

DEPRESIJA KAO DETERMINANTA KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE

DEPRESSION AS A DETERMINANT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Aleksandar Stojanov¹,
Jelena Stojanov²

¹ Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Niš, Srbija

² Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti „Gornja Toponica“, Niš, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Dr spec. Aleksandar Stojanov

Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Niš,
Ozrenska 32, Niš, Srbija

astojanov1986@gmail.com

Sažetak

Multipla skleroza (MS) je hronična autoimuna inflamatorna bolest centralnog nervnog sistema (CNS), koja uglavnom pogađa žene i mlade odrasle osobe u najproduktivnijim godinama života. S obzirom na to da je bolest nepredvidivog toka i neizvesnog ishoda, veći su fizički i emocionalni napori koje pojedinac mora ulagati, a to ga neminovno dodatno iscrpljuje. Procena težine bolesti samo na osnovu objektivnog kliničkog nalaza nije dovoljna, jer ne daje uvid u subjektivni doživljaj simptoma bolesti i teškoće sa kojima se ovi bolesnici sreću u svakodnevnom životu. Većina obolelih od MS najverovatnije će iskusiti širok raspon fizičkih, psiholoških i društvenih problema. Do pogoršanja kvaliteta života kod osoba sa MS najčešće dovode fizička onesposobljenost, umor, motorička nesposobnost i seksualna disfunkcija koje se javljaju sa progresijom bolesti. Pored ovih faktora, nezaobilazne su i promene u psihičkom statusu. Depresija je najčešći psihijatrijski komorbiditet MS koji pogoršava zdravstveno stanje obolelog. Studije o psihijatrijskim komorbiditetima i načinima suočavanja sa MS generalno ističu vezu između depresije i aleksitimije kod MS. Prevalenca aleksitimije kod pacijenata obolelih od MS ide i do 50%, povezana je sa anksioznošću i značajno doprinosi ozbiljnosti i težini depresije. Kada govorimo o terapiji depresije u MS, preporučuje se primena kognitivno-biheviornalne psihoterapije (KBT), kao

prve linije lečenja, ali i primena farmakoterapije tj. primena sertralina i escitaloprama uz kratkotrajnu primenu alprazolama, a u novije vreme sve je više studija koje ispituju neuroprotektivni efekat antidepresiva, te preporučuju primenu fluoksetina. Usmeravanjem preventivnih mera ka poboljšanju društvenih aktivnosti i sprečavanje institucionalizacije tj. zajedničko delovanje medicinske rehabilitacije, psihosocijalne pomoći i društvene podrške sprečava da bolest postane invaliditet i dovede do potpune izolacije. Potrebno je takođe usmeriti resurse na adekvatan tretman depresije kao odrednice kvaliteta života, mentalnog zdravlja i prognostički faktor kliničke slike i toka MS.

Ključne reči: hronična bolest, multipla skleroza, kvalitet života, depresija

Uvod

Prema odrednicama Svetske zdravstvene organizacije (SZO), hroničnom bolešću smatramo bolest koja traje duže od tri meseca sa veoma sporim napredovanjem¹. Narušeno zdravstveno stanje koje se neće poboljšati kratkotrajnim terapijama ili jednostavnim medicinskim zahvatima glavno je obeležje hronične bolesti. Posledice koje ostavlja i njihova dugotrajnost uz nepovratne patološke promene, karakteristike su koje hroničnu bolest čine problematičnom. Lečenje i sama priroda bolesti svakako dodatno otežavaju podnošenje, često neizbežnih onesposobljenosti koje su rezultat same bolesti.

Otežano radno funkcionisanje, povećana zavisnost od drugih ili socijalna izolacija mogu dovesti do promena u psihičkom stanju, pa se uz telesne simptome, strah i brigu osobe nose i sa osećajem bespomoćnosti, sniženim samopostovanjem ili pak depresijom, uz negativan uticaj na kvalitet života²⁻⁴. Danas su hronične bolesti među glavnim problemima svetskog zdravstvenog sistema, jer broj obolelih raste, a i uzrasna granica pacijenata koji obolevaju je sve niža.

