

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE  
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA

**Sakarība starp depresiju, nogurumu un traucēto miegu multiplās sklerozes  
gadījumā.**

DIPLOMDARBS

Darba autore:

Veronika Mironova

Studenta apliecības numurs vm11049

Darba vadītāja:

Dr. Jolanta Kalniņa

**Rīga, 2017**

# Saturs

Kopsavilkums.....	4
Abstract .....	4
Apzīmējumu un skaidrojumu saraksts .....	6
Ievads .....	7
I. Literatūras apraksts .....	9
I.1. Multiplā skleroze. Tas definīcija.....	9
<i>I.1.1. Multiplās sklerozes formas .....</i>	<i>9</i>
<i>I.1.2. Simptomi .....</i>	<i>10</i>
<i>I.1.3. Etiopatoģenēze.....</i>	<i>12</i>
<i>I.1.4. Epidemioloģija.....</i>	<i>19</i>
<i>I.1.5. Ārstēšanas principi .....</i>	<i>21</i>
I.2. Depresija .....	28
<i>I.2.1 Pašnāvība un multiplā skleroze .....</i>	<i>30</i>
I.3. Traucēts miegs .....	31
<i>I.3.1. Bezmiegs .....</i>	<i>34</i>
<i>I.3.2. Obstruktīva miega apnoja.....</i>	<i>34</i>
<i>I.3.3. Nemierīgo kāju sindroms .....</i>	<i>35</i>
<i>I.3.4. Narkolepsija.....</i>	<i>36</i>
<i>I.3.5. REM miega uzvedības traucējumi.....</i>	<i>36</i>
I.4. Nogurums.....	37
<i>I.4.1. Noguruma patofizioloģija .....</i>	<i>38</i>
<i>I.4.2. Ārstēšanas iespējas .....</i>	<i>40</i>
II. Materiāli un metodes .....	42
II.1. Pacientu atlase .....	42
II.2. Pitsburgas Miega Kvalitātes Indekss (PSQI).....	43
II.3. Beka Depresijas Aptauja - II (Beck Depression Inventory - II) .....	44
II.4. Modificēta Noguruma Ietekmes Skala (MFIS) .....	47
II. 5. Datu apstrāde un statistiskā analīze .....	48
III. Rezultāti .....	50
IV. Diskusija .....	61
<i>IV.1 Priekšlikumi un modifikācijas .....</i>	<i>64</i>

V. Secinājumi.....	65
Literatūras saraksts.....	66
Pielikums.....	75

## Kopsavilkums

Ievads: Multiplā skleroze skar gados jaunos cilvēkus. Slimība attīstas laikā periodā, kad cilvēks ir sociāli un ekonomiski aktīvs un veido ģimeni. Šie slimnieki biežāk sūdzas par miega traucējumiem un nogurumu, kas ar laiku kļūst izteiktāks un ietekmē slimnieka dzīvi un spēju darboties. Kas savukārt, var ietekmēt viņu psiholoģiski un izraisīt garstāvokļa izmaiņas.

Darba mērķi: (1)Izpētīt sakarību starp depresiju, nogurumu traucēto miegu multiplās sklerozes slimniekiem Latvijā. (2)Novērtēt miega kvalitāti, noguruma ietekmi, un depresijas smagumu multiplās sklerozes slimniekiem un salīdzināt ar veselo populāciju.

Materiāli un metodes: Bija izstrādāts prospektīvs pētījums. Pētījuma veikšanai tika izstrādāta anketa. Anketā tika izmantotas PSQI, BDA - II un MFIS. Katra testa daļa aizņēma vidēji 5- 15 minūtes. Pētījuma norises vieta bija Latvijas Jūras Medicīnas Centra Multiplās Sklerozes Centrs. Individīdi tika izvēlēti nejauši. Kopumā pētījuma piedalījās 100 cilvēki- 50 pētāmajā grupā un 50 kontroles grupā. Dati tika iegūti vairākos etapos- anketēšana, apstrādē atbilstoši aptauju instrukcijām un analīze IBM SPSS programmā.

Rezultāti: Pētāmas populācijas vidējais vecums bija 42 gadi ( $SD \pm 12,79$  gadi). Pētāmas populācijas vecums bija 24 - 72 gadi. Kopumā pētījumā piedalījās 69 sievietes un 31 vīrietis. Slimnieku grupā pastāvēja stipra, pozitīva korelācija starp BDA-II un MFIS kopējo punktu skaitu ( $\rho=0,699$  ;  $p=0,000$ ;  $\alpha=0,01$ ) . Tāda pati korelācija pastāvēja kontroles grupā ( $\rho=0,782$  ;  $p=0,000$   $\alpha=0,01$ ). PSQI rezultātu pārskats parādīja, ka slimnieku grupā pārsvarā bija “sliktie” gulētāji, miegs bija traucēts 38 gadījumos un 12 labs. Sadalījums starp “sliktiem” un “labiem” gulētājiem kontroles grupā bija vienāds. Starp kopējo PSQI un BDA-II slimnieku grupā pastāv vidēja, pozitīva korelācija, kurai ir statistisks nozīmīgums ( $\rho=0,458$  ;  $p=0,001$ ). Attiecīgi kontroles grupā  $\rho=0,612$ ;  $p=0,000$ . Abās grupās pastāvēja korelācija starp kopējo PSQI un kopējo MFIS skaitli. Kontroles grupā tas bija vienādas ar  $\rho=0,544$  un  $p=0,000$ , bet slimnieku grupā  $\rho=0,424$   $p=0,002$ .

Secinājumi: (1)Pastāv sakarība starp depresiju un nogurumu.(2)Pastāv sakarība starp depresiju un traucēto miegu.(3)Pastāv sakarība starp nogurumu un traucēto miegu.(4)Depresija ( $U=1203,5$ ;  $p=0,748$ ) un traucēts miegs ( $U= 946,0$ ;  $p=0,035$ ) ietekmē gan veselos gan slimos cilvēkus vienādi, bet noguruma ietekme ir atšķirīga ( $U=594,0$ ;  $p=0,000$ ).

## Abstract

Introduction: Multiple sclerosis appears at the young age, during the most active working, social and family life. Patients usually complain about sleep disturbances and fatigue, which worsens with time and affects patient's life and ability to function. This, in turn, may affect him psychologically and cause mood changes.

Aims of study:(1)Explore the relationship between depression, fatigue disturbed sleep in Latvian multiple sclerosis patients. (2) Assess the quality of sleep, the effects of fatigue,and depression severity of multiple sclerosis patients and compare with healthy controls.

Methods: Prospective study was designed. Specifically for the study questionnaire was compiled. For the questionnaire was used PSQI, BDA - II and MFIS assessment tools. Each part of the test took 5 to 15 minutes in average. The study place was Multiple Sclerosis Center of Latvian Maritime Medicine Center. Individuals were selected randomly. In total, 100 individuals- 50 study group and 50 in the control group. The data were collected in several steps- questionnaires, survey processing according to the instructions and analysis in IBM SPSS programme.

Results: Study population average age was 42 years (SD  $\pm$  12.79 years). Age of study population was 24 -72 years. In total, 69 female and 31 male participated in study. In patient group, there was a strong positive correlation between the BDA-II and MFIS scores ( $\rho = 0.699$ ;  $p = 0.000$ ,  $\alpha = 0.01$ ). The same correlation existed in the control group ( $\rho = 0.782$ ;  $p = 0.000$   $\alpha = 0.01$ ). The results overview of PSQI have shown that the patient group were mostly "poor" sleepers, that means that, disturbed sleep were 38 cases and in 12 good. Division between "poor" and "good" sleepers in the control group was equal. Among the global PSQI and BDA-II in patient group, there is a medium positive correlation, which has statistical significant ( $\rho = 0.458$ ;  $p = 0.001$ ). Accordingly, in the control group ( $\rho = 0.612$ ;  $p = 0.000$ ). In both groups there was a correlation between the MFIS and global PSQI. In the control group it was equal to  $\rho = 0.544$  and  $p = 0.000$ , but the patient group,  $\rho = 0.424$   $p = 0.002$ .

Conclusion: (1)There is a correlation between depression and fatigue. (2)There is a correlation between depression and disturbed sleep. (3)There is a relationship between fatigue and disturbed sleep. (4) Depression ( $U = 1203.5$ ;  $p = 0.748$ ) and disturbed sleep ( $U = 946.0$ ,  $p = 0.035$ ) affects both healthy and sick individuals in the same way, but the fatigue effect is different ( $U = 594.0$ ,  $p = 0.000$ ).

## Apzīmējumu un skaidrojumu saraksts

<b>AAVB</b> aktivitātes atkarīgs vadāmības bloks	<b>NKS</b> nemierīgo kāju sindroms
<b>aHCT</b> autologo hemapoētisko cilmesšūnu transplantācija	<b>NMSS</b> National Multiple Sclerosis Society
<b>BDA-II</b> Beka depresijas aptauja II (Beck Depression Inventory - II)	<b>ON</b> optisks neirīts
<b>BDA-IA</b> Beka depresijas aptauja pirmais izdevums- pārskatīts	<b>OMA</b> obstruktīva miega apnoja
<b>BBA</b> Beka Bezcerības Aptauja (ang. Beck Hopelessness Scale)	<b>PML</b> progresīva multifokāla leikoencefalopātija
<b>CNS</b> centrāla nervu sistēma	<b>PSQI</b> Pitsburgas miega kvalitātes indeksu (ang. Pittsburgh Sleep Quality Index)
<b>DMF</b> dimetilfuramāts	<b>PKKM</b> periodiskas kāju kustības miegā
<b>EAE</b> eksperimentāls autoimūns encefalomiēlīts	<b>PET</b> pozitronu emisijas tomogrāfiju
<b>EBV</b> Epšteina-Barra vīruss	<b>ROS</b> reaktīvas skābekļa daļās, brīvie radikāļi
<b>GA</b> glatiramēra acetāts	<b>RNS</b> reaktīvas slāpekļa daļas
<b>GHRH</b> augšanas hormonu atbrīvojošs hormons	<b>RRMS</b> recidivējoši- remitējoša multiplā skleroze
<b>GABA</b> $\gamma$ -aminosviestskābe	<b>REM</b> ātro acu kustību (ang. rapid eye movement)
<b>HHV-6</b> cilvēka herpes vīruss 6	<b>RBD</b> miega uzvedības traucējumi (ang. sleep behavior disorder)
<b>IFN<math>\beta</math></b> interferona- $\beta$	<b>SSRI</b> selektīvie serotonīna atpakaļsaistes (ang. reuptake) inhibitoriem
<b>IgG</b> imūnglobulīns; <b>IgG4</b> imūnglobulīns-4	<b>SNRI</b> serotonīna neselektīvie atpakaļsaistes (ang. reuptake) inhibitori
<b>IL-1<math>\beta</math></b> interleikīns-1beta	<b>STS</b> Suicidālas Tiekmes Skala
<b>IL-6</b> interleikīns - 6	<b>S1PR</b> sfingozīna fosfāta receptora
<b>IL-4</b> interleikīns četři	<b>VLA-4</b> ļoti vēlīna antigēna – 4-mediēto (ang. very late antigen-4)
<b>JCV</b> JC poliomas vīruss	<b>VCAM-1</b> vaskulāras adhēzijas molekula-1 (ang. vascular cell adhesion molecule 1)
<b>MS</b> multiplā skleroze	<b>TLR</b> toll-like receptorus
<b>MFIS</b> Modificēta Noguruma Ietekmes Skala (ang. Modified Fatigue Impact Scale)	<b>TH</b> T- helperi
<b>MAOI</b> monoamīna oksidāzes inhibitori	<b>TCA</b> Trīcīkliskie antidepresanti
<b>NK</b> naturālie killeri	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> tumoru nekrozes faktors alfa
<b>Nrf2</b> nukleāra faktora saistīts faktors 2	

## Ievads

Multiplā skleroze ir centrālas nervu sistēmas hroniska iekaisīga slimība, kas skar apmēram 2,5 miljonus cilvēku Pasaulē. Parasti tā rodas jaunības gadu, laikā, kad cilvēks ir pašas aktīvas darba, sociālas un ģimenes dzīves lakā. Daudziem simptomi paradās pēkšņi paasinājuma formas veidā. Multiplās sklerozes simptomi plaši variē un rodas atkarībā no bojājuma lokalizācijas.

Viens no pārāk zemu novērtētiem simptomiem, bet ļoti traucējošiem ir nogurums, par kuru tiek ziņots līdz 90% pacientu. Tas ir visbiežākais iemesls prombūtnei no darba, un viens no galvenajiem iemesliem profesionālās darbības ierobežošanai. Lielākai daļai cilvēku, slimība pakāpeniski izraisa disfunkciju, izsaucot ierobežojumus dažādas dzīvības jomās. Dzīves kvalitāte multiplās sklerozes slimniekiem ir samazināta ar disfunkciju kas no pieaugošas invaliditātes, bet nogurumam un garstāvokļa traucējumiem arī ir nozīmīga ietekme uz pacientu labklājību (Labuz-Rozzak et al., 2013).

Pacienti ar multiplo sklerozi biežāk sūdzējās par miega traucējumiem, nekā vispārēja populācijā. Papildus specifiskajiem miega traucējumiem, daudzi citi apstākļi var traucēt miegu šajā populācijā (Merlino et al., 2009).

Dotie fakti norāda uz to, ka saskaroties ar minētam veselības problēmam cilvēks ir mazāk spējīgs funkcionēt sabiedrībā, tas savā mērā arī pasliktina viņa psiholoģisko stāvokli un var rast garstāvokļa izmaiņas. Kas arī kļuva par pamatojumu šī pētījuma veikšanai.

### **Darba mērķi**

1. Izpētīt sakarību starp depresiju, nogurumu traucēto miegu multiplās sklerozes slimniekiem Latvijā.
2. Novērtēt miega kvalitāti, noguruma ietekmi, un depresijas smagumu multiplās sklerozes slimniekiem un salīdzināt ar veselo populāciju.

### **Hipotēzes**

- Pastāv sakarība starp depresiju, nogurumu traucēto miegu multiplās sklerozes slimniekiem.
- Ir sakarība starp nogurumu un depresiju multiplās sklerozes slimniekiem.

- Ir sakarība starp miega traucējumiem un depresiju multiplās sklerozes slimniekiem.
- Ir sakarība starp miega traucējumiem un nogurumu multiplās sklerozes slimniekiem.

