby, z ciągłymi dużymi postępami, przynoszącymi nadzieję i korzyści osobom z SM [3].

## 1.1 Epidemiologia

Według szacunków WHO, na SM choruje około 2,5 mln osób na całym świecie, pierwsze objawy choroby przypadają najczęściej na 20-40 r.ż., a rzadko przed 10 lub po 60 roku życia [9]. Częściej chorują kobiety (współczynnik K:M 2-3:1), z wyjątkiem pierwotnie postępującej postaci schorzenia, w której nie stwierdza się predylekcji do płci [9].

Ryzyko zachorowania na SM wśród rodzeństwa osób z tą chorobą wynosi około 4%. Prawie połowa bliźniąt jednojajowych zachoruje na stwardnienie rozsiane i tylko 5% bliźniąt dwujajowych, jeśli drugie z bliźniąt jest chore. Gdy jedno z rodziców jest chore, to każde dziecko jest obciążone ryzykiem zachorowania jedynie 2,5%. Mogą to być przykłady potwierdzające znaczenie czynników genetycznych w rozwoju choroby [10].

Globalny współczynnik zachorowalności wynosi 2,5/100 tys./rok [1]. Porównawcze badania w różnych populacjach wykazały, że współczynnik zachorowalności różni się w zależności od szerokości geograficznej oraz pomiędzy różnymi grupami etnicznymi- od 2 przypadków na 100 tysięcy w Japonii do 100 na 100 tysięcy w Północnej Europie i Ameryce Północnej [9]. W Polsce notuje się 3 przypadki zachorowań na 100 tys./rok [1].

Zachorowania na stwardnienie rozsiane są na ogół rzadsze wśród ludzi mieszkających bliżej równika. Na półkuli północnej obserwujemy wzrastający gradient z południa na północ, a na półkuli południowej wzrastający gradient z północy na południe [11,12].

Czas przeżycia chorych na SM jest krótszy niż czas przeżycia w populacji ogólnej- najnowsze dane wskazują na przeżycie krótsze średnio o 6 lat [1,9].



## **1.2 Etiopatogeneza**

Etiologia SM nie jest do końca poznana- opisuje się złożone interakcje między czynnikami środowiskowymi i genami podatności na chorobę, które prowadzą do zaburzonej odpowiedzi immunologicznej i uszkodzenia osłonki mielinowej [13].

U osób podatnych genetycznie wirus, bakteria lub inny czynnik obcy antygenowo indukują odpowiedź immunologiczną z udziałem komórek prezentujących antygen i limfocytów pomocniczych Th1 i Th17, które indukują reakcję zapalną przeciwko gospodarzowi [13]. Aktywacji ulegają także limfocyty B i monocyty. Pod wpływem proteaz uwalnianych z aktywowanych monocytów we krwi obwodowej i pod wpływem chemokin/cytokin uwalnianych z wspomnianych autoreaktywnych limfocytów Th, wzrasta przepuszczalność bariery krew- mózg dla tych komórek. W obrębie OUN indukują one reakcję przeciwko antygenom mieliny i oligodendrocytom [13]. Przeciwwagą dla prozapalnych limfocytów Th1, Th17 stanowią limfocyty Th2, które aktywowane stają się źródłem przeciwzapalnych cytokin, sprzyjających ograniczeniu odpowiedzi immunologicznej [13].

W efekcie wyżej opisanych procesów dochodzi do wielomejskowej demielinizacji. Utrata wsparcia odżywczego ze strony oligodendrocytów prowadzi do zwyrodnienia aksonalnego.

Lokalizacja zmian demielinizacyjnych skutkuje szeregiem objawów klinicznych choroby, wynikających z ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego np. niedowład kończyn, zaburzenia czucia, uszkodzenie nerwów czaszkowych, zaburzenia równowagi, chodu, mowy [1]. Obserwowane w chorobie samoistne zmniejszenie nasilenia objawów jest przypisywane wygaszeniu stanu zapalnego, mechanizmom adaptacyjnym na poziomie komórkowym i remielinizacji [13]. Zwyrodnienie aksonalne wiąże się natomiast z nieodwracalnością tych objawów [13].

## **1.3 Przebieg kliniczny schorzenia**

Pierwszy podział w zależności od klinicznego przebiegu choroby został zaproponowany w roku 1996 przez U.S. National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis i obejmował on: postać rzutowo- remisyjną (RRMS), pierwotnie postępującą (PPMS), wtórnie postępującą (SPMS) oraz postępującą z rzutami (PRMS) [14].

Na podstawie coraz większej ilości danych dotyczących patofizjologii SM, w roku 2012 dokonano korekty terminologii w zakresie klinicznego przebiegu schorzenia i wprowadzono dodatkowe pojęcia w postaci radiologicznie izolowanego zespołu (radiologically isolated syndrome, RIS) oraz klinicznie izolowanego zespołu (clinically isolated syndrome, CIS) [14].

### **1.3.1 RIS**

Radiologicznie izolowany zespół (RIS) nie jest uważany za ekwiwalent stwardnienia rozsianego, ale jest coraz częściej rozpoznawalny z uwagi na powszechnie wykonywany rezonans magnetyczny mózgowia [14].

Pojęcie RIS zostało po raz pierwszy wprowadzone w roku 2009 przez Okudę i obejmuje chorych, u których występują nieprawidłowości w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia charakterystyczne dla procesu demielinizacyjnego obserwowanego w SM, jednak przy braku objawów klinicznych choroby [14,15].

Dla optymalnej oceny charakterystycznego rozmieszczenia zmian oraz ich morfologii w NMR zastosowano kryteria Barkhofa, co pozwala na odróżnienie ich od obrazu obecnego w innych schorzeniach przebiegających z ogniskowym uszkodzeniem istoty białej mózgowia, jak na przykład choroby drobnych naczyń mózgu czy migreny [14,16]. Pozwala to na identyfikację grupy chorych podwyższonego ryzyka rozwoju SM [14].

Przeprowadzone dotychczas prospektywne badania wskazują na 30% ryzyko przejścia RIS w CIS lub klinicznie zdefiniowane SM w ciągu średnio 5 lat [16,18,19]. Czynnikiem ryzyka konwersji są w szczególności: obecność zmian ulegających wzmocnieniu pokontrastowemu w wyjściowym badaniu NMR mózgowia [17], a także obecność prążków oligoklonalnych i podwyższony indeks gammaglobulin w płynie mózgowo-rdzeniowym w przypadku, gdy obserwuje się więcej niż 9 zmian hiperintensywnych w sekwencji T2 w wyjściowym badaniu NMR mózgowia [18].

### **1.3.2 CIS**

Pojęcie CIS obejmuje wystąpienie zdarzenia wysoce sugestywnego dla rzutu SM, jednak przy niespełnieniu kryterium rozsiania w czasie, co nie pozwala na rozpoznanie SM. Do najczęściej obserwowanych objawów należą: jednooczne zaburzenia widzenia w przebiegu

pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego, objawy rdzeniowe, pniowe czy mózdkowe. Dolegliwości muszą- podobnie jak przy rzucie choroby- utrzymywać się co najmniej 24 godziny i nie powinny być związane z gorączką czy infekcją [14,19].

CIS jest obarczony istotnie podwyższonym ryzykiem konwersji do SM. W dotychczas prowadzonych badaniach analizowano korelacje pomiędzy manifestacją kliniczną CIS a ryzykiem rozwoju SM. Ryzyko wynosi 85% w przypadku pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego, 61% w przypadku poprzecznego zapalenia rdzenia, 60% w przypadku objawów zajęcia pnia mózgu [14, 20].

Podobnie jak w przypadku RIS, pewne czynniki demograficzne oraz kliniczne charakteryzują się wyższym ryzykiem konwersji CIS do SM. Do najczęściej wymienianych w praktyce klinicznej należą niewątpliwie obecność oraz liczba zmian hiperintensywnych w sekwencji T2 w wyjściowym badaniu NMR oraz obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo- rdzeniowym [14, 21].

### **1.3.3 Postać rzutowo- remisyjna**

Postać rzutowo- remisyjna jest najczęściej spotykaną formą SM i dotyczy około 85% chorych. Charakteryzuje się występowaniem epizodów pogorszenia stanu neurologicznego nazywanych rzutami choroby oraz okresów względnej stabilizacji nazywanych remisjami. Częstość rzutów jest zróżnicowana, jednak w większości przypadków roczny wskaźnik rzutów nie przekracza 1,5 [14].

Rzuty mogą przybierać różne manifestacje kliniczne, zależnie od lokalizacji objawowej plaki demielinizacyjnej. Objawy powinny utrzymywać się dłużej niż 24 godziny, a średnio połowa rzutów może skutkować przetrwałym deficytem neurologicznym, co w konsekwencji prowadzi do stopniowego postępu niesprawności [14,22].

Podłożem objawów ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu rzutu jest wspomniany wcześniej proces zapalny wynikający z okołonaczyniowej infiltracji pobudzonych limfocytów i w konsekwencji demielinizacji oraz uszkodzenia aksonalnego. Ustępowanie objawów jest prawdopodobnie związane z remielinizacją, która ma miejsce szczególnie we wczesnych etapach SM [14,23]. Aktywność zapalna i co za tym idzie- także częstość występowania rzutów wyraźnie maleją wraz z wiekiem oraz czasem trwania choroby [14,24].

Badania wskazują na związek infekcji ze zwiększonym ryzykiem rzutu, dłuższym czasem jego trwania oraz większym prawdopodobieństwem skumulowanej niesprawności. Nie zidentyfikowano jak dotąd specyficznych patogenów, ale wiadomo, że ryzyko zwiększają zarówno infekcje dróg oddechowych, jak i dróg moczowych oraz układu pokarmowego [25].

Ciąża oraz zachodzące podczas niej biochemiczne zmiany mają istotny wpływ na częstość rzutów. Na podstawie badania grupy Pregnancy in Multiple Sclerosis wykazano redukcję rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z 0,7 przed okresem ciąży do 0,5, 0,6 i 0,2 w trakcie kolejnych trymestrów. Wskaźnik rzutów istotnie narastał natomiast w okresie połogu- szczególnie w ciągu pierwszych trzech miesięcy po porodzie (do 1,2) i ponownie osiągał 0,6 na koniec pierwszego roku po porodzie. W czasie ciąży dochodzi do zwiększonej tolerancji immunologicznej organizmu, stąd odpowiedź zapalna jest z reguły słabsza. Wynika to z konieczności zahamowania ewentualnej reakcji układu odpornościowego na tkankowo obcy organizm płodu) [26].

Zjawisko immunotolerancji ustępuje bezpośrednio po porodzie [14,27].

W wielu badaniach analizowano wpływ aktywności rzutowej choroby na późniejszą progresję niesprawności. Wykazano, że istnieje zależność pomiędzy większą ilością rzutów w pierwszych dwóch latach trwania choroby a szybszą konwersją choroby do postaci postępującej [28,29].

#### **1.3.4 Postać wtórnie postępująca (z ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS)**

Większość chorych nieleczonych lekami immunomodulacyjnymi przechodzi z czasem w postać wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego- średnio po 19 latach od pierwszych objawów choroby [30]. Diagnoza SPMS często jest trudna do ustalenia i bywa postawiona retrospektywnie, kilka lat po faktycznym postępie choroby, co może mieć związek z ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi w tej postaci schorzenia [30].

Jak dotąd, zostało wyróżnionych kilka czynników ryzyka szybszej konwersji do SPMS. Są to: starszy wiek zachorowania na postać rzutowo- remisyjną SM, płeć męska, obecność zmian demielinizacyjnych w rdzeniu kręgowym, niepełne ustępowanie objawów rzutu choroby [30].

Wtórnie postępująca faza stwardnienia rozsianego, która charakteryzuje się stałym narastaniem utrwalonej niesprawności po początkowym przebiegu rzutowo-remisyjnym, nie jest jasno poznana. Nie ma zgody co do mechanizmów leżących u podstaw przejścia RRMS do fazy progresywnej. Badania epidemiologiczne i neuroobrazowe wskazują, że jest to prawdopodobnie spowodowane przewagą zmian neurodegeneracyjnych nad zmianami zapalnymi.

Pogląd ten znajduje potwierdzenie w ograniczonej skuteczności dostępnych strategii leczenia immunomodulującego i immunosupresyjnego w późnych stadiach wtórnie postępującego SM [31].

Fenotypowo przebieg postaci wtórnie postępującej SM nie jest jednolity i może przebiegać z okresami zaostrzeń i remisji [30]. Kryteriami radiologicznej oceny brany pod uwagę są między innymi: obecność powoli szerzących się zmian demielinizacyjnych (z ang. slowly expanding lesions, SELs) [31] oraz demielinizacji pod oponą miękką (z ang. subpial demyelination) [32]. Co więcej, lokalizacja zmian w specyficznych obszarach ośrodkowego układu nerwowego (w rdzeniu kręgowym, podnamiotowo, w istocie szarej) oraz wysoki stopień aktywności zapalnej w początkowych etapach rzutowo-remisyjnej postaci choroby są czynnikami ryzyka rozwoju niesprawności oraz postępującej postaci choroby [32].

Ze względu na niewielkie efekty leczenia immunomodulującego i immunosupresyjnego w zapobieganiu wtórnej progresji choroby, ważnym celem w terapii SM pozostaje opracowanie terapii promujących naprawę neuroaksonalną [30].

### **1.3.5 Postać pierwotnie postępująca (z ang. Primary Progressive Multiple Sclerosis, PPMS)**

Około 10-20% chorych rozwija postać pierwotnie postępującą choroby, charakteryzującą się brakiem początkowego okresu rzutowo-remisyjnego oraz powoli, nieustannie postępującą niesprawnością. W tej postaci schorzenia możliwy jest niejednolity przebieg, z epizodami zaostrzeń i względnej stabilizacji. [14,33].

## **1.4 Kryteria rozpoznania SM**

Adekwatna kliniczna ocena stanu chorych z SM jest kluczowa dla monitorowania postępu schorzenia. Dostarcza danych istotnych zarówno w codziennej praktyce klinicznej, jak i w badaniach naukowych, w tym do oceny skuteczności nowych metod leczenia.

Dla ustalenia diagnozy SM konieczne jest wykazanie rozsiania w czasie i przestrzeni zarówno objawów klinicznych choroby, jak i ognisk demielinizacyjnych w badaniu NMR, przy braku innego, bardziej pasującego rozpoznania [14].

Pierwsze powszechnie używane kryteria rozpoznania powstały w roku 2001 i od tamtego czasu są nazywane kryteriami Mac Donalda. Opierały się one na objawach klinicznych z uwzględnieniem roli rezonansu magnetycznego mózgowia.

Kolejne aktualizacje tych kryteriów z roku 2005 i 2010 miały na celu wcześniejsze i bardziej precyzyjne ustalenie rozpoznania dla praktyki klinicznej oraz kwalifikacji do badań klinicznych [34].

W grudniu 2017 roku w *Lancet Neurology* opublikowano czwartą i aktualnie obowiązującą aktualizację kryteriów MacDonalda. Poza objawami klinicznymi, kryteriami rezonansowymi, w zaktualizowanych kryteriach MacDonalda uwzględniono także rolę specyficznego białka oligoklonalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym, które jest uważane za dowód dla rozsiania w czasie, alternatywnie do kolejnego rzutu choroby. Modyfikacja kryteriów Mac Donalda z roku 2017 pozwala na szybsze rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej SM i co za tym idzie, wdrożenie leczenia immunomodulującego. Ustalono także kryteria dla rozpoznania postaci pierwotnie postępującej. Dla PPMS konieczne jest wykazanie rocznego postępu niesprawności wraz dwoma z trzech warunków: obecność jednego lub więcej typowych obszarów demielinizacji hiperintensywnych w sekwencjach T2 okołokomorowo, korowo, przykorowo lub podnamiotowo; dwóch lub więcej zmian o tej samej morfologii w obrębie rdzenia kręgowego lub obecność typowych prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym wskazujących na intratekalną syntezę gammaglobulin [34,35].

### **1.5 Leczenie stwardnienia rozsianego**

Leczenie stwardnienia rozsianego można podzielić na: leczenie rzutu choroby, leczenie modyfikujące przebieg choroby (z ang. disease modifying therapy, DMT) oraz leczenie objawowe [36].

Podstawowym problemem klinicznym jest rozpoznanie rzutu choroby i odróżnienie go od pogorszenia już obecnego wcześniej deficytu neurologicznego np. w przebiegu infekcji z gorączką. W przypadkach wątpliwych rozstrzygające może być badanie NMR mózgowia, które może wykazać aktywną tj. wzmacniającą się po kontraście plakę. Wzmocnienie pokontrastowe może utrzymywać się do 6 tygodni od wystąpienia objawów rzutu. W przypadku epizodu nowego deficytu neurologicznego wpływającego ujemnie na sprawność podaje się zazwyczaj wysokie dawki steroidów- metyloprednizolonu (500- 1000 mg na dobę dożylnie przez 3-5 dni). W niektórych sytuacjach alternatywą może być leczenie steroidami doustnymi w adekwatnej dawce (metyloprednizolonu lub prednizonu). W przypadku ciężkich rzutów choroby, bez satysfakcjonującej poprawy po zastosowaniu steroidów rozważa się plazmaferezę leczniczą. Podkreśla się też rolę wczesnej fizjoterapii w szybszym zdrowieniu z objawów rzutu. [36,37].

Leczenie rzutu ma na celu redukcję ostrego stanu zapalnego leżącego u podłoża ostrej demielinizacji, skrócenie czasu trwania pogorszenia neurologicznego oraz szybsze dojście do optymalnej sprawności [38].

W ostatnich 20 latach, a w szczególności ostatnich 5 latach dokonała się rewolucja w leczeniu modyfikującym przebieg choroby za sprawą pojawienia się wielu nowych aktywnych substancji o różnym mechanizmie i sile działania [38].

Podstawowym celem DMT jest uzyskanie skuteczności klinicznej i radiologicznej polegającej na braku rzutów choroby oraz braku nowych ognisk demielinizacyjnych (tak aktywnych, jak i nieaktywnych), oraz braku progresji zaniku korowego w kontrolnych badaniach NMR mózgowia, co określa angielski akronim NEDA (no evidence of disease activity) [39]. Wytyczne dotyczące leczenia SM zostały zebrane i opublikowane jako kryteria NICE [38].

Istnieją dwie strategie leczenia immunomodulacyjnego. Jedną jest strategia eskalacyjna, gdzie na początku leczenia stosuje się substancje o potencjalnie mniejszej skuteczności, ale też mniej poważnych działaniach niepożądanych [38]. Drugą jest strategia indukcyjna, polegająca na możliwie wczesnym zastosowaniu leków o wysokiej skuteczności (z ang. high efficacy treatment agents- HETA). Do grupy leków w strategii eskalacyjnej można zaliczyć: interferony, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, fingolimod. Substancje te także wykazują zróżnicowaną skuteczność w oparciu o redukcję rocznego wskaźnika rzutów (ARR). W strategii indukcyjnej zastosowanie mają: natalizumab, ofatumumab, okrelizumab, alemtuzumab oraz kladrybina [39]. W ostatnim czasie coraz więcej jest dowodów na korzyści z zastosowania HETA u chorych z nowo zdiagnozowanym RRMS, w postaci zatrzymania czy spowolnienia procesu neurodegeneracyjnego i co za tym idzie- znacznie niższego ryzyka wtórnej niesprawności spowodowanej chorobą [39].

Zmiany leczenia u chorych są często warunkowane zapisami odpowiednich programów terapeutycznych stanowiących podstawę dla finansowania terapii, jak też w oparciu o poszczególne charakterystyki produktów leczniczych, co sprawia, że decyzja o zastosowaniu konkretnego leczenia ma charakter indywidualny [39, 40].

W dotychczas przeprowadzonych oraz w prowadzonych aktualnie badaniach klinicznych dowiedziono, że DMT zastosowane u chorych z CIS wydłużają czas do konwersji do klinicznie zdefiniowanego RRMS średnio o rok w porównaniu z placebo. Co ciekawe, wczesne zastosowanie w tej sytuacji klinicznej terapii iniekcyjnych poprawiało także funkcje poznawcze w porównaniu z grupą placebo, jak wykazano w badaniu BENEFIT, gdzie u 30-50% chorych z rozpoznaniem CIS obserwowano już zaburzenia tych funkcji [36,41].

Chorzy z SM doświadczają także wielu innych dolegliwości takich jak: zaburzenia funkcji poznawczych, zespół zmęczenia przewlekłego, pęcherz neurogeny, ból neuropatyczny, wzmożone napięcie mięśniowe o typie spastyczności, na które niewystarczający wpływ wywierają DMT i może być konieczne zastosowanie leczenia objawowego [36]

## **1.6 Monitorowanie stanu klinicznego chorych z SM**

Monitorowanie stanu klinicznego chorych jest kluczowe zarówno dla podjęcia decyzji o włączeniu DMT, jak i określenia ewentualnej potrzeby jego zmiany [42]. Opieranie oceny jedynie na wywiadzie od chorego oraz badaniu stanu neurologicznego nie jest wystarczające dla określenia faktycznej aktywności procesu chorobowego, gdyż rozpoznanie samego rzutu stanowi jedynie „wierzchołek góry lodowej” [43-45]. Szacuje się, że jedynie jedna na 10 zmian widocznych w NMR mózgowia objawia się klinicznie jako rzut choroby [42].

W codziennej praktyce klinicznej do oceny stanu chorego służy podstawowa 10-stopniowa skala EDSS (rozszerzona skala niesprawności, Expanded Disability Status Scale). Skala oceny niesprawności w SM (DSS, Disability Status Scale) wprowadzona została po raz pierwszy w 1955 roku przez amerykańskiego neurologa, Profesora Johna F. Kurtzke (1926–2015), początkowo jako 11-punktowe narzędzie (od 0 — bez niesprawności do 10 — zgon z powodu SM) wykorzystane w pierwszym randomizowanym badaniu oceniającym wpływ izoniazydu na przebieg SM [46-48]. W 1983 roku skala została rozszerzona do wersji 20-stopniowej (pod nazwą EDSS), w której wyszczególniono ocenę pośrednią pomiędzy głównymi stopniami niesprawności [46]. Skala składa się z podskal funkcjonalnych pozwalających na ocenę funkcji wzroku, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdzku, układu czucia, zwieraczy i wyższych czynności mózgowych, jak też obejmuje ocenę zdolności poruszania się i samoobsługi. Choć skala EDSS została stworzona do długofalowej oceny grup chorych w badaniach klinicznych, obecnie coraz częściej stosowana jest do rutynowej oceny indywidualnych pacjentów. Aktualnie EDSS jest najbardziej znaną i najszerzej stosowaną skalą pozwalającą na monitorowanie ewentualnej progresji choroby i skuteczności stosowanych terapii [46].

Dodatkowym narzędziem są dwa łatwe do przeprowadzenia testy- test szybkości marszu na dystansie 25 stóp (T25FW) oraz test pogorszenia sprawności kończyn górnych (9HPT) [42, 49, 50].