Multipla skleroza

Multipla skleroza je jedno od najčešćih neuroloških oboljenja današnjice¹. Praćena je fizičkim onesposobljenostima u različitom stepenu, a utiče i na psihičku stabilnost svakog pojedinca, te tako kontinuirano narušava mentalno zdravlje i kvalitet života obolelih i njihovih porodica. MS je najčešća demijelinizaciona, hronična autoimuna inflamatorna bolest centralnog nervnog sistema (CNS). Karakterišu je diseminovane demijelinizacione lezije i sekundarna degeneracija aksona⁵. Na mestima propadanja mijelinskog omotača karakteristično je stvaranje tzv. demijelinizacionih plakova (ožiljaka ili lezija), koji vezivno tkivo čine tvrdim, ono ne može potpuno da zameni mijelin, pa se nervni impulsi slabije prenose ili se ne prenose uopšte. Značaj MS je i u tome što je, u poređenju sa drugim neurološkim oboljenjima, njen početak karakterističan za mlađe odraslo doba⁶. Rano odraslo doba je produktivno razdoblje u svim sferama života, a MS nepovoljno utiče na savladavanje svih životnih zadataka.

Ukupan broj obolelih od MS u svetu danas se procenjuje na 2 - 2,5 miliona ljudi¹. Prvi znaci bolesti se najčešće javljaju između 20 i 50 godina starosti, ali se mogu pojaviti i u detinjstvu i nakon šesdesete godine života. Češće obolevaju žene od muškaraca. Bolest najčešće pogađa ljude bele rase, dok se kod pripadnika crne i pripadnika žute rase pojavljuje veoma retko⁷. Prosečna prevalenca MS u Evropi je 79/100.000 stanovnika. Naša zemlja spada u područja sa visokom prevalencijom MS i 60 obolelih na 100.000 stanovnika⁷⁻⁸. Stopa mortaliteta je viša kod obolelih od MS nego u opštoj populaciji, a životni vek je kraći do 10 godina⁹.

Iako etiologija MS još uvek nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da od ove bolesti obolevaju genetski predisponirane osobe koje su izložene određenim faktorima rizika iz spoljašnje sredine u ranim godinama života¹⁰. Stoga se MS naziva i „multifaktorskom bolešću“¹¹. Psihološki, etiološki faktori (stresor, ličnost pacijenta, način učenja i suočavanja), neurološka oštećenja koja izazivaju psihičku manifestaciju, kao i sama reakcija na bolest (saznanje, nošenje sa simptomima bolesti, promene u socijalnom okruženju) zajedno utiču na pojavu bolesti. To se temelji i na činjenici da se MS češće javlja u porodicama gde već ima obolelih i kreće se do 20%, ako oba roditelja boluju^{11,12}.

Simptomi MS zavise od lokalizacije i stepena zapaljenja mijelinskog omotača aksona. Stoga je klinička slika različita, a tok bolesti teško predvidljiv. Kod većine pacijenata simptomi se povremeno pojavljuju, ali se mogu progresivno bolesti menjati u pogledu intenziteta, ali i dužine trajanja¹³. Zabeleženi su slučajevi kod kojih se simptomi pojave svega nekoliko puta i uspešno se povuku, tj. osim u akutnoj fazi bolesti, te osobe gotovo uopšte nemaju smetnji u svakodnevnom funkcionisanju. Međutim, simptomi mogu biti izraženiji i trajni. U početnim fazama bolesti uočljive su subjektivne smetnje senzibiliteta, gubitak snage u jednom ili više ekstremiteta, duple slike, poremećaj ravnoteže i vrtoglavice,

smetnje kontrole mikcije i defekacije. Mogući su i poremećaji koordinacije pokreta, tremor, poremećaj govora, ukočenost mišića, ali i mentalni poremećaji, naročito depresivna simptomatologija, anksioznost i poremećaji spavanja^{3,4}.