# I. Literatūras apraksts

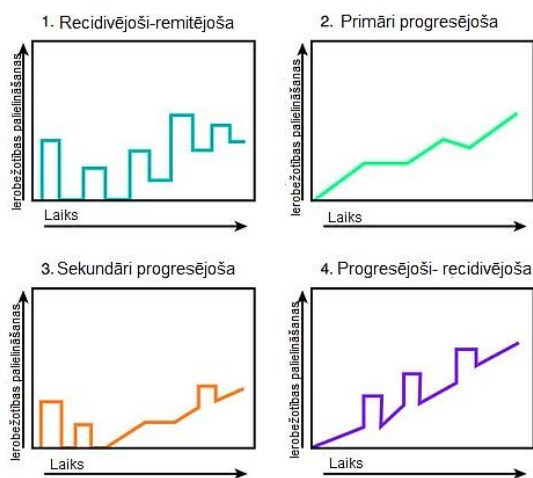
## I.1. Multiplā skleroze. Tas definīcija.

Multiplā skleroze (MS) primāri ir muguras un galvas smadzeņu iekaisuma slimība, kurā perēklaina limfocitāra infiltrācija noved pie mielīna un aksonu bojājuma. Iekaisums ir pārejošs un rodas neilgstoša remielinizācija. Līdz ar to agrīni slimība raksturojas ar pārejošas neiroloģiskas disfunkcijas epizodēm. Laikā, kad patoloģiskas pārmaiņas ir dominējošas ar mikrolijas aktivāciju, tās ir saistītas ar plaši izplatītām un hroniskām neirodeģeneratīvām pārmaiņām, kas klīniski korelē ar progresējošo invaliditāti. Paraklīniskie izmeklējumi rada izmaiņas, kuras norāda uz iekaisīgo perēkļu izplatīšanos un aksonālo zudumu (magnētiskās rezonances izmeklējumos), mielinizēto ceļu vadītspēju pārmaiņām (izsauktie elektrofizioloģiskie potenciāli) un oligoklonālo antivielu sintēzi intratekāli (cerebrospīnāla šķidruma izmeklēšana) (Compston and Coles, 2008).

### I.1.1. Multiplās sklerozes formas

Ir zināms, ka MS gaita variē un ir neparedzama. Klīniski izšķir recidivējoši-remitējošu, sekundāri progresējošu, primāri progresējošu un progresīvi- recidivējošu MS formu (1. attēls).

- *Recidivējoši- remitējoša MS* ir visbiežākā un skar apmēram 85% MS slimnieku. Tai ir raksturīgi simptomu paasinājumi, kuriem seko remisijas periodi (laiks, kad simptomi uzlabojas vai pazūd).



1.attēls *Multiplās sklerozes formu gaita: 1) Recidivējoši-remitējoša, 2) Primāri progresējoša, 3) Sekundāri progresējoša, 4) Progresējoši- recidivējoša. (Neurology Today, 2014)*

- *Sekundāri progresējoša MS* var attīstīties slimniekiem ar recidivējoši- remitējošu slimību. Slimība progresē ar vai bez remisijas periodiem vai simptomu smaguma samazināšanās (plato).
- *Primāri progresējoša MS* skar apmēram 10% MS slimnieku. Slimības simptomi kļūst smagāki no paša sākuma. Šai formai nav raksturīgi recidīvi vai remisijas, bet reizēm var būt plato. Šī MS forma ir vairāk rezistenta medikamentozai ārstēšanai.
- *Progresīvi- recidivējoša MS* ir reta un skar ap 5% slimnieku. Tā progresē no paša sākuma ar intermitējošiem paasinājumiem slimības gaitā. Tai nav remisijas periodu (Goldenberg, 2012).

### *I.1.2. Simptomi*

MS simptomi ir variējoši un neparedzami. Slimības simptomi var variēt un mainīties, tāpēc neeksistē divu slimnieku ar līdzīgiem simptomiem (National Multiple Sclerosis Society).

Slimības simptomātika ir atkarīga no bojājuma vietas. Iespējams, prātu skarošie bojājumi parasti atrodas zemgarozā vai perikalosāli. Parasti tie ir gandrīz asimptomātiski. Ar laiku tie degradē augstākas intelektuālas funkcijas, un ierobežojas spēja pieņemt kompleksus lēmumus un atcerēties sarežģītas notikumu secības. Var būt arī personības izmaiņas. Bojājumi, kas atdala un bojā nervu sistēmas integrācijas, var radīt psihiatriskos traucējumus. Depresija, trauksme, paranoja, apsēstība, inhibīcijas zudums un neurožu varianti var rasties. Taču biežāk MS slimnieki sūdzas par nogurumu, miega un atmiņas traucējumiem.

Vēl pie augstākas kortikālas simptomātikas jāmin garozas un zemgarozas tipa unilaterāli jušanas traucējumi, kuri nav reti. Tos raksturo paaugstināts sāpju sliekšnis un pārmērīgs jutīgums pret sāpju stimuliem.

Jušanas traucējumi ir viena no biežām sūdzībām MS pacientiem. Jušanas traucējumi rodas pretējā pusē bojājuma vietai vienā ķermeņa pusē demielinizējošu bojājumu smadzeņu puslodē, *thalamus* un blakus apvidos dēļ. Tādi bojājumi noved pie normālas jušanas pārmaiņām vai fantomām izjūtām. Slimnieki parasti norāda uz dizestēzijām, formikācijām un elektrības spērienu sajūtām. Bieži vien slimniekiem ir izmainīta propriocepcija. Daži slimnieki neatpazīst ekstremitātes novietojumu. Tādā gadījumā rodas motorikas traucējumi, kuri ir saistīti ar nespēju plānot kustību traucētas jušanas dēļ.

Motora simptomātika bieži vien izpaužas ar paraparēzi vai kvadriparēzi muguras smadzeņu bojājuma dēļ. Tā parasti sākas ar gaitas palēnināšanos ar noslieci vienai kājai padoties un, ja tā pastāv kopā ar spasticitāti, tad rada diskomfortu ikros, noejot kādu distanci, līdzinoties mijklibošanaī. Cīpslu refleksi var būt samazināti vai augsti.

Smadzeņu stumbra un galvaskausa nervu simptomātika ir ļoti variabla. MS slimniekiem parasti nav ožas izmaiņu, un tā netiek pārbaudīta. Optisks neirīts (ON), kas raksturojas ar redzes zudumu vienā acī, centrāli ir biežākā atrade MS gadījumā. ON var būt arī bilaterāls un novērojams Deivika sindroma gadījumā (*neuromyelitis optica*).

*N.oculomotorius*, *n.trochlearis* un *n.abducens* arī var būt skarti. Šo nervu bojājuma gadījumā smadzeņu stumbra līmenī rodas skatienu traucējumi, nistagms, oscillopsija, okulomotora dismetrija, nenormālas sakādes un intranukleāra oftalmoplēģija.

*N.trigeminus* bojājums ir viens no biežākiem simptomātikas avotiem MS. Sejas dizestēzija, tirpšana, sejas sāpes un ir novērojama tipiskā trigemināla neiralģija.

Sejas nerva bojājums dažreiz ir pirmais MS simptoms. Demilienizējošas pārmaiņas, kas skar nervu, var radīt Bella paralīzi.

*N.vestibulocochlearis* bojājums MS gadījumā var radīt smaga *vertigo* simptomātiku. Bieži ir reibonis ar griešanos dažādos virzienos un reibonis noteiktajā pozīcijā. *Vertigo* bieži ir saistīts ar slikto dūšu un vemšanu neatkarīgi no iemesla. Pašu iegareno smadzeņu bojājums var rast persistējošas žagas, disfāģiju un dizartriju.

Smadzenīšu ceļu bojājums ir biežākais invaliditātes iemesls MS gadījumā. Vesels cilvēks spēj sasniegt mērķi tieši un precīzi, jo smadzenīšu modulējoša funkcija nav izmainīta. MS pacientiem ir traucēta koordinācija un uzdevumu (piemēram, pirksta- degungala provi) tie izpilda neprecīzi ar izmainītu kustību amplitūdu. Ar laiku daudzi pacienti pielāgojas tam, tādējādi slēpjot dismetijas simptomus. Ķermenī tāds bojājums rada ataksiju, slimnieks nespēj nostāvēt stabilā pozā bez atbalsta. Tas savukārt rada vertikālas ķermeņa oscilācijas (*ang. titubation*).

Centrālie un muguras smadzeņu bojājumi ietekmē urīnpūšļa un resnās zarnas funkciju, seksuālo funkciju un asinsspiedienu. Urīna inkontinence, kā arī aizcietējumi MS gadījumā nav retums. Turklāt pacienti parasti baidās lietot laksatīvus fēču nesaturēšanas dēļ (Nylander & Hafler, 2012; Olek & Weiner, 2005).

### *I.1.3. Etiopatogēnēze*

Tiešs MS rašanās iemesls paliek nezināms, bet tiek domāts, ka slimība rodas ģenētiski predisponētiem indivīdiem, dažādi notikumi un vides faktori ietekmē slimības penetranci. Ģenētiskas variācijas iekļauj ap 30% no vispārēja slimības riska, un pateicoties genoma izpētei, tika atklāti vairāk nekā 100 ģenētiskie reģioni, kuri ir saistīti ar MS. Kopumā tie skaido vienu trešdaļu no slimības ģenētiska komponenta. Neskatoties uz to, ka neģenētiskajiem faktoriem ir lielāka ietekme nekā ģenētiskajiem uz imunoloģisko heterogenitāti vispārīgi. Salīdzinoši mazāks progress bija izdarīts MS vides determinanšu atpazīšanā, kas savukārt, rada grūtības epidemioloģisko datu interpretācijā (Dendrou, Fugger, and Friese, 2015).

#### **I.1.3.1. Celulāri mehānismi**

Tiek norādīts, ka limfocīti no perifērijas var šķērsot hematoencefālisko barjeru un invadēt smadzenēs, kuras normālajos apstākļos ir imūnprivileģēts orgāns. Starpcitu, infekciozajā centrālās nervu sistēmas (CNS) slimībā tāpat ka autoimūnajā limfocīti migrē caur hematoencefālisko barjeru un cīnās ar bakteriālajiem antigēniem. Mehānismi, kuri atbild par hematoencefāliskas barjeras disfunkciju iekļauj sevī hemokīnus, citokīnu inducētu endotēlija bojājumu un pastiprinātu adhēzijas molekulu regulāciju (Dendrou et al., 2015; Ellwardt and Zipp, 2014).

Daudzi imunoloģiskie pētījumi tika veikti uz dzīvnieku modeļiem, kas imitē slimniekus ar MS un ir zināmi ka eksperimentāls autoimūns encefalomiēlīts (EAE). Pamatojoties uz šī modeļa un novērojumiem cilvēkos, tika atklāts, ka daži imunoloģiskie ceļi iesaistīti MS attīstībā.

Pastāv divi galveni imunoloģiskās atbildes veidi: iedzimtie un iegūtie. Iedzimta imūna atbilde tiek iniciēta ar mikrobiāliem produktiem, kas aktivē specifiskos receptorus, galvenokārt *toll-like* receptorus (TLR) antigēnu nespecifiskajā veidā. TLR specifisko subvienību aktivācija tiek izdarīta ar patogēn- saistītam molekulam, kuras ir unikālas dažādam patogēnu grupām. Saistoties ar šīm molekulu grupām TLR rada citokīnu produkciju, kas modulē adaptīvo imūno atbildi. Iedzimta imūna sistēma spēlē svarīgo lomu MS iniciācijā un progresēšanā, ietekmējot T un B šūnu efektoro funkciju.

Adaptīva (iegūta) imūna atbilde tiek aktivēta ar specifisko antigēnu prezentāciju T limfocītiem ar antigēn prezentējošam šūnam. Šīs antigēn prezentējošas šūnas ietver sevī B šūnas, dendrītiskās šūnas, mikrogliju un makrofāģus.

Regulatorie T limfocīti ir CD4+ T limfocītu tips iesaistīts MS patoģenēzē. Regulatoro T limfocītu loma ir regulēt efektorus: Th1, Th2 un Th17 šūnas. T limfocītu skaits ir vienāds starp MS pacientiem un kontroles grupu, starp citu, pacientiem ar MS ir samazināta regulatoro T limfocītu funkcija.

Izņemot CD4+ T limfocītus, CD8+ šūnas arī ir sastopamas MS bojājuma perēkļos un viņiem ir regulatora funkcija attiecībā uz slimības progresēšanu. CD8+ šūnas mediē CD4+ T limfocītu proliferācijas supresiju caur perforīnu sekrēciju kuras ir citotoksiskas priekš CD4+ T limfocītiem, novedot pie to inaktivācijas. CD8+ šūnas nogalina arī glijas šūnas, atstājot aksonus atkailinātus. Pie tam CD8+ T limfocīti šķel aksonu, veicinot asinsvadu caurlaidību (Loma and Heyman, 2011).

Makrofāģi smadzenēs, ( tiek derivēti no perifērajiem monocītiem un mikrolijas) ir lokālie makrofāģi, viņi ir daļa no iedzimtas imūnas sistēmas un spēle centrālo lomu CNS aizsardzībā no patogēniem. Viņi arī ir svarīgi autoimūnajos traucējumos, jo viņi uztur iekaisumu kad ir aktivēti. Pēc patogēnu/autoantigēnu MS viņi ir iesaistīti iekaisuma remisijā.

*Nurr1* ir intracelulārs receptors kas ir iesaistīts dopamīnerģisko neironu uzturēšanā un viņam ir svarīgs pretiekaisuma efekts. Samazināta *Nurr1* ekspresija noved pie palielinātas iekaisuma atbildes, galvenokārt, dēļ palielinātas neirotoksisko mediatoru atbrīvošanas mikroglijā.

Aktivēta mikroglija atbild par aksonu remielinizāciju pēc demielinizācijas caur oligodendrocītu prekursoru šūnu aktivāciju un proliferāciju.

Ir uzskatīts, ka neuroiekaisums galvenokārt tiek vadīts ar T limfocītiem. EAE ir pierādījumi tam, ka B limfocīti ir iesaistīti patoģenēzē. No aktīvajiem EAE eksperimentiem ir zinams, ka B limfocītu ieguldījums slimības attīstībā variē atkarībā no izmantota imunizācijas peptīda un pētījumā izmantotā dzīvnieka štamma.

Papildus, oligoklonālas joslas CSŠ, kuras ir vienas no svarīgākajiem imunoloģiskiem diagnostiskiem marķieriem priekš MS ir izsaukti ar autohrono antivielu produkciju CNS

nodalījumā. Tas norāda uz B limfocītu iesaisti, antigēnu prezentāciju ar B limfocītiem un sekojošu T limfocītu aktivāciju.