Rezonans magnetyczny z kontrastem stanowi nie tylko badanie służące do diagnostyki, ale także do monitorowania aktywności choroby i skuteczności leczenia chorych z SM [42].



W kontrolnych badaniach ocenia się zarówno obecność nowych zmian hiperintensywnych w sekwencjach T2- zależnych w porównaniu z badaniami poprzednimi, jak też obecność ewentualnych zmian ulegających wzmocnieniu pokontrastowemu (aktywnych plak) oraz postępu atrofii kory mózgowej [35, 42].

Trwają badania nad potencjalnie użytecznymi biologicznymi markerami monitorowania aktywności choroby. Tutaj na szczególną uwagę zasługują neurofilamenty. Są to białka cytoszkieletu uwalniane do surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego z uszkodzonych aksonów. Badania wykazały, że podwyższone stężenie neurofilamentów koreluje z podwyższonym poziomem limfocytów T CD4+ i jest wykładnikiem aktywności choroby. Stwierdzono związek wyższego stężenia tych białek z przejściem postaci rzutowej w postać postępującą choroby. Leczenie immunomodulujące wiązało się ze spadkiem ich stężenia [51-53].

Z uwagi na ograniczoną specyficzność tej metody nie może być ona jednak uznawana za wystarczające narzędzie monitorowania pacjentów z SM [51,54].

Wydaje się, że w codziennej praktyce klinicznej należałoby zwrócić także uwagę na monitorowanie pozaruchowych objawów choroby, którego wspomniana skala EDSS nie zapewnia w wystarczający sposób [42].

## **1.7 Pozaruchowe objawy kliniczne stwardnienia rozsianego**

Poza objawami ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego u chorych z SM uwagę zwraca także wysoka częstość tzw. objawów pozaruchowych: zespołu przewlekłego zmęczenia (z ang. chronic fatigue syndrome CFS), który może dotyczyć aż 80% pacjentów, depresji (15-56% chorych w dalszym etapie choroby), zaburzeń funkcji poznawczych (11-67% chorych) [55].

W ostatnim czasie coraz większe znaczenie przypisuje się także na zaburzeniom integracji somatosensorycznej [56-58].

### **1.7.1 Zespół zmęczenia przewlekłego**

Zespół przewlekłego zmęczenia jest stosunkowo nowym zaburzeniem, którego kryteria zostały stworzone przez K. Fukudę w 1994 roku, a wprowadzono go do diagnostyki cztery lata później [59].

Ogólnie CFS można scharakteryzować jako wyniszczającą chorobę o nieznannej etiologii, która charakteryzuje się występowaniem stałego lub nawracającego uczucia zmęczenia przez co najmniej sześć miesięcy, niebędącego objawem toczącej się choroby organicznej. Charakterystyczne jest, że uczucie zmęczenia nie ustępuje po odpoczynku nocnym i jest wystarczająco silne, aby znacząco wpłynąć na aktywność zawodową, społeczną i osobistą chorego [59].

W literaturze istnieje ponad 20 konsensusowych badań i klinicznych definicji CFS, w tym: Canadian Consensus Criteria, Fukuda, Holmes, International Criteria, Oxford Criteria [58].

W 2015 roku Instytut Medycyny Stanów Zjednoczonych (Institute of Medicine, IOM) powołał komisję, która napisała nowe kryteria CFS i przemianowała je na systemową chorobę nietolerancji wysiłkowej (SEID). Przy niespójnych kryteriach CFS trudno było przeprowadzić definitywne badania na pacjentach z CFS, które doprowadziłyby do nowego zrozumienia patofizjologii, nowych testów diagnostycznych i metod leczenia [60].

W wyniku braku obiektywnych narzędzi badawczych oraz różnorodności kryteriów z różnymi kryteriami selekcji i wykluczenia, wielu klinicystów było sceptycznie nastawionych do rozpoznawania CFS. W rezultacie negowano istnienie CFS jako choroby. CFS może poważnie upośledzać zdolność pacjentów do prowadzenia normalnego życia manifestując się zarówno w sferze poznawczej, jak i ruchowej [59]. Chorzy mogą prezentować szereg dodatkowych objawów, takich jak: podwyższona temperatura ciała, bóle mięśniowo-stawowe, zaburzenia pamięci i koncentracji, zaburzenia snu, obniżenie nastroju, a także bóle głowy, gardła, osłabienie mięśniowe, powiększenie węzłów chłonnych, brak apetytu, nudności, suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, poty nocne i lęk [59].

Zmęczenie, podobnie jak szereg objawów towarzyszących, występuje w przebiegu wielu chorób ogólnoustrojowych, stąd rozpoznanie CFS wymaga starannej diagnostyki różnicowej, szczególnie w kierunku chorób takich jak: zaburzenia endokrynologiczne (choroba Addisona, niewydolność kory nadnerczy, niedoczynność i nadczynność tarczycy, choroba Cushinga, cukrzyca), choroby infekcyjne (HIV i AIDS, borelioza, gruźlica, EBV), choroby reumatologiczne (polimialgia reumatyczna, fibromialgia, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic), choroby psychiatryczne (zaburzenia depresyjne, choroba afektywna dwubiegunowa, zespół zależności, zaburzenia odżywiania), a także niedobory witamin (w szczególności witaminy B12, celiakia), przewlekła niewydolność krążenia czy zaburzenia snu [61].

Globalne rozpowszechnienie zespołu zmęczenia przewlekłego waha się między 0,4% a 2,5% i rośnie, co w ostatnim czasie przypisuje się wpływowi pandemii COVID-19 [62].

Do prawdopodobnych przyczyn rozwoju zespołu przewlekłego zmęczenia należą zaburzenia funkcjonowania osi podwzgórze- przysadka- nadnercza (PPN), zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego oraz infekcje wirusowe [59,63].

Prawidłowe funkcjonowanie PPN zapewnia równowagę organizmowi, odpowiada za regulowanie procesów budzenia, czuwania i percepcji oraz umożliwia szybkie reagowanie na stres. Uszkodzenie w jej obrębie wpływa na funkcjonowanie układu immunologicznego.

Badania nad związkiem zaburzeń funkcjonowania układu immunologicznego z CFS wskazują, że w odpowiedzi na czynnik zapalny bądź wirusowy dochodzi do obniżenia stężenia immunoglobulin i podwyższenia aktywności cytokin. Pierwotnie uznano, że zespół przewlekłego zmęczenia jest wywoływany przez wirus Epsteina-Barr związany z mononukleozą, ale wykazano także istotny związek z infekcją entrowirusową [59, 66]. Niestety, efekty podejmowanych prób leczenia przeciwwirusowego były porównywalne z placebo [59,61,63].

Epidemiologiczne dane w populacji ogólnej wskazują, że najczęściej na CFS zapadają kobiety [64, 65].

Z punktu widzenia neurofizjologicznego i neuroanatomicznego punktem zainteresowania badaczy w kontekście zespołu zmęczenia były między innymi- lewa okolica czołowa, zakręt przedśrodkowy, zakręt czołowy górny, jądra podstawy, a także kora grzbietowo- boczna przedczołowa (DLPFC) [66-68].

Szacuje się, że około 80% pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego doświadcza zespołu przewlekłego zmęczenia, a u połowy z nich jest to najbardziej dokuczliwy objaw choroby [66].

CFS w SM określa się jako patologię wieloczynnikową- zarówno jako skutek uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu SM, jak też zaburzenie spowodowane ogólnym osłabieniem, zaburzeniami snu i nastroju oraz działaniami niepożądanymi stosowanego leczenia immunomodulującego [66]. CFS wpływa zdecydowanie ujemnie na jakość życia chorych z SM [66].

Do oceny występowania CFS służy szereg skal opartych głównie na subiektywnej ocenie jakości funkcjonowania i stopnia znużenia [66-68]. W pracach dotyczących CFS wykorzystuje się głównie występowanie zespołu zmęczenia ogółem, bez wyróżniania jego składowych, tj. zmęczenia poznawczego i ruchowego, co mogłoby mieć znaczenie dla poczynionych obserwacji.

Biorąc pod uwagę złożoność procesu, jakim jest CFS, jego subiektywność, wieloczynnikowość, nie do końca poznane podłoże patofizjologiczne, obecnie skuteczność leczenia farmakologicznego jest ograniczona [66-68].

Badano efektywność substancji takich jak amantadyna, modafinil, pemolina, L- karnityna, aspiryna, 4- aminopirydyna. Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w szczególności amantadyny [69].

Znaczenie zyskują nefarmakologiczne próby leczenia w postaci treningu poznawczego oraz nieinwazyjnych metod stymulacji mózgowia, takich jak powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) czy stymulacja prądem stałym o niskim natężeniu (transcranial direct current stimulation- tDCS) [66-68]. Podstawą skuteczności tych interwencji jest wpływ stymulacji na depolaryzację błon komórkowych w powierzchniowych warstwach kory mózgowej, a co za tym idzie, także na neuroprzeżywalność serotonergiczną oraz noradrenergiczną [66-68].

### **1.7.2 Zaburzenia depresyjne w przebiegu SM**

Zaburzenia depresyjne są stwierdzane u około 50% chorych na SM. Są 2-3 razy częstsze w tej grupie w porównaniu do populacji ogólnej. Wpływają negatywnie na jakość życia oraz wyniki leczenia, a także stają się wyraźnie częstsze w przypadku przejścia w postaci postępującej choroby [70,71].

Podłoże patofizjologiczne tego procesu w SM jest wieloczynnikowe, podobnie jak w CFS. Wymienia się tu czynniki neuroanatomiczne, takie jak aktywacja mikrogleju hipokampa, rozszerzanie zmian demielinizacyjnych, atrofia kory mózgowej w regionach strategicznych, ale także czynniki adaptacyjne wynikające z diagnozy ciężkiej, nieuleczalnej i potencjalnie postępującej choroby degeneracyjnej [71].

Sugeruje się, że wspólne mechanizmy odgrywają rolę w powstawaniu CFS, jak i depresji, w tym czynniki psychologiczne lub uszkodzenia mózgu w określonych ścieżkach neuroanatomicznych [68,72].

### **1.7.3 Zaburzenia integracji somatosensorycznej**

Termin zaburzeń integracji somatosensorycznej określanej także jako sensorycznej (sensory integration disorders, SID) został zaproponowany w roku 1972 przez Annę Jean Ayres, co było próbą zdefiniowania dysfunkcji u dzieci, u których w odpowiedzi na bodziec czuciowy obserwowano nietypowe zachowania [73,74].

Podstawę integracji somatosensorycznej stanowi fakt, iż funkcjonowanie ruchowe i poznawcze człowieka jest ściśle związane z integracją bodźców z receptorów wzrokowych, słuchowych,

dotykowych, węchowych, smakowych, przedsionkowych i proprioceptywnych. Bodźce te są odpowiednio organizowane w ośrodkowym układzie nerwowym, a następnie użyte do formułowania m.in. percepcji, uczenia się, zachowania, emocji, planowania ruchu, napięcia mięśniowego.

Dysfunkcje integracji sensorycznej rzutują na zdolność organizowania informacji sensorycznych, wydajności motorycznej i poznawczej.

W dalszym ciągu nie ma wielu badań na temat podłoża neuroanatomicznego SID. Kluczową rolę przypisuje się głównie strukturom takim jak: kora nowa, zwoje podstawy, mózdzek oraz połączeniom funkcjonalno- strukturalnym między nimi [73,74,75].

Jedno z najbardziej ugruntowanych podejść do SID zostało zaproponowane przez Winnie Dunn i jej czterokwadrantowy model przetwarzania sensorycznego [76].

Zgodnie z tym modelem przetwarzanie sensoryczne składa się z progu neurologicznego (wysokiego lub niskiego) oraz reakcji behawioralnej.

Wysoki próg neurologiczny odnosi się do osób, które są podwrażliwe i mogą reprezentować dwa wzorce zachowań, w zależności od ich strategii reagowania:

- (1) poszukiwanie doznań - jednostka reprezentuje aktywną strategię reagowania i będzie poszukiwać środowisk bogatych w bodźce w celu wzmocnienia reakcji;
- (2) niska rejestracja - jednostka reprezentuje pasywną strategię reagowania i wykazuje powolną reakcję lub brak reakcji na bodźce.

Niski próg neurologiczny natomiast odnosi się do nadwrażliwości i kolejnych dwóch wzorców zachowań:

- (3) unikania doznań - aktywna strategia reagowania, której efektem jest unikanie doznań, które nie są komfortowe dla danej osoby;
- (4) wrażliwości na doznania- strategia biernej odpowiedzi na doznania, które mogą być nieprzyjemne [73,75,76].

W ostatnich latach nastąpił zauważalny wzrost zainteresowania zaburzeniami integracji sensorycznej u chorych z SM. Do tej pory przeprowadzono niewiele badań w tym obszarze.

Zarówno w SID, jak i w przebiegu SM mogą występować pewne wspólne objawy, takie jak: zaburzenia czucia- bóle ośrodkowe i mięśniowo- szkieletowe, parestezje kończyn, allodynia (przeczulica w odpowiedzi na bodźce), dyzestezje, zmniejszenie czucia wibracji czy objaw Lhermitte'a [77,78]. Zaburzenia integracji sensorycznej u chorych z SM dotyczą głównie sfery ruchowej i czuciowej [57].

Stern i in. wykazali, że osoby o wyższej wrażliwości sensorycznej, unikające doznań i z niskim wzorcem rejestracji miały wyższy poziom lęku w porównaniu z populacją ogólną, a także niższą jakość życia związaną ze zdrowiem psychicznym i fizycznym. Wzorec poszukiwania wrażeń wykazywał z kolei odwrotne cechy, co w opinii autorów mogłoby sugerować potencjalny czynnik ochronny w SM [79]. Hebert i wsp. wykazali, że zaburzenia integracji sensorycznej wpływały na zaburzenia postawy u chorych z SM [80]. W innej pracy zaobserwowano, że trening ukierunkowany na zaburzenia integracji sensorycznej wpływał korzystnie na zaburzenia równowagi u chorych z SM, a także na jakość życia i poprawę w zakresie odczuwanego przez nich zmęczenia [81].

Związek zespołu zmęczenia z przebiegiem choroby był badany, jednak niewiele jest danych dotyczących analizy poszczególnych składowych CFS tj. zmęczenia w sferze poznawczej i ruchowej.

Na dzień dzisiejszy dosyć dobrze wydaje się udokumentowany związek pomiędzy występowaniem zespołu przewlekłego zmęczenia z zaburzeniami depresyjnymi u chorych z SM, natomiast mało wiadomo na temat powiązań tych zaburzeń z zaburzeniami integracji somatosensorycznej. Nie badano dotychczas związku zaburzeń integracji somatosensorycznej z przebiegiem SM.

## **2. CEL PRACY**

Celem pracy jest odpowiedź na pytania:

1. Jaki jest związek zespołu zmęczenia przewlekłego, z uwzględnieniem zmęczenia poznawczego i ruchowego z czasem trwania choroby, a także nasileniem choroby wyrażonym punkcją w skali EDSS, aktywnością rzutową i liczbą zmian w sekwencjach T2- zależnych w badaniu NMR mózgowia;
2. Czy istnieje związek zespołu przewlekłego zmęczenia z zaburzeniami integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM;
3. Czy istnieje związek pomiędzy występowaniem depresji a zaburzeniami integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM;
4. Czy występowanie zaburzeń integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM ma związek z czasem trwania choroby i jej nasileniem.

### **3.MATERIAŁ I METODY**

#### **3.1 Materiał**

Do badania włączono 205 chorych, w tym 147 kobiet oraz 58 mężczyzn w wieku od 19 do 69 lat z rozpoznaniem rzutowo- remisyjnej postaci SM, leczonych w ramach Programu Lekowego NFZ przy Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w okresie od stycznia 2022 do marca 2023.

Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy:

Grupa I- z rozpoznaniem zespołu zmęczenia przewlekłego- 135 osób

Grupa II- chorzy niespełniający kryterium rozpoznania zespołu zmęczenia przewlekłego- 70 osób

**Do badania włączono** chorych z SM spełniających poniższe kryteria:

- wiek powyżej 18 lat,
- rozpoznanie rzutowo- remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego,
- aktywne leczenie immunomodulujące w ramach Programu Lekowego NFZ B.29
- brak rzutu choroby stwierdzonego w ciągu ostatnich 8 tygodni jako czynnika, który mógłby istotnie wpływać na odczuwany przez chorych poziom zmęczenia i znużenia

Wszyscy chorzy podpisali świadomą zgodę udziału w badaniu.

**Z badania zostali wyłączeni:**

- chorzy poniżej 18 roku życia,
- chorzy z wtórnie lub pierwotnie postępującą postacią choroby,
- chorzy, którzy doświadczyli rzutu choroby w okresie krótszym niż 8 tygodni przed kwalifikacją do badania.

## **3.2 Metodyka**

Diagnoza rzutowo-remisyjnej postaci SM została ustalona odpowiednio wcześniej na podstawie obrazu klinicznego, badań NMR oraz badań dodatkowych i diagnostyki różnicowej (w trakcie hospitalizacji lub ambulatoryjnie), w oparciu o kryteria McDonalda z 2010 lub 2017 roku (w zależności od czasu, w którym diagnoza została postawiona), co jest także warunkiem kwalifikacji chorych do Programu Lekowego NFZ (załącznik 1) [82].

### **3.2.1 Rozpoznanie zespołu zmęczenia przewlekłego u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM**

Podział na grupy oparto o ocenę występowania zespołu zmęczenia przewlekłego na podstawie badania ankietowego z uwzględnieniem zwalidowanego kwestionariusza dla zespołu zmęczenia przewlekłego- skala syndromu zmęczenia dotycząca funkcji motorycznych i poznawczych (Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, FSMC) (załącznik 2). Dokonano zakupu licencji do użycia tej skali dla celów przeprowadzonego badania (skala autorstwa prof. dr Iris- Kathariny Penner, umowa porozumienia pomiędzy Pomorskim Uniwersytetem Medycznym w Szczecinie a Clinical Neuroscience Consulting GmbH, Chemin du Chardon Bleu 24, 1882 Gryon w Szwajcarii, podpisana w dniu 25.04.2018).

#### **FSMC**

Kwestionariusz ten składa się z 20 pytań, na które chory udziela odpowiedzi w 5- punktowej skali Likerta od 1 („w ogóle mnie nie dotyczy”) do 5 („w pełni mnie dotyczy”). Poszczególne pytania pogrupowane są na te dotyczące sfery zmęczenia poznawczego oraz ruchowego. Maksymalna możliwa do uzyskania suma punktów wynosi 100, a zespół zmęczenia ogółem rozpoznawany jest przy sumie punktów większej lub równej 43. Wartości w przedziale od 43 do 52 punktów świadczą o zespole zmęczenia o nasileniu łagodnym, w przedziale od 53 do 62 o umiarkowanym zespole zmęczenia, a wartości powyżej 63 o ciężkim zespole zmęczenia. W zakresie pytań dotyczących funkcjonowania poznawczego suma punktów w przedziale od 22 do 27 świadczy o łagodnym „zmęczeniu poznawczym”, od 28 do 33 o umiarkowanym „zmęczeniu poznawczym”, a powyżej 33 o ciężkim zespole zmęczenia w zakresie funkcjonowania poznawczego. Podobnie jest w zakresie pytań dotyczących „zmęczenia ruchowego”, gdzie wartości punktów pomiędzy 22 a 26 wskazują na „łagodne zmęczenie ruchowe”, od 27 do 31 na „umiarkowane zmęczenie ruchowe”, a powyżej 32 na „ciężkie zmęczenie ruchowe”.



Podstawą kwalifikacji do grupy I i II była uzyskana suma punktacji.

Do grupy I zakwalifikowano chorych, którzy uzyskali sumę punktów większą lub równą 43.

Do grupy II zakwalifikowano chorych z sumą punktów mniejszą niż 43 punkty.

### **3.2.2. Rozpoznanie zaburzeń depresyjnych u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM**

Zaburzenia depresyjne diagnozowano na podstawie oceny w oparciu o skalę depresji Becka (Beck Depression Inventory, BDI, załącznik 3). Jest to skala stosowana w przesiewowej diagnostyce depresji, autorstwa Aarona Becka. Test ten składa się z 21 pytań, na które pacjent samodzielnie udziela odpowiedzi. Możliwe są 4 warianty odpowiedzi, które są inaczej oceniane. Kolejne warianty odpowiedzi odpowiadają zwiększonej intensywności objawów, są więc odpowiednio wzrastająco punktowane od 0 do 3 punktów [91].

Poziom depresji obliczany jest z uzyskanej po zsumowaniu liczby punktów. Na potrzeby obliczeń statystycznych przyjęto podział na następujące podgrupy:

- podgrupa 0 z sumą punktów 0–11– brak depresji lub obniżenie nastroju;
- podgrupa 1 z sumą punktów 12- 19- depresja łagodna
- podgrupa 2 z sumą punktów 20–25– depresja umiarkowana;
- podgrupa 3 z sumą punktów 26 i więcej – depresja ciężka [91]

### **3.2.3 Rozpoznanie zaburzeń integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM**

Do badania zaburzeń integracji somatosensorycznej wykorzystano kwestionariusz Daniela Travisa dla osób powyżej 18 roku życia (załącznik 4) [69]. Wyróżnia on domeny modulacji ogólnej (9 stwierdzeń), nadreaktywności (26 stwierdzeń), niedostatecznej reakcji/poszukiwania sensorycznego (20 stwierdzeń), dyskryminacji sensorycznej (26 stwierdzeń), zdolności motorycznych opartych na zmysłach (19 stwierdzeń) oraz społecznych i emocjonalnych (22 stwierdzenia). Każdy objaw został oceniony przez uczestnika badania za pomocą 5-punktowej skali Likerta od 0 (nigdy nie występował) do 4 (występuje regularnie). Jeśli problem występował w przeszłości, ale już nie występuje, uczestnik wpisywał literę P. Suma uzyskana przez dodanie wartości w każdej domenie wskazywała na nasilenie zaburzenia integracji somatosensorycznej w tej domenie.

### **3.2.4 Ocena stopnia niepełnosprawności wynikającej z choroby podstawowej wg skali EDSS**

Stopień niepełnosprawności wynikającej z choroby ustalono na podstawie 10- stopniowej skali EDSS (załącznik 5). Skala ta składa się z podskal funkcjonalnych pozwalających na ocenę funkcji wzroku, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdzku, układu czucia, zwieraczy i wyższych czynności mózgowych, jak też obejmuje ocenę zdolności poruszania się i samoobsługi. Wynik 0 oznacza prawidłowy stan neurologiczny, a 10 śmierć z powodu SM. Na podstawie sumy punktacji w poszczególnych podskalach funkcjonalnych chory uzyskuje końcowy wynik- możliwe są zarówno całe, jak i pół punktu. Wynik powyżej 4 punktów oznacza już skrócenie dystansu chodu do odpowiednio 500, 200 i 100 m, 6 punktów oznacza stałą lub okresową jednostronną asystę przy chodzeniu, 7 punktów- poruszanie się głównie na wózku inwalidzkim, a 9 punktów- chorego leżącego [37].