Postoji više formi MS, a najčešće korišćena podela je prema obliku: relapsno-remitentna MS (RRMS), sekundarno progresivna MS (SPMS) i primarno progresivna multipla skleroza (PPMS). Predviđanje progresije MS nije jednostavno, tim više što vremenom jedan tip bolesti može preći u drugi. Kod približno 85% pacijenata MS počinje naglom pojavom simptoma i znakova. Na početku bolesti, 85-90% bolesnika ima RRMS, a preostalih 10-15% ima progresivnu formu MS. RRMS se karakteriše akutnim neurološkim ispadima (relaps), kao i potpunim ili delimičnim oporavkom bolesnika (period remisije, mirovanja). Kod RRMS nema progresije između ataka bolesti, ali kasnije svaki atak može da ostavi nove neurološke i funkcionalne deficite što dovodi do pogoršanja stanja bolesnika. Nakon 10 do 15 godina, kod oko 50% bolesnika bolest prelazi u SPMS koju karakteriše nezaustavljivo i progresivno napredovanje.

MS može imati benigni ili maligni tok, a u zavisnosti od toka se psihijatrijski komorbiditet i sam kvalitet života razlikuju. Kvalitet života se, s obzirom na stepen onesposobljenosti i faze u kojoj se oboleli nalazi, razlikuje od pojedinca do pojedinca^{3,4}.

MS se obično dijagnostikuje na osnovu podataka iz anamneze i kliničke slike pacijenta, koji se dijagnostičkim procedurama (magnetnom rezonancom mozga i kičmene moždine, evociranim potencijalima i analizom cerebrospinalne tečnosti u likvoru), dodatno potvrđuju. Potrebno je uraditi pregled svih somatskih sistema i napraviti određene laboratorijske testove da bi se isključili mogući drugi uzroci simptoma. Dijagnoza MS se ne može postaviti na osnovu pojave samo jednog simptoma ili na osnovu jednokratne pojave neurološkog ispada. Kod postavljanja dijagnoze MS odlučujući značaj imaju klinički simptomi bolesti koji traju najmanje 24 sata, a karakterišu se pojavom neuroloških ispada. Od 2001. godine za dijagnozu MS koriste se Mc Donaldovi kriterijumi, prema kojima je suština postavljanja dijagnoze MS u postojanju objektivnih znakova diseminacije lezija u vremenu i prostoru.

Kvalitet života

Pod opšteprihvaćenim pojmom kvaliteta života podrazumevamo sveukupno zadovoljstvo sopstvenim životom u celini. Različite discipline imaju razanlik pojam kvaliteta života; za ekonomiste on se temelji na ekonomskom standardu, ekolozi ga povezuju sa stepenom očuvanosti prirodne sredine, sociolozi ga vrednuju očuvanošću društvenih odnosa između različitih grupa, dok se u zdravstvu on dovodi u vezu sa zdravljem. Prema SZO kvalitet života obuhvata subjektivnu komponentu tj. materijalno i emocionalno blagostanje, zdravlje, produktivnost, intimnost, sigurnost, integritetnost u zajednicu i objektivnu komponentu tj. kulturalno relevantne mere objektivnog blagostanja¹⁴.

Osobe obbolele od MS nisu u mogućnosti same da osiguraju sebi sve ono što im je potrebno za normalan život, te spadaju u grupaciju visokorizičnih osoba za socijalnu isključenost, koja je preduslov lošeg kvaliteta života. Osobe sa MS žive godinama sa tom bolešću suočavajući se sa raznim poteškoćama, što dovodi do promena u načinu života, odnosima sa porodicom i prijateljima. Upravo rani početak i uticaj MS na društvene aktivnosti čini ovu vulnerabilnu grupu manje zadovoljnom kvalitetom života od ostalih populacija sa invaliditetom.

Do pogoršanja kvaliteta života kod osoba sa MS najčešće dovode fizička onesposobljenost, umor, bol i seksualna disfunkcija koje se javljaju sa progresijom bolesti¹⁴. Pored ovih faktora nezaobilazne su i promene u psihičkom statusu, naročito pojava depresije^{3,4}. Zato se MS naziva „bolešću sa hiljadu lica“, jer je kod svakog pacijenta drugačijeg toka, simptomatologije i različito utiče na kvalitet života.