Naturālie killeri (NK) šūnas, daļa no iedzimtas imūnas sistēmas ir iesaistīti autoimūnu traucējumu patoģenēzē. NK šūnas darbojas ka regulatoras šūnas autoimūno traucējumu konteksta, aktivētas NK šūnas nomāc autoimūno slimību attīstību. Šī regulatora loma tiek likta pretstatā iekaisuma funkcijam, kuras tiek domāts ir mazākumā. Šeit ir starpība starp NK šūnu CD16+ un CD 56+ imūnregulatoro efektu, pie tam tiek uzskatīts, ka viņiem ir lielāka aktivitāte T limfocīti supresijā. Pie tam, ar lielāku biežumu šī apakšgrupa tiek atrasta remisijas laikā slimniekiem ar remitējoši-recidivējošu formu norādot uz NK šūnu imūnsupresīvu efektu, iesaistot *Fas* ligandu (Ellwardt and Zipp, 2014).

### **I.1.3.2. Vides faktori**

Vides faktoriem vajadzētu darboties *in utero* lai noteiktu predisponētību MS vēlīnāk dzīvē. MS risks ir ietekmēts ar vecāku izcelsmes efektiem: esošo efektu esamība bija sākotnēji piedāvāta ar pārmērīgo mātes-meitas pāru esamību un mazumu tēva-dēla pāru, kas tika novērots pētījumā par vecāka-bērna konkordanci MS. Pārsteidzoša attiecība pastāv starp dzimšanas mēnesi un sekojošu risku MS attīstībai. Šīs novērojums liecina par intrauterīnas vides lomu, šī hipotēze ir atbalstīta ar atradi, ka konkordance priekš MS starp brāļiem un māsām (*ang. full siblings*) ir zemāka nekā starp dizigotiskiem dvīņiem tajā pašā ģimenē (konkordances lielums 2.9% un 5.4%, respektīvi), neskatoties uz to ka brāļi un māsas un dizigotiskie dvīņi ir ģenētiski salīdzināmi. Vides ietekme iepriekšējās paaudzēs iespējami arī spēle nozīmīgo lomu uz slimības etioloģiju. Šī saistība vēl nav izpētīta, bet jauni pierādījumi norāda uz starp paaudžu epiģenētisko modifikāciju esamību pacientiem ar MS, kuri var būt ietekmēti ar tādiem ģenētiskajiem faktiem, ka diēta (piemēram, D vitamīna un folātu līmenis) vai dzimumhormoni (Handel et al., 2010).

Goodin, (2009) sniedzis ticamu modeli vides faktoru lomai MS etioloģijā. Šajā modelī divi iedarbības periodi vides faktoriem tika postulēti ka ietekmējoši- agrīna bērnība, pusaudža vecums vai agrīnais pieauguša vecums. Vides faktori ir aktīvi šajā vecumā un mijiedarbojas ar ģenētiskajiem, kuri pārmantojas ar citu indivīdu lai rastu vispārēju slimības risku. Viņa modelis arī atsaucas uz D vitamīna iedarbību un sekojošu Epšteina-Barra vīrusa (EBV) iedarbību ka

vadošus vides faktoros, bet modelis arī iekļauj sevī iespējamus alternatīvos slimību izsaucošus ceļus, iekļaujot citus nezināmus riska faktoros.

Ģimeņu un dvīņu pētījumi parādīja 40-kārtīgo uzņēmību starp MS slimnieku pirmās pakāpes radniekiem, liecinot par ģenētisko pamatu. HLA lokuss hromosomas 6p21, kas satur DR antigēnus tika saistīts ar uzņēmību pret MS. HLA-DRB1\*1501-DQB1\*0602 haplotips (DR2) bija atkārtoti demonstrēts augsta riska populācijās Ziemeļeiropas izcelsmes. Papildus uzņēmības lokusi ietver 10p15, 5p13, un 1p36 hromosomas.

Vides faktori, tādi ka infekciozie aģenti, ka arī saules gaismas ekspozīcija/ vitamīns D tiek ņemts vērā ka mainīgs risks MS saslimstībai, kad cilvēks migrē no vienas riska apvidus uz citu pirms 15 gadu vecuma. Daudzu neseni pētījumi norāda, ka infekcioza etioloģija ir saistītā ar MS bērniem un pusaudžiem. Starp patogēniem iespējami iesaistīti cilvēka herpes vīruss 6 (HHV-6), EBV un *Mycoplasma pneumoniae*. Arī ir skaidrs, ka biežas virālas infekcijas, tādas ka augšēja respiratora trakta infekcijas un bakteriālas urīnceļu infekcijas var izsaukt MS paasinājumus. Mehānisms caur kuru tas notiek nav zināms. Daudzi pētījumi par saulesstaru ekspozīciju un D vitamīna līmeni norāda potenciālo aizsargājošo efektu attiecībā uz ekspozīciju saulei vai D vitamīna uzņemšanu agrīnajā dzīvē (Loma and Heyman, 2011).

### **I.1.3.3. Metabolītu loma**

Tiešs bojājums neironiem rodas cauri reaktīvajiem skābekļa (ROS) un slāpekļa daļām (RNS), kurus rada mikroglija un tika pierādīta izraisot mitohondriju disfunkciju. Tas kopā ar palielinātu enerģijas vajadzību demielinizētajos aksonos noved pie aksonu deģenerācijas un sekojošas neironu nāves.

Brīvo radikāļu ražošana šūnās pa lielam ir atkarīga no MS bojājuma stadijas. Aktivēta mikroglija un infiltrēti makrofāgi spēj rast daudzus mediatorus un oksidējošus radikāļus, ka superoksīds, hidroksīla radikāļus, ūdeņraža peroksīdu un slāpekļa oksīdu. Svarīgie oksidējošo vielu avoti aktivētā mikroglijā un makrofāgos ir ROS ražojošie enzīmi- mieloperoksidāze, ksantīna oksidāze un NADPH oksidāze.

MS baltās un pelēkās vielas homogenātos demielinizācija bija saistīta ar nozīmīgi paaugstinātu mieloperoksidāzes aktivitāti. Baltas vielas bojājuma vietās mieloperoksidāze predominanti tika

ekspresēta ar makrofāgiem un aktivēto mikrogliju MS pangā, uzsverot mieloīdo šūnu galveno lomu ROS producēšanā.

Ksantīna oksidāze katalīzē hipoksantīna oksidāciju ksantīnā papildus radot lielu ROS daudzumu, ieskaitot superoksīdu un viņa dismutācijas produktu - ūdeņraža peroksīdu. Pie tam, NADPH oksidāze ir multisubvienību enzīmu komplekss, kas ir aktivēts zem patoloģiskajiem stāvokļiem mikroglijā un katalīzē superoksīda produkciju no skābekļa. Pastāv daudzi pierādījumi tam, ka NADPH oksidāze pārstāv kopīgo ceļu mikroglijas izraisītam neironu bojājumam. Jāatzīmē, ka nekas nav zināms par ksantīna oksidāzes un NADPH oksidāzes ekspresijas rakstu smadzeņu audos, iegūtajos no pacientiem ar MS, kaut gan ir iespējams, ka abiem fermentiem ir loma ROS ražošanā MS bojājumu agrīnajā veidošanas fāzē. MS patoģenēzes vēlīnajās stadijās, kad iekaisums ir mazinājies, citi ne iekaisuma patoģenētiskie mehānismi, tādi ka mitohondriju disfunkcija veicina brīvo radikāļu veidošanos. Mitohondriju derivēti ROS uzskatīts spēlē nozīmīgo lomu neirodeģenerācijā, ka iepriekš tika novērots Alcheimera un Parkinsona slimībā.

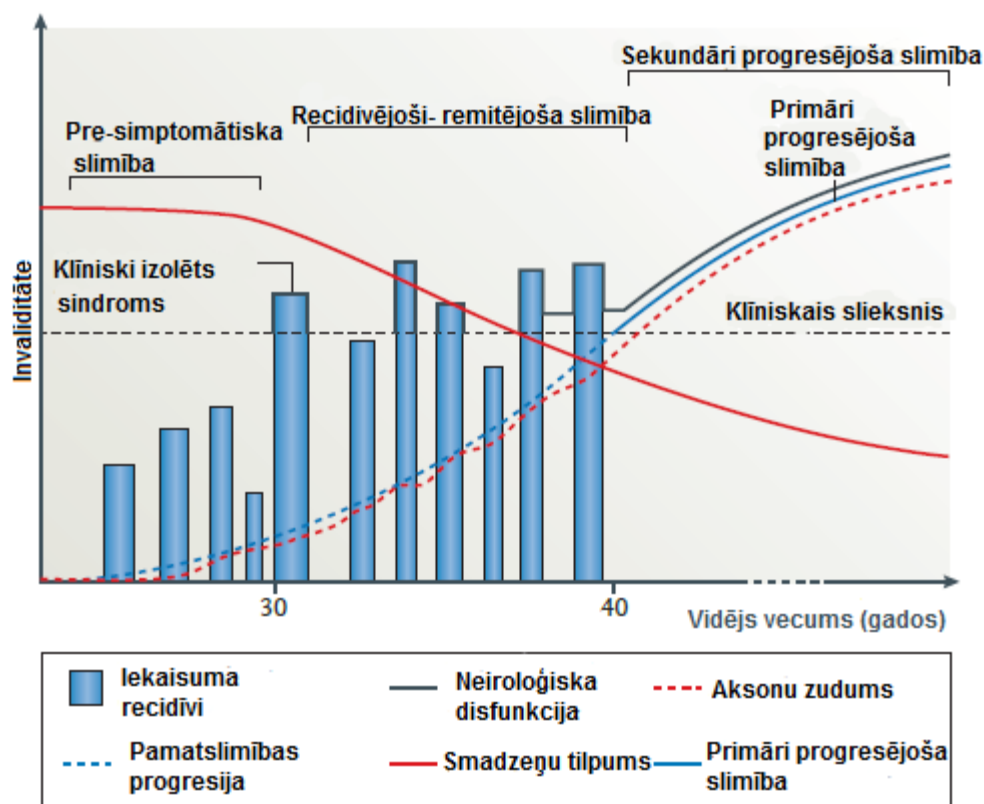
Mitohondriji ir ROS pastāvīgs avots pateicoties elektronu noplūdei no elektronu pārnesei ķēdes. Parasti, ROS daudzums ražots mitohondrijos tiek neitralizēts ar vietējiem antioksidantu enzīmiem. Aksonu deģenerācija MS var būt sadalīts divās stadijās, pirmā pārstāv akūto aksonāla bojājuma iekaisīgajā MS bojājumā un otrā, tā saucamā, "lēni degoša" aksonāla deģenerācija ne iekaisuma hroniskajā bojājumā.

Akūts aksonāls bojājums ir tieši mediēts ar iekaisuma derivētajam toksiskajam molekulam, tajā skaitā ROS un slāpekļa oksīds, tajā laikā kad "lēni degoša" aksonu deģenerācija, domājams, ir sekas iekšējam aksonu izmaiņām, ko izraisa hroniska demielinizācija. Pie demielinizācijas, aksonu vadītspēja ir bloķēta, jo nav nātrija kanālu akūti demielinizētajos segmentos. Tomēr aksonu vadītspēja var atjaunoties, no jauna sadaloties uz nātrija kanāliem gar šiem demielinizētajiem segmentiem. Tas noved pie milzīgas  $\text{Na}^+$  ieplūšanas, kura var būt neitralizēta, palielinot  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATF-āzes aktivitāti.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPāzes funkcija ir atkarīga no ATP, tādējādi mitohondrijiem demielinizētajos aksonos ir nepieciešams palielināt savu ATP ražošanu saglabāt vadāmību. Palielināta mitohondriju ATP ražošana daļēji balstās uz mitohondriju skaita pieaugumu, un, iespējams, radīt palielina mitohondriju ROS ražošanu (Van Horssen et al., 2011).

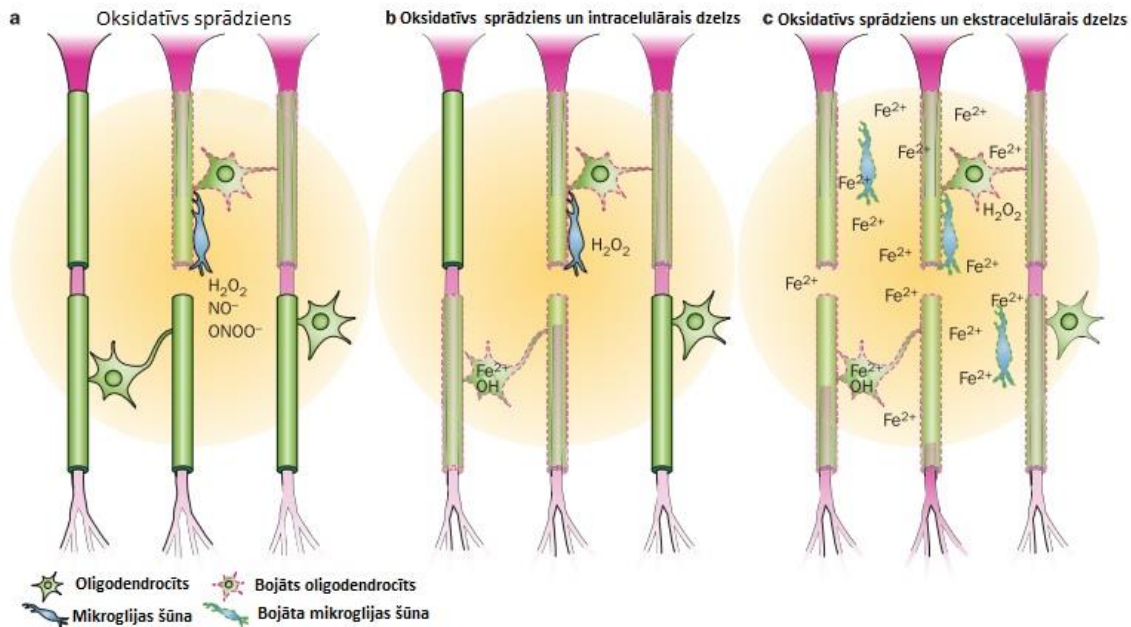
Jāpiebilst, ka daudzi metaboliski procesi tiek izmantoti vizuālizācijas metodēs, kaut gan daudzas no tam vēl ir eksperimentālā stadijā (Cicarelli et al., 2014).