W zależności od wyniku EDSS na potrzeby obliczeń statystycznych chorych podzielono na dwie podgrupy:

- podgrupa 0- wynik punktacji w skali EDSS większy lub równy 3
- podgrupa 1- wynik punktacji w skali EDSS niższy od 3

Wynik 3 w skali EDSS oznacza zauważalną niepełnosprawność. W odniesieniu do skali jest to umiarkowane upośledzenie w jednym punkcie podskali funkcjonalnej albo łagodne upośledzenie czynności w 3 lub 4 podskalach funkcjonalnych; chory pozostaje w pełni chodzący [37].

### **3.2.5 Ocena czasu trwania choroby u chorych rzutowo- remisyjną postacią SM**

Czas trwania choroby ustalono na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej przyjmując czas od ustalenia diagnozy SM. Uwzględniano także wywiad odnośnie pierwszych objawów i ci chorzy, u których czas od pierwszych objawów choroby do ustalenia rozpoznania był dłuższy niż rok nie byli włączani do badania.

Na potrzeby obliczeń statystycznych chorzy zostali pod tym względem podzieleni na podgrupy:

- podgrupa 0- czas trwania choroby do 5 lat
- podgrupa 1- czas trwania choroby pomiędzy 5 a 10 lat
- podgrupa 2- czas trwania choroby powyżej 10 lat

### **3.2.6. Ocena liczby zmian hiperintensywnych w sekwencjach T2- zależnych w NMR mózgowia u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM**

U każdego z chorych brano pod uwagę najnowsze z kontrolnych rutynowo wykonywanych badań NMR mózgowia z kontrastem. Badania NMR mózgowia z kontrastem wykonywano w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej SPSK1 PUM w Szczecinie (kierownik prof. dr hab. n. med. Wojciech Poncyłjusz). Wykorzystano 1,5 teslowy rezonans magnetyczny model Discovery 450 firmy General Electric o gradientach 50 mT (multite-sli/metr) we wszystkich trzech osiach.

Dokonano oceny liczby zmian hiperintensywnych w sekwencjach T2- zależnych.

Na potrzeby obliczeń statystycznych chorych podzielono pod tym względem na trzy podgrupy:

- podgrupa 0- liczba zmian w sekwencji T2- zależnej poniżej 10
- podgrupa 1- liczba zmian w sekwencji T2- zależnej pomiędzy 10 a 20
- podgrupa 2- liczba zmian w sekwencji T2- zależnej powyżej 20

W analizie uwzględniono również stosowane leki immunomodulacyjne z podziałem na I i II linię leczenia:

- I linia: dimetylofumaran, interferon beta, octan glatirameru, teryflunomid.
- II linia: okrelizumab, natalizumab, fingolimod, kladrybina, alemtuzumab.

Jak wspomniano wcześniej, wszyscy chorzy byli aktywnie leczeni w ramach Programu Lekowego NFZ.

Przeprowadzono analizę porównawczą chorych obu grup pod względem występowania zaburzeń depresyjnych i zaburzeń integracji somatosensorycznej. Analizie poddano również związek CFS z czasem trwania choroby oraz jej nasileniem uwzględniając roczną aktywność rzutową, stopień niepełnosprawności w skali EDSS oraz aktywność radiologiczną choroby.

Parametry te analizowano także w odniesieniu do zaburzeń integracji somatosensorycznej u tych chorych.

### 3.3. Analiza statystyczna

Zmienne ilościowe analizowano za pomocą średniej arytmetycznej, uwzględniając wartości minimalne, maksymalne oraz odchylenie standardowe, a ponadto za pomocą mediany, dolnych i górny kwartyli. W odniesieniu do analizy zmiennych jakościowych stosowano wartości procentowe i liczebności zmiennej. W teście Levene'a ujawniono niejednorodność wariancji w grupach i podgrupach chorych ( $p < 0,05$ ). W związku z tym, a także ze względu na rozkład analizowanych w pracy danych odbiegający od rozkładu normalnego (test Shapiro-Wilka,  $p < 0,05$ ), grupy zmiennych porównywano za pomocą testów nieparametrycznych: dla dwóch grup test U-Manna-Whitneya, dla trzech grup test ANOVA rang Kruskala-Wallisa i test mediany. Do analizy zmiennych jakościowych zastosowano test chi kwadrat Pearsona dla tabel  $2 \times 2$ . Zachowanie zmiennych zilustrowano przy pomocy tabel i histogramów. Za poziom istotności dla analizowanych zmiennych przyjęto  $p < 0,05$ . Do analizy statystycznej użyto licencjonowanego programu STATISTICA wersja 13.3.

Dla przedstawianego badania uzyskano zwolnienie z konieczności uzyskania opinii Komisji Bioetycznej o numerze KB.006.34.2023

## **4. WYNIKI**

### **4.1. Analiza porównawcza chorych grupy I i II**

W obu grupach przeważały kobiety, aczkolwiek w grupie I było ich istotnie więcej niż w grupie II.

Chorzy z zespołem przewlekłego zmęczenia (grupa I) byli istotnie starsi od chorych bez CFS. Depresję stwierdzono u 53,11 % chorych- istotnie częściej w grupie I niż w II. Nasilenie umiarkowane i ciężkie depresji obserwowano jedynie w grupie I.

Grupy różniły się istotnie pod względem odsetka chorych z EDSS  $\geq 3$ . Znamienne więcej takich chorych było w grupie I.

Chorzy grupy I różnili się także istotnie od chorych grupy II pod względem czasu trwania choroby. Cechowali się znamienne wyższym niż w grupie II odsetkiem osób chorujących powyżej 10 lat i znamienne niższym odsetkiem osób z czasem trwania do 5 lat.

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem liczby zmian hiperintensywnych w sekwencjach T2 zależnych w ostatnim badaniu NMR mózgowia.

Wyniki przedstawiono w tabeli nr 1.

**Tabela 1.** Analiza porównawcza chorych grupy I i grupy II

<b>Dane</b>		<b>Grupa I N=135</b>	<b>Grupa II N=70</b>	<b>p</b>
Płeć	Kobiety	105 (77,78%)	42 (60%)	0,0074
	Mężczyźni	30 (22,22%)	28 (40%)	
Wiek (średnia)		40,98	37,18	0,01
Skala depresji Becka	0	71 (52,59%)	66 (94,29%)	<0,0001
	1	32 (23,70%)	4 (5,71%)	
	2	17 (12,59%)	0 (0,00%)	
	3	15 (11,11%)	0 (0,00%)	
EDSS	$\geq 3$	40 (29,63%)	4 (5,80%)	<0,0001
	$< 3$	95 (70,37%)	65 (94,20%)	
Czas trwania cho- roby	0	31 (22,96%)	29 (41,43%)	0,0075
	1	51 (37,78%)	26 (37,14%)	
	2	53 (39,26%)	15 (21,43%)	
Liczba zmian w T2	0	12 (8,89%)	8 (11,43%)	0,4053
	1	48 (35,56%)	30 (42,86%)	
	2	75 (55,56%)	32 (45,71%)	

## 4.2. Natężenie poszczególnych składowych CFS w grupach I i II

### 4.2.1. Natężenie zmęczenia poznawczego w grupie I i w grupie II

Zmęczenie poznawcze występowało u 85,93% chorych z grupy I. Najwięcej było chorych z ciężkim zmęczeniem poznawczym. W grupie II odnotowano zmęczenie poznawcze u 7,1 % chorych i miało ono łagodne nasilenie. Różnice te były istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) (tabela 2).

**Tabela 2.** Natężenie zmęczenia poznawczego w grupie I i w grupie II

<b>Natężenie zmęczenia poznawczego</b>	<b>Grupa I N=135</b>	<b>Grupa II N=70</b>	<b>p</b>
Brak zmęczenia poznawczego	19 (14,07%)	65 (92,86%)	<0,0001
Łagodne zmęczenie poznawcze	25 (18,52%)	5 (7,14%)	<0,0001
Umiarkowane zmęczenie poznawcze	38 (28,15%)	0 (0,00%)	<0,0001
Ciężkie zmęczenie poznawcze	53 (39,26%)	0 (0,00%)	<0,0001

### 4.2.2. Natężenie zmęczenia ruchowego w grupie I i w grupie II

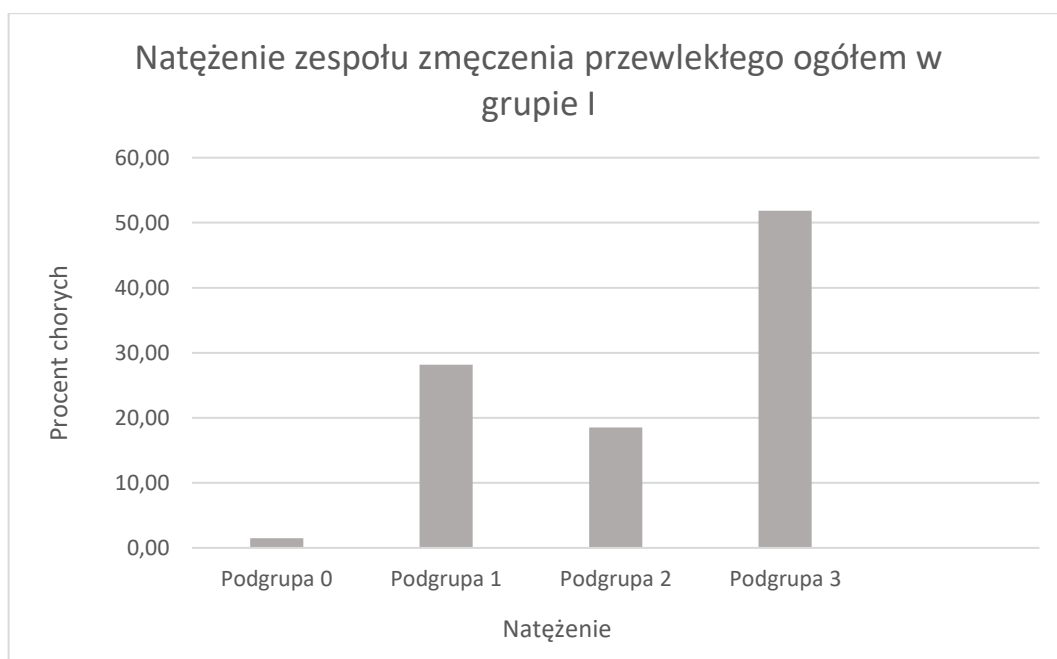
Zmęczenie ruchowe występowało tylko w grupie I. U zdecydowanej większości tych chorych miało natężenie w stopniu 3 (tabela 3).

**Tabela 3.** Natężenie zmęczenia ruchowego w grupie I i w grupie II

<b>Natężenie zmęczenia ruchowego</b>	<b>Grupa I N=135</b>	<b>Grupa II N=70</b>	<b>p</b>
Brak zmęczenia ruchowego	8 (5,93%)	70 (100%)	<0,0001
Łagodne zmęczenie ruchowe	27 (20%)	0 (0,00%)	<0,0001
Umiarkowane zmęczenie ruchowe	32 (23,70%)	0 (0,00%)	<0,0001
Ciężkie zmęczenie ruchowe	68 (50,37%)	0 (0,00%)	<0,0001

### 4.2.3. Natężenie zespołu zmęczenia przewlekłego ogółem w grupie I

Biorąc pod uwagę natężenie zespołu zmęczenia przewlekłego ogółem w grupie I stwierdzono, że chorzy z ciężkim jego nasileniem (podgrupa 3) stanowili statystycznie największą część tej grupy ( $p < 0,0001$ ) (rycina 1).

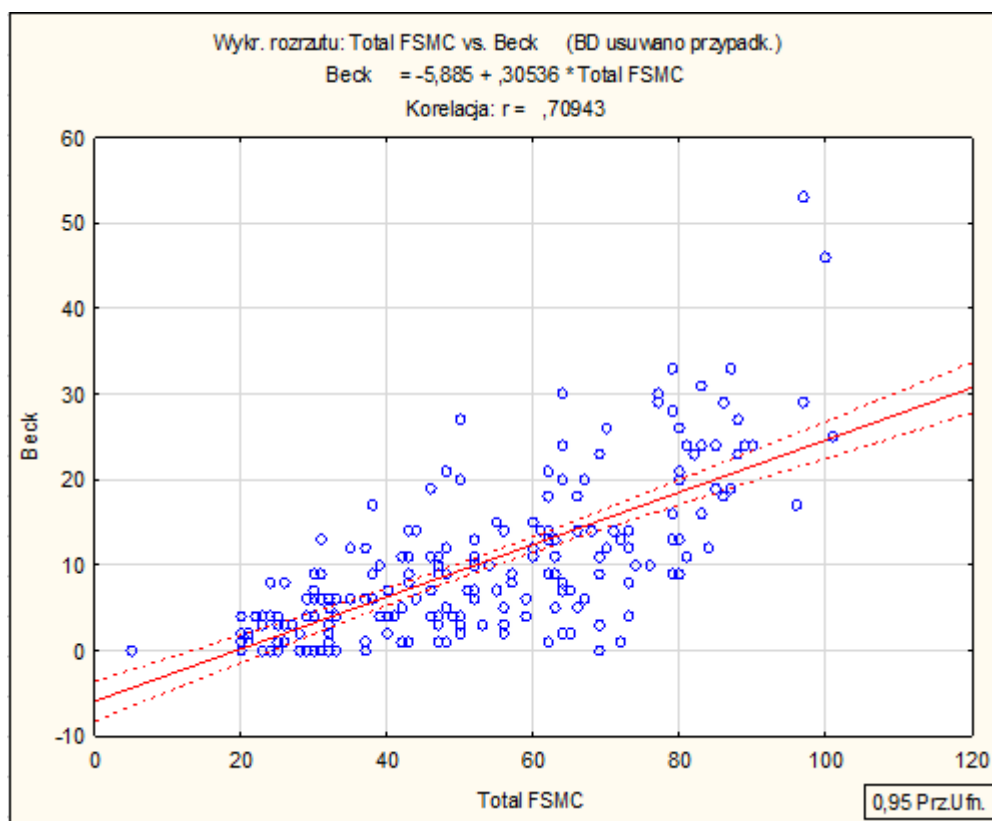


**Rycina 1.** Natężenie zespołu zmęczenia przewlekłego ogółem w grupie I



### 4.3. Nasilenie zaburzeń depresyjnych a natężenie CFS

Wykazano wysoką dodatnią korelację pomiędzy punktacją w skali Becka a stopniem natężenia CFS ogółem (współczynnik korelacji  $r = 0,71$ ) (rycina 2).

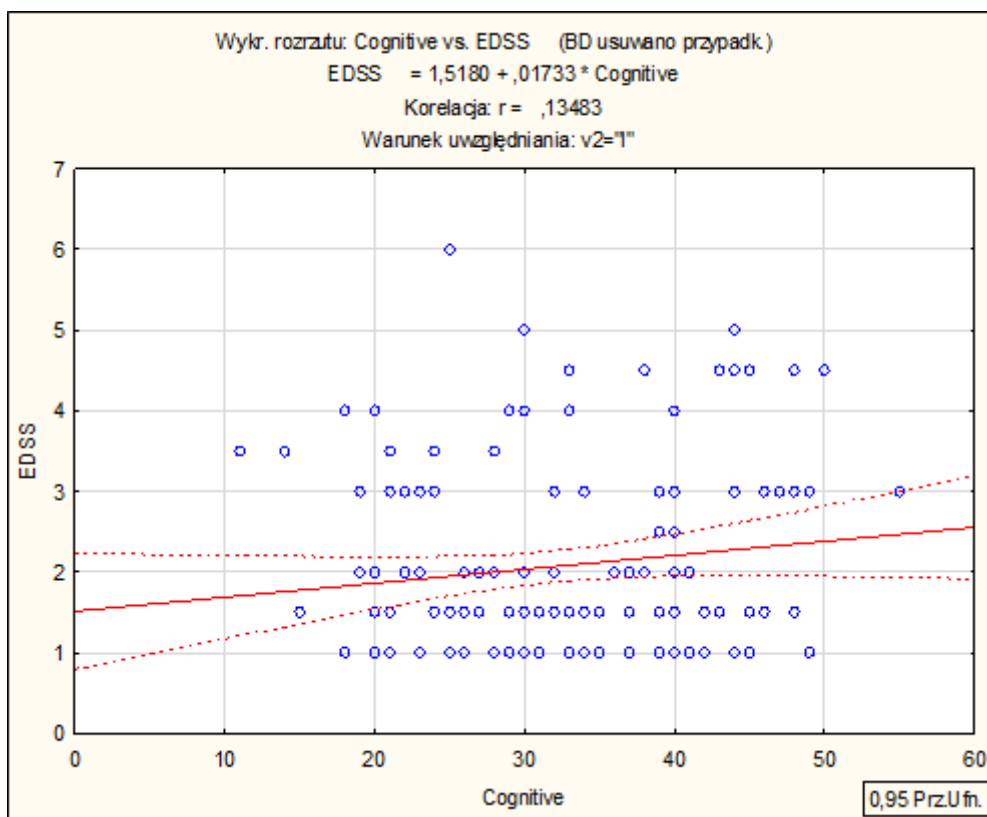


**Rycina 2.** Korelacja pomiędzy stopniem nasilenia zaburzeń depresyjnych a stopniem natężenia CFS (Total FSMC- zespół zmęczenia przewlekłego ogółem; Beck- skala depresji Becka)

#### 4.4. Stopień niepełnosprawności według skali EDSS a natężenie CFS i jego składowych w grupie I

##### 4.4.1. Stopień niepełnosprawności według skali EDSS a natężenie zmęczenia poznawczego w grupie I

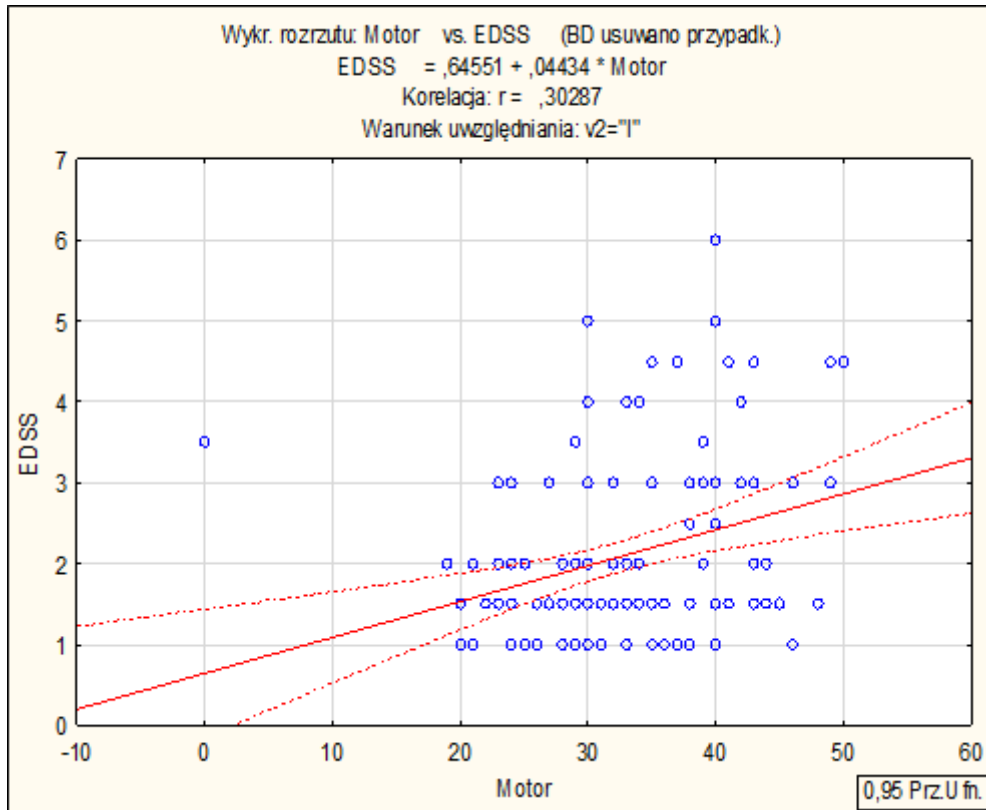
Nie wykazano zależności pomiędzy punkcją w skali EDSS a stopniem nasilenia zmęczenia poznawczego w grupie I (współczynnik korelacji  $r = 0,13$ ) (ryc.3).



**Rycina 3.** Korelacja pomiędzy stopniem niepełnosprawności według skali EDSS a natężeniem zmęczenia poznawczego (Cognitive- zmęczenie poznawcze)

#### 4.4.2. Stopień niepełnosprawności według skali EDSS a natężenie zmęczenia ruchowego w grupie I

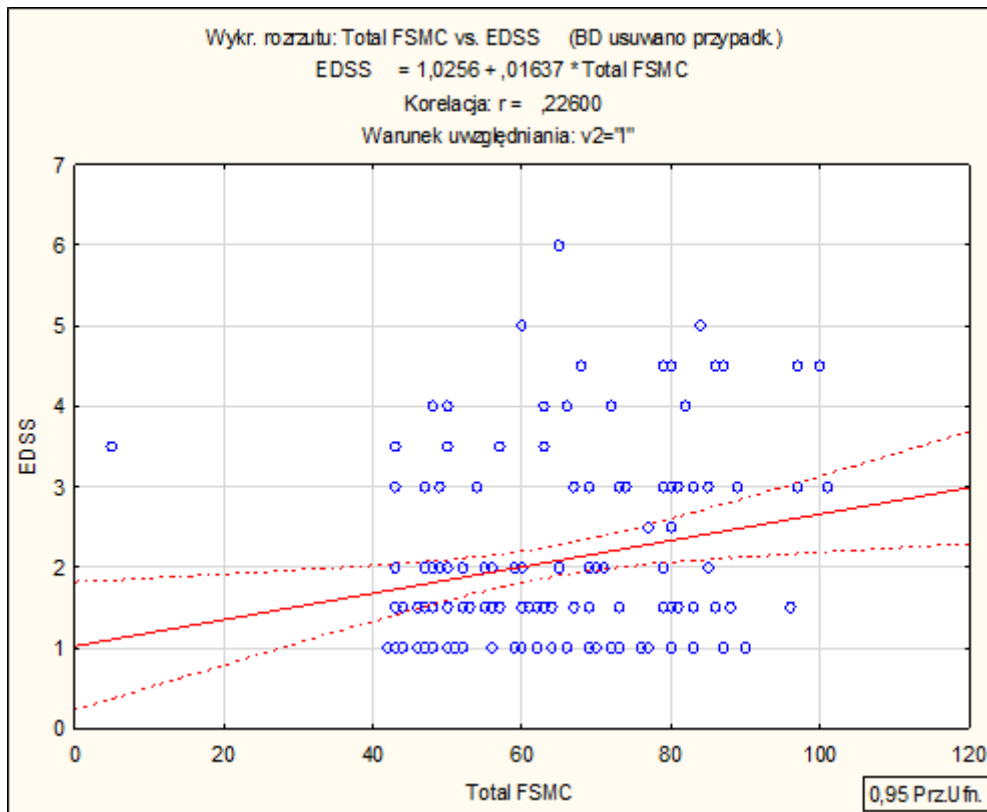
Wykazano umiarkowanie dodatnią korelację pomiędzy punktacją w skali EDSS a stopniem nasilenia zmęczenia ruchowego w grupie I (współczynnik korelacji  $r = 0,3$ ) (ryc.4).