Istraživanja su pokazala da je manja mogućnost zapošljavanja osoba sa MS, zbog niske dostupnosti osnovnih institucionalnih službi socijalne zaštite, zdravstva i obrazovanja u ovoj ciljnoj grupi, što je značajan faktor rizika niskog kvaliteta života¹⁵. Mnoge studije koje su proučavale MS, a bile su usmerene na poremećaj raspoloženja, kognitivne disfunkcije, onesposobljenost koja nastaje tokom godina i posledične psihičke probleme, ukazale su da kvalitet života pacijenata sa MS merenim upitnikom za procenu kvaliteta života kod pacijenata sa MS (MSQoL-54)^{14,15} korelira sa kliničkim tokom MS, dužinom trajanja bolesti, zaposlenošću i bračnim statusom. MSQoL-54 kombinuje i generičke i specifične stavke MS u jednom instrumentu. Instrument generiše 12 podskala zajedno sa dva zbirna rezultata i dve dodatne mere. Podskale su: fizičko, socijalno, kognitivno i seksualno funkcionisanje, fizičke i emocionalne limitacije u ostvarivanju uloga, telesni bolovi, emocionalno blagostanje, energija, percepcija zdravlja, poremećaji i promene zdravlja. Zbirni rezultati su zbirni sažetak fizičkog zdravlja i sažetak psihološkog zdravlja. Dve dodatne mere su zadovoljstvo seksualnim funkcionisanjem i sveukupni kvalitet života.

Na osnovu rezultata niza studija koje se bave kvalitetom života obolelih od raznih neuroloških bolesti, očigledno je da se uticaj depresije pri samoprocenama kvaliteta života u velikoj meri zanemaruje, uprkos velikoj prevalenciji depresije u neurološkim bolestima^{16,17}. Usmeravanjem preventivnih mera ka poboljšanju društvenih aktivnosti i sprečavanje institucionalizacije tj. zajedničko delovanje medicinske rehabilitacije, psihosocijalne pomoći i društvene podrške, sprečava da bolest postane invaliditet i dovede do potpune izolacije.

Depresija kao komorbiditet kod MS

Komorbiditet se može definisati kao svaka dodatna bolest koja koegzistira kod pojedinca sa primarnom bolešću, koja nije očigledna komplikacija primarne bolesti¹⁷. Depresija je u više istraživanja potvrđena kao najčešći psihijatrijski komorbiditet kod pacijenata sa MS, sa prevalencom preko

20%¹⁸⁻²⁰. Istraživanja su pokazala da je depresija sa anksioznošću dva do tri puta češća kod osoba sa MS, naročito kod onih kod kojih se ranije manifestuju napadi bolesti, nego u opštoj populaciji^{21,22}.

Kao potencijalni faktor rizika navodi se imunomodulatorna terapija lečenja MS, a od psiholoških faktora rizika pokazano je da kombinacija anksioznih crta ličnosti, teškoća u kontroli emocija, aleksitimija i nezadovoljstvo ličnim sistemom socijalne podrške i funkcionalne onesposobljenosti, dovode do nastanka depresije¹⁴. Depresija je složeni poremećaj mentalnog zdravlja koji se ispoljava promenama skoro svih psihičkih funkcija i brojnih telesnih funkcija i kao takva duboko utiče na socijalne odnose pacijenata i kvalitet života. Prisustvo depresije kod MS je multifaktorijalno uslovljeno i zavisi od procesa koji se odvija u mozgu, stigmatizujuće prirode oboljenja, onesposobljenosti koju nosi MS i od vrste terapije²³.

Mogući uzroci depresije kod MS su demijelinizirajuće lezije temporalnog režnja, kao i telesni simptomi, naročito oni koji se teško kontrolišu, npr. gubitak kontrole mokrenja, zatim kognitivno oštećenje, gubitak posla, redukcija socijalizacije, gubitak socijalne i materijalne podrške, neželjen efekat terapije ili disfunkcija imunog sistema²³. U novije vreme, sve češće se koristi upitnik o zdravlju pacijenata (*Patient Health Questionnaire-nine*, PHQ-9) koji se koristi za merenje depresije kod MS pacijenata, kao i kod pacijenata sa drugim hroničnim i neurološkim oboljenjima²⁴. Takođe, skale koje minimalno odražavaju fizičku simptomatologiju, kao što su upitnik za procenu anksioznosti i depresije u bolničkim uslovima i Bekova skala za procenu depresivnosti, često se koriste u istraživanjima MS^{3,4}.