### I.1.3.3.1. Dzelzs uzkrāšanas loma

Dzelzs uzkrājas novecojošo cilvēku smadzenēs, kur tas pārsvarā tiek glabāts oligodendrocītos un tiek detoksicēts saistoties ar ferritīnu. Dzelzs uzkrāšanas smadzenēs palielinās jauna pieauguša vecumā un sasniedz plato 40-50 gadu vecumā. In vitro tika pierādīts, ka  $Fe^{2+}$  uzkrāšanas citoplazmā oligodendrocītos var daļēji izskaidrot šo šūnu augsto uzņēmību deģenerācijai oksidatīva stresa apstākļos inducēta ar iekaisumu un mitohondriju disfunkciju. Svarīgi ir tas, ka oligodendrocītu destruktijas rezultātā atbrīvojas uzkrāta  $Fe^{2+}$  ārpusšūnu telpā, kur tas vairāk var pastiprināt oksidatīvo bojājumu aksoniem un citām šūnām. MS bojājuma vietās  $Fe^{2+}$  tiek uzņemts ar aktivētiem makrofāgiem un mikrogliju. Starpcitu, dzelzi saturoša mikroglija cilvēka smadzenēs kļūst daļēji distrofiska un tiek pakļauta fragmentācijai un šūnu deģenerācijai, vedot pie dzelzs atbrīvošanas otra viļņa (3. attēls) (Lassmann, et al., 2012).



2. attēls MS patoģenētisko mehānismu shemātisks attēlojums. (Nature Reviews Immunology, vol. 15, issue 9 (2015) p.2)



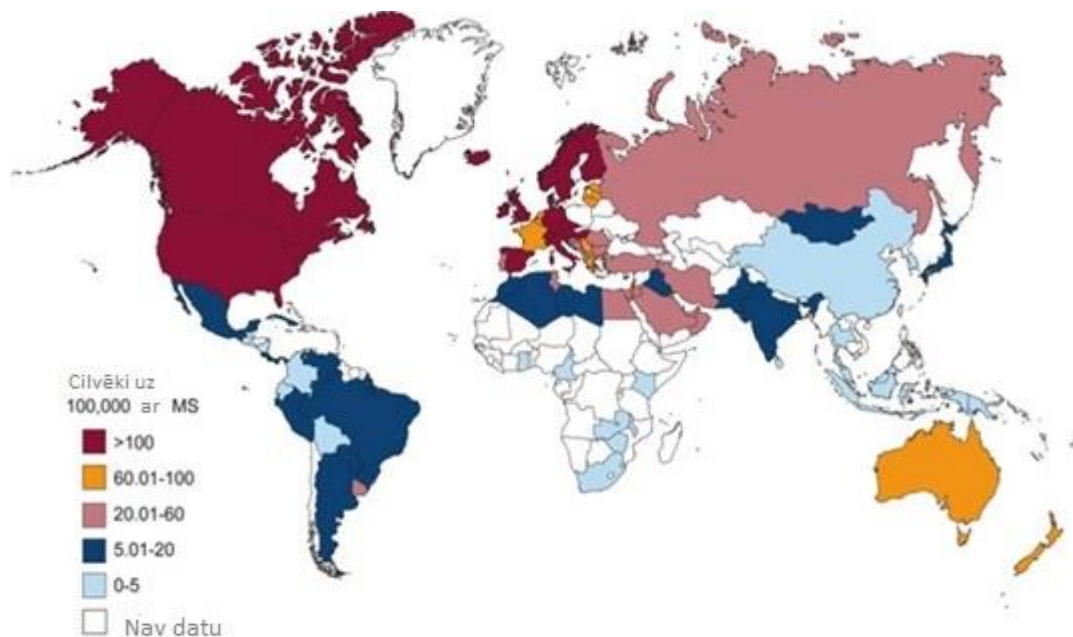
3. attēls Shematisks audu bojājuma attēlojums, ko izraisa oksidatīvs sprādziens MS un autoimūna encefalomiēlīta gadījumā. **a)** Aktivētie makrofāgi un mikroglija (zils) ražo  $H_2O_2$  oksidatīvā sprādziena rezultātā.  $H_2O_2$  izdalīšana kopā ar  $NO$  un  $ONOO^-$  radikāļiem noved pie aksonu iznīcināšanas (rozā) un oligodendrocītu (zaļš).  $ONOO^-$  ir ļoti lielas reaktīvās spējas un tas uzreiz inaktivējas saskaroties ar mērķa molekulām. Tādējādi,  $Fe^{2+}$  trūkuma gadījumā audu bojājums (rozā punktētā līnija) ir ierobežots ar oligodendrocītiem un to procesiem, mielīnu un aksoniem tieši aktivētas mikroglijas tuvumā, kur  $H_2O_2$  koncentrācija (dzeltens ēnojums) ir vislielākā. **b)**  $H_2O_2$  (ar zemo toksicitāti) difundē oligodendrocītos ar  $Fe^{2+}$  uzkrāšanu, kur veido ļoti toksiskus  $OH^\bullet$  radikāļus, kas izraisa šūnu nāvi. Šis mehānisms izskaidro, kāpēc oksidatīvā sprādziena apstākļos selektīvi tiek iznīcināti oligodendrocīti un mielīns (rozā punktētā līnija), bet šūnas (tādas kā, astrocīti), kas nesatur dzelzi, ir neskartas, neskatoties uz līdzīgo ietekmi  $H_2O_2$ . **c)**  $Fe^{2+}$  tiek atbrīvots no mirstošiem oligodendrocītiem, tiek uzņemts ar mikrogliju, kas paliek distrofiska (zaļš punktētu līniju). Degenerēta mikroglija izlaiž  $Fe^{2+}$  otro vilni ārpusšūnu telpā, kas ved uz destruktīva bojājuma paplašināšanos. (Nature Reviews. Neurology vol.8, nov.2012, p 653)

### *1.1.4. Epidemioloģija*

Pasaulē pieaudzis cilvēku skaits, kas slimo ar MS no 2,1 miljona 2008.gadā līdz 2,3 miljoniem 2013.gadā. Attiecība starp vīriešiem un sievietēm ir divi pret viens.

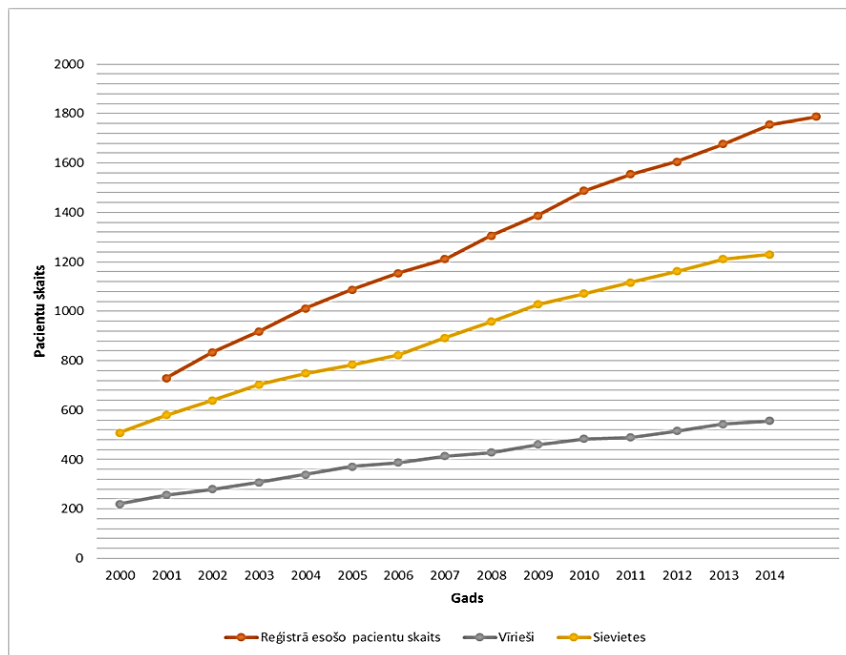
MS eksistē visos Pasaules reģionos, bet tās prevalence variē ar visaugstāko prevalenci Ziemeļamerikā un Eiropā ( 140 un 108 cilvēki uz 100,000) un zemāko prevalenci Sub-Sahāras Āfrikā un Dienvidāzijā- 2,1 un 2,2 cilvēki uz 100,000. Augstāka prevalence Eiropā ir 189 cilvēki uz 100,000 (Zviedrijā) un zemāka 18 uz 100,00 Albānijā.

Vidējais saslimstības vecums MS gadījumā ir 30 gadi. Epidemioloģiskie pētījumi arī norāda, ka divos līdz pieciem procentiem slimnieku MS tiek diagnosticēta līdz 18 gadu vecumam (MSIF, 2013).

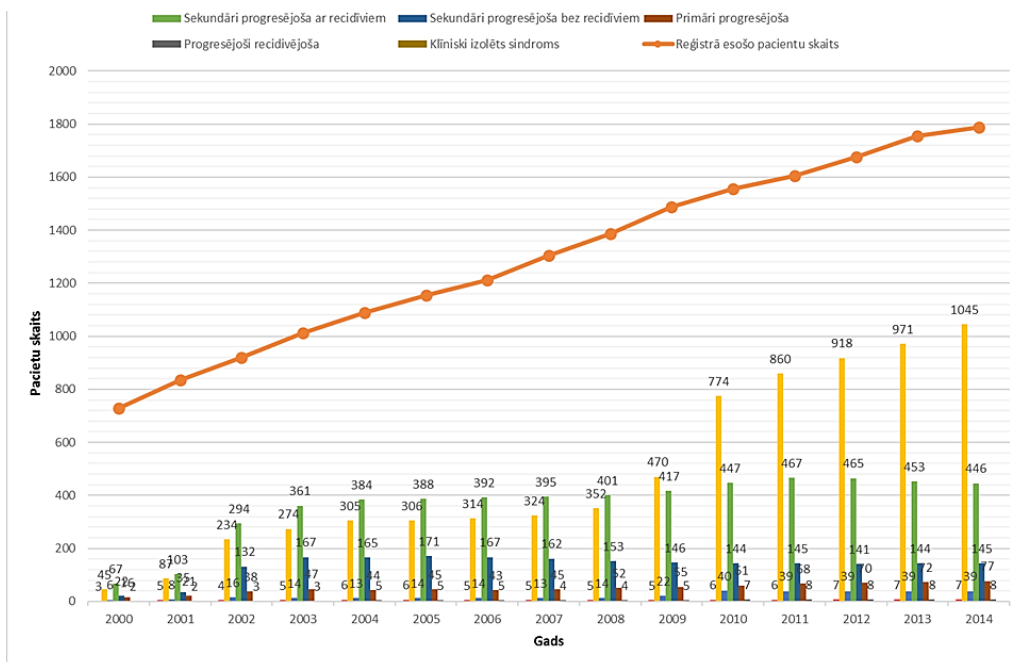


4.attēls *Multiplās sklerozes prevalence 2013. gadā. (MSIF,2013)*

Pēc SPKC “Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuriem diagnosticēta multiplā skleroze.” reģistra datiem 2014.gadā kopā ir 1787 MS slimnieki. No tiem 557 vīrieši un 1230 sievietes. Latvijā vidējais slimības diagnosticēšanas vecums ir 37 – 40 gadi (skatīties 1.1 tabulu). Un saslimstība ir lielāka sieviešu vidū. Sīkāk reģistrēto pacientu skaits un sadalījums pēc dzimuma un slimības norises formām ir aplūkoti piektajā un sestajā attēlā.



5.attēls Reģistrā esošo multiplās sklerozes pacientu skaits 2000.-2014.gadā sadalījumā pa dzimumiem, absolūtos skaitļos. Datu avots: Ar noteiktam slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuriem diagnosticēta multiplā skleroze.



6.attēls Reģistrā esošo multiplās sklerozes pacientu skaits 2000.-2014.gadā sadalījuma pa slimības norises formām, absolūtos skaitļos. Datu avots: Ar noteiktam slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuriem diagnosticēta multiplā skleroze.

Gads	Pacientu skaits (absolūtos skaitļos)	Vidējais vecums
2000	157	38,8
2001	127	40,2
2002	106	38,8
2003	125	39,0
2004	101	39,5
2005	92	40,2
2006	74	39,1
2007	112	38,1
2008	96	40,6
2009	123	38,3
2010	87	39,7
2011	76	39,9
2012	92	40,0
2013	74	37,9
2014	99	40,0

1.1 tabula *Saslimstība ar multiplo sklerozi un pacientu vidējais vecums 2000.-2014.gadā*. Datu avots: *Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuriem diagnosticēta multiplā skleroze*.

Galvenie mirstības cēloņi Latvijā MS slimniekiem ir nervu sistēmas slimības, multiplā skleroze pati par sevi un asinsrites sistēmas saslimšanas. Periodā no 2000. līdz 2014. gadam arī tika reģistrēti mirstības gadījumi no infekcijas slimībām, endokrīnām slimībām, ļaundabīgiem audzējiem, gremošanas un elpošanas sistēmas saslimšanām. Tika reģistrēti arī nāves gadījumi, kuri nav saistīti ar citiem iemesliem (Ārēji slimību un nāves cēloņi). Tāpēc tika arī pieprasītas precīzas nāves iemeslu diagnozes saskaņā ar SSK-10 klasifikatoru. To starpā bija arī paškaitējums (diagnoze X70.0). Precizāko informāciju skatīties otrajā pielikumā.

### *1.1.5. Ārstēšanas principi*

Medikamentozā ārstēšana MS gadījumā dotajā brīdī tiek uzsākta jo ātrāk cik iespējams slimības gaitā. Ilgstošie slimību modificējošie aģenti jāievada regulāri, kas nav populārs starp pacientiem. Perorālie medikamenti un intermitējošas infūzijas var būt ērtākas un vairāk efektīvas, bet klīniskas pieredzes ilgums ir relatīvi mazs un blakusefekti/riski var būt nozīmīgi. Medikamentu

skaits MS ārstēšanai palielinās. Starpcitu, medikamentu izvēle un ārstēšanas maiņa tiek balstīta uz ekspertu pieredzes, nevis klīnisko pētījumu rezultātiem (Morris and Yiannikas, 2012).

Dotajā brīdī klīnicisti un viņu pacienti izvēlējas pirmās rindas ārstēšanu starp trim interferona- $\beta$  (IFN $\beta$ ) preparātiem, glatiramēra acetātu vai reti, pacientiem ar lielu slimības aktivitāti, natalizumabu. Pie tam mitoksantrons tiek izmantots (bez indikācijām) ja natalizumabs nav pieejams, kaut gan no tā izmantošanas jāizvairās kad tas ir iespējams, tā saistības dēļ ar nopietniem nevēlamiem notikumiem. Ideāli sākotnējai ārstēšanas izvēlei jābūt ar lielāko efektivitāti un zemāko slogu (ieskaitot tādus faktorus kā ērtība, panesamība un drošums). Starpcitu, praksē klīnicisti un pacienti piekrīt tam, ka zināmā mērā pastāv kompromiss starp efektivitāti un ārstēšanas slogu.