**Rycina 4.** Korelacja pomiędzy stopniem niepełnosprawności według skali EDSS a natężeniem zmęczenia ruchowego w grupie I (Motor- zmęczenie ruchowe)

#### 4.4.3. Stopień niepełnosprawności według skali EDSS a natężenie zespołu zmęczenia przewlekłego ogółem w grupie I

Wykazano słabo dodatnią korelację pomiędzy punktacją w skali EDSS a stopniem natężenia zespołu zmęczenia ogółem (współczynnik korelacji  $r = 0,23$ ) (ryc.5).



**Rycina 5.** Korelacja pomiędzy stopniem niepełnosprawności według skali EDSS a natężeniem zespołu zmęczenia przewlekłego ogółem w grupie I (Total FSMC- zespół zmęczenia przewlekłego ogółem)

#### 4.5 Liczba rzutów w ostatnim roku w grupie I i w grupie II

Aktywność rzutowa choroby w grupie I była większa w porównaniu do grupy II, ale bez znaczenia statystycznego (tabela 4).

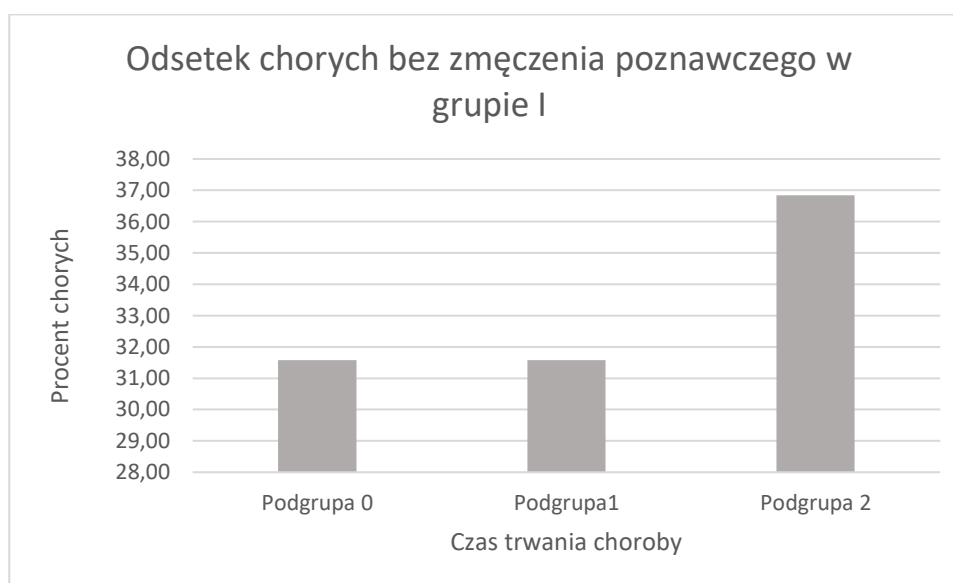
**Tabela 4.** Liczba rzutów w ostatnim roku w grupie I i grupie II

<b>Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku</b>	<b>Grupa I N=135</b>	<b>Grupa II N=70</b>	<b>p</b>
0	99 (73,33%)	57 (82,61%)	0,31729
1	25 (18,52%)	9 (13,04%)	
2	11 (8,15%)	3 (4,35%)	

## 4.6. Natężenie CFS i jego składowych w zależności od czasu trwania choroby w grupie I

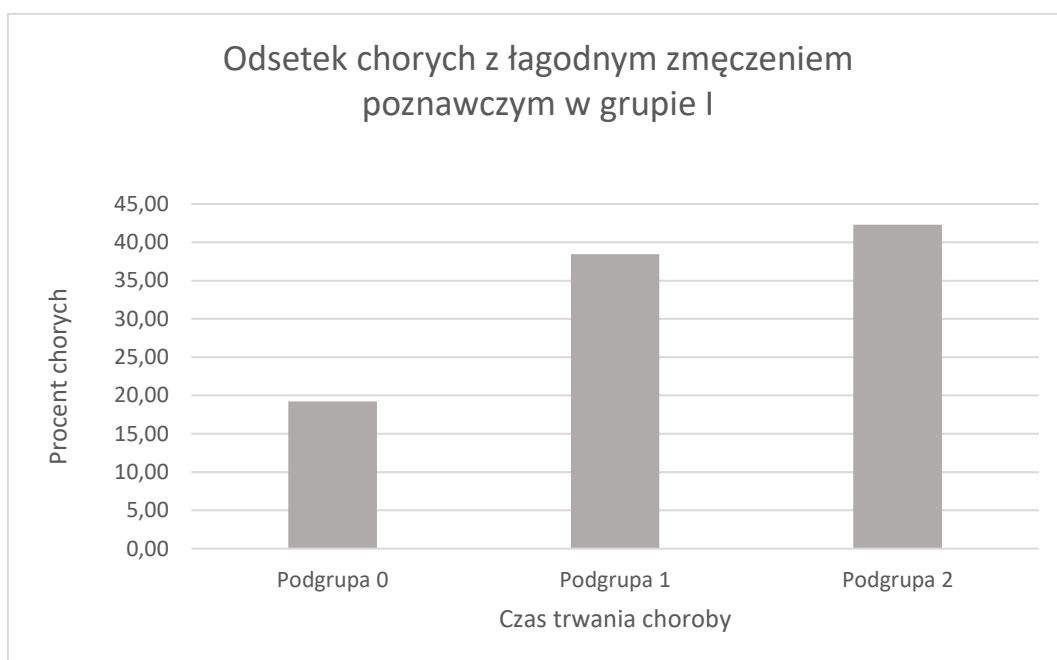
### 4.6.1 Natężenie zmęczenia poznawczego w zależności od czasu trwania choroby

Nie wykazano związku między brakiem zmęczenia poznawczego a czasem trwania choroby ( $p=0,72$ ) (ryc. 6).



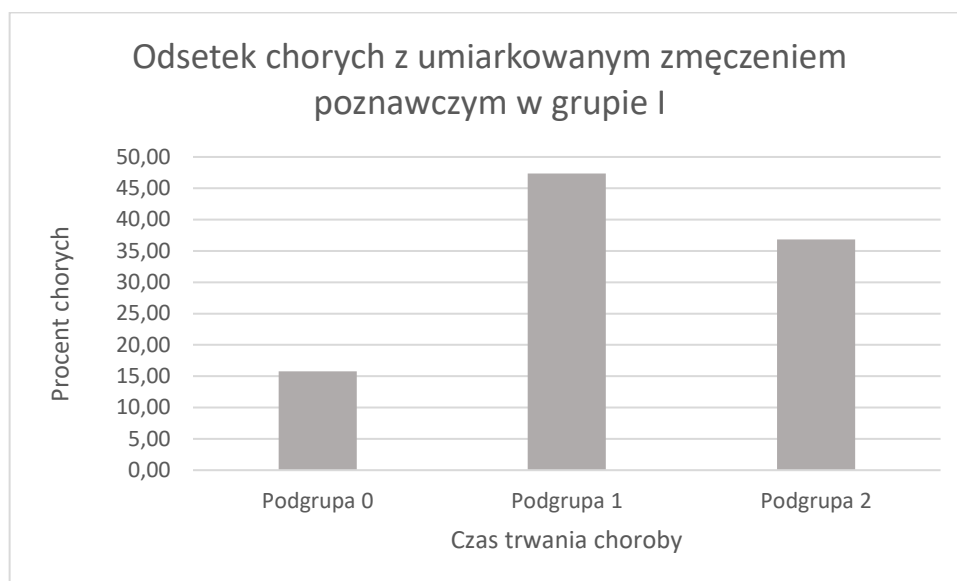
**Rycina 6.** Odsetek chorych bez zmęczenia poznawczego w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.

Spośród chorych grupy I z łagodnym zmęczeniem poznawczym (n=26) u 19,23% chorych choroba trwała do 5 lat, u 38,46% pomiędzy 5 a 10 lat, a u 42,31% powyżej 10 lat. Różnice te jednak nie były istotne statystycznie (p=0,72) (rycina 7).



**Rycina 7.** Odsetek chorych z łagodnym zmęczeniem poznawczym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I

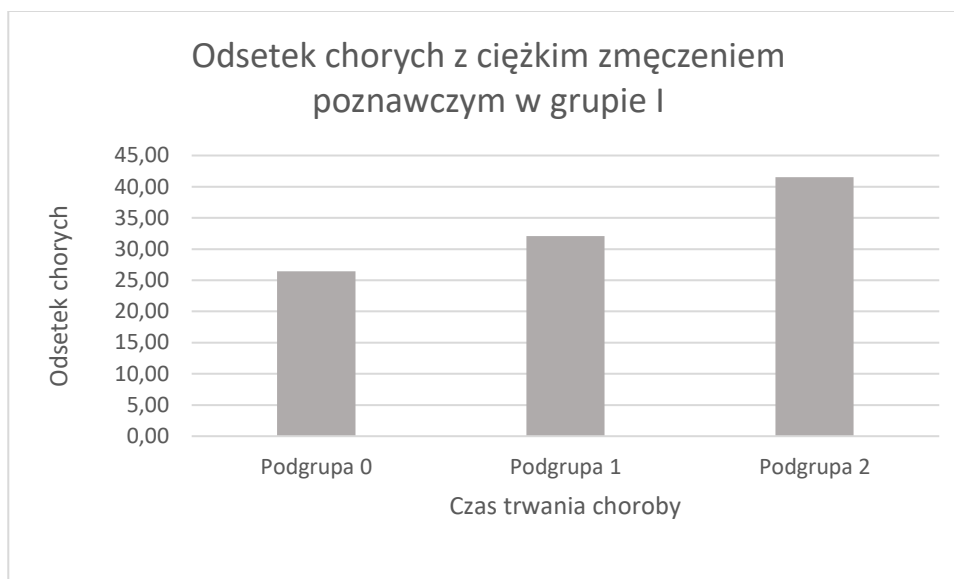
Spośród chorych grupy I z umiarkowanym zmęczeniem poznawczym (n=38) u 15,79% chorych choroba trwała do 5 lat, u 47,37% pomiędzy 5 a 10 lat, a u 36,84% powyżej 10 lat. Różnice nie były istotne statystycznie (p=0,72) (rycina 8).



**Rycina 8.** Odsetek chorych z umiarkowanym zmęczeniem poznawczym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I



Chorzy ciężkim zmęczeniem poznawczym (n=53) w 26,42% chorowali do 5 lat, w 32,08% pomiędzy 5 a 10 lat, a w 41,51% powyżej 10 lat. Różnice te również nie były istotne statystycznie (p=0,72) (rycina 9).



**Rycina 9.** Odsetek chorych z ciężkim zmęczeniem poznawczym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I

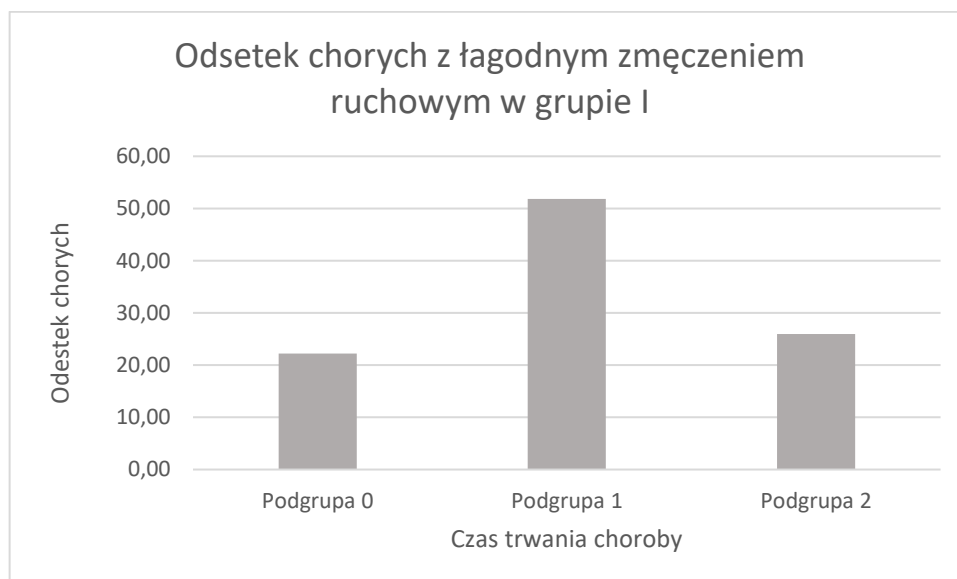
#### 4.6.2 Natężenie zmęczenia ruchowego w zależności od czasu trwania choroby

Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy brakiem zmęczenia ruchowego a czasem trwania choroby. Spośród chorych grupy I bez zmęczenia ruchowego (n=9) u 22,22% choroba trwała do 5 lat, u 55,56% pomiędzy 5 a 10 lat, a u 22,22% powyżej 10 lat (p=0,72) (rycina 10).



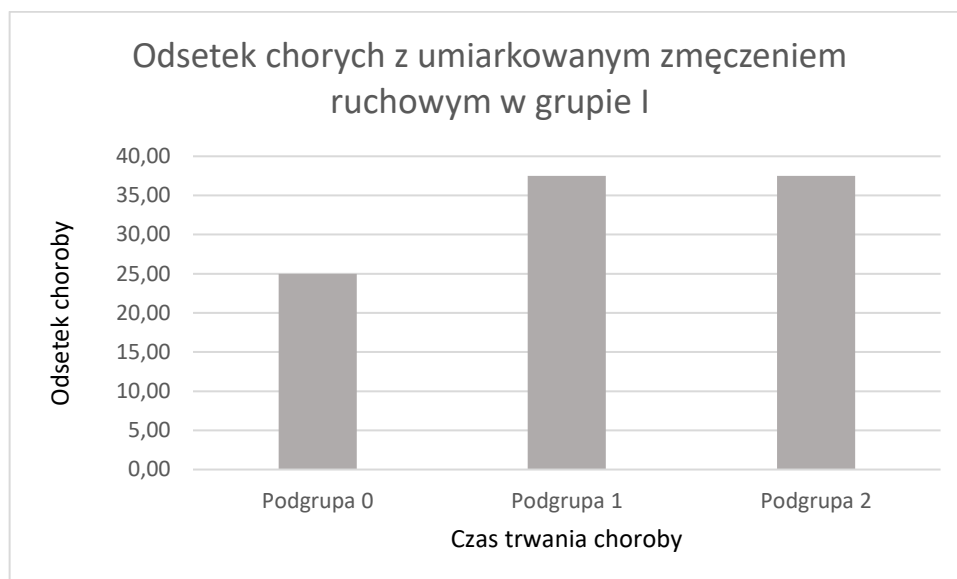
**Rycina 10.** Odstetek chorych bez zmęczenia ruchowego w zależności od czasu trwania choroby w grupie I

Odsetek chorych grupy I z łagodnym zmęczeniem ruchowym (n=27) był również podobny niezależnie od czasu trwania choroby (p=0,72) (rycina 11).



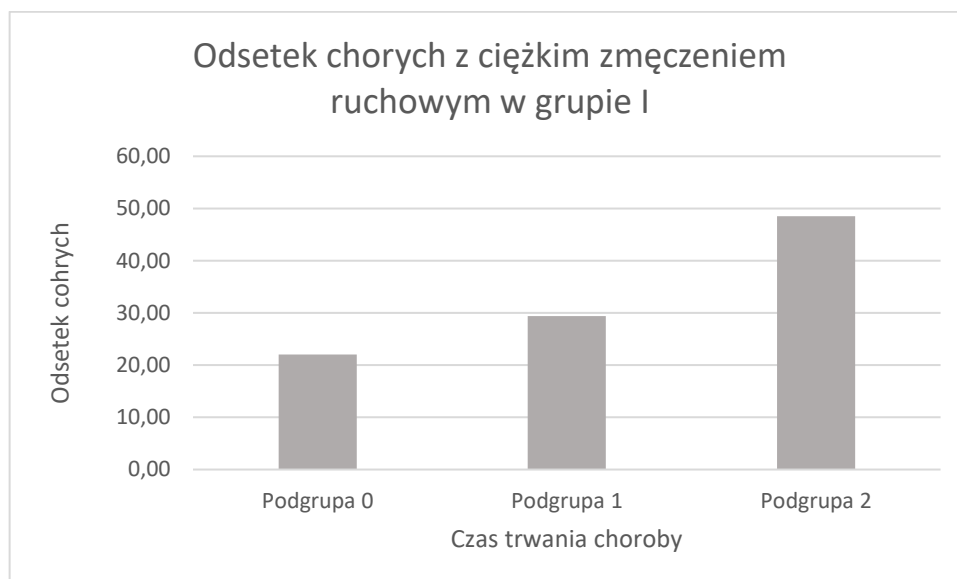
**Rycina 11.** Odsetek chorych z łagodnym zmęczeniem ruchowym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I

Czas trwania choroby nie wiązał się również z umiarkowanym zmęczeniem ruchowym ( $p=0,72$ ) (rycina 12).



**Rycina 12.** Odsetek chorych z umiarkowanym zmęczeniem ruchowym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I

Odsetek chorych z ciężkim zmęczeniem ruchowym był podobny w poszczególnych podgrupach odzwierciedlających czas trwania choroby ( $p=0,72$ ) (rycina 13).



**Rycina 13.** Odsetek chorych z ciężkim zmęczeniem ruchowym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I

Łagodne CFS ogółem dominowało u chorych z czasem trwania choroby pomiędzy 5 a 10 lat względem czasu trwania poniżej 5 lat i powyżej 10 lat. Różnice te jednak nie były istotne statystycznie ( $p=0,58$ ) (rycina 14).



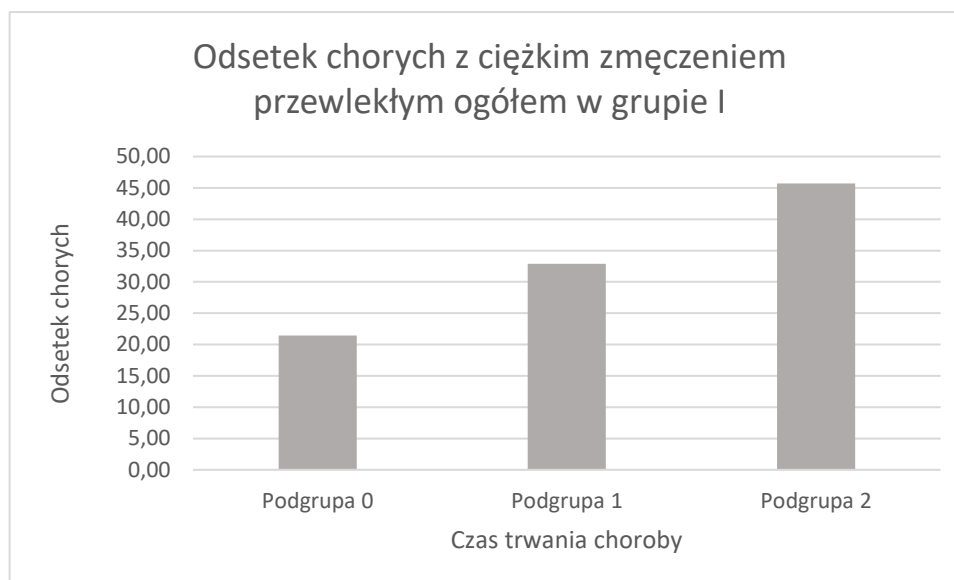
**Rycina 14.** Odsetek chorych z łagodnym zmęczeniem przewlekłym ogółem w zależności od czasu trwania choroby w grupie I

Podobnie chorzy z umiarkowanym CFS ogółem dominowali w podgrupie z czasem trwania choroby pomiędzy 5 a 10, aczkolwiek również bez istotności statystycznej ( $p=0,58$ ) (rycina 15).



**Rycina 15.** Odsetek chorych z umiarkowanym zmęczeniem przewlekłym ogółem w zależności od czasu trwania choroby w grupie I

Niezależnie od czasu trwania choroby, porównywalny był również odsetek chorych z ciężkim CFS ogółem ( $p=0,58$ ) (rycina 16).



**Rycina 16.** Odsetek chorych z ciężkim zmęczeniem przewlekłym ogółem w zależności od czasu trwania choroby w grupie I



#### 4.7. Porównanie grupy I i grupy II pod względem stosowanych leków immunomodulacyjnych

Istotnie wyższy odsetek chorych grupy I był leczony lekami II linii w porównaniu do grupy II ( $p= 0,0065$ ) (tabela 5).

**Tabela 5.** Stosowane leki immunomodulujące (w podziale na I i II linię leczenia) w grupach I i II

Stosowany lek immunomodulujący (linia leczenia)	Grupa I N=135	Grupa II N= 70	p
I linia leczenia	97 (71,85%)	62 (88,57%)	0,0065
II linia leczenia	38 (28,15%)	8 (11,43%)	

Nie wykazano natomiast istotnych różnic między grupami w częstości stosowania poszczególnych substancji czynnych ( $p= 0,3492$ ) (tabela 6).

**Tabela 6.** Stosowane leki immunomodulujące w grupach I i II

Stosowany lek immunomodulujący	Grupa I N=137	Grupa II N=70	p
dimetylofumaran	59 (43,70%)	36 (51,43%)	0,3492
Interferon beta	11 (8,15%)	9 (12,86%)	
Octan glatiramery	9 (6,67%)	5 (7,14%)	
teryflunomid	18 (13,33%)	2 (17,14%)	
okrelizumab	12 (8,89%)	2 (2,86%)	
natalizumab	11 (8,15%)	4 (5,71%)	
fingolimod	8 (5,93%)	1 (1,43%)	
Kładrybina	5 (3,70%)	1 (1,43%)	
alemtuzumab	2 (1,48%)	0 (0,00%)	

#### 4.8. Zaburzenia integracji somatosensorycznej w odniesieniu do zespołu zmęczenia przewlekłego

Chorzy z zespołem zmęczenia przewlekłego uzyskali gorsze wyniki w ocenie integracji somatosensorycznej w każdej z domen niż chorzy bez zmęczenia. Różnice nie były jednak istotne statystycznie ( $p > 0,5$ ) (tabela 7)

**Tabela 7.** Porównanie wyników SID w grupie I i grupie II

Zaburzenia intergracji somatosensorycznej	Grupa I					Grupa II					p
	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	
ogólne przetwarzanie bodźców sensorycznych	10,56296	10,00000	0,00	33,0000	6,99638	4,87143	4,00000	0,00	15,0000	3,88577	0,6177
nadwrażliwość	27,51852	24,00000	0,00	81,0000	18,83584	11,41429	8,00000	0,00	48,0000	11,01579	0,8446
podwrażliwość	20,91852	20,00000	0,00	50,0000	12,61488	13,75714	12,50000	0,00	41,0000	10,68445	0,4361
dyskryminacja sensoryczna	20,75556	16,00000	0,00	104,0000	18,30442	6,44286	4,00000	0,00	39,0000	7,73218	0,6756
zdolności motoryczne	21,12593	18,00000	0,00	70,0000	16,02118	5,38571	4,00000	0,00	33,0000	5,64478	0,3378
zdolności społeczne i emocjonalne	24,65926	21,00000	0,00	82,0000	17,74536	10,21429	8,00000	0,00	38,0000	9,46832	0,8478

#### 4.9. Zaburzenia integracji somatosensorycznej a liczba rzutów w ostatnim roku

Wykazano istotnie statystycznie gorsze wyniki w domenie podwrażliwości oraz zdolności społecznych i emocjonalnych w grupie chorych z jednym i z dwoma rzutami w ciągu ostatniego roku w porównaniu do grupy chorych bez rzutu (tabela 8).