Studije o psihijatrijskim komorbiditetima i načinima suočavanja sa MS generalno ističu vezu između depresije i aleksitimije kod MS²⁵. Aleksitimija je nemogućnost identifikacije emocija, razlikovanja emocija od telesnih senzacija emocionalnih odgovora. Poteškoće u opisivanju osećanja drugima, uz rigidan i nemaštovit kognitivni stil, uočeni su kod pacijenata sa MS²⁵. Prevalenca aleksitimije kod pacijenata obolelih od MS ide i do 50%, a povezana je sa anksioznošću i značajno doprinosi ozbiljnosti i težini depresije²⁶.

Depresija je često zanemaren komorbiditet od strane samih pacijenata, njihovih porodica, ali i lekara. Za obolele od MS, depresija nije samo simptom, nego često i tihi znak da se bolest pogoršava, rezultat delovanja nekog leka ili jednostavno rezultat nerazvijenih strategija suočavanja sa dijagnostikovanim stanjem. Pretpostavlja se da će u svakom životnom trenutku više od 50% obolelih od MS ispuniti kriterijume za depresivnu epizodu²³. Žene, budući da češće obolevaju od MS, takođe se češće suočavaju sa depresijom. Faktori kojima se to pripisuje su mnogobrojni, poput samohranog materinstva, menopauze, trudnoće i menstrualnih promena. Međutim, to što se kod muškaraca ređe dijagnostikuje depresija, globalno posmatrano, nije vezano za

samu MS, već se smatra posledicom toga što muškarci ređe traže pomoć psihijatra.

Niz istraživanja pokazuje da se oni koji pate od nekih drugih hroničnih bolesti ne suočavaju sa istim, tako visokim stepenom depresivnosti kao ljudi oboleli od MS⁷. Kao moguća objašnjenja navode se dužina perioda prihvatanja novonastalog zdravstvenog stanja i očekivanje najgorih scenarija nakon postavljanja dijagnoze. Kasnije, rezultati progresije bolesti, promene u fizičkim sposobnostima, zaposlenju, partnerskom odnosu ili planovima za budućnost, mogu uvek iznova činiti pojedinca podložnim depresiji²³.

Novija istraživanja pokazuju da se depresija javlja i dok je bolest aktivna. Negativni kognitivni stil depresivnih ljudi, utiče na to da su rezultati procene životne situacije konzistentno lošiji nego kod onih koji se s depresivnošću ne suočavaju. Stoga se depresivnost navodi kao najsnažniji prediktor loše sveukupne samoprocene kvaliteta života obolelih, pa se može zaključiti da bi tretman depresije i uticaj na

psihičko stanje značajno doprineli poboljšanju kvaliteta života i mentalnog zdravlja.

Farmakološko lečenje depresije kod MS je bilo predmet mnogih revijalnih radova. S jedne strane, dostupna literatura o kliničkim ispitivanjima lečenja depresije kod MS je prilično ograničena, dok sa druge strane, obimna literatura dokumentuje efikasnost istih tretmana depresije u drugim populacijama. Kada govorimo o terapiji depresije u MS, smernice Vodiča Američke akademije za neurologiju preporučuju primenu kognitivno-biheviornalne psihoterapije, kao prve linije lečenja, a kada simptomatologija to zahteva i primenu farmakoterapije i to prvenstveno antidepresiva novije generacije iz grupe selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI), primenu sertralina i escitaloprama uz kratkotrajnu primenu anksiolitika, pre svega alprazolama^{27, 28}. U novije vreme neke studije koje su ispitivale neuroprotektivni efekat antidepresiva preporučile su primenu fluoksetina u tretmanu depresije kod pacijenata sa MS²⁹.