Ka tika runāts augstāk, ārstēšana piedāvā lielāko efektivitāti var arī sniegt lielāko sloga pakāpi, tāpēc sākotnējs lēmums par ārstēšanu aprobežojas ar pacienta vēlmēm. Kā jau tika aprakstīts, IFN $\beta$  preparāti un glatiramēra acetāts parādīja sekojošas efektivitātes priekšrocības salīdzinot ar placebo slimniekiem ar agrīno slimību (slimnieki ar klīniski izolēto sindromu) randomizētajos kontrolētajos pētījumos (Hartung et al., 2011).

Eksistējošas injicējamas zāles pa lielam ir drošas, bet dažreiz neefektīvas un neērtas. Stiprākas otras izvēles medikamenti, tādi ka natalizumabs ir labi panesami, bet tiem pastāv liels nopietnu nevēlamu notikumu risks.

Izņemot biomarkierus terapijas izvēlē neirologi vadās pēc personīgas pieredzes, izvēloties un novērojot, attiecīgi mainot to atbilstoši paasinājuma aktivitātei (Bermel and Cohen, 2011). Axtell et al., (2010) ziņo par T- helper ( TH ) 17 subtīpa predominanci starp T-šūnām, kas vismaz daļēji skaidro atbildes reakcijas trūkumu uz IFN- $\beta$ . Viņi pierādīja, ka EAE, MS peļu modelī, IFN- $\beta$  bija ļoti efektīvs TH-1 inducēto slimību manifestāciju samazināšanā, bet ne tik efektīvs TH-17 šūnu inducēta paasinājuma gadījumā. Šie preklīniskie dati tika atbalstīti ar to MS slimnieku seruma analīzi, kuri izmantoja IFN- $\beta$  ārstēšanai. Citokīnu profils šajās analīzes radīja, ka pacients atbild vai neatbild uz IFN. Šis darbs vēl vairāk atbalsta MS imunoloģisko heterogenitāti un ir nozīmīgs notiekošu biomarkieru meklējumu daļa. Tas arī padara iespējamu, labi informētu MS terapijas individualizāciju.

17 gadus pēc pirmās MS imūnmodulējošas terapijas, interferons beta-1b, stājās plaši klīniskā izmantošanā. Regulatīvā apstiprināšana pirmajai perorālai terapijai tika piešķirta 2010. gadā.

Divgadu pētījuma trešajā fāzē, fingolimods samazināja paasinājumu skaitu par 55% un invaliditātes progresijas risku par 30% salīdzinot ar placebo un ar labvēlīgu ietekmi uz MR marķieru slimības aktivitāti un smagumu, tostarp smadzeņu apjoma zudumu.

Viena gada centrālajā pētījumā (*ang. pivotal trial*) fingolimods bija vairāk efektīvs nekā interferons beta-1a recidīvu samazināšanas ziņā, bojājumu aktivitātes MR, un smadzeņu tilpuma zudumam. Ilgstošas darbības fampridīna formula tagad ir pieejama slimniekiem, tā ir vērsta uz staigāšanas ātruma uzlabošanu slimniekiem kuriem ir gaitas traucējumi.

Ārstēšana paliek svārstīga progresīvo MS, kurā neurodeģenerācijas epizodes pārklāj iekaisuma aktivitāti. Autors norāda uz vienu pētījumu kurā tika pētīta antikonvulsanta lamotrigīna (nātrija kanālu blokatora) spēja samazināt smadzeņu tilpuma zudumu sekundāri progresējošā MS. Pārsteidzoši ir tas, ka pacientiem, kuri tika ārstēti ar lamotrigīnu tilpuma zudums progresēja ātrāk nekā tajos, kuri lietoja placebo. Lamotrigīns arī tika slikti panests. Neskatoties uz negatīvo iznākumu šis pētījums deva lielu soli uz priekšu neiroprotektīvo pētījumu veidošanā un iznākumu izvēlē (Bermel and Cohen, 2011).

Jāmin atsevišķus medikamentus, kuri tiek pielietoti MS ārstēšanai ne tikai tāpēc ka viņi izmainīja klīnisko pieredzi un viņiem ir ilgstošs “veiksmes stāsts” neiroloģisko slimību jomā, bet arī tāpēc ka viņi deva priekšstatu par MS imūnajiem mehānismiem. Fakts ka imūnmodulējošie medikamenti samazina paasinājumu biežumu MS līdz 60% un viņiem efekts ir lielāks, kad MR ir pielietota slimības aktivitātes novērtēšanai.

#### **I.1.5.1. Interferons- beta**

IFN-β sākotnēji tika testēts MS pacientos ka intratekālas injekcijas ar hipotēzi, ka virālas infekcijas izsauc vai uztur MS. IFN-β samazina remisiju skaitu apmēram līdz 30% un ir labi panesams.

Pats galvenākais IFN-β darbības mehānisms iekļauj sevī hematoencefāliskas barjeras bi-bloķējošo matricas metālproteināžu stabilizāciju *in vitro* modeļos un ārstētajos MS slimniekos. Samazināta HLA II molekulu regulācija un antigēnu prezentācija uz glijas un B šūnām *in vitro*, proinflaturo citokīnu inhibīcija un Th2 citokīnu paaugstināta regulācija ar T limfocītiem ar IFN-β ārstētiem pacientiem, kaut gan daži no šiem novērojumiem paliek divējādi.

Vai IFN- $\beta$  pretvīrusu aktivitāte veicina arī klīnisko iedarbību nav skaidrs, bet vairāk nekā 20 gadi klīniskas pielietošanas paradīja, ka IFN- $\beta$  nenoved pie imūnkompromitēta stāvokļa imūnajā sistēmā attiecībā uz aizsardzību pret vīrusu, bakteriālu vai sēnīšu infekciju.

### **I.1.5.2. Glatiramēra acetāts (GA)**

GA, kas sastāv no polipeptīdiem ar aminoskābēm- glutamāta, lizīna, alanīna un tirozīna nejaušā secībā pārsteidzoši ne mazina, bet veicina EAE.

GA injicē zemādā, tas inhibē paasinājumu biežumu par 30% un ir labi panesams. GA novērš antigēnu prezentāciju EAE modelī un cilvēka mielīnspecifiskajos T limfocītu klonos, nobīda T limfocītu proinflatōro atbildi MS uz imūnmodulējošo un TH2-līdzīgo EAE modeļos. T-šūnās, ar GA ārstētiem slimniekiem, tas inducē regulatoras CD8+ T limfocītus, nomaina monocītu fenotipu no proinflatōra uz regulatoro tipu EAE un inducē neirotrofisko faktoru ražošanu, tādu ka smadzeņu derivēts neirotrofisks faktors.

### **I.1.5.3. Anti- $\alpha$ 4-integrīns (natalizumab)**

1992. gadā pētnieku grupa paradīja, ka bloķējot imūno šūnu ļoti velīna antigēna – 4-mediēto adhēziju (*ang. very late antigen-4* , VLA-4) dziļi inhibē EAE aktivitāti. Humanizētas  $\alpha$ 4-integrīnu IgG4 bloķējošas antivielas (natalizumab) bija izstrādāts recidivējoši- remitējošas MS ārstēšanai un pierādīja, ka ir efektīvāks bloķējot paasinājumus salīdzinot ar IFN- $\beta$  un GA.

Natalizumab ir labi panesams izņemot vienu blakusefektu, JC poliomas vīrusa (JCV)- saistīto progresīvo multifokālo leikoencefalopātiju (PML), smadzeņu oportūnistisko un bieži nāvējošu infekciju. Tiek ziņots par apmēram 600 PML gadījumiem starp MS pacientiem, kuri tika ārstēti ar natalizumab un vairāk nekā 20% nomira.

Natalizumab efektīvi novērš aktivēto CD4+ T limfocītu migrāciju uz CNS, pašlaik tiek uzskatīts, ka šis mehānisms, kas ir vēlams MS, apdraud fizioloģisko imūno uzraudzību smadzenēs. Pie tam, VLA-4/VCAM-1 inhibīcija ar natalizumab arī inducē hemapoētisko prekursoršūnu un marginālo B-šūnu atbrīvošanos no viņu fizioloģiskajam nišām kaulu smadzenēs un limfoidajos organos perifērajās asinīs.

Riska novērtēšana ar anti-JCV antivielu titriem palīdzēja atpazīt slimniekus, kuriem ārstēšana ir relatīvi droša, bet neskatoties uz augstu efektivitāti un labu panesamību PML risks ir nopietna problēma ārstējot MS slimniekus ar natalizumab.

#### **I.1.5.4. Sfingozīna 1-fosfāta receptoru agonists- fingolimods**

Fingolimods ir lipofils, viņš viegli iekļūst CNS, kur viņš piesaistās pie sfingozīna fosfāta receptora (S1PR) subtipiem dažādās šūnās, iespējams radot vāji saprotamu neuroprotektīvo un atjaunojošo darbību.

Fingolimods ir sēnīšu izcelsmes antibiotikas miriocīna derivāts un ir viena no pieciem sfingozīna S1PR funkcionālajiem antagonistiem, kuri tiek ekspresēti ar daudzām šūnām ieskaitot imūnas.

Agrīnie pētījumi uz EAE modeļiem parādīja, ka EAE uzlabojas ka fingolimods inhibē T-šūnu recirkulāciju uz CNS. Pēc veiksmīgiem klīniskajiem pētījumiem fingolimods bija apstiprināts kā pirmais perorālais medikaments MS ārstēšanai.

#### **I.1.5.5. Teriflunomīds**

Teriflunomīds ir leflunomīda metabolīts. Teriflunomīds tika akceptēts ka perorālais medikaments RRMS ārstēšanai 2012.gadā. Teriflunomīds samazina paasinājumu skaitu līdzīgi IFN-β un GA, bet nav tik aktīvs ka fingolimods un dimetilfuranāts (DMF). Tā galvenais darbības mehānisms ir dihidro-orotāta sintēzes inhibīcija, kas ir galvenais enzīms pirimidīna nukleotīdu sintēzes ceļā. Rezultāta teriflunomīds inhibē aktivēto T-limfocītu proliferāciju.

#### **I.1.5.6. Dimetilfuranāts**

DMF un citi fumārskābes esteri ilgstoši tika izmantoti psoriāzes ārstēšanai pirms šīs vielas efektivitāte tika pierādīta MS gadījumā. DMF aktivitāte paasinājumu samazināšanas ziņā ir salīdzināma ar fingolimodu. Fumārskābes esteri, ieskaitot DMF, parāda, ka samazina dendrītisko šūnu aktivāciju un nobīda proinflatōro reakciju uz Th2-līdzīgu vienu. Tālāka aktivitāte iekļauj

sevī citoprotektīvo efektu caur transkripcijas faktora- nukleāra faktora saistīto faktoru transkripciju (*ang. nuclear factor related factor 2, Nrf2*) un regulatoro B-šūnu indukciju.

#### **I.1.5.7. Anti-CD52 (alemtuzumabs)**

Himēriskas anti-CD52 monoklonālas antivielas bija vienas no pirmajām monoklonālajām antivielām cilvēka slimību ārstēšanai, piemēram, tādām hemopoētiskajām malignitātem, ka ne-Hodžkina limfoma un hroniska limfocitāze, kā arī transplantāta atgrūšanai (*ang. graft-versus-host disease*).

Autors min pētījumu, kurā tika atklātas, ka anti-CD52 bloķē iekaisuma aktivitāti RRMS, starp citiem efektiem tiek minēta limfocītu deplecija un relatīva dominance CD4+ un CD25 T limfocītiem atjaunošanas laikā.

Alemtuzumabs nozīmīgi samazina slimības aktivitāti klīniski un uz MR. Dažiem pacientiem vajadzīgi papildus ārstēšanas kursi. Pārsteidzoši, ap 30% slimnieku, kuri lieto šo medikamentu attīstās sekundāra autoimūna slimība, piemēram autoimūna vairogdziedzera slimība, imūna trombocitopēnija vai Gudpasčera sindroms.

#### **I.1.5.8. Anti-CD20( rituksimabs, okrelizumabs, ofamumabs)**

B-šūnas depletējošas terapijas ar Anti-CD20 antivielām nodrošināja pierādījumu tam, ka B-šūnas ir iesaistītas MS patoģenēzē.

Rituksimabs bija izstrādāts un apstiprināts priekš B-šūnu malignitātem un reimatoīdo artrītu. Rituksimabs iztukšo B šūnas caur komplementa-mediēto līzi un ļoti efektīvi reducēto iekaisuma aktivitāti RRMS.

Humanizētas (okrelizumabs) un cilvēka (ofatuzumabs) anti CD-20 monoklonālas antivielas tagad ir izstrādātas un parādīja lielu efektivitāti RRMS otras un trešās fāzes pētījumos.

Vienā pētījumā tika parādīts, ka rituksimabs novājina slimības progresiju primāri progresīvajā MS slimniekiem jaunākiem par 51 gadu un slimības aktivitātes pazīmēm uz MR. Okrelizumabs arī parādīja efektivitāti primāri progresējošai MS.

### **I.1.5.9. Anti-CD25 (daklizumabs)**

Daklizumabs ir humanizētas monoklonālas antivielas pret CD25, IL-2 receptora alfa ķēdi.

Tas oriģināli tika apstiprināts allotransplantāta atgrūšanas prevencijai ar domu, ka tas bloķēs alloreaktīvas T-šūnas. Daklizumabs arī tiek pielietots tiem RRMS slimniekiem, kuri neatbild uz IFN terapiju.

Daklizumabs inhibē IL-2 transprezentāciju ar dendrītiskām šūnām un nomāc limfoīdo audu inhibētajšūnu attīstību.

### **I.1.5.10. Autologo hemapoētisko šūnu transplantācija**

Autologo hemapoētisko cilmesšūnu transplantācija (aHCT) tiek izmantota lai aizvietotu imūno sistēmu ar autologajām CD34+ hemapoētiskajam prekursoršūnām un tiek izmantota piemēram, pēc ķīmijterapijas dažādiem vēžiem. aHCT arī tiek pētīta, ka smago autoimūno slimību ārstēšanas iespēja, tai skaitā MS jau 20 gadu garumā.

Ideja ir tāda, ka disfunkcionāla adaptīvā imūnsistēma var tikt likvidēta ar limfo- vai mieloablātīvas kondicionēšanas shēmu (ķīmijterapija, agrāk- visa ķermeņa apstarošana), un pēc tam atjaunota ar autologām CD34 + cilmes šūnām, kas tika paņemtas no pacienta pirms ķīmijterapijas. Sākotnēji aHCT tika izmantota sarežģītajos un ļoti aktīvajos MS variantos dēļ lielas letalitātes riska (7% gadījumu) pirms 2000.gada. Kopš 2000 gada letalitāte samazinājās līdz 1,2% un tagad iespējams, ir vēl zemāka. Kaut gan trešās fāzes pētījumi ( ang. pivotal phase III trial) netika veikti, kontrolēti otras fāzes pētījumi un daudzas gadījumu analīzes norāda, ka aHCT ir ļoti efektīva un pilnīgi bloķē MS slimības aktivitāti uz ilgajiem laika periodiem lielākajā pacientu skaitā.