**Tabela 8.** Zaburzenia integracji somatosensorycznej a liczba rzutów w ostatnim roku u analizowanych chorych z SM

Zaburzenia intergracji somatosensorycznej	bez rzutów w ostatnim roku					1 rzut w ostatnim roku					2 rzuty w ostatnim roku					p
	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	
ogólne przetwarzanie bodźców sensorycznych	8,88535	8,00000	0,00	33,0000	6,94019	7,23529	6,00000	0,00	21,0000	5,55446	9,50000	10,00000	0,00000	17,00000	5,76128	1,0000
nadwrażliwość	21,82166	16,00000	0,00	81,0000	18,49827	21,00000	17,00000	0,00	62,0000	17,25038	27,42857	23,50000	5,00000	56,00000	17,44757	0,4963
podwrażliwość	17,99363	16,00000	0,00	50,0000	12,07800	17,32353	18,00000	0,00	39,0000	12,12491	27,64286	29,00000	5,00000	48,00000	14,22137	0,0399
dyskryminacja sensoryczna	15,87261	10,00000	0,00	104,0000	17,62491	13,38235	8,00000	0,00	54,0000	13,26882	22,57143	22,00000	0,00000	51,00000	15,78565	0,1839
zdolności motoryczne	15,58599	10,00000	0,00	70,0000	15,98158	13,73529	11,00000	0,00	43,0000	12,08382	22,21429	20,00000	4,00000	51,00000	14,41782	0,1079
zdolności społeczne i emocjonalne	19,687900	15,00000	0,00	82,0000	17,05077	15,20588	15,50000	0,00	47,0000	13,03557	32,14286	38,00000	1,00000	56,00000	17,47463	0,0250

#### 4.10. Zaburzenia integracji somatosensorycznej a stopień niepełnosprawności analizowanych chorych z SM według skali EDSS

Wykazano statystycznie istotnie gorsze wyniki w zakresie dyskryminacji sensorycznej oraz zdolności motorycznych w grupie z punktacją w skali EDSS większą lub równą 3 (podgrupa EDSS 0). W zakresie pozostałych domen SID różnic nie stwierdzono (tabela 9).

**Tabela 9.** Zaburzenia integracji somatosensorycznej a stopień niepełnosprawności analizowanych chorych z SM według skali EDSS

Zaburzenia intergracji somatosensorycznej	EDSS podgrupa 1					EDSS podgrupa 0					p
	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	
ogólne przetwarzanie bodźców sensorycznych	8,29193	7,00000	0,00	33,0000	6,48329	9,97727	9,50000	0,00	32,0000	7,19654	0,1167
nadwrażliwość	20,57143	15,00000	0,00	77,0000	17,25461	27,54545	26,50000	0,00	81,0000	20,62663	0,0542
podwrażliwość	18,83851	17,00000	0,00	50,0000	12,42573	17,45455	16,00000	0,00	44,0000	12,50573	0,4548
dyskryminacja sensoryczna	13,95652	9,00000	0,00	70,0000	14,70516	23,09091	17,50000	0,00	104,0000	22,02833	0,0131
zdolności motoryczne	13,04969	9,00000	0,00	60,0000	13,16235	25,54545	23,00000	0,00	70,0000	18,6628	< 0,0001
zdolności społeczne i emocjonalne	18,98758	15,00000	0,00	82,0000	16,08065	22,75000	19,00000	0,00	80,0000	19,24158	0,2891

#### 4.11. Zaburzenia integracji somatosensorycznej a czas trwania choroby

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w wynikach oceny ogólnego przetwarzania bodźców sensorycznych oraz zdolności motorycznych w zależności od czasu trwania choroby. Najlepsze wyniki uzyskali chorzy z krótkim czasem trwania choroby (tabela 10).

**Tabela 10.** Zaburzenia integracji somatosensorycznej a czas trwania choroby

Zaburzenia intergracji somatosensorycznej	Czas Trwania podgrupa 0					Czas trwania podgrupa 1					Czas trwania podgrupa 2					p
	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	
ogólne przetwarzanie bodźców sensorycznych	6,91667	6,00000	0,00	33,0000	6,41051	9,45455	9,00000	0,00	28,0000	6,93683	9,17391	9,00000	0,00	32,0000	6,37540	0,0379
nadwrażliwość	17,95000	13,50000	0,00	60,0000	15,83969	22,87013	19,00000	0,00	77,0000	18,08849	24,49275	19,00000	0,00	81,0000	19,84989	1,0000
podwrażliwość	18,23333	17,00000	0,00	50,0000	12,99591	19,80519	17,00000	0,00	46,0000	12,16557	17,26087	16,00000	0,00	48,0000	12,20614	1,0000
dyskryminacja sensoryczna	12,03333	7,50000	0,00	56,0000	13,67537	16,22078	12,00000	0,00	70,0000	14,62660	18,79710	10,00000	0,00	104,0000	20,89510	1,0000
zdolności motoryczne	11,20000	8,00000	0,00	54,0000	11,73261	15,44156	11,00000	0,00	55,0000	13,25806	19,88406	15,00000	0,00	70,0000	18,88163	0,0428
zdolności społeczne i emocjonalne	17,31667	14,00000	0,00	73,0000	15,73886	21,29870	17,00000	0,00	82,0000	16,91159	20,05797	17,00000	0,00	80,0000	17,61674	1,0000

#### 4.12. Zaburzenia integracji somatosensorycznej a liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T2 w NMR mózgowia

Nie stwierdzono związku między wynikami w żadnej z domen SID a liczbą zmian hiperintensywnych w sekwencji T2- zależnej w NMR mózgowia. (tabela 11).

**Tabela 11.** Zaburzenia integracji somatosensorycznej a liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T2- zależnych w NMR mózgowia

Zaburzenia intergracji somatosensorycznej	Zmiany w T2 podgrupa 0					Zmiany w T2 podgrupa 1					Zmiany w T2 podgrupa 2					
	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	p
ogólne przetwarzanie bodźców sensorycznych	5,95000	4,50000	0,00000	18,0000	5,15522	8,57692	8,00000	0,00	33,0000	6,48579	9,14815	9,00000	0,00	32,0000	6,95622	0,1046
nadwrażliwość	14,05000	11,00000	1,00000	46,0000	12,05022	22,38462	17,00000	0,00	77,0000	18,34534	23,15741	18,50000	0,00	81,0000	18,80553	0,2063
podwrażliwość	17,15000	16,50000	0,00000	38,0000	9,87967	17,34615	17,00000	0,00	44,0000	10,95543	19,57407	18,00000	0,00	50,0000	13,74821	1,0000
dyskryminacja sensoryczna	8,50000	5,00000	1,00000	35,0000	8,53167	14,79487	11,00000	0,00	56,0000	13,99755	18,00000	12,00000	0,00	104,0000	19,41432	1,0000
zdolności motoryczne	10,05000	6,50000	0,00000	33,0000	10,00250	13,91026	9,50000	0,00	54,0000	12,70769	18,02778	13,50000	0,00	70,0000	17,38592	1,0000
zdolności społeczne i emocjonalne	13,15000	13,00000	0,00000	43,0000	9,65878	19,97436	18,00000	0,00	73,0000	15,39942	20,75926	15,00000	0,00	82,0000	18,59146	0,3914

#### 4.13. Zaburzenia integracji somatosensorycznej a zaburzenia depresyjne u analizowanych chorych z SM

Wykazano statystycznie gorsze wyniki w domenach: podwrażliwości, dyskryminacji sensorycznej, zdolności motorycznych, zdolności społecznych i emocjonalnych w podgrupach z rozpoznaniem depresji w porównaniu do podgrupy bez depresji. Najgorsze wyniki w tych domenach uzyskali chorzy z ciężką depresją (tabela 12).

**Tabela 12.** Zaburzenia integracji somatosensorycznej a zaburzenia depresyjne u analizowanych chorych z SM

Zaburzenia intergracji somatosensorycznej	Beck podgrupa 0					Beck podgrupa 1					Beck podgrupa 2					Beck podgrupa 3					p
	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	Śr.	Mdn.	Min.	Maks.	Odch. Std	
ogólne przetwarzanie bodźców sensorycznych	9,02778	9,00000	0,00	28,00000	6,11157	11,8125	9,00000	2,000000	33,00000	7,56664	11,35294	11,00000	1,000000	28,00000	6,68889	14,26667	15,00000	3,00	32,0000	8,37911	0,0835
nadwrażliwość	24,19444	21,00000	0,00	77,00000	17,55606	30,93750	26,00000	1,000000	62,00000	19,12428	26,00000	28,00000	2,000000	49,00000	14,38749	37,00000	41,00000	3,00	81,0000	24,83373	1,0000
podwrażliwość	18,51389	18,00000	0,00	50,00000	12,68135	25,65625	26,50000	4,000000	48,00000	10,99739	20,29412	18,00000	1,000000	44,00000	12,55371	23,2	20,00000	3,00	46,0000	13,14860	0,0402
dyskryminacja sensoryczna	14,97222	10,50000	0,00	54,00000	13,86349	26,1875	23,50000	0,000000	70,00000	18,77445	22,11765	17,00000	2,000000	51,00000	14,45632	35,00000	36,00000	2,00	104,0000	27,49805	0,0112
zdolności motoryczne	16,26389	14,00000	0,00	58,00000	12,54849	2546875	22,50000	0,000000	60,00000	18,65646	21,23529	20,00000	3,000000	47,00000	11,07096	33,93333	33,00000	3,00	70,0000	20,68632	0,0071
zdolności społeczne i emocjonalne	19,18056	17,00000	0,00	50,00000	13,47227	32,78125	29,00000	5,000000	82,00000	20,29895	21,64706	18,00000	4,000000	51,00000	13,60579	36,66667	35,00000	2,00	80,0000	22,38835	0,0143

## 5. DYSKUSJA

W przedstawianej pracy wykazano, że zespół zmęczenia przewlekłego istotnie częściej dotyczył kobiet, co pokrywa się z danymi dostępnymi w piśmiennictwie.

Epidemiologiczne dane w populacji ogólnej wskazują, że najczęściej na CFS zapadają kobiety [64,65]. Odnosi się to również do populacji chorych z SM [83].

W literaturze podaje się, że szczyt zachorowań na CFS w populacji ogólnej przypada na wiek 20-45 lat. W grupie chorych z SM analizowanych w przedstawianej pracy, średnia wieku chorych z zespołem zmęczenia wynosiła blisko 41 lat. Chorzy ci byli istotnie starsi w porównaniu do grupy II- bez zmęczenia, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów [83-85].

Występowanie zespołu zmęczenia u analizowanych chorych z RRMS wiązało się istotnie z występowaniem depresji. Warto podkreślić, że tak jak łagodna depresja była stwierdzana u chorych z obu grup, tak nasilenie zaburzeń depresyjnych umiarkowane i ciężkie odnotowano jedynie w grupie chorych z CFS. Nasze obserwacje nie są odosobnione. Podobne wyniki przedstawiają prace innych autorów [84, 86-88].

Obserwowane zależności znajdują swoje uzasadnienie w podejmowanym w piśmiennictwie wspólnym podłożu patogenetycznym CFS i zaburzeń depresyjnych [89]. Dotyczy to zarówno zaangażowania w tych schorzeniach wspólnych struktur neuroanatomicznych (między innymi: lewej okolicy czołowej, zakrętu przedśrodkowego, zakrętu czołowego górnego, jąder podstawy, a także kory grzbietowo- bocznej przedczołowej), połączeń funkcjonalnych pomiędzy nimi, jak i podobnego mechanizmu zaburzeń na poziomie neuroprzebieżnictwa oraz hormonalnym [66-68]. Z dostępnych badań bowiem wiadomo, że zarówno w CFS, jak i w depresji stwierdza się obniżone stężenie kortykoliberyny i kortyzolu, a obserwowana nadaktywność osi stresowej obserwowana w CFS może z kolei wpływać na neuroprzebieżnictwo, szczególnie układu serotonergicznego, co może tłumaczyć częściową skuteczność w CFS leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SSRI) [59].

Chorzy z zespołem zmęczenia przewlekłego w przedstawianej pracy różnili się istotnie od pozostałych pod względem stopnia niepełnosprawności według EDSS.

Przeprowadzone analizy wykazały, że występowanie CFS było istotnie częstsze u chorych z EDSS  $\geq 3$ , czyli z wyraźnie już zaznaczoną niepełnosprawnością wynikającą z choroby.



Związek zespołu zmęczenia przewlekłego u chorych z większą niepełnosprawnością wykazali także inni autorzy [84,90,91].

Pittion-Vouyovitch i wsp. przeprowadzili analizę na grupie 312 chorych z klinicznie pewnym SM. Wykazali, że zmęczenie w domenach fizycznej i społecznej było silnie dodatnio skorelowane z EDSS [91].

Rzepka i wsp. przeanalizowali pod kątem CFS 100 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM. Badacze stwierdzili, że chorzy z mniejszą aktywnością fizyczną i większą niepełnosprawnością związaną z SM mają większe nasilenie zmęczenia, co z kolei negatywnie wpływa na funkcjonowanie poznawcze, psychospołeczne i fizyczne [90].

Zespół zmęczenia przewlekłego dotyczy nie tylko zmęczenia fizycznego, ale obejmuje także procesy poznawcze, dlatego w przedstawianej pracy dokonano analizy zespołu zmęczenia z osobnym uwzględnieniem domeny ruchowej i poznawczej. Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy punktacją w skali EDSS a stopniem nasilenia zmęczenia poznawczego. Wyższy stopień niepełnosprawności ruchowej według skali EDSS był natomiast związany z większym nasileniem zmęczenia ruchowego. Może to stanowić potwierdzenie faktu, iż skala EDSS znajduje zastosowanie głównie dla oceny dysfunkcji ruchowej w przebiegu SM i w sposób niewystarczający pozwala na ocenę dysfunkcji w sferze poznawczej.

W przytoczonej wcześniej pracy Pittion-Vouyovitch S. i wsp. wykazano, że zmęczenie jest skorelowane z niesprawnością, ale poznawczy i psychologiczny wymiar zmęczenia pozostają niezależne [98].

Analizowani chorzy z CFS nie różnili się istotnie od pozostałych aktywnością choroby mierzoną liczbą rzutów w ciągu ostatniego roku. Uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami innych autorów [89].

Ponieważ strukturalne i rozsiane uszkodzenia mózgu są wykrywalne już od najwcześniejszych stadiów choroby, w wielu badaniach próbowano powiązać nasilenie zmęczenia z różnymi wynikami neuroobrazowania [92-107].

W przedstawianej pracy liczba zmian demielinizacyjnych w postaci ognisk hiperintensywnych w sekwencjach T2- zależnych w ostatnim kontrolnym badaniu NMR mózgowia, świadcząca o aktywności radiologicznej choroby pozostawała bez związku z występowaniem i natężeniem CFS.

Porównanie obu grup pod względem czasu trwania choroby może sugerować, że zespół zmęczenia przewlekłego rozwija się w miarę trwania choroby. Aczkolwiek czas trwania choroby nie ma w świetle uzyskanych wyników wpływu na nasilenie zmęczenia przewlekłego.

Odsetek chorych z różnym nasileniem CFS oraz jego składowych nie różnił się istotnie pomiędzy podgrupami w zależności od czasu trwania choroby. Obserwacje te pozostają w zgodzie z doniesieniami w literaturze [108,109].

Rodzi się myśl, że zespół zmęczenia przewlekłego nie musi być konsekwencją choroby, ale stanowi jej objaw. Uzasadnieniem dla takiego stwierdzenia mogą być wyniki badania opublikowanego przez Berger JR i wsp, które pokazało, zespół zmęczenia może wyprzedzać rozwój pełnoobjawowego SM. Spośród 16 976 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w całej populacji, 5305 (31,3%) miało niedawno zdiagnozowane stwardnienie rozsiane i miało trzy lata nieprzerwanej opieki zdrowotnej przed rozpoznaniem stwardnienia rozsianego. Spośród tych pacjentów u 1534 (28,9%) rozpoznano zespół chronicznego zmęczenia lub złe samopoczucie lub zmęczenie (według diagnozy w klasyfikacji ICD10) przed rozpoznaniem SM. Jedna trzecia tych pacjentów była oznaczona jako zmęczenie na rok do dwóch lat przed postawieniem diagnozy; u 30,8% zdiagnozowano jedynie zmęczenie i nie występowały żadne inne objawy stwardnienia rozsianego przed rozpoznaniem stwardnienia rozsianego. [108]

Odnosnie stosowanego leczenia, w grupie I istotnie większy niż w grupie II był odsetek chorych leczonych lekami II linii. Chorzy leczeni lekami II linii muszą spełnić określone kryteria włączenia do tej terapii zgodnie z zapisami Programu Lekowego NFZ- nieskuteczność leczenia lekami I linii rozumiana jako występowanie rzutów choroby oraz nowych zmian demielinizacyjnych w kontrolnym badaniu NMR mózgowia oraz szybko rozwijająca się, doprowadzająca do niesprawności postać choroby (RES- rapidly evolving severe multiple sclerosis) [40]. Oznacza to, że chorzy leczeni lekami II linii najczęściej mają bardziej agresywną postać choroby, dłuższy czas jej trwania i większy stopień niesprawności mierzony skalą EDSS. Tym należy tłumaczyć większą częstość zespołu przewlekłego zmęczenia w tej grupie.

Potwierdza to także fakt, że w przedstawianej pracy nie wykazano, żeby któraś z poszczególnych substancji czynnych była istotnie częściej związana z występowaniem CFS. Dane z piśmiennictwa w tym zakresie są bardzo zróżnicowane, niektóre prace mogłyby sugerować odwrotne obserwacje. Na przykład fumaran dimetylu (lek I linii) w świetle niektórych prac może wywoływać zmęczenie, a natalizumab czy fingolimod (leki II linii) mogą zmniejszać zmęczenie [109-120].

Jedną z dobrze opisanych cech CFS jest nadwrażliwość, nie tylko na ból, ale także na wszystkie bodźce zewnętrzne, od głębokiej wrażliwości w układzie neurovegetatywnym, narządach zmysłów i w niektórych funkcjach ośrodkowego układu nerwowego, po aspekty psychologiczne i kontrolę snu [121].

W świetle danych w piśmiennictwie pacjenci z SM wykazują cechy zaburzeń integracji somatosensorycznej niezależnie od swoich zdolności poznawczych, a upośledzenie przetwarzania sensorycznego przekłada się na większe nasilenie choroby [122].

Zauważono, że wzorce niskiej rejestracji, unikania doznań i wrażliwości sensorycznej predysponują do wysokiego zmęczenia poznawczego i niskiej jakości życia, podczas gdy poszukiwanie doznań predysponuje do niskiego zmęczenia poznawczego i wysokiej jakości życia [80].

Z tych obserwacji wynikała przyjęta przez nas hipoteza, że w CFS możemy spodziewać się zaburzeń integracji somatosensorycznej, szczególnie w domenach nadwrażliwości, zdolności społecznych i emocjonalnych, być może także podwrażliwości jako unikania doznań i bodźców czy też zaburzeń motorycznych.

Analizowani w pracy chorzy z zespołem zmęczenia osiągnęli gorsze wyniki w ocenie integracji somatosensorycznej w porównaniu do chorych bez zmęczenia. Różnice nie były jednak istotne statystycznie.

Zaburzenia integracji somatosensorycznej, chociaż bez związku z CFS, miały jednak znaczenie w kontekście samej choroby. Gorsze wyniki w zakresie podwrażliwości oraz zdolności społecznych i emocjonalnych wiązały się z większą aktywnością rzutową choroby. Upośledzone przetwarzanie emocjonalne jest nieodłączną cechą SM, a dostępne badania donoszą o pojawianiu się zaburzeń emocjonalnych we wczesnych stadiach choroby [123].

Analizowani w pracy chorzy z wyższym stopniem niepełnosprawności według skali EDSS wyróżniali się istotnie gorszymi zdolnościami motorycznymi oraz zaburzeniami dyskryminacji sensorycznej. Znamienne gorszy wynik w zakresie zdolności motorycznych obserwowano wraz z dłuższym czasem trwania choroby. Podobnie było w zakresie ogólnego przetwarzania bodźców sensorycznych.

Zaburzenia zdolności motorycznych należy więc wiązać z gorszą sprawnością ruchową mierzoną w skali EDSS, jak również z dłuższym czasem trwania choroby, co w większości przypadków jest ze sobą ściśle powiązane- z dłuższym czasem trwania choroby narasta niesprawność ruchowa.

Gorsze wyniki w ocenie zaburzeń integracji somatosensorycznej w analizowanej grupie chorych z SM łączyły się także z depresją. Dotyczyło to podwrażliwości sensorycznej, dyskryminacji sensorycznej, zdolności motorycznych oraz zdolności społecznych i emocjonalnych. W zakresie ogólnego przetwarzania bodźców sensorycznych stwierdzono wynik na granicy istotności statystycznej. Spośród tych chorych najgorsze wyniki osiągnęli chorzy z ciężką depresją.

Zależności między zaburzeniami depresyjnymi a zaburzeniami integracji somatosensorycznej można dopatrywać się też w wynikach innych badań [124].

Wyniki sugerują wzajemne powiązanie zaburzeń integracji somatosensorycznej i depresji.

Otwartym pozostaje pytanie, co z czego wynika. Depresja, poprzez negatywny wpływ na koncentrację i uwagę może istotnie zaburzać integrację somatosensoryczną [125,126]

Doniesienia na temat wpływu stymulacji sensorycznej za pośrednictwem układu wzrokowego, słuchowego, węchowego i smakowego na modulowanie depresji sugerują z kolei wpływ zaburzeń integracji somatosensorycznej na depresję [127,128].