Zaključak

MS je hronična, česta i onesposobljavajuća neurološka bolest koja se javlja u ranom periodu života i posledično ometa svakodnevni način života. Ima uticaj na psihičku stabilnost obolelih, najčešće u obliku pojačane anksioznosti i depresivnosti, a utiče i na negativnu percepciju mogućnosti kontrole zdravlja.

Oboleli od MS žive s tom bolešću duži vremenski period, suočavajući se sa nepredvidljivošću simptoma, promenjenim stanjem mobilnosti i neizvesnošću ishoda, što posredno dovodi do promena u profesionalnom, porodičnom i društvenom funkcionisanju. Zato je važna procena mentalnog zdravlja i subjektivna procena kvaliteta života.

Kod velikog broja hroničnih somatskih bolesnika, uključujući i obolele od MS, depresija većinom nije prepoznata. Pokazano je da depresija češće pogađa populaciju MS pacijenata u odnosu na opštu populaciju. Nedovoljno prepoznavanje i lečenje depresije otežano je i stavom lekara, koji kod teških hroničnih bolesnika očekuju anksioznost, neraspoloženje, umor i bezvoljnost. Pravovremeno otkrivanje i lečenje depresije komorbiditetno prisutne kod obolelih od multiple skleroze značajno doprinosi ne samo boljem lečenju, nego i celokupnom kvalitetu života obolelih. Potrebno je stvoriti balans u aktivnostima dnevnog života, smanjiti strah i anksioznost, prevladati emocionalne poteškoće, poboljšati socijalne odnose i podići samopoštovanje, kako bismo poboljšali kvalitet života osoba obolelih od MS. Neurorehabilitacija je izuzetno važan deo oporavka, a da bi ona bila učinkovita mora biti polivalentna, stručna, dobro organizovana i ekonomična. Zahteva aktivnu saradnju tima stručnjaka i samog obolelog kako bi se postigao što bolji rezultat u oporavku, tj. maksimalno očuvanje ili oporavak fizičke, psihičke i društvene funkcije obolelog.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune inflammatory disease of the central nervous system (CNS), which mainly affects women and young adults in their most productive years of life. Given to fact that the disease is unpredictable and has uncertain outcomes, the grater are physical and emotional efforts that an individual has to take, and that inevitably causes additional exhaustion. Assessment of disease severity based only on an objective clinical finding is not enough, because it does not give insight into the subjective experience of disease symptoms and difficulties with which these patients meet in everyday life life. Most MS sufferers most likely will experience a wide range of physical, psychological and social problems. Physical disability, fatigue, motor incapacity and sexual dysfunctions that occur with the progression of the disease, most often lead to the deterioration of the quality of life in people with MS. In addition to these factors, changes in psychological status are inevitable. Depression is the most common psychiatric comorbidity of MS that worsens the health condition of the patient. Studies on psychiatric comorbidities and ways of coping with MS generally highlight the connection between depression and alexithymia in MS. Prevalence alexithymia in MS patients goes up to 50%, it is associated with anxiety and significantly contributes to the severity and severity of depression. When it comes to the therapy of depression in MS of cognitive-behavioral psychotherapy (CBT) is recommended as the first line of treatment, but also the application of pharmacotherapy i.e. administration of sertraline and escitalopram with short-term use of alprazolam, and more recently, more and more studies are investigating neuroprotective effect of antidepressants, and recommend the use of fluoxetine. Directing preventive measures to improving social activities and prevention institutionalization ie. combining medical rehabilitation, psychosocial help and social support prevent that the disease from becoming a disability leading to complete isolation. It is also necessary to direct resources to adequate treatment of depression as determining factor of quality of life, mental health and prognostic factor of the clinical picture and course of MS.