Mehānistiskie pētījumi parādīja, ka imunitātes rekonstrukcijas koncepcija ar aHCT patiešām ir pareiza, ka T šūnu repertuārs pilnībā atjaunojas un parastie un gļotādu saistītie bezvariantu T limfocīti pilnībā izsmeļas atkal atbalstot MS autoimūno patoģenēzi (Killestein, Rudick, and Polman, 2011; Martin et al., 2016).

## I.2. Depresija

Psihiatriskie simptomi MS gadījumā ir zināmi, kopš Šarko pirmoreiz sīki aprakstīja “diseminēto sklerozi” savās lekcijās Salpetrieras hospitālī ( fr. *hôpital de la Salpêtrière* ) 19. gadsimtā. Starp psihiatriskiem simptomiem, kurus aprakstīja Šarko, bija patoloģiskie smieklī un raudas, eiforija, halucinācijas, depresija (Siegert & Abernethy, 2005).

Depresijas prevalence dzīves laikā starp MS slimniekiem ir ap 50% (Maier et al., 2015; Feinstein and Feinstein, 2001) . Depresijas incidence variēja no četriem procentiem gada laikā un līdz 34,7% piecu gadu laikā (Marrie et al., 2015). Pēc citiem datiem divpadsmit mēnešu prevalence lielai depresijai MS slimniekiem ir ap 15%. Neārstēta depresija ir saistīta ar pašnāvības tieksmi, samazināto kognitīvo funkciju un sliktu uzticību imūnmodulējošai terapijai (Ziemssen, 2009). Depresijas risks MS slimniekiem ir četrreiz lielāks nekā vispārējā populācijā (Ayuso-Mateos et al., 2001).

Psihiatrisko traucējumu, tai skaitā depresijas patoģenēze MS gadījumā vēl joprojām nav zināma. Pastāv vairākas hipotēzes par to: depresija ir reakcija uz slimību un ierobežotību, turklāt tā ir daļa no simptomiem, kas raksturo iekaisīgos un demielinizējošus procesus CNS (A Feinstein et al., 2004). Tiek arī uzskatīts, ka var būt atbildīgi garozas un zemgarozas saistības pārtraukumi limbiskas sistēmas projekcijas zonās (Berg et al., 2000).

Byatt et al. (2011) savā pētījumā norādīja, ka depresijas smagums korelē ar MS radīto atrofiju (*Spearman* korelācijas koeficients  $\rho=0.52$ ,  $p=0.01$ ), bet nenorāda uz nozīmīgo depresīvo simptomu smagumu. Viņi arī aprakstīja, ka depresijas smagums korelē ar MS psiholoģisko ietekmi ( *Spearman* korelācijas koeficients:  $\rho=0.75$ ,  $p=0.012$ ). Tajā pašā pētījumā tiek norādīts, ka pastāv nozīmīga korelācija starp MS fizisko ietekmi un depresiju ( *Spearman* korelācijas koeficients  $\rho=0.41$ ,  $p=0.13$ ), bet paaugstinātu nozīmīgumu. Robežnozīmīgums bija atrasts korelācijai starp depresiju, enerģiskumu un nogurumu ( *Spearman* korelācijas koeficients  $\rho=0.43$ ,  $p=0.11$ ) un starp depresijas un noguruma smagumu ( $\rho=0.45$ ,  $p=0.10$ ).

Faktori, kas nozīmīgi paredz depresijas attīstību un ir saistīti ar depresīvo stāvokli, iekļauj sevi dzimumu, slimības ilgumu, sāpes un fizisko ierobežotību. Turklāt depresija MS gadījumā rodas kā neiroloģiskas sekas slimības procesiem, kas atbalsta vienu no hipotēzēm. Arī netika atrasta starpība starp MS gaitu un depresijas prevalenci (Holden and Isaac, 2011).

Atsaucoties uz augstāk rakstīto, jāpiemin, ka itāļu pētnieku grupai izdevās pierādīt saistību starp MS gaitu un depresiju. Saskaņā ar viņu iegūtajiem rezultātiem 30% no grupas bija depresīvie simptomi (tika izmantota Beka Depresijas Aptauja- II ( BDA- II)). BDA- II iegūto punktu skaits korelēja ar invaliditātes smagumu un slimības gaitu, īpaši slimniekiem ar sekundāri progresējošo MS (Solaro et al., 2016).

Pastāv divējāda informācija par imūnmodulējošas terapijas efektiem uz depresiju MS gadījumā. No vienas puses ir zināms, ka interferons – beta (IFN) ir kontrindicēts pacientiem ar smagu depresiju un/vai suicidālo tieksmi anamnēzē ( Taylor et al., 2002). Pie tam, ir aprakstīts gadījums, kad IFN- $\beta$ -1a lietošana izsauca slimniekam akūto delīriju, māniju un depresiju (Goëb et al., 2003). No otras puses daudzi autori norāda, ka nepastāv saistības starp depresiju un slimību modificējošu medikamentu lietošanu (Holden and Isaac, 2011; Mirsky, Marrie, and Rae-Grant, 2016; Schippling et al., 2016).

Depresijas ārstēšana MS gadījumā balstās uz tādiem pašiem principiem kā parastas depresijas ārstēšana. Labu efektu dod psihoterapija un kognitīvi-biheivoriāla terapija. Antidepressanti arī dod labu efektu depresijas ārstēšanā (Wallin et al., 2006).

Vispārīgi, klīniskie pētījumi antidepressantu lietošanā lielas depresijas ārstēšanai MS rada nelielus pozitīvos efektus, neskatoties uz mazu medikamentu daudzumu (dezipramīns, sertralīns, un paroksetīns). Pat lietojot antidepressantus, daudziem pacientiem ir pārlietu depresīvi simptomi. Kombinējot tos ar nefarmakoloģiskām ārstēšanas iespējām, īpaši ar kognitīvi-biheivoriālo terapiju varētu būt vērtīga stratēģija klīniskajā praksē, kaut gan tāda iespēja nav nozīmīgi pētīta (Patten, 2009).

Trīcikliskie antidepressanti (TCA) un monoamīna oksidāzes inhibitori (MAOI) ir otras izvēles medikamenti pēc selektīviem serotonīna atpakaļsaistes (*ang.reuptake*) inhibitoriem (SSRI) dēļ sedatīvo vai antiholīnērgisko blakusefektu dēļ. Serotonīna neselektīvie atpakaļsaistes (*ang.reuptake*) inhibitori (SNRI), izņemot duleksetīnu un jauno antidepressantu kombinācijas nevar izmantot depresijas ārstēšanā to blakusefektu dēļ un biežas mijiedarbības ar citiem medikamentiem. Starp SSRI sertralīns ir pirmās izvēles medikaments (sākumdeva 25mg/dienā, palielinot līdz 50 mg/dienā), līdz palielina devu jāgaida dažas nedēļas lai novērotu zāļu efektu. Paroksetīns ir otrā izvēle (sāk ar 10 mg/dienā pirmās piecas dienas, tad lieto 20mg/dienā. Fluvoksamīnu lieto 100- 200 mg/dienā (Perez, Gonzalez, and Lazaro, 2015).

Bet arī šie medikamenti var radīt blakusefektus. Piemēram, abi - dezipramīns un paroksetīns labi iedarbojas uz depresiju uz MS īstermiņā, bet abu medikamentu lietošana bija saistīta ar blakusefektiem. Ievērojami vairāk pacientu, kuri tika ārstēti ar paroksetīnu, cieš no sliktas dūšas vai galvassāpēm (Mw et al., 2011).

### *1.2.1 Pašnāvība un multiplā skleroze*

Domas par pašnāvību tiek uzskatītas par lielas depresijas pamata simptomu un tiek novērotas arī starp slimniekiem, kuri slimo ar fizisko slimību. Tiek arī uzskatīts, ka pašnāvnieciskās domas rodas somatiskiem pacientiem no komorbīdas depresijas. Ir zināms, ka depresija, kura ir bieža parādība MS slimniekiem, veicina kognitīvo disfunkciju. Liels trauksmes līmenis, depresija un vielu lietošana ir riska faktori pašnāvnieciskām domām pacientu vidū.

Daži pētījumi norāda uz paaugstināto pašnāvības risku MS slimnieku vidū. Viens no tādiem pētījumiem parādīja, ka trīs procenti no 295 MS slimnieku nomira paškaitējuma dēļ sešu gadu periodā, kas ir 14 reizes lielāks pašnāvību līmenis nekā vispārējā populācijā (Pompili et al., 2012).

Fredrikson et al. (2003) veiktā pētījuma mērķis bija izpētīt pašnāvības risku starp MS pacientiem Zviedrijā. Zviedru Hospitāļu Stacionāru Reģistrā (*ang. Swedish Hospital Inpatient Register*) periodā no 1969. līdz 1996. gadam bija reģistrēti 12,834 gadījumi ar 77,377 hospitalizācijām, kuru gadījumā MS bija primāra vai sekundāra diagnoze izrakstoties. Vidējais kohortas novērošanas laiks bija 9,9 (SD 7,3) gadi. Pēc tam šie dati MS pacientiem tika saistīti ar Zviedru Nāves Iemeslu Reģistra datiem par to pašu periodu, tika konstatēts, ka 5052 (39,4%) ir miruši.

Starp 5052 nāvēm pašnāvība kalpoja par nāves iemeslu 90 gadījumos (1,8%). Vidējais periods starp MS diagnozes uzstādīšanu izrakstoties un nāvi šiem gadījumiem bija 5,8 (SD 5,1) gadi.

Tas bija nozīmīgi īsāks ( $p = 0,002$ ) nekā vidēji 7,9 (SD 6,4) gadi MS par gadījumiem, kad pacienti nomira citu iemeslu dēļ. Pašnāvības risks, saskaitot un mirstības radītāju (SMR), bija nozīmīgi paaugstināts (SMR = 2,3) starp abiem vīriešu un sieviešu MS gadījumiem salīdzinājumā ar vispārīgo populāciju.

Atkāpjoties no pamattēmas, jāpiebilst, ka iekaisuma reakcija spēlē nozīmīgu lomu depresijas un pašnāvnieciskas noskaņas patoģenēzē. Tiek ziņots par aberācijām iekaisuma citokīnos dažādos

neiropsihiatriskajos traucējumos, tai skaitā lielā depresijā, šizofrēnijā un bipolāros traucējumos. Ir zināms, ka apmēram 30-45% pacientu, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu var attīstīties depresijai līdzīgi simptomi, ārstēšanas laikā arī daļa no tiem tiek piedzīvota, ārstēšanu beidzot.

Agrīni pētījumi atklāja, ka slimniekiem ar pašnāvības mēģinājumu gadījumiem anamnēzē ir paaugstināts šķīstošo interleikīnu-2 līmenis asinīs, salīdzinot ar kontroles grupu.

Iekaisuma citokīni var būt sintezēti CNS vai iekļūt smadzenēs no perifērijas dažādos veidos, tai skaitā caur kompromitēto hematoencefālisko barjeru. Pašnāvniekiem ir palielināta hematoencefāliskas barjeras permeabilitāte, kas ir saistīts ar paaugstināto glikozoaminoglikāna - hialuroskābes līmeni cerebrospinalajā šķidrumā, kas ir ligands priekš CD44 un norāda uz palielinātu neuroiekaisumu.

Iekaisuma citokīni var radīt pašnāvniecisko uzvedību caur dažādiem mehānismiem. Papildus mehānismu patofizioloģija, caur kuriem citokīni var predisponēt suicidālu uzvedību, iekļauj sevī kinīnurenīnu ceļu triptofāna katabolismā, hipotalāma- hipofīzes ass disregulāciju un monoamīnu sintēzes traucējumus (Brundin et al., 2016).

### I.3. Traucēts miegs

Miega traucējumi ir bieži, kaut arī klīniski ne vienmēr tiek atpazīti MS slimniekiem. Apmēram puse no pacientiem ar MS sūdzas par ar miegu saistītām problēmām. Fiziskie un psiholoģiskie faktori, tādi kā sāpes, depresija, traucēta elpošana miegā, slimības smagums predisponē traucētam miegam. Biežākie miega traucējumi pacientiem ar MS ir bezmiegs, miega apnoja, nemierīgo kāju sindroms, narkolepsija un ātro acu kustību (*ang. rapid eye movement*) (REM) miega uzvedības traucējumi (*ang. sleep behavior disorder*) (RBD). Traucēts miegs noved pie dienas miegainības, palielināta noguruma, depresijas pasliktināšanās un samazinātā sāpju sliekšņa (Fleming and Pollak, 2005).

Miegs sastāv no divām fāzēm – REM, kura raksturojas ar muskuļu atoniju izsaukto ar spinālo motoru neironu inhibīciju ar smadzeņu tiltu, ātro acu kustību epizodēm, elektroencefalogrammas (EEG) aktivāciju, sapņošanu un ne-REM (NREM) fāzi, kuru iedala trijās stadijās, kas atšķiras viena no otras, un no nomoda ar skadri definētām uzvedības un EEG iezīmēm. Ir grūti definēt cilvēka normāla miega modeli it īpaši pamatojoties uz miega ilgumu. Liels faktoru skaits, ka

gribas kontrole, ģenētiskas determinantes, iepriekšēja nomoda ilgums noteic miega ilgumu, kurš variē no cilvēka uz cilvēku un no nakts uz nakti, bet vairums jauno pieaugušo guļ 7,5 stundas darba dienās un 8,5 stundas brīvdienās (Maurice M. Ohayon et al. 2004).

Dažādi smadzeņu apvidi modulē miegu un nomodu cilvēkiem. Smadzeņu stumbra histamīnerģiskie, serotonīnerģiskie, noradrenerģiskie, holīnerģiskie un dopamīnerģiskie neironi kopā ar hipotalāma oreksierģiskajiem neironiem tiek uzskatīti par galvenajiem nomodu veicinošiem smadzeņu reģioniem, tajā pašā laikā hipotalāma preoptisks apvidus spēlē lielu lomu NREM miega rašanā. Abi šie reģioni ir zem *nucleus suprachiasmaticus* kontroles, kas ir galvenais cirkadiāno pulksteņu regulators.