### **Ograniczenia pracy**

Porównując grupę I (chorych z zespołem zmęczenia) do grupy II (chorych bez zespołu zmęczenia) wykazano, że pacjenci grupy I byli istotnie starsi, mogło to mieć wpływ na wyniki niniejszej pracy, zarówno jeśli chodzi o ocenę CFS, jak i SID.

Ocena opisywanych zaburzeń opierała się na kwestionariuszach subiektywnych odczuć chorych, bez możliwości ich obiektywizacji.

Zmiany w badaniu NMR mózgowia były oceniane ilościowo, na podstawie opisu radiologicznego, w kontekście szczególnie CFS i zaburzeń depresyjnych użyteczne byłoby także opisanie dystrybucji zmian, stopnia atrofii kory, badania wolumetryczne- wiązałyby się to jednak koniecznością zastosowania zaawansowanych technik diagnostycznych i większych wymogów dotyczących aparatury.

Dla pełnego obrazu objawów pozaruchowych SM warto byłoby uwzględnić dodatkowo ocenę funkcji poznawczych oraz ocenę jakości życia.

## 6. WNIOSKI

Na podstawie analizy zebranych danych wysunęliśmy następujące wnioski:

1. Zespół zmęczenia przewlekłego z uwzględnieniem zmęczenia poznawczego i ruchowego pozostaje bez związku z czasem trwania SM. Co do nasilenia choroby, wykazano jedynie powiązanie zmęczenia ruchowego z większym stopniem niepełnosprawności mierzonej według skali EDSS.

W świetle uzyskanych wyników, można stwierdzić, że poczucie zmęczenia u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM wiąże się głównie z ich deficytami ruchowymi.

2. Uzyskane wyniki nie pozwalają na doszukiwanie się związku między występowaniem zespołu zmęczenia przewlekłego a zaburzeniami integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analiza tych danych wskazuje, że są to raczej dwa odrębne objawy.
3. Stwierdzono natomiast wyraźną zależność pomiędzy występowaniem depresji i zaburzeń integracji somatosensorycznej u tych chorych. Szczególnie dotyczy to podwrażliwości sensorycznej, dyskryminacji sensorycznej, zdolności motorycznych oraz zdolności społecznych i emocjonalnych. Terapia ukierunkowana na poprawę tych funkcji mogłaby wzmocnić efekty leczenia przeciwdepresyjnego w tej grupie chorych, a poprzez wpływ na depresję, być może odgrywać także korzystną rolę w zmniejszaniu zespołu zmęczenia u chorych z SM.
4. Dłuższy czas trwania choroby może wiązać się z większym ryzykiem występowania zaburzeń integracji somatosensorycznej w zakresie ogólnego przetwarzania bodźców i zdolności motorycznych. Podwrażliwość oraz gorsze zdolności społeczne i emocjonalne wiążą się z większą aktywnością rzutową choroby. Wyższy stopień niepełnosprawności według skali EDSS jest związany z gorszymi wynikami w zakresie dyskryminacji sensorycznej oraz zdolności motorycznych.  
Dalszych badań wymaga odpowiedź, czy poszczególne parametry SM mogą wpływać na zaburzenia integracji somatosensorycznej w różnych modalnościach, czy też same zaburzenia integracji somatosensorycznej wpływają na przebieg SM.
5. Niewątpliwie analizowane w przedstawionej pracy pozaruchowe objawy SM stanowią zarówno wyzwanie diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Istnieje potrzeba stworzenia lepszych narzędzi do ich oceny, obiektywizacji uzyskanych wyników, jak również opracowania synergistycznych metod terapii i rehabilitacji.

## 7. STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (SM- sclerosis multiplex) to przewlekła, nieuleczalna choroba ośrodkowego układu nerwowego, której bezpośrednia przyczyna pozostaje nieznana, choć przyjmuje się jej tło autoimmunologiczne. Schorzenie ma zróżnicowany przebieg, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania się stanu neurologicznego i jest najczęstszą nieurazową przyczyną inwalidztwa u młodych dorosłych. Proces chorobowy wiąże się z powstawaniem rozsianych ognisk demielinizacji, a także zwyrodnieniem istoty białej i szarej ośrodkowego układu nerwowego. W zależności od lokalizacji ognisk uszkodzenia obserwujemy szereg objawów klinicznych.

Poza objawami ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego u chorych z SM uwagę zwraca także wysoka częstość tzw. objawów pozaruchowych, w tym zespołu przewlekłego zmęczenia (z ang. chronic fatigue syndrome CFS), który może dotyczyć aż 80% pacjentów, depresji (15-56% chorych w dalszym etapie choroby), zaburzeń funkcji poznawczych (11-67% chorych).

W ostatnim czasie coraz większe znaczenie przypisuje się także zaburzeniom integracji somatosensorycznej. U podłoża integracji somatosensorycznej leży fakt, iż funkcjonowanie ruchowe i poznawcze człowieka jest ściśle związane z integracją bodźców z receptorów wzrokowych, słuchowych, dotykowych, węchowych, smakowych, przedsionkowych i proprioceptywnych. Bodźce te są odpowiednio organizowane w ośrodkowym układzie nerwowym, a następnie użyte do formułowania m.in. percepcji, uczenia się, zachowania, emocji, planowania ruchu, napięcia mięśniowego. Dysfunkcje integracji sensorycznej rzutują na zdolność organizowania informacji sensorycznych, wydajności motorycznej i poznawczej.

Zaburzenia integracji sensorycznej u chorych na SM dotyczą głównie sfery ruchowej i czuciowej. Na dzień dzisiejszy dosyć dobrze wydaje się udokumentowany związek pomiędzy występowaniem zespołu przewlekłego zmęczenia a zaburzeniami depresyjnymi u chorych z SM, natomiast mało wiadomo na temat powiązań tych zaburzeń z zaburzeniami integracji somatosensorycznej. Związek zespołu zmęczenia z przebiegiem choroby był badany, jednak niewiele jest danych dotyczących analizy poszczególnych składowych CFS tj. zmęczenia w sferze poznawczej i ruchowej. Nie badano dotychczas związku zaburzeń integracji somatosensorycznej z przebiegiem SM.

W naszej pracy staraliśmy się ustalić, czy:

1. Istnieje związek zespołu zmęczenia przewlekłego, z uwzględnieniem zmęczenia poznawczego i ruchowego z czasem trwania choroby, a także nasileniem choroby wyrażonym punktacją w skali EDSS, aktywnością rzutową i liczbą zmian hiperintensywnych w sekwencjach T2- zależnych w badaniu NMR mózgowia;
2. Istnieje związek zespołu przewlekłego zmęczenia z zaburzeniami integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM;
3. Istnieje związek pomiędzy występowaniem depresji a zaburzeniami integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM;
4. Występowanie zaburzeń integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo- remisyjną postacią SM ma związek z czasem trwania choroby i jej nasileniem.

Badaniu ankietowemu poddano 205 chorych, w tym 147 kobiet oraz 58 mężczyzn w wieku od 19 do 69 lat z rozpoznaniem rzutowo- remisyjnej postaci SM, leczonych w ramach Programu Lekowego NFZ przy Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w okresie od stycznia 2022 do marca 2023. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy:

Grupa I- z rozpoznaniem zespołu zmęczenia przewlekłego- 135 osób

Grupa II- chorzy niespełniający kryterium rozpoznania zespołu zmęczenia przewlekłego- 70 osób

Diagnoza rzutowo- remisyjnej postaci SM została ustalona odpowiednio wcześniej na podstawie obrazu klinicznego, badań MRI oraz badań dodatkowych i diagnostyki różnicowej (w trakcie hospitalizacji lub ambulatoryjnie), w oparciu o kryteria McDonald'a z 2010 lub 2017 roku (w zależności od czasu, w którym diagnoza została postawiona), co jest także warunkiem kwalifikacji chorych do Programu Lekowego NFZ.

Chorzy zostali poddani badaniu ankietowemu z uwzględnieniem zwalidowanych kwestionariuszy: dla zespołu zmęczenia przewlekłego- skala syndromu zmęczenia dotycząca funkcji motorycznych i poznawczych (Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, FSMC), zaburzeń depresyjnych- skala depresji Becka, zaburzeń integracji somatosensorycznej chorych powyżej 18. roku życia - kwestionariusz Daniela Trávisa.

Do grupy I zakwalifikowano chorych z uzyskaną sumą punktów w skali FSMC większą lub równą niż 43, a do grupy II chorych, którzy uzyskali mniej niż 43 punkty.

Na podstawie otrzymanych wyników sformułowaliśmy następujące wnioski:

1. Zespół zmęczenia przewlekłego z uwzględnieniem zmęczenia poznawczego i ruchowego pozostaje bez związku z czasem trwania SM. Co do nasilenia choroby, wykazano jedynie powiązanie zmęczenia ruchowego z większym stopniem niepełnosprawności mierzonej według skali EDSS.
2. Uzyskane wyniki nie pozwalają na doszukiwanie się związku między występowaniem zespołu zmęczenia przewlekłego a zaburzeniami integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analiza tych danych wskazuje, że są to raczej dwa odrębne objawy.
3. Stwierdzono natomiast wyraźną zależność pomiędzy występowaniem depresji i zaburzeń integracji somatosensorycznej u tych chorych. Szczególnie dotyczy to podwrażliwości sensorycznej, dyskryminacji sensorycznej, zdolności motorycznych oraz zdolności społecznych i emocjonalnych.
4. Dłuższy czas trwania choroby może wiązać się z większym ryzykiem występowania zaburzeń integracji somatosensorycznej w zakresie ogólnego przetwarzania bodźców i zdolności motorycznych. Podwrażliwość oraz gorsze zdolności społeczne i emocjonalne wiążą się większą aktywnością rzutową choroby. Wyższy stopień niepełnosprawności według skali EDSS jest związany z gorszymi wynikami w zakresie dyskryminacji sensorycznej oraz zdolności motorycznych.
5. Niewątpliwie analizowane w przedstawionej pracy pozaruchowe objawy SM stanowią zarówno wyzwanie diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Istnieje potrzeba stworzenia lepszych narzędzi do ich oceny, obiektywizacji uzyskanych wyników, jak również opracowania synergistycznych metod terapii i rehabilitacji.

Dalszych badań wymaga odpowiedź, czy poszczególne parametry SM mogą wpływać na zaburzenia integracji somatosensorycznej w różnych modalnościach, czy też same zaburzenia integracji somatosensorycznej wpływają na przebieg SM.



## 8. ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS- sclerosis multiplex) is a chronic, incurable disease of the central nervous system, the direct cause of which remains unknown, although an autoimmune background is assumed. The disease has a varied course, but systematically leads to neurological deterioration and is the most common non-traumatic cause of disability in young adults. The disease process involves the formation of diffuse foci of demyelination, as well as degeneration of the white and gray matter of the central nervous system. Depending on the location of the lesions, a range of clinical manifestations are observed.

In addition to the symptoms of focal damage to the central nervous system in patients with MS, attention is also drawn to the high incidence of non- motor signs, including chronic fatigue syndrome (CFS), which can affect up to 80% of patients, depression (15-56% of patients in the later stages of the disease), cognitive dysfunction (11-67% of patients).

Recently, somatosensory integration disorders have also received increasing attention. The background of somatosensory integration is that human motor and cognitive functioning is closely related to the integration of stimuli from visual, auditory, tactile, olfactory, gustatory, vestibular and proprioceptive receptors. These stimuli are appropriately organized in the central nervous system and then used to formulate perception, learning, behavior, emotions, movement planning, muscle tension, among others. Sensory integration dysfunctions impinge on the ability to organize sensorimotor information, motor and cognitive performance.

As of today, the association between the onset of chronic fatigue syndrome and depressive disorders in patients with MS seems well documented, while little is known about the association of these disorders with somatosensory integration disorders. The association of fatigue syndrome with the course of the disease has been studied, but there is little data on the analysis of the individual components of CFS, such as cognitive and motor domains. The association of somatosensory integration disorders with the course of MS has not yet been studied.

In our study, we sought to determine whether:

1. There is an association of chronic fatigue syndrome, including cognitive and motor fatigue, with disease duration, as well as disease severity as expressed by EDSS scores, clinical activity, and the number of lesions in T2- weighted images on NMR examination of the brain.
2. There is an association between chronic fatigue syndrome and somatosensory integration disorders in patients with relapsing- remitting MS.
3. There is an association between the occurrence of depression and somatosensory integration disorders in patients with relapsing- remitting MS.
4. The occurrence of somatosensory integration disorders in patients with relapsing- remitting MS is related to the duration of the disease and its severity.

The questionnaire study included 205 patients, including 147 women and 58 men aged 19 to 69 years with a diagnosis of the relapsing- remitting MS, treated under the National Health Insurance Treatment Program at the Department of Neurology of the Pomeranian Medical University in Szczecin between January 2022 and March 2023. The patients were divided into two groups:

Group I- with a diagnosis of chronic fatigue syndrome- 135 patients.

Group II- patients not meeting the criterion for a diagnosis of chronic fatigue syndrome- 70 patients.

The diagnosis of the relapsing- remitting MS was established earlier on the basis of the clinical picture, MRI examinations, additional tests and differential diagnosis (during hospitalization or on an outpatient basis), based on the 2010 or 2017 McDonald criteria (depending on the time when the diagnosis was made).

The patients completed validated questionnaires: for chronic fatigue syndrome - Fatigue Syndrome Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC), depressive disorders - Beck Depression Scale, somatosensory integration disorders of patients over 18 - Daniel Travis questionnaire.

Group I included patients with FSMC scale scores greater than or equal to 43, and group II included patients who scored less than 43.

Based on the results, we have made the following conclusions:

1. Chronic fatigue syndrome including cognitive and motor fatigue remains unrelated to the duration of MS. As for the severity of the disease, only the association of motor fatigue with a higher degree of disability measured according to the EDSS scale was shown.
2. The results do not allow us to find an association between the occurrence of chronic fatigue syndrome and disorders of somatosensory integration in patients with the projective-remission form of multiple sclerosis. Analysis of the data indicates that these are rather two separate symptoms.
3. In contrast, a clear correlation was found between the presence of depression and somatosensory integration disorders in these patients. This is especially true for sensory hypersensitivity, sensory discrimination, motor skills, and social and emotional abilities.
4. Longer duration of illness may be associated with a greater risk of somatosensory integration disorders in terms of general stimulus processing and motor abilities. Hypersensitivity and poorer social and emotional abilities are associated with greater disease projection activity. Higher levels of disability according to the EDSS scale are associated with poorer sensory discrimination scores and motor abilities.
5. Undoubtedly, the non-motor manifestations of MS remain both diagnostic and therapeutic challenges. There is a need for better tools for their assessment, objectification of the results obtained, as well as development of synergistic methods of therapy and rehabilitation.

Further research is needed to answer whether particular parameters of MS can affect somatosensory integration disorders in different modalities, or whether somatosensory integration disorders affect the course of MS.

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Riley C. Stwardnienie rozsiane i pokrewne choroby demielinizacyjne. W: Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, Turaj W. Merrit Neurologia. Wyd. 13 Wrocław: Wydaw. Edra Urban& Partner 2017. s. 659-674 ISBN 97883-65625-93-9
2. Rzepiński J, Maciejek Z. Heterogenność etiopatogenezy stwardnienia rozsianego w kontekście danych klinicznych, immunohistochemicznych, autopsyjnych oraz aktualnych możliwości terapeutycznych Pol. Przegl. Neurol. 2018; 14(1): 1-9.
3. Murray T. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. J Neurol Sci. 2009 Feb 1;277 Suppl 1: 3-8.
4. Charcot, J. Histologie de la sclerose en plaques. Gazette des hopitaux, Paryż, 1868; 41: 554–555.
5. McKenzie W: A Practical Treatise on Diseases of the Eye, ed 3. London, Longman, 1840.
6. Cruveilhier J: L'Anatomie pathologique du corps humain; descriptions avec figures lithographiées et coloriées: diverses alterations morbides dont le corps humain est susceptible. Paryż, Ballière, 1829–1842, vol 2; liv 32, Pl 2: 19–24; liv 38, Pl 5: 1–4.
7. Fredrikson S, Kam-Hansen S. The 150-year anniversary of multiple sclerosis: does its early history give an aetiological clue? Perspect Biol Med 1989; 32:238.
8. Rindfleisch E. Histologisches Detail zu der grauen Degeneration von Gehirn und Rückenmark. Arch Pathol Anat Physiol 1863; 26:474-483.
9. Howard J, Trevick S, Younger D. Epidemiology of Multiple Sclerosis Neurol Clin 2016 Nov;34(4):919-939
10. Sadovnick A.D et al. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. The Lancet. 1996. 347 (9017): 172-1730
11. Kurtzke J. Epidemiology and multiple sclerosis. a personal review. [Internet Archive](#). 2007
12. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. Journal of Neurology. 256 (9), 2009: 1468
13. Lemus H, Warrington A, Rodriguez M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. Neurol Clin. 2018 Feb;36(1):1-11
14. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9):a028928.

15. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, Keegan BM, Donlon S, Hua LH, Vidal-Jordana A, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014 Mar 5;9(3):e90509.
16. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997. 120: 2059–2069.
17. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009. 72: 800–805.
18. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlevski S, Brassat D, de Seze J, Rumbach L, Pelletier J, Labauge P, Brochet B, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: Follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009 66: 841–846.
19. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012 11: 157–169.
20. Young J, Quinn S, Hurrell M, Taylor B. Clinically isolated acute transverse myelitis: Prognostic features and incidence. *Mult Scler* 2009. 15: 1295–1302.
21. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002. 346: 158–164.
22. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003. 61: 1528–1532
23. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008 372: 1502–1517.
24. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D; University of British Columbia MS Clinic Neurologists. Early onset multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neurology* 2002. 59: 1006–1010.
25. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007. 256: S5–S13.
26. J. Worthington et al. Pregnancy and multiple sclerosis – a 3-year prospective study. *Journal of Neurology* 1994. 241 (4): 228-233
27. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovia-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 1998. 339: 285–291.

28. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 2: Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989 112: 1419–1428
29. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006. 129: 584–594
30. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* 2006. 5: 343–354.
31. Preziosa P, Pagani P, Meani, Moiola L, Rodegher M, Filippi M, Rocca M. Slowly Expanding Lesions Predict 9-Year Multiple Sclerosis Disease Progression. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022. 9:1139.
32. Filippi M, Preziosa P, Barkhof F, Chard DT, De Stefano N, Fox RJ, Gasperini C, Kappos L, Montalban X, Moraal B, Reich DS, Rovira À, Toosy AT, Traboulsee A, Weinshenker BG, Zeydan B, Banwell BL, Rocca. Diagnosis of Progressive Multiple Sclerosis From the Imaging Perspective: A Review. *MA.JAMA Neurol*. 2021.78:351-364.
33. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008. 372: 1502–1517
34. Carroll W. 2017 McDonald MS diagnostic criteria: Evidence-based revisions. *Mult Scler* 2018; 24:92-95.
35. Thompson a et. Al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet*, 2018; 17: 162–173.
36. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med* December 2016; 16: 53–59
37. Stevenson EV Alexander JS, Yun JW, Becker F, Gonzalez-Toledo E. Mechanisms of blood–brain barrier disintegration in the pathophysiology of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2016 London: Academic Press: 393–413.
38. Perry MSwain S, Kemmis-Betty S, Cooper P. Multiple sclerosis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014;349: 5701
39. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022; 36:1285-1299.
40. Program Lekowy NFZ B.29 dostępny online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>, przeglądany 08.04.2023.

41. Edan G, Kappos L, Montalbán X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:1183–9.
42. Bourdette D, Antel J, McFarland H, Montgomery E Jr. Monitoring relapsing remitting MS patients. *J Neuroimmunol.* 1999; 98:16-21.
43. Paty Magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1988;15: 266-272
44. J.O Harris, J.A Frank, N Patronas, D.E McFarlin, H.F McFarland Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for clinical trials and natural history *Ann. Neurol.* 1991; 29: 548-555
45. Thompson A.J, Miller D, Youi B, MacManus D, Moore S, Kingsley D, Kendall B, Feinstein A. McDonald Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration *Neurology.* 1992; 42: 60-63
46. Walczak A, Arkuszewski M, Adamczyk-Sowa M. Rozszerzona Skala Nieprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkego. *Pol. Przegl. Neurol* 2017; 13: 32-35
47. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 1955; 5: 580–583
48. Berlin L, Kurtzke JF. Isoniazid in treatment of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc.* 1957; 163: 172–174
49. D.E Goodkin, D Hertsgaard, J Seminary Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with Box-and-Block and Nine-Hole Peg Tests *Arch. Phys. Med. Rehab.* 1988; 69: 850-854
50. Schwid S.R, Goodman A.D, Mattson D.H, Mihai C, Donohoe K.M, Petrie M.D, Scheid E.A, Dudman J, McDermott M. The measurement of ambulatory impairment in multiple sclerosis *Neurology* 1997; 49: 1419-1424
51. Yang J, Hamade M, Wu Q, Wang Q, Axtell R, Giri S, Mao-Draayer Y. Current and Future Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 5877.
52. Gisslén, M.; Price, R.W.; Andreasson, U.; Norgren, N.; Nilsson, S.; Hagberg, L.; Fuchs, D.; Spudich, S.; Blennow, K.; Zetterberg, H. Plasma Concentration of the Neurofilament Light Protein (NFL) is a Biomarker of CNS Injury in HIV Infection: A Cross-Sectional Study. *EBioMedicine* 2016; 3: 135–140

53. Malmeström, C.; Haghighi, S.; Rosengren, L.; Andersen, O.; Lycke, J. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology* 2003, 61, 1720–1725
54. Wu, Q.; Wang, Q.; Mao, G.; Dowling, C.A.; Lundy, S.K.; Mao-Draayer, Y. Dimethyl Fumarate Selectively Reduces Memory T Cells and Shifts the Balance between Th1/Th17 and Th2 in Multiple Sclerosis Patients. *J. Immunol.* 2017, 198, 3069–3080.
55. Inojosa H, Schriefer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmun Rev* 2020; 5:102512.
56. Thompson, T.L.; Amedee, R. Vertigo: A Review of Common Peripheral and Central Vestibular Disorders. *Ochsner J.* 2009; 9: 20–26.
57. Patten, S.B.; Svenson, L.W.; Metz, L.M. Descriptive Epidemiology of Affective Disorders in Multiple Sclerosis. *CNS Spectr.* 2005; 10: 365–371
58. Herrera, W.G. Vestibular and other balance disorders in multiple sclerosis. Differential diagnosis of disequilibrium and topognostic localization. *Neurol. Clin.* 1990; 8: 407–420.
59. Araszkiwicz A. Wyniszczający zespół przewlekłego zmęczenia. *Psychiatria po Dyplomie.* 2015; 5
60. Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health.* 2015; 4: 223-49.
61. Yancey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2012; 8:741-6.
62. Kujawski S, Słomko J, Godlewska B, Cudoch- Jędrzejewska A, Murovska M, Newton J, Sokołowski Ł, Zalewski P. Combination of whole-body cryotherapy with static stretching exercises reduces fatigue and improves functioning of the autonomic nervous system in *Journal of Translational Medicine.* 2022; 20: 273
63. Zhang L, Gough J, Christmas D, et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol.* 2010; 2:156-164.
64. Reeves W, Jones J, Maloney E, Heim C, Hoaglin D, Boneva R, Morrissey M, Devlin R. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr.* 2007. 8;5:5
65. Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, Chheda BV, Chu L, Curtin JM, Dempsey TT, Dimmock ME, Dowell TG, Felsenstein D, Kaufman DL, Klimas NG, Komaroff AL,



- Lapp CW, Levine SM, Montoya JG, Natelson BH, Peterson DL, Podell RN, Rey IR, Ruhoy IS, Vera-Nunez MA, Yellman BP. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2021 Nov;96(11):2861-2878.
66. Chalah M, Riachi N, Ahdab R, Creange A, Lefaucheur JP, Ayache S. Fatigue in Multiple Sclerosis: Neural Correlates and the Role of Non- Invasive Brain Stimulation. *Front Cell Neuroscience.* 2015; 9:460.
67. Saiote C, Goldschmidt T, Timaus C, Steenwijk M, oOptiz A, Antal A, Paulus W, Nitsche M. Impact of transcranial direct current stimulation on fatigue in multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci.* 2014; 3: 423-36.
68. Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, Zito G, Pasqualetti P, Ghazaryan A, Rossini P, Filippi M.M. Multiple sclerosis fatigue relief by bilateral somatosensory cortex neuromodulation. *J Neurol.* 2014; 8:1552-8.
69. Yang TT, Wang L, Deng XY, Yu G.J. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2017; 380:256-261.
70. Solaro C, Gamberini G, Masuccio F.G. Depression in Multiple Sclerosis Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs* 2018; 2: 117-133
71. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* 2017; 5: 463-472
72. Longinetti E, Frisell T, Englund S, Reutfors J, Fang F, Piehl F. Risk of depression in multiple sclerosis across disease-modifying therapies. *Mult Scler.* 2022; 4:632-641.
73. Mross K, Jankowska M, Meller A, Machowska-Sempruch K, Nowacki P, Masztalewicz M, Pawlukowska W. Sensory Integration Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *J Clin Med.* 2022;11:5183.
74. Ayres, A.J. *Sensory Integration and Learning Disorders*; Western Psychological Services: Los Angeles, CA, USA, 1972.
75. Ayres, A.J. *Sensory Integration and the Child: Understanding Hidden Sensory Challenges*; Western Psychological Services: Los Angeles, CA, USA, 2005
76. Dunn, W. The Impact of Sensory Processing Abilities on the Daily Lives of Young Children and Their Families: A Conceptual Model. *Infants Young Child.* 1997; 9: 23–25.