Keywords: chronic disease, multiple sclerosis, quality of life, depression

Literatura

1. Neurological disorders - Public health challenges. Geneva:World Health Organization, 2006. 218.
2. Davis BE, Lakin L, Binns CC, Currie KM, Rensel MR. Patient and Provider Insights into the Impact of Multiple Sclerosis on Mental Health: A Narrative Review. *Neurol Ther.* 2021 Jun;10(1):99-119.
3. Stojanov A, Vojinovic S, Stojanov J, Malobabic M, Stevic M, Milosevic V, et al. Quality of sleep and fatigue in patients with the relapsing-remitting multiple sclerosis during the coronavirus disease-2019 pandemic. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Apr 14;205:106640.
4. Stojanov A, Malobabic M, Milosevic V, Stojanov J, Vojinovic S, Stanojevic G, et al. Psychological status of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during coronavirus disease-2019 outbreak. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Oct;45:102407.
5. Dinčić E. Multipla skleroza-opšte postavke. U: Dinčić E, Živković M, urednici: Geni i multipla skleroza. Prvo izdanje. Beograd:Calibris, 2012. 3-107.
6. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(1):2-13.
7. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002 Jul;104(3):182-91.
8. Toncev G, Miletic Drakulic S, Knezevic Z, Boskovic Matic T, Gavrilovic A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. *Neuroepidemiology.* 2011;37(2):102-6.
9. Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, Myhr KM. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler.* 2008 Nov;14(9):1191-8.
10. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011 May;29(2):207-17.
11. Ebers GC, Kukay K, Bulman DE, Sadovnick AD, Rice G, Anderson C, et al. A full genome search in multiple sclerosis. *Nat Genet.* 1996 Aug;13(4):472-6.
12. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Oct 28;100(22):12877-82.
13. WHOQOL Measuring quality of life. Geneva:World Health Organization. 1997. 10.
14. Young CA, Mills R, Rog D, Sharrack B, Majeed T, Constantinescu CS, et al. Quality of life in multiple sclerosis is dominated by fatigue, disability and self-efficacy. *J Neurol Sci.* 2021 Jul 15;426:117437.
15. Pack TG, Szirony GM, Kushner JD, Bellaw JR. Quality of life and employment in persons with multiple sclerosis. *Work.* 2014;49(2):281-7.
16. Tepavcević DK, Pekmezović T, Drušević J. [Quality of life assessment in patients with multiple sclerosis]. *Vojnosanit Pregl.* 2009 Aug;66(8):645-50. Serbian.
17. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970 Dec;23(7):455-68.
18. Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: Is one approach for its management enough? *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jun;51:102904.
19. Mustač F, Pašić H, Medić F, Bjedov B, Vujević L, Alfirević M, et al. Anxiety and Depression as Comorbidities of Multiple Sclerosis. *Psychiatr Danub.* 2021 Spring-Summer;33(Suppl 4):480-5.
20. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2015 Mar;21(3):305-17.
21. Broch L, Simonsen CS, Flemmen HØ, Berg-Hansen P, Skardhamar Å, Ormstad H, et al. High prevalence of fatigue in contemporary patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021 Mar 18;7(1):2055217321999826.
22. Johansson V, Lundholm C, Hillert J, Masterman T, Lichtenstein P, Landén M, et al. Multiple sclerosis and psychiatric disorders: comorbidity and sibling risk in a nationwide Swedish cohort. *Mult Scler.* 2014 Dec;20(14):1881-91.

23. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2017 Oct;29(5):463-72.
24. Patrick S, Connick P. Psychometric properties of the PHQ-9 depression scale in people with multiple sclerosis: A systematic review. *PLoS One*. 2019 Feb 19;14(2):e0197943.
25. Stojanov J, Stojanov A. A cross-sectional study of alexithymia in patients with relapse remitting form of multiple sclerosis. *J Postgrad Med*. 2020 Jan-Mar;66(1):23-7.
26. Capet N, Joly H, Suply C, Mondot L, Cohen M, Lebrun-Frenay C. Alexithymia in multiple sclerosis: Clinical and radiological correlations. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Mar;177(3):302-11.
27. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2017 Oct;29(5):463-72.
28. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al; Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014 Jan 14;82(2):174-81.
29. Cambron M, Mostert J, D'Hooghe M, Nagels G, Willekens B, Debruyne J, et al; FLUOX-PMS Study Group. Fluoxetine in progressive multiple sclerosis: The FLUOX-PMS trial. *Mult Scler*. 2019 Nov;25(13):1728-35.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 07. 02. 2022.

Prihvaćeno: 28. 02. 2022.

Onlajn: 10. 09. 2022.