Miegs arī tiek ietekmēts ar dažādiem bioķīmiskajiem mehānismiem un neiroķīmiskajiem aģentiem, tādiem kā proinflammatorie citokīni, adenoizīns, brīvie skābekļa radikāļi (ROS), prostaglandīns D2, augšanas hormonu atbrīvojošs hormons (GHRH) (Barun, 2013). Ir zināms, ka citokīni kopā ar citiem hormonāliem un humorāliem aģentiem ietekmē miegu, iedarbojas miegu veicinošā vai miegu inhibējošā veidā (Krueger, 2008).

Neatkarīgi no miega traucējuma veida ir pierādījumi, ka miegs un imūnā sistēma mijiedarbojas savā starpā. Šī mijiedarbība pastāv veselībā, infekcijās un tādās autoimūnās slimībās kā MS.

Citokīni ir saikne starp miegu un imūno sistēmu. Šie proteīni darbojas kā ķīmiskie mesendžeri un regulē miegu. Proinflammatorie citokīni, tādi kā tumoru nekrozes faktors alfa (TNF- $\alpha$ ), interleikīns-1beta (IL-1 $\beta$ ) un interleikīns - 6 (IL-6) visbiežāk tiek pētīti sakarā ar veselību un slimību.

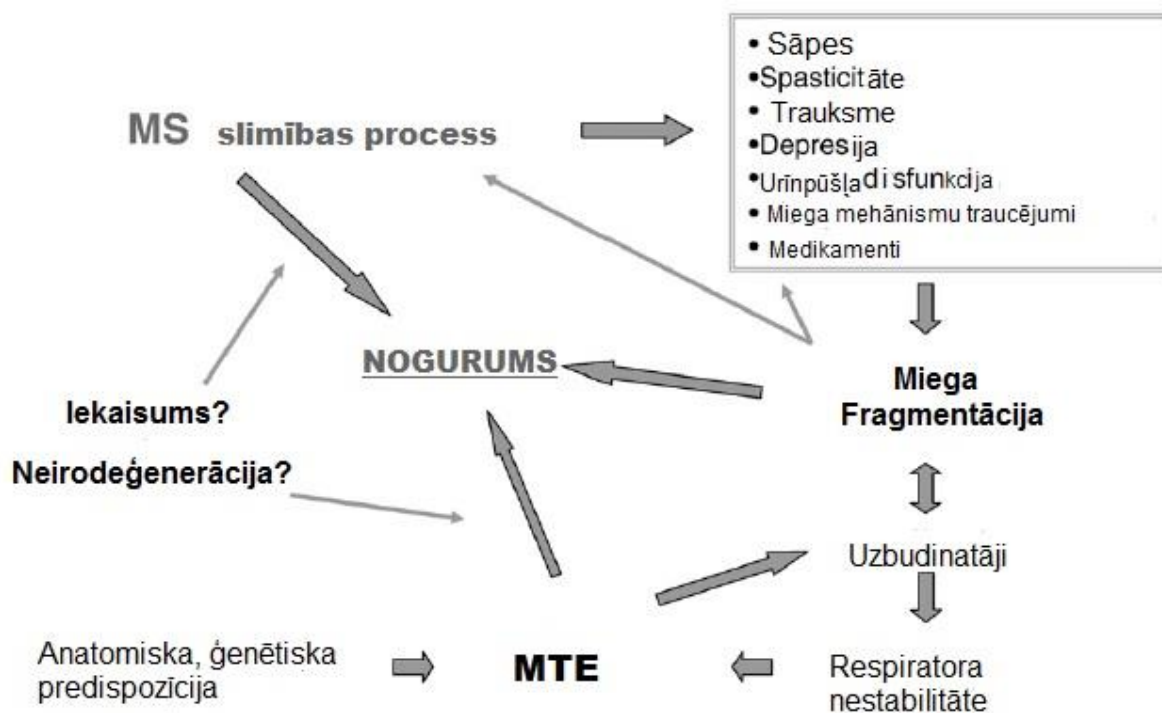
Šiem citokīniem ir somnogēnas īpašības. Ir pierādīts, ka TNF- $\alpha$  un IL-1 ir paaugstināti neregulēti (*ang.upregulated*) kas saistītas ar miega traucējumiem, ieskaitot miega trūkumu, obstruktīvo miega apnoju, narkolepsiju un depresiju. Interleikīns četri (IL-4) un interleikīns-10 ir pretiekaisuma citokīni, kuri nomāc TNF $\alpha$  un IL-1 aktivitāti un viņiem ir inhibējošas īpašības uz "tieksmi uz miegu" (*ang. "sleep propensity"*). Iespējams, ka izmaiņas, kuras ir redzamas citokīnu spektrā, saistītas ar MS, ietekmē miegu MS slimniekiem (Brass et al.,2010).

Faktori, kas predisponē sliktai miega kvalitātei, MS slimniekiem atšķiras pēc dzimuma. Depresija un trauksme ir saistīta ar slikto miegu sievietēm, tajā pašā laikā ar sāpēm vīriešiem, kas norāda uz iespējamo dzimuma specifisko pieeju miega traucējumu ārstēšanā (Vitkova et al., 2016).

Pastāv pierādījumi tam, ka miega traucējumiem un nogurumam ir saistība MS gadījumā. Tika noskaidrots, ka sliktāka miega kvalitāte, novērtēta ar Pitsburgas miega kvalitātes indeksu (*ang. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*) ir saistīta ar lielāku nogurumu (Kaminska et al., 2011). Līdzīga sakarība tika arī atrasta starp traucētu miegu un nogurumu neatkarīgi no depresijas, izmantojot salikto (nevalidēto) aptauju, lai izmērītu miega kvalitāti (Strober and Arnett, 2005).

Stanton et al., (2006) noskaidroja, ka nogurums, nevis miegainība korelē ar biežām nakts pamošanās, nevis ar sākuma vai terminālo bezmiegu, novērtējot ar miega dienasgrāmatu.

Miega traucējumi var radīt vai paasināt nogurumu MS gadījumā caur dažādiem mehānismiem. Iesaistītie faktori var attiekties vai uz miega fragmentāciju vispārīgi, vai arī uz specifiskām miega patoloģijām (Kaminska et al., 2011). Iespējamie mehānismi apkopoti 5. attēlā.



7.attēls Iespējamie mehānismi priekš traucētas elpošanas miegā un traucēto miegu vispārīgi, komorbiditātes, citi predisponējošie faktori un nogurums multiplajā sklerozē. (M. Kaminska et al. *Journal of the Neurological Sciences* 302 (2011), p. 11)

Jāpiebilst ka, kopā ar koeksistējošiem miega traucējumiem slimību modificējoša un simptomātiska terapija, kas tiek bieži izmantota MS ārstēšanā, var ietekmēt miegu, izsaucot

bezmiegu vai hipersomniju. MS zāles, kuras ir saistītas ar miega traucējumiem, ir apkopotas 4. pielikumā.

### *1.3.1. Bezmiēgs*

Bezmiēgs tiek definēts kā pacienta sūdzības par grūtībām iemigt vai saglabāt miegu, agrīna pamošanās un pārtraukts vai neatjaunojams miegs (Buysse, 2013; Sateia and Nowell, 2004). Bezmiēgs rodas, kad slimniekiem, neskatoties uz iespējām, ir problēmas iemigt (*ang. sleep initiation*) – iniciāls bezmiēgs, saglabāt miegu -vidus bezmiēgs (*ang. middle insomnia*), vai arī celšanās agrāk nekā gribētos- terminālais bezmiēgs (*ang. terminal insomnia*).

Daži avoti norāda, ka bezmiega prevalence MS gadījumā ir lielāka nekā vispārīgā populācijā (Brass et al., 2010).

Biežākie bezmiega iemesli, kas ir saistīti ar MS, ir sāpes muskuļu spazmu dēļ, periodiskas ekstremitāšu kustības, nemierīgo kāju sindroms, medikamenti un tādi psihiatriskie traucējumi kā depresija (Fleming and Pollak, 2005). Zāles, kas var izraisīt bezmiegu, parādītas 3.pielikumā.

MS saistītie simptomi, tajā skaitā neirogēns urīnpūslis un spasticitāte, uzskatāmi par potenciāliem triggeriem bezmiegam un pienācīgi ārstētiem (Braley and Boudreau, 2016).

### *1.3.2. Obstruktīva miega apnoja*

Obstruktīva miega apnoja (OMA) ir biežs miega traucējums, kurā pilna vai daļēja elpceļu obstrukcija, izsaukta ar rīkles slēgšanos miega laikā, izsauc skaļu krākšanu vai smakšanu, bieža pamošanās, pārtraukts miegs un pārmērīga dienas miegainība. Kad rodas elpceļu obstrukcija, ieelpas plūsma ir samazināta (hipopnoja) vai pilnīgi trūkst (apnoja). OMA tiek definēta kā piecas un vairāk apnojas vai hipopnojas epizodes vienas miega stundas laikā ar saistītiem simptomiem (pārmērīga dienas miegainība, nogurums vai izmainīta kognīcija), vai arī 15 un vairāk apnojas-hipopnojas notikumi vienā miega stundas laikā, neskatoties uz saistītiem simptomiem. Tagad ir atpazīts, ka OMA ir saistīta ar smagām komplikācijām, ieskaitot lielus kardiovaskulārus traucējumus, neirokognitīvas sekas un noskaņojuma traucējumus (Mannarino et al., 2012).

Papildus vispārējiem riska faktoriem, MS slimniekiem var būt paaugstināta risks priekš OMA viņu neiroloģiskā stāvokļa dēļ. MS pacienti un īpaši slimnieki ar smadzeņu stumbra bojājuma pazīmēm uz MR ir predisponēti smagākai OMA. Tas norāda smadzeņu stumbra nopietno lomu nakts elpceļu caurlaidības kontrolē un pievērš uzmanību populācijai, kurā OMA risks var būt palielināts CNS patoloģijas dēļ.

Klasiskie OMA simptomi ( skaļa krākšana, apnoja, pārmērīga dienas miegainība) mazāk redzama sievietēm un populācijai ar neiroloģiskajiem bojājumiem. Piemēram, pacienti ar MS un OMA biežāk sūdzas par nogurumu nekā miegainību (Braley and Boudreau, 2016).

### *1.3.3. Nemierīgo kāju sindroms*

Nemierīgo kāju sindroms (NKS) tiek definēts kā neatvairāma vajadzība kustināt kājas, kas pasliktinās miera stāvoklī un visvairāk pasliktinās vakarā un naktīs. NKS ir tādas iezīmes:

- Prevalence vismaz piecos procentos gadījumu
- Pacientu subpopulācija uztver NKS sajūtas kā sāpes
- Nosliece skart grūtnieces
- Pārmantotība
- Atbildes reakcija uz dzelzs preparātiem un simpatoektomiju

Otra galvenā iezīme rodas ar izpratni, ka periodiskas kāju kustības miegā (PKKM) novēro 85%-95% slimnieku. Trešā galvenā iezīme rodas ar izpratni, ka farmakoloģiskie aģenti, kuri iedarbojas uz D2 un D3 dopamīna receptoriem, opiātiem un gabapentīna derivātiem, atvieglo sensoros (NMS) un motoros simptomus (PKKM). Ceturtā iezīme parādījās kā smadzeņu dzelzs samazināšanās NMS populācijā. Piektā iezīme ir tā, ka tika identificēti vairāki ģenētiskie lokusi dažādos gēnos, kas sastāda lielāko populācijas daļu, kura ir predisponēta NMS un PKKM (Rye and Trotti, 2012).

MS slimnieki savus simptomus apraksta kā dedzināšanu, niezi, elektriskas sāpes vai formikācijas, atgādinot NMS slimnieku sūdzības. Slimnieki arī MS lokalizē savus simptomus kājās, ķermenī, rokās un plaukstās (Sieminski et al., 2015).

Pētījumā, kurā piedalījās 156 MS pacienti, 51 objekts (32.7%) (vidējais vecums  $43.8 \pm 12.8$ ) atbilda NMS kritērijiem. Dažiem slimniekiem (8.5%) NMS bija pirms slimības klīniskās manifestācijas, pārējiem NKS sakrita ar slimības manifestāciju vai sekoja tai. Salīdzinot RLS grupu ar grupu bez RLS, nebija nozīmīgas atšķirības MS ilgumā, dzimumā un gulēšanas paradumiem (Manconi et al., 2007).

#### *1.3.4. Narkolepsija*

Neskatoties uz to, ka tas tika aprakstīts jau 17. gadsimtā, termins narkolepsija, kas nozīmē “ar miegu notverts”, bija izdomāts tikai 19.gadsimta beigās. Simptomu tetrāde, kuru mēs tagad asociējam ar narkolepsiju – pārmērīga dienas miegainība, hipnogogās halucinācijas, miega paralīze un katapleksija tika aprakstīti tikai 1957. gadā.

Trīs gadus vēlāk Fogels ziņoja par narkolepsijas saistību ar miega sākuma (*ang. sleep-onset*) REM periodiem, multiplas miega latences testa pamatu (Leschziner, 2014).

Daži gadījumu apraksti norāda uz koeksistēšanu sekundārai narkolepsijai MS slimniekiem, bieži ar bojājumiem, kuri lokalizējas hipotalamā (Brass et al., 2010).

MS ir autoimūna slimība, bet starp citu, narkolepsijas patoģenēze paliek strīdīga. Viena no teorijām apgalvo, ka narkolepsija ir izsaukta ar autoimūno procesu, kas vērsts uz hipokretīna (oreksīna) neironiem hipotalamā (Leschziner, 2014).

#### *1.3.5. REM miega uzvedības traucējumi*

Normāls REM miegs raksturojas ar fāzisko REM. RBD, kas, kā norāda nosaukums, ir parasomnija, kura rodas REM miegā. To raksturo ar aktīvo uzvedību, kura izsauc miega pārtraukšanu un miesasbojājumus pašam sev vai blakusguļošam cilvēkam atkarībā no miega satura. Tas ir iespējams, jo trūkst muskuļu atonijas miega laikā, kura ir normāla REM miega laikā.

Galvenā RBD iezīme ir kustības kā atbildes reakcija uz miega saturu. Ja sapņi ir saistīti ar darbībām vai ir vardarbīgi, pacienti tad bieži atzīmē mēģinājumus aizsargāt sevi. Salikta un neparasta uzvedība var tikt novērota, bet tā var tikt nepamanīta, jo notiek atsevišķi žesti vai ekstremitāšu kustības. Staigāšana un telpas atstāšana notiek retos gadījumos (Frenette, 2010).

Lielākajā skaitā gadījumu RBD ir idiopātiska, bet bieži tā rodas tādās neurodeģeneratīvajās slimībās kā multisistēmiskā atrofija, Levi ķermenīšu slimība un Parkinsona slimība (Caminero and Bartolome, 2011).