77. Christogianni, A.; Bibb, R.; Davis, S.L.; Jay, O.; Barnett, M.; Evangelou, N.; Filingeri, D. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature* 2018; 5: 208–223.
78. Thompson, T.L.; Amedee, R. Vertigo: A Review of Common Peripheral and Central Vestibular Disorders. *Ochsner J.* 2009; 9: 20–26.
79. Stern, B.Z.; Strober, L.B.; Goverover, Y. Relationship between Sensory Processing Patterns, Trait Anxiety, and Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis. *J. Health Psychol.* 2021. 26; 2106–2117.
80. Hebert J, Corboy J. The association between multiple sclerosis-related fatigue and balance as a function of central sensory integration. *Gait Posture* 2013; 38:37-42.
81. Gandolfi M, Munari D, Geroin C, Gajofatto A, Benedetti M, Midiri A, Carla F, Picelli A, Waldner A, Smania N. Sensory integration balance training in patients with multiple sclerosis: A randomized, controlled trial. *Mult Scler* 2015; 11:1453-62.
82. Szaśiadek M i wsp. Zalecenia Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego dotyczące rutynowego protokołu badania MR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2020; 54:5
83. Garg H, Bush S, Gappmaier E. Associations Between Fatigue and Disability, Functional Mobility, Depression, and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* (2016) 18 (2): 71–77.
84. Bakshi R, Shaikh Z, Miletich R, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Janardhan V, Dubey N, Kinkel P. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* . 2000; 6: 181-5.
85. Merkelbach S, Schulz H, Kölmel HW, Gora G, Klingelhöfer J, Dachsel R, et al. Fatigue, sleepiness, and physical activity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2011; 1: 74–9.
86. Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM et al. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis *J Psychosom Res* 2005 59 291-298
87. Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med.* 2003; 65:542–547.

88. Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler.* 2001; 7: 340–344.
89. Šabanagić-Hajrić S, et al. Fatigue during multiple sclerosis relapse and its relationship to depression and neurological disability. *Psychiatr Danub.* 2015. PMID: 26609654
90. Rzepka M, Toś M, Boroń M, Gibas K, Krzystanek E . Relationship between Fatigue and Physical Activity in a Polish Cohort of Multiple Sclerosis Patients. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(12):726
91. Pittion-Vouyovitch S, , Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci* 2006; 243: 39-45
92. Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, et al. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol.* 2012; 69:739–45.
93. Bakshi R, Yeste A, Patel B, Tauhid S, Tummala S, Rahbari R, et al. Serum lipid antibodies are associated with cerebral tissue damage in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(2):e200.
94. Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, Buckley J, Liu S, Sampat M, et al. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(3): e102
95. Zivadinov R, Cerza N, Hagemeyer J, Carl E, Badgett D, Ramasamy DP, et al. Humoral response to EBV is associated with cortical atrophy and lesion burden in patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(1):e190.
96. Pérez-Miralles FC, Sastre-Garriga J, Vidal-Jordana A, Río J, Auger C, Pareto D, et al. Predictive value of early brain atrophy on response in patients treated with interferon  $\beta$ . *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(4): e132.
97. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(10):1220–8.
98. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. *Acta Neurol Scand.* 2016;134 Suppl 200:24–33.

99. Pellicano C, Gallo A, Li X, Ikonomidou VN, Evangelou IE, Ohayon JM, et al. Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010; 67:4
100. Yaldizli O, Penner I-K, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2014;20:356–64.
101. Nygaard GO, Walhovd KB, Sowa P, Chepkoech J-L, Bjornerud A, Due-Tonnessen P, et al. Cortical thickness and surface area relate to specific symptoms in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015; 21: 402–14.
102. Gobbi C, Rocca M, Riccitelli G, Pagani E, Messina R, Preziosa P, et al. Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20: 192–201
103. Sepulcre J, Masdeu J, Goni J, Arrondo G, Velez de Mendizabal N, Bejarano B, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult Scler*. 2009; 15: 337–44.
104. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. Atrophy of reward-related striatal structures in fatigued MS patients is independent of physical disability. *Mult Scler*. 2016; 22:822–9.
105. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*. 1997; 48: 1566–71.
106. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler*. 2015; 21: 925–34.
107. Morris G, Berk M, Puri B. A Comparison of Neuroimaging Abnormalities in Multiple Sclerosis, Major Depression and Chronic Fatigue Syndrome (Myalgic Encephalomyelitis): is There a Common Cause? *Mol Neurobiol* 2018; 55:3592-3609
108. Berger JR, Pocoski J, Preblich R, Boklage S. Fatigue heralding multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 11: 1526–32

109. Veauthier C, Hasselmann H, Gold S, Friedemann P. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue EPMA Journal 2016; 7: 25
110. Jongen PJ, Lehnick D, Koeman J, Frequin S, Heersema D, Kornips B, et al. Fatigue and health-related quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis after 2 years glatiramer acetate treatment are predicted by changes at 6 months: an observational multi-center study. J Neurol. 2014; 8: 1469–76.
111. Melanson M, Grossberndt A, Klowak M, Leong C, Frost EE, Prout M, et al. Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon beta. Int J Neurosci. 2010; 10:631–40.
112. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. J Neurol Sci. 2009; 277: 37–41.
113. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Picconi O, et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis) study. Mult Scler. 2011; 8: 991–1001.
114. Kunkel A, Fischer M, Faiss J, Dähne D, Köhler W, Faiss JH. Impact of natalizumab treatment on fatigue, mood, and aspects of cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis. Front Neurol. 2015; 6: 97.
115. Penner I-K, Sivertsdotter EC, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berkö S, et al. Improvement in fatigue during natalizumab treatment is linked to improvement in depression and day-time sleepiness. Front Neurol. 2015; 6: 18.
116. Montalban X, Comi G, O'Connor P, Gold S, de Vera A, Eckert B, et al. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. Mult Scler. 2011; 11: 1341–50.
117. Calkwood J, Cree B, Crayton H, Kantor D, Steingo B, Barbato L, et al. Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial. BMC Neurol. 2014; 14: 22

118. Riera R, Porfirio GJ, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011203.
119. Kappos L, Gold R, Miller DH, MacManus DG, Havrdova E, Limmroth V, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008; 372:1463–72.
120. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365:1293–303.
121. Engel-Yeger, B.; DeLuca, J.; Hake, P.; Goverover, Y. The Role of Sensory Processing Difficulties, Cognitive Impairment, and Disease Severity in Predicting Functional Behavior among Patients with Multiple Sclerosis. *Disabil. Rehabil.* 2021; 43: 1129–1136.
122. Gandolfi M, Munari D, Geroïn C, Gajofatto A, Benedetti M, Midiri A, Carla F, Picelli A, Waldner A, Smania N. Sensory integration balance training in patients with multiple sclerosis: A randomized, controlled trial. *Mult Scler* 2015; 11:1453-62.
123. Colbeck, M. Sensory Processing, Cognitive Fatigue, and Quality of Life in Multiple Sclerosis: Traitement de l'Information Sensorielle, Fatigue Cognitive et Qualité de Vie des Personnes Atteintes de Sclérose en Plaques. *Can. J. Occup. Ther.* 2018; 85: 169–175
124. Storozheva ZI, Akhapkin RV, Bolotina OV, Korendrukhina A, Novototsky-Vlasov VY, Shcherbakova IV, Kirenskaya AV. Sensorimotor and sensory gating in depression, anxiety, and their comorbidity. *World J Biol Psychiatry.* 2021 22:183-193.
125. Oakley B, Loth E *Int Rev Psychiatry.* 2021 May;33(3):280-299., Murphy DG. Autism and mood disorders.
126. Rong H, Lai X, Jing R, Wang X, Fang H, Mahmoudi E. Association of Sensory Impairments with Cognitive Decline and Depression Among Older Adults in China. *JAMA Netw Open.* 2020 Sep 1;3(9)
127. Canbeyli R. Sensorimotor modulation of mood and depression: an integrative review. *Behav Brain Res.* 2010 5;207(2):249-64.

128. Canbeyli R. Sensory stimulation via the visual, auditory, olfactory and gustatory systems can modulate mood and depression. *Eur J Neurosci.* 2022 Jan;55(1):244-263

## SPIS TABEL

<b>Tabela 1.</b> Analiza porównawcza grupy I i II .....	29
<b>Tabela 2.</b> Natężenie zmęczenia poznawczego w grupie I i w grupie II .....	30
<b>Tabela 3.</b> Natężenie zmęczenia ruchowego w grupie I i w grupie II .....	30
<b>Tabela 4.</b> Liczba rzutów w ostatnim roku w grupie I i grupie II .....	36
<b>Tabela 5.</b> Stosowane leki immunomodulujące (w podziale na I i II linię leczenia) w grupach I i II .....	48
<b>Tabela 6.</b> Stosowane leki immunomodulujące w grupach I i II .....	48
<b>Tabela 7.</b> Porównanie wyników SID w grupie I i grupie II.....	49
<b>Tabela 8.</b> Zaburzenia integracji somatosensorycznej a liczba rzutów w ostatnim roku u analizowanych chorych z SM.....	50
<b>Tabela 9.</b> Zaburzenia integracji somatosensorycznej a stopień niepełnosprawności analizowanych chorych z SM według skali EDSS.....	51
<b>Tabela 10.</b> Zaburzenia integracji somatosensorycznej a czas trwania choroby .....	52
<b>Tabela 11.</b> Zaburzenia integracji somatosensorycznej a liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T2 w NMR mózgowia.....	53
<b>Tabela 12.</b> Zaburzenia integracji somatosensorycznej a zaburzenia depresyjne u analizowanych chorych z SM.....	54

## SPIS RYCIN

<b>Rycina 1.</b> Natężenie zespołu zmęczenia przewlekłego ogółem w grupie I .....	31
<b>Rycina 2.</b> Korelacja pomiędzy stopniem nasilenia zaburzeń depresyjnych a stopniem natężenia .....	32
<b>Rycina 3.</b> Korelacja pomiędzy stopniem niepełnosprawności według skali EDSS a natężeniem zmęczenia poznawczego (Cognitive- zmęczenie poznawcze).....	33
<b>Rycina 4.</b> Korelacja pomiędzy stopniem niepełnosprawności według skali EDSS a natężeniem zmęczenia ruchowego w grupie I (Motor- zmęczenie ruchowe) .....	34
<b>Rycina 5.</b> Korelacja pomiędzy stopniem niepełnosprawności według skali EDSS a natężeniem zespołu zmęczenia przewlekłego ogółem w grupie I (Total FSMC- zespół zmęczenia przewlekłego ogółem) .....	35
<b>Rycina 6.</b> Odsetek chorych bez zmęczenia poznawczego w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	37
<b>Rycina 7.</b> Odsetek chorych z łagodnym zmęczeniem poznawczym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	38
<b>Rycina 8.</b> Odsetek chorych z umiarkowanym zmęczeniem poznawczym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	39
<b>Rycina 9.</b> Odsetek chorych z ciężkim zmęczeniem poznawczym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	40
<b>Rycina 10.</b> Odsetek chorych bez zmęczenia ruchowego w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	41
<b>Rycina 11.</b> Odsetek chorych z łagodnym zmęczeniem ruchowym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	42
<b>Rycina 12.</b> Odsetek chorych z umiarkowanym zmęczeniem ruchowym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	43



<b>Rycina 13.</b> Odsetek chorych z ciężkim zmęczeniem ruchowym w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	44
<b>Rycina 14.</b> Odsetek chorych z łagodnym zmęczeniem przewlekłym ogółem w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	45
<b>Rycina 15.</b> Odsetek chorych z umiarkowanym zmęczeniem przewlekłym ogółem w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	46
<b>Rycina 16.</b> Odsetek chorych z ciężkim zmęczeniem przewlekłym ogółem w zależności od czasu trwania choroby w grupie I.....	47

## ZAŁĄCZNIKI

### ZAŁĄCZNIK 1

#### Zmodyfikowane kryteria Mac Donalda z roku 2017

Postać kliniczna	Dodatkowe kryteria konieczne do ustalenia rozpoznania
Co najmniej dwa rzuty z objawami klinicznymi ze strony dwóch ognisk	Nie są wymagane*
Co najmniej dwa rzuty z objawami klinicznymi ze strony jednego ogniska	Wykazanie w badaniu MR wielogniskowości zmian lub kolejny rzut choroby z innej lokalizacji
Jeden rzut choroby z objawami klinicznymi ze strony dwóch lub więcej ognisk	Wykazanie w badaniu MR wieloczasowości zmian lub obecność specyficznych prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (nieobecnych w surowicy) lub kolejny rzut
Jeden rzut choroby z objawami klinicznymi ze strony jednego ogniska (izolowane uszkodzenie OUN)	Wykazanie w badaniu MR wielogniskowości i wieloczasowości zmian w OUN lub obecność specyficznych prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (nieobecnych w surowicy)
Stwardnienie rozsiane pierwotnie postępujące	Roczny postęp choroby oceniony za pomocą wywiadu lub obserwacji oraz dwa z trzech poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Wynik MR wskazujący na rozsianie w przestrzeni (przy czym wymagane jest stwierdzenie obecności tylko jednego, a nie dwóch ognisk o typowej lokalizacji)</li><li>2. Wynik MR wskazujący na rozsianie zmian w rdzeniu kręgowym w przestrzeni</li><li>3. Pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (obecność prążków oligoklonalnych nieobecnych w surowicy) i/lub dodatni wynik badania indeksu immunoglobulin</li></ol>

\*Po wykluczeniu innych potencjalnych przyczyn objawów; w praktyce każdy pacjent z podejrzeniem SM powinien mieć wykonany rezonans magnetyczny głowy i rdzenia kręgowego oraz punkcję lędźwiową

FSMC

## Skala syndromu zmęczenia (Fatigue Scale) dotycząca funkcji motorycznych i poznawczych

Data: \_\_\_\_\_

ID: \_\_\_\_\_

Inicjały: \_\_\_\_\_

Wiek: \_\_\_\_\_

Płeć: m  k 

### Instrukcja

Niniejszy kwestionariusz dotyczy problemów występujących w codziennym życiu, bezpośrednio związanych ze skrajną formą zmęczenia. Ta skrajna forma zmęczenia to przemożne uczucie odrętwienia, wyczerpania i braku energii, które pojawia się nagle i nie jest związane z żadnymi oczywistymi przyczynami zewnętrznymi. Nie dotyczy ono pewnych pojedynczych epizodów, których każdy może doświadczać w ciągu dnia po wysiłku lub po bezsennej nocy!

Proszę uważnie przeczytać każde stwierdzenie. Następnie proszę zdecydować, w jakim stopniu każde ze stwierdzeń pasuje do Pana/Pani i Pana/Pani codziennego życia. W swoich odpowiedziach proszę postarać się nie opierać na tym, jak czuje się Pan/Pani w tej chwili. Proszę raczej spróbować pokazać, jak czuje się Pan/Pani w normalnym codziennym życiu. Proszę zaznaczyć krzyżykiem odpowiednie kółko (tylko jeden krzyżyk dla stwierdzenia).

	W ogóle nie dotyczy	Dotyczy w małym stopniu	Trochę dotyczy	Bardzo dotyczy	W pełni dotyczy
1. Gdy koncentruję się przez dłuższy czas, staję się wyczerpany(a) szybciej niż inne osoby w moim wieku.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Gdy przechodzę epizod wyczerpania, moje ruchy stają się wyraźnie bardziej niezdarne i mniej skoordynowane.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Z powodu epizodów wyczerpania obecnie potrzebuję częstszych i/lub dłuższych odpoczynków w czasie aktywności fizycznej niż kiedyś.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Gdy przechodzę epizod wyczerpania, nie potrafię podejmować decyzji.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Obecnie, gdy jestem narażony(a) na sytuacje stresowe, szybciej niż dawniej odczuwam wyczerpanie fizyczne.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Z powodu moich epizodów wyczerpania obecnie utrzymuję wyraźnie mniej kontaktów towarzyskich niż kiedyś.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Z powodu epizodów wyczerpania trudniej jest mi się obecnie uczyć nowych rzeczy niż kiedyś.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Proszę przewrócić stronę

© Penner et al., 2005

FSMC-A - Poland/Polish - Version of 17 Mar 09 - Mapi Research Institute.  
ID5080 / FSMC-A\_AU1.0\_poi-PL.doc

1

	W ogóle nie dotyczy	Dotyczy w małym stopniu	Trochę dotyczy	Bardzo dotyczy	W pełni dotyczy
8. Wymagania w pracy wyczerpują mnie psychicznie szybciej niż kiedyś.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Epizody wyczerpania odczuwam szczególnie mocno w mięśniach.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Brak mi już wytrzymałości na długotrwały wysiłek fizyczny, jak to było kiedyś.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. W chwili stresu znacznie obniża się moja zdolność koncentracji.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Gdy przechodzę epizod wyczerpania, mam mniejszą motywację niż inni do podejmowania działań wymagających wysiłku fizycznego.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Myślę coraz wolniej, gdy jest gorąco.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Gdy przechodzę epizod wyczerpania, moje ruchy stają się wyraźnie wolniejsze.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Z powodu epizodów wyczerpania mam obecnie mniejszą ochotę robić rzeczy, które wymagają koncentracji.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Gdy pojawia się epizod wyczerpania, po prostu nie jestem już w stanie szybko reagować.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Gdy przechodzę epizod wyczerpania, uciekają mi pewne słowa.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Gdy przechodzę epizod wyczerpania, znacznie szybciej tracę koncentrację niż kiedyś.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Gdy jest gorąco, odczuwam przede wszystkim ogromne osłabienie fizyczne i brak energii.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. W czasie epizodów wyczerpania mam wyraźnie więcej kłopotów pamięci.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Proszę sprawdzić, czy wpisał(a) Pan/Pani swoje inicjały, wiek oraz płeć na pierwszej stronie i postawił(a) krzyżyk przy każdym stwierdzeniu. Dziękujemy.

## ZAŁĄCZNIK 3

**Skala Depresji Becka** służy do samodzielnej oceny samopoczucia. Jej wynik stanowi wskazówkę, jeszcze nie diagnozę. Jeśli wynik sugeruje występowanie objawów depresyjnych, **KONIECZNIE UDAJ SIĘ DO PSYCHOLOGA LUB PSYCHIATRY**. Depresja to poważna choroba, która wymaga terapii. Nieleczona może się pogłębiać i stanowić zagrożenie nawet dla Twojego życia!

### Instrukcja:

**W każdym pytaniu wybierz tylko jedną odpowiedź, która najlepiej określa Twoje uczucia podczas ostatnich 7 dni (a nie tylko w dniu dzisiejszym). W przypadku wątpliwości, zadaj sobie pytanie: Która z odpowiedzi jest najbliższa temu co czuję i myślę?**

Zapisać na kartce cyfry swoich odpowiedzi.

Przykład:

Pytanie	Odpowiedź
Pyt. 1	0
Pyt. 2	2
.....	.....
Suma	

Na końcu zsumuj wyniki. To będzie wynik testu.

### Skala Depresji Becka

Pytanie 1	0	Nie jestem smutny ani przygnębiony.
	1	Odczuwam często smutek, przygnębienie
	2	Przeżywam stale smutek, przygnębienie i nie mogę uwolnić się od tych przeżyć.
	3	Jestem stale tak smutny i nieszczęśliwy, że jest to nie do wytrzymania.
Pytanie 2	0	Nie przejmuję się zbytnio przyszłością.
	1	Często martwię się o przyszłość.
	2	Obawiam się, że w przyszłości nic dobrego mnie nie czeka.
	3	Czuję, że przyszłość jest beznadziejna i nic tego nie zmieni.
Pytanie 3	0	Sądzę, że nie popełniam większych zaniedbań.
	1	Sądzę, że czynię więcej zaniedbań niż inni.
	2	Kiedy spoglądam na to, co robiłem, widzę mnóstwo błędów i zaniedbań.
	3	Jestem zupełnie niewydolny i wszystko robię źle.
Pytanie 4	0	To, co robię, sprawia mi przyjemność.
	1	Nie cieszy mnie to, co robię.
	2	Nic mi teraz nie daje prawdziwego zadowolenia.
	3	Nie potrafię przeżywać zadowolenia i przyjemności; wszystko mnie nuży.
Pytanie 5	0	Nie czuję się winnym ani wobec siebie, ani wobec innych.
	1	Dość często miewam wyrzuty sumienia.
	2	Często czuję, że zawiniłem.
	3	Stale czuję się winny.

Pytanie 6	0	Sądzę, że nie zasługuję na karę
	1	Sądzę, że zasługuję na karę
	2	Spodziewam się ukarania
	3	Wiem, że jestem karany (lub ukarany)
Pytanie 7	0	Jestem z siebie zadowolony
	1	Nie jestem z siebie zadowolony
	2	Czuję do siebie niechęć
	3	Nienawidzę siebie
Pytanie 8	0	Nie czuję się gorszy od innych ludzi
	1	Zarzucam sobie, że jestem nieudolny i popełniam błędy
	2	Stale potępiam siebie za popełnione błędy
	3	Winię siebie za wszelkie zło, które istnieje
Pytanie 9	0	Nie myślę o odebraniu sobie życia
	1	Myślę o samobójstwie — ale nie mógłbym tego dokonać
	2	Pragnę odebrać sobie życie
	3	Popełnię samobójstwo, jak będzie odpowiednia sposobność
Pytanie 10	0	Nie płaczę częściej niż zwykle
	1	Płaczę częściej niż dawniej
	2	Ciągle chce mi się płakać
	3	Chciałbym płakać, lecz nie jestem w stanie
Pytanie 11	0	Nie jestem bardziej podenerwowany niż dawniej
	1	Jestem bardziej nerwowy i przykry niż dawniej
	2	Jestem stale zdenerwowany lub rozdrażniony
	3	Wszystko, co dawniej mnie drażniło, stało się obojętne
Pytanie 12	0	Ludzie interesują mnie jak dawniej
	1	Interesuję się ludźmi mniej niż dawniej
	2	Utraciłem większość zainteresowań innymi ludźmi
	3	Utraciłem wszelkie zainteresowanie innymi ludźmi
Pytanie 13	0	Decyzje podejmuję łatwo, tak jak dawniej
	1	Częściej niż kiedyś odwołuję podjęcie decyzji
	2	Mam dużo trudności z podjęciem decyzji
	3	Nie jestem w stanie podjąć żadnej decyzji
Pytanie 14	0	Sądzę, że wyglądam nie gorzej niż dawniej
	1	Martwię się tym, że wyglądam staro i nieatrakcyjnie
	2	Czuję, że wyglądam coraz gorzej
	3	Jestem przekonany, że wyglądam okropnie i odpychająco
Pytanie 15	0	Mogę pracować jak dawniej
	1	Z trudem rozpoczynam każdą czynność
	2	Z wielkim wysiłkiem zmuszam się do zrobienia czegokolwiek
	3	Nie jestem w stanie nic zrobić

Pytanie 16	0	Sypiam dobrze, jak zwykle
	1	Sypiam gorzej niż dawniej
	2	Rano budzę się 1–2 godziny za wcześnie i trudno jest mi ponownie usnąć
	3	Budzę się kilka godzin za wcześnie i nie mogę usnąć
Pytanie 17	0	Nie męczę się bardziej niż dawniej
	1	Męczę się znacznie łatwiej niż poprzednio.
	2	Męczę się wszystkim, co robię.
	3	Jestem zbyt zmęczony, aby cokolwiek robić.
Pytanie 18	0	Mam apetyt nie gorszy niż dawniej
	1	Mam trochę gorszy apetyt
	2	Apetyt mam wyraźnie gorszy
	3	Nie mam w ogóle apetytu
Pytanie 19	0	Nie tracę na wadze (w okresie ostatniego miesiąca)
	1	Straciłem na wadze więcej niż 2 kg
	2	Straciłem na wadze więcej niż 4 kg
	3	Straciłem na wadze więcej niż 6 kg Jadam specjalnie mniej, aby stracić na wadze: A. Tak, B. Nie.
Pytanie 20	0	Nie martwię się o swoje zdrowie bardziej niż zawsze
	1	Martwię się swoimi dolegliwościami, mam rozstrój żołądka, zaparcie, bóle
	2	Stan mojego zdrowia bardzo mnie martwi, często o tym myślę
	3	Tak bardzo martwię się o swoje zdrowie, że nie mogę o niczym innym myśleć
Pytanie 21	0	Moje zainteresowania seksualne nie uległy zmianom
	1	Jestem mniej zainteresowany sprawami płci (seksu)
	2	Problemy płciowe wyraźnie mniej mnie interesują
	3	Utraciłem wszelkie zainteresowanie sprawami seksu

### Interpretacja wyników

#### Od 0 do 11 - brak depresji

Prawdopodobnie to tymczasowe pogorszenie nastroju, spowodowane bieżącymi wydarzeniami w Twoim życiu. Jeśli przykre objawy będą utrzymywać się nadal, wykonaj ten test po 7 dniach i porównaj wyniki czy następuje pogorszenie czy poprawa.

#### Od 12 do 19 - depresja łagodna

Wynik w tym przedziale wskazuje na potrzebę udania się do psychologa lub psychoterapeuty w celu dalszej diagnostyki. Łagodne objawy depresyjne leczone są psychoterapią, bez konieczności włączenia farmakoterapii. Psycholog/ psychoterapeuta w razie konieczności skieruje Cię do lekarza psychiatry.

#### Od 20 do 25 - depresja umiarkowana

Punktacja w tym przedziale sugeruje podjęcie szybkich działań i kontakt z psychologiem/psychoterapeutą lub psychiatrą. Istnieje prawdopodobieństwo włączenia leczenia farmakologicznego, przeciwdepresyjnego przez psychiatrę. Ważne aby oprócz działań farmakologicznych rozpocząć psychoterapię. To warunkuje skuteczne leczenie depresji.

**Od 26 do 63 - depresja ciężka**

Konieczne jest udanie się do lekarza psychiatry. To niebezpieczny stan dla zdrowia i życia, głównie gdy pojawiają się myśli samobójcze. Psychoterapia jest bardziej intensywna. W niektórych przypadkach konieczne jest leczenie szpitalne aby nie dopuścić do zagrożenia życia.



## ZAŁĄCZNIK 4

### Zaburzenia integracji sensorycznej u dorosłych

Oto tradycyjny i bardzo prosty kwestionariusz dla osób z zaburzeniami SI. Lista wydaje się bardzo długa, ale jest to wersja skrócona, która zawiera pełen zakres objawów które mogą występować u dorosłych z zaburzeniami integracji sensorycznej. Każdy z objawów należy ocenić w skali od 0 (jeżeli nigdy nie wystąpił) do 4 (jeżeli któryś z objawów się regularnie powtarza). Jeżeli problem występował tylko w przeszłości wstaw literkę P.

#### Ogólne przetwarzanie bodźców sensorycznych

- masz dziwne, nietypowe nawyki żywieniowe (np. jedzenie w nocy)
- masz dziwne, nietypowe nawyki związane ze snem lub ułożony harmonogram snu
- masz wielkie problemy ze zmianami, bez względu czy dotyczy to poważnych zmian w życiu czy małych rzeczy, spraw życia codziennego
- jesteś pochłonięty/a przez jedno działanie przez długi czas
- spędzasz dużo czasu fantazując, grając na konsoli lub oglądając telewizję
- masz bardzo dużo energii albo jest bardzo zmęczony, wyczerpany
- jesteś bardzo oporny/a na zmiany w życiu codziennym i najbliższym środowisku, otoczeniu
- masz skłonności do użalania się
- pijesz w nadmiernych ilościach kawę lub napoje zawierające kofeinę

#### Nadwrażliwość

- przeszkadzają Ci niektóre ubrania, materiały, tagi, szwy, metki itp.
- nie lubisz być głaskany/a, przytulany/a, dotykany/a
- masz nadmierne łaskotki
- wolisz dotykać innych niż być dotykany/a, może to prowadzić do trudności przy zbliżeniu się z partnerem
- jesteś bardzo wrażliwy/a na ból, zwłaszcza w porównaniu z innymi
- nie lubisz uczucia, które Ci towarzyszy podczas brania prysznic i oblewania, chlapania wodą
- nie lubisz chodzić na plażę, drażni Cię piasek
- unikasz dotykania czegokolwiek brudnymi rękami, często myjesz dłonie
- nie założysz nowych ubrań, które wcześniej nie zostały wyprane i nasączone środkiem do zmiękczenia tkanin
- nienawidzisz chodzić boso albo w skarpetkach i butach
- masz chorobę lokomocyjną
- masz trudności w jeździe windą lub ruchomymi schodami
- unikasz chodzenia do wesołego miasteczka, wspinania się, skakania itp.
- masz trudności w zjedzeniu dania z konkretnym nie lubianym składnikiem, lub samego tego składnika
- preferujesz mdłe dania, nie lubisz pikantnych potraw
- robi Ci się nie dobrze od zapachu niektórych potraw, perfum, toalet publicznych czy zapachu ludzkiego ciała
- nie lubisz gdy ludzie przychodzą do Ciebie do domu lub gdy znajdujesz się w zatłoczonych miejscach
- nie lubisz pracować w grupie
- unikasz tłumów, chowasz się lub znikasz gdy przychodzą goście do domu
- jesteś wrażliwy/a na dźwięki, odgłosy zegara, lodówki, wentylatora, miksera itp.
- łatwo rozpraszasz się przez bodźce słuchowe, wzrokowe
- nie możesz uczestniczyć w niektórych imprezach z powodu nadmiernego hałasu
- jesteś nadwrażliwy/a na hałasy

- nie możesz spać jeśli w pokoju nie jest zupełnie ciemno
- boisz się wysokości
- dręczy Cię gdy masz brudne ręce lub twarz

### Podwrażliwość sensoryczna

- bawisz się cały czas przedmiotami w rękach tj. kluczami, długopisem, spinaczem itp. musisz mieć wszystko w zasięgu ręki
- dotykasz i skręcasz własne włosy
- lubisz sporty ekstremalne, zajęcia rekreacyjno-sportowe
- lubisz odwiedzać wesołe miasteczka
- kołyszysz się stojąc lub siedząc
- często bujasz się na krześle na dwóch nogach
- nie możesz usiedzieć spokojnie na lekcji, wykładach itp.
- wkładasz do buzi długopisy, żujesz gumy, palisz papierosy
- wolisz dania, potrawy bardzo wyraziste, aromatyczne
- ciągle gryziesz paznokcie
- gryziesz wargi
- stukasz, trzęsiesz nogami kiedy siedzisz lub zasypiasz
- lubisz spać pod wieloma ciężkimi kocami, kołdrami
- szukasz możliwości do działania
- często ulegasz kontuzjom
- uwielbiasz chrupiącą żywność (popcorn, chipsy orzeszki, precle itp.)
- masz nieskończony zapach odświeżaczy powietrza itp.
- identyfikujesz osoby, potrawy po zapachu, oceniasz po zapachu
- nie potrafisz sobie znaleźć optymalnego ułożenia ciała w trakcie zasypiania
- uwielbiasz dotykać i być dotykany/a, musisz dotknąć wszystkiego

### Dyskryminacja sensoryczna

- nie możesz zidentyfikować obiektu jeśli Twoje oczy są zamknięte
- masz trudności w znalezieniu poszukiwanej rzeczy w torebce bez patrzenia
- masz trudności z podgrzaniem żywności do odpowiedniej temperatury( zbyt ciepłe albo zbyt zimne)
- masz trudności ze zlokalizowaniem przedmiotów w szafce lub szufladzie
- masz trudności w rozpoznawaniu znaków drogowych
- masz trudności w ocenianiu odległości (np. podczas jazdy autem)
- masz trudności we włączeniu się do ruchu drogowego podczas jazdy autem
- jesteś zdezorientowany/a w sklepach, budynkach itp.
- masz problem ze skoncentrowaniem się gdy jest głośno
- masz problem w zapamiętaniu, zrozumieniu tego co mówią inni
- masz problem w zrozumieniu kilku informacji, poleceń naraz
- nie jesteś w stanie wykonać określonego zadania gdy ktoś obok rozmawia
- mówisz za głośno albo za cicho
- masz problem w starannym jedzeniu (lizaniu) lodów
- masz trudności z mową i oznajmowaniem
- często wpadasz na rzeczy
- często naciskasz zbyt mocno na różne obiekty przypadkowo łamiąc je, niszcząc
- masz trudność w ocenieniu ile siły musisz użyć do wykonania określonego zadania
- masz trudność w ocenieniu który przycisk na domofonie należy do danego mieszkania
- często odwracasz, przestawiasz cyfry, litery
- masz trudności w odczytaniu godziny z zegara analogowego
- masz trudności w czytaniu map, rozkładów jazdy itp.
- masz trudności w organizowaniu i grupowaniu rzeczy na kategorie

- nie możesz przeczytać tekstu z ekranu komputera
- masz trudności w odróżnianiu różnych smaków napojów i żywności
- masz trudności w rozwiązywaniu problemów matematycznych

### Zdolności motoryczne

- masz trudności w nauce jazdy na rowerze, deskorolce, rolkach itp.
- jesteś osobą niezdarną, słabo skoordynowaną, podatną na upadki
- masz trudności w chodzeniu po nierównych powierzchniach
- masz trudności podczas takich czynności jak szycie, wiązanie, drobne zadania mechaniczne itp.
- mylisz kierunki, lewą i prawą stronę
- preferujesz siedzący tryb zadań, unikasz sportów i aktywności fizycznej
- masz trudności z pisaniem i czytaniem, podczas pisania występują skurcze w nadgarstku
- często wpadasz na ludzi i rzeczy
- łatwo się męczysz
- jesz niechlujnie, masz trudności z użyciem sztućców, często się brudzisz
- często przewracasz różne rzeczy gdy po coś sięgasz
- często upuszczasz przedmioty
- czujesz potrzebę mówienia do siebie podczas wykonywania określonych zadań
- często rozmawiasz ze sobą skupiając się na zadaniu
- masz problemy w wiązaniu butów itp.
- masz trudności w wykonywaniu zadań mechanicznych, składających się z kilku kroków
- masz trudności w uczeniu się nowych zadań ruchowych np. taniec
- występuje chwiejność, utraty równowagi
- masz trudności w pisaniu bez patrzenia na klawiaturę

### Zaburzenia społeczne i emocjonalne

- nie lubisz zmian w planach, lubisz rutynę, potrzebujesz struktur, schematów
- jesteś osobą „upartą”, „niewspółpracującą”
- jesteś bardzo wrażliwy, możesz być też podatny/a na płacz
- wydaje się, że nie potrafisz niczego skończyć
- masz problemy w podejmowaniu decyzji
- jesteś uważany/a za osobę powściągliwą bądź „sztywną”
- wolisz działać samotnie niż w grupie
- jesteś niecierpliwy/a i impulsywny/a
- nie zawsze rejestrujesz i rozumiesz sygnały społeczne i język niewerbalny
- nie masz autorytetów
- masz problemy w relacji ze znajomymi, rówieśnikami
- masz problemy z zaakceptowaniem porażki i wybaczeniem sobie
- często się złościś i gniewasz
- łatwo się frustrujesz
- wymagasz jednostajności i rutyny
- występują u Ciebie ataki paniki, lęku
- masz dużo strachów i lęków
- jesteś typem OCD (zaburzenia obsesyjno-kompulsywne) np. poszczególne składniki dania, potrawy nie mogą się dotykać na talerzu itp.
- jesteś często niezorganizowany/a
- nie lubisz niespodzianek
- masz trudności w nawiązywaniu i utrzymywaniu relacji
- unikasz kontaktu wzrokowego

# Rozszerzona Skala Nieprawności (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) — według J. Kurtzkego

Agata Walczak<sup>1</sup>, Michał Arkuszewski<sup>2, 3</sup>, Monika Adamczyk-Sowa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Novartis Poland, Warszawa

<sup>3</sup>Institut Medycyny Innowacyjnej w Białymstoku

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Neurologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## Rozszerzona Skala Nieprawności (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*)

UKŁADY FUNKCJONALNE (UF)	
<b>Funkcje układu piramidowego</b>	
0	Norma
1	Objawy uszkodzenia bez nieprawności
2	Minimalna nieprawność
3	Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza; znaczna monopareza
4	Znaczna parapareza lub hemipareza, umiarkowana tetrapareza lub monoplegia
5	Paraplegia, hemiplegia lub znaczna tetrapareza
6	Tetraplegia
V	<i>Brak danych</i>
<b>Funkcje mózdzku</b>	
0	Norma
1	Objawy uszkodzenia, bez nieprawności
2	Łagodna ataksja
3	Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4	Znaczna ataksja wszystkich kończyn
5	Niezdolny do wykonania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji

V	<i>Brak danych</i>
X	<i>Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–5), kiedy nasilony niedowład utrudnia badanie (ocena na stopień 3 lub wyższy w UF układu piramidowego)</i>
<b>Funkcje pnia mózgu</b>	
0	Norma
1	Jedynie objawy uszkodzenia bez niesprawności
2	Umiarkowany oczopląs lub inna łagodna niesprawność
3	Wybitny oczopląs, znaczne osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych lub umiarkowana niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych
4	Znaczna dyzartria lub znaczna niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych
5	Niezdolność do połykania lub mówienia
V	<i>Brak danych</i>
<b>Funkcje układu czucia</b>	
0	Norma
1	Oslabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie jednej lub dwóch kończyn
2	Łagodne osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane osłabienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub izolowane osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie trzech lub czterech kończyn
3	Umiarkowane osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub całkowite zniesienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub łagodne osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane osłabienie wszystkich rodzajów czucia proprioceptywnego w trzech lub czterech kończynach
4	Znaczne osłabienie czucia dotyku lub bólu, lub utrata czucia proprioceptywnego, izolowane lub w połączeniu w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie osłabienie czucia proprioceptywnego w więcej niż dwóch kończynach
5	Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub czucia proprioceptywnego w obrębie większości powierzchni ciała poniżej głowy
6	Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia poniżej głowy
V	<i>Brak danych</i>
<b>Funkcje jelit i pęcherza moczowego</b>	
0	Norma
1	Łagodne zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu
2	Umiarkowane zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu; umiarkowane upośledzenie funkcji jelit lub rzadkie nietrzymanie moczu
3	Częste nietrzymanie moczu
4	Konieczność stałego cewnikowania
5	Utrata funkcji pęcherza moczowego
6	Całkowita utrata funkcji pęcherza moczowego i pasażu jelitowego
V	<i>Brak danych</i>
<b>Funkcje wzrokowe (widzenie)</b>	
0	Norma
1	Mroczek centralny w polu widzenia ze skorygowaną ostrością widzenia lepszą niż 20/30 (0,67)
2	Mroczek w polu widzenia w oku gorszym, z maksymalną skorygowaną ostrością widzenia w zakresie od 20/30 do 20/59 (0,67–0,34)
3	Duży mroczek w polu widzenia w oku gorszym lub umiarkowane ograniczenie pola widzenia, maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) w zakresie od 20/60 do 20/99 (0,33–0,21)
4	Znaczne ograniczenie pola widzenia w oku gorszym i z maksymalną ostrością widzenia (skorygowaną) w zakresie od 20/100 do 20/200 (0,20–0,10); stopień 3 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
5	W gorszym oku maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) poniżej 20/200 (< 0,10); stopień 4 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
6	Stopień 5 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
V	<i>Brak danych</i>
X	<i>Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–6), kiedy obecne jest odskroniowe zblednięcie tarczy n. II</i>
<b>Funkcje umysłowe</b>	



0	Norma
1	Jedynie zaburzenia nastroju (nie wpływa na wynik EDSS)
2	Łagodne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
3	Umiarkowane upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
4	Znaczne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
5	Otępienie lub ciężka niesprawność umysłowa
V	<i>Brak danych</i>
<b>Inne funkcje</b>	
0	Brak innych deficytów
1	Jakikolwiek inny deficyt neurologiczny związany z SM (wpisać)
V	<i>Brak danych</i>
<b>ROZSZERZONA SKALA STANU NIESPRAWNOŚCI (EDSS)</b>	
0	Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)
1.0	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w jednym UF (stopień 1 w jednym UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)
1.5	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym UF (stopień 1 w co najmniej dwóch UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)
2.0	Niewielkie upośledzenia funkcji w jednym UF (stopień 2 w jednym UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)
2.5	Niewielkie upośledzenia funkcji w dwóch UF (stopień 2 w dwóch UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)
3.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednak występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub niewielkie upośledzenie funkcji w trzech lub czterech UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)
3.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednakże występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 i niewielki deficyt w jednym lub dwóch UF do stopnia 2 lub umiarkowana niesprawność w dwóch UF do stopnia 3 lub niewielkie upośledzenie funkcji w pięciu UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)
4.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, samowystarczalny; pozostaje aktywny (mobilny) przez około 12 godzin na dobę, pomimo względnie nasilonej niesprawności w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 500 m bez asysty lub odpoczynku
4.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny (mobilny) przez większą część dnia, zdolny do przepracowania pełnego dnia pracy, może mieć ograniczenie możliwości wykonania pewnych czynności codziennych lub wymagać niewielkiej pomocy; występuje względnie nasilona niesprawność w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 300 m bez asysty lub odpoczynku.
5.0	Chory chodzący, potrafi przejść około 200 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje ograniczenie możliwości wykonania wszystkich czynności codziennych (np. przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień). Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
5.5	Chory chodzący, potrafi przejść około 100 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje niemożność wykonania wszystkich czynności codziennych. Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
6.0	Chory wymaga okresowej lub stałej jednostronnej asysty (pomoc ortopedyczna: jedna kula lub laska), aby przejść około 100 m bez odpoczynku lub z odpoczynkiem (przystawianiem). Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
6.5	Chory wymaga stałej obustronnej asysty (pomoc ortopedyczna: dwie kule lub laski), aby przejść około 20 m bez odpoczynku. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
7.0	Chory niezdolny do przejścia więcej niż około 5 m, nawet z pomocą; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; zdolny do samodzielnego korzystania z wózka — samodzielnie napędza wózek i samodzielnie schodzi i wchodzi na wózek; pozostaje poza łóżkiem lub na wózku około 12 godzin na dobę. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF; bardzo rzadko tylko stopień 5 w UF układu piramidowego
7.5	Chory niezdolny do wykonania nawet kilku kroków; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; może wymagać pomocy przy przechodzeniu do i z wózka inwalidzkiego; napędza wózek samodzielnie, ale nie jest w stanie funkcjonować przez cały dzień, korzystając jedynie ze standardowego wózka inwalidzkiego, może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF
8.0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub bywa przewożony w wózku inwalidzkim; może pozostawać sam poza łóżkiem przez większą część dnia; zachowana zdolność wykonywania większości zadań samoobsługi; sprawnie posługuje się kończynami górnymi. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF

8.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia; potrafi wykonywać pewne czynności kończyną górną/kończynami górnymi; zachowuje niektóre funkcje samoopieki. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
9.0	Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; może się komunikować (mówić) i przyjmować pożywienie (jeść). Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, przeważnie stopień 4 plus
9.5	Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; nie jest w stanie skutecznie komunikować się ani jeść/połykać. Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, prawie we wszystkich stopień 4 plus
10	Śmierć z powodu SM