Nav precīzo datu par RBD prevalenci MS gadījumā, bet ir aprakstīti gadījumi, kad RBD bija viens no MS simptomiem (Plazzi and Montagna, 2002).

#### I.4. Nogurums

Biežākais simptoms, par kuru ziņo slimnieki ar MS ir nogurums, kurš skar starp 50% un 80% pacientu. Daudziem tas ir pats izvalidējošs un hronisks simptoms. Nogurums ir ļoti subjektīva sajūta, kas noveda pie daudzām pretrunām tas definīcijā (Induruwa et al., 2012).

Nogurums var būt izsaukts ar slimības procesu (primārs nogurums) vai ar citam problēmam, tādām kā bezmiegs, infekcijas un depresija (sekundārs nogurums). Sekundāra noguruma iemesli pakļaujas ārstēšanai un ir svarīgi izšķirt divus noguruma tipus, kad izmeklē un ārstē nogurumu. Jo nogurums ir subjektīva pieredze viņu ir grūti izmērīt. Tādi rīki, ka Noguruma ietekmes skala (*ang. Fatigue Impact Scale*) un Noguruma smaguma skala (*ang. Fatigue Severity Scale*).

Daudzas ārstēšanas iespējas ir pieejamas priekš MS-saistīta noguruma un ir svarīgi, ka slimnieki un viņus uzturošas sistēmas ir uztaisītas tāda veidā, ka nogurums var tikt vadīts (Johnson, 2008).

MS- saistīta noguruma daba var būt atšķirīga no citiem noguruma tipiem, kurus novēro veselajos indivīdos vai pacientos ar citām slimībām. Salīdzinot ar veselajiem pieaugušajiem indivīdi ar MS atzīmē ka nogurums iejaucas viņu iespējās, uzņāk viegli un izmaina pastāvīgo fizisko funkcionēšanu. Atšķirībā no noguruma, kuru piedzīvo veselie indivīdi, MS nogurumam ir nosliece persistēt (Krupp, Serafin, and Christodoulou, 2010).

Runājot par noguruma saistību ar paasinājumiem tika noskaidrots, ka nogurums ir biežs paasinājuma laikā. Tas ir saistīts ar depresiju, mazāka pakāpē ar invaliditāti, bet ne paasinājuma

smagumu, neatkarīgi viens no otra, saistīti ar noguruma esamību. Depresija un nogurums jāatpazīst un jāārstē standartas paasinājuma ārstēšanas laikā (Sabanagic-Hajric, Sulji, and Kucukalic, 2015). Pastāv saistība starp aleksiēmiju palielinātu nogurumu un depresiju (Bodini et al., 2008).

Strober, (2015) savā rakstā norāda, ka gandrīz visi pētījumi, kas meklē saistību starp nogurumu un traucēto miegu meklē tā saistību ar sekundāro nogurumu un iespējamiem efektiem. Viņš arī norāda, ka salīdzinot MS pacientus ar vai bez noguruma, tie kuriem bija nogurums vairāk cieta no miega mikrostruktūras traucējumiem.

#### *1.4.1. Noguruma patofizioloģija*

Kaut gan noguruma iemesls MS slimniekiem nav zināms, ir daži norādījumi, ka primārs nogurums rodas no fiziskām izmaiņām izsauktam ar MS, tādām kā demielinizācija, iekaisums, aksonāls zudums centrālajā nervu sistēmā (Johnson, 2008).

Teorijas atbalsts par to, ka CNS darbības traucējumi ir noguruma pamatā tika nodrošināts ar transkraniālas magnētiskas stimulācijas izmeklējumu, kurš norādīja intrakortikālu inhibīciju, pirms un pēc darbošanās pacientiem, kuri ziņoja par nogurumu.

Zinot, ka intrakortikāla inhibīcija ir mediēta ar  $\gamma$ -aminosviestskābes (GABA) -erģiskajiem inhibējošiem garozas interneironiem, nogurums MS var atstarot samazināto GABA regulāciju, ka kompensators mehānisms, lai pārvarotu kondukcijas traucējumus demielinizētajās piramidālo traktu šķiedrās. Pie tam, lielāks pēcdarbības laika periods bija vajadzīgs motoriem sliekšņiem (*ang. motor thresholds*), lai normalizētu nogurušos pacientus. Zinot, ka motori sliekšņi ietekme membrānas uzbudināmību un tiek modulēti ar nātrija kanāliem, šīs atrades var norādīt uz  $\text{Na}^+$  kanālu disfunkcijas lomu centrālas nogurdināmības rašanās. Izmainīta centrāla motora vadāmība un palielināta piepūles uztvere tika novērota vingrojumu laikā submaksimālo slodzi pacientiem ar MS. Arī tika ziņots par palielināto garozas aktivitāti un samazinātu garozas inhibīciju parasto motoru uzdevumu laikā MS pacientiem ar nogurumu.

Tika pieņemts, ka garozas aktivācijas palielināšanas, ka adaptīva atbilde uz vājumu, kura attīstās motoru ceļu disfunkcijas dēļ. MS-saistīts nogurums var rasties no kortiko-subkortikālo saišu bojājuma dēļ, kuras darbojas plānošanas procesu laikā un kustību izpildīšanas laikā. Pie tam,

palielināta *gyrus cingularis* priekšējās garozas aktivācija MS pacientiem ar nogurumu tika novērota, tādejādi noradot uz kompensatoriem mehānismiem MS slimniekiem kuriem var būt lielāka piepūle uz izpildīto uzdevumu.

Izmantojot pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET) ir atrasts, ka MS slimniekiem ir samazināts glikozes metabolisms kortikalajos motorajos un bazalajos gangliju reģionos. Smadzeņu glikozes metabolisma samazināšanas korelēja ar noguruma smagumu, kopā ar PET datiem tika izdarīts pieņēmums, ka centrāls nogurums multiplajā sklerozē ir saistīts ar frontālo kortikālo un bazālo gangliju sakaru bojājumu, un visticamāk rodas frontālas baltas vielas demielinizācijas dēļ.

Nogurums arī korelē ar baltās un pelēkas vielas apjoma zudumu, apliecinot saistību starp subjektīvo noguruma apzināšanos un smadzeņu progresīvo atrofiju., ka tika ziņots astoņu gadu novērojumu pētījumā MS slimniekiem ar remitējoši- recidivējošu formu. Atrade, ka nogurums var būt saistīts ar pelēkas vielas atrofiju varētu atbalstīt saikni starp nogurumu un dziļo pelēkas vielas kodolu disfunkciju.

Kondukcijas bloks attiecas uz darbības potenciālu nespēju pārvietoties gar strukturāli intakto aksonu. Demielinizētajos aksonos potenciālu zudums starp starpmezglu telpu ir palielināts dēļ palielinātas kapacitātes un samazinātas izturības, pie tam radot samazināto darbības potenciālu rašanos un kondukcijas zudumu.

Aksonu impulss var būt ietekmēts ar karsēšanu, aktivitāti un mehānismiem, kas rada nozīmīgo novirzi membrānas potenciālos depolarizējošos vai hiperpolarizējošos. Ķermeņa temperatūras paaugstināšanas par pusgrādu var rast vadāmības traucējumus. Vadāmības nespēja rodas pie augstākām temperatūrām jo sildīšana paātrina kanālu darbību, ietekmējot gan aktivāciju gan inaktivāciju., pie tam ar to samazinot  $\text{Na}^+$  plūsmu Ranvjē mezglā un uzbudināmību.

Tas ir gandrīz neapšaubāmi, ka nogurums paasinās ar slodzi un aktivitātes atkarīgo vadāmības bloku (AAVB) ka iespējamo iesaistes mehānismu. Aktivitāte rada aksonālo hiperpolarizāciju jo aksons vada impulsu it īpaši lielajās frekvencēs,  $\text{Na}^+$  jonu ieplūšana rada intaaksonālo  $\text{Na}^+$  uzkrāšanos, kas aktivē  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  sūkni lai atjaunotu jonu līdzsvaru. Jonu sūkņa stehiometrija ir tāda, ka trīs  $\text{Na}^+$  joni tiek apmainīti pret diviem  $\text{K}^+$  joniem, radot lādiņu nevienādību un aksonālo hiperpolarizāciju. Šis aktivitātes atkarīgas hiperpolarizācijas lielums ir atkarīgs no impulsa slodzes un aksoni ar samazinātu drošības robežu priekš impulsa vadāmības ir vairāk pakļauti vadāmības traucējumiem. Analogijai, ģeneralizētajās perifērajās neiropatijās, tādas ka

poliradikuloneiropātija un multifokāla motora neiropātija, hiperpolarizējošs AAVB var rasties gribai pakļautas piepūles laikā. Šie mehānismi ir iesaistīti fokālajās neiropātijās, tādās kā karpāla kanāla sindroms.

Aksonālas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPāzes samazināšanas tika atrasta hroniski demielinizētajos aksonos MS slimniekiem pēcnāves analīzes. Nepietiekama ATP piegāde dēļ mitohondriju disfunkcijas ir izsaukta ar palielinātiem slāpekļa oksīda līmeņiem var izskaidrot šo  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPāzes nespēju.

$\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPāzes disfunkcija var novest pie aksonālas depolarizācijas un iespējama depolarizācijas inducēta vadāmības bloka, kurš var veicināt noguruma attīstību MS gadījumā. Papildus aksonu enerģijas rezervju izsīkumam vadāmības bloks var būt inducēts ar iekaisuma mediatoriem, tādiem kā slāpekļa oksīds, kurš var aktivēt  $\text{Na}^+$  kanālus palielinot intracelulāro  $\text{Na}^+$  un iespējami novedot pie depolarizējošā vadāmības bloka. Bojāti un demielinizēti aksoni ir īpaši jutīgi pret depolarizējošu vadāmības bloku, jo viņi iegūst lielāku nekā vidējo  $\text{Na}^+$  kanālu blīvumu demielinizēta segmenta garumā un viņi ir vairāk pakļauti traumai dēļ ko- lokalizācijas ar  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  kanāliem. Proinflatōro citokīnu atbrīvošana sagrauj jonu kanālu funkciju.

$\text{Na}^+$  kolapss vai elektroķīmiska gradienta maiņa var rasties ar  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPāzes disfunkciju vai pastāvīgo  $\text{Na}^+$  jonu plūsmu var rast atgriezeniskās darbības  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  kanāla pie tam  $\text{Ca}^{2+}$  tiek importēts uz aksonu. Nosacīti  $\text{Ca}^{2+}$  līmeņi ir palielināti ar sekojošu  $\text{Ca}^{2+}$  atkarīgo fermentu ceļu aktivāciju, kas nosacīti palaiž apoptozi un aksonālo deģenerāciju. Kamēr samazinoša sūkņu aktivitāte var aizstāvēt aksonus no vadāmības nespējas tas var apdraudēt skarto aksonu dzīvotspēju kad viņi ir aktīvi (Vucic et al., 2010).

Pēdējās publikācijas norāda uz iespējamo līdzsvara zudumu dopamīna sistēmā MS saistītā noguruma gadījumā (Dobryakova et al., 2015).

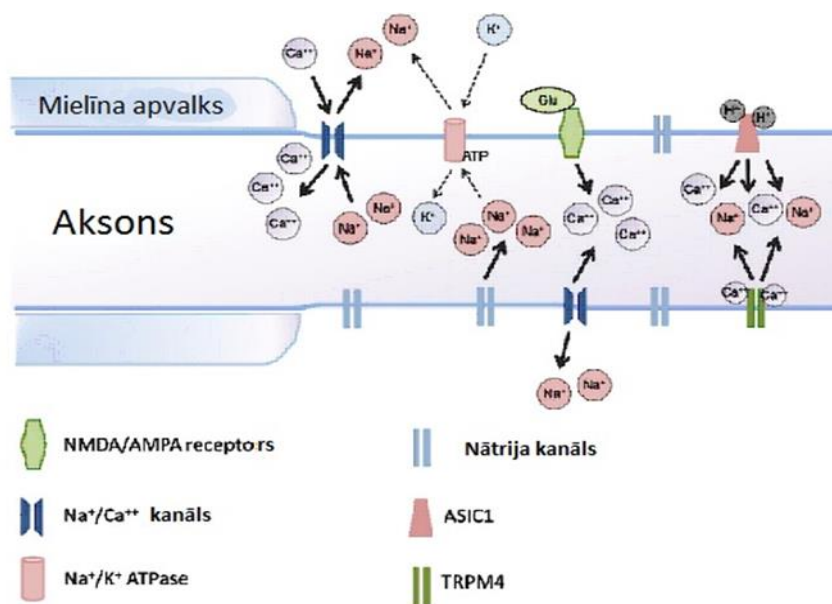
#### *1.4.2. Ārstēšanas iespējas*

Klīniskajā praksē pirmais solis ir atrast vai ir iemesls, kas palaiž nogurumu un kā to ir jāārstē pirms specifiskās ārstēšanas uzsākšanas. Noguruma iemesli un trigeri kuri var būt saistīti ar MS, tādi kā sāpes, nakts krampji un urinācijas disfunkcija kas var novest pie miega traucējumiem un paaugstinātas nogurdināmības vai būt nesaistīts ar MS.

Nogurumu var ārstēt farmakoloģiski. Visbiežāk pielietots medikaments ir amantadīns. Tā galvenais darbības mehānisms nav pagaidām pilnīgi saprasts, kaut gan tiek domāts ka viņa efekts

nogurumā ir saistīts ar dopamīnerģisko efektu, tādējādi atbalstot dopamīna līdzsvara traucējumu teoriju priekš MS-saistīta noguruma.

Četri-aminopiridīna efekts un tā daļa 3,4-diaminopiridīns dažādos MS aspektos tika bieži novērtēts pēdējo 25 gadu laikā.



8.attēls Jonu kanālu veidi mielinizētajā aksonā. (E. Ellwardt, F. Zipp / *Experimental Neurology, Part A* (2014), Vol.263, p. 2)

L-karnitīns arī tiek izmantots MS ārstēšanā. Tas ir aminoskābes derivāts, kas ir iesaistīts lipīdu metabolismā kā galvenais elements mitohondriālas enerģijas producēšanā. Tādēļ tiek domāts tas var uzlabot nogurdināmības līmeni slimniekiem ar hronisko stāvokli.

Kad noguruma ierosinātāji ir atpazīti, ir svarīgi uzstādīt mērķus pirms sākt jebkuru terapeitisko iejaukšanos. Daudzos gadījumos šie mērķi būs saistīti ar instrumentālam aktivitātēm ikdienas dzīvē. Nefarmakoloģiskas ārstēšanas metodes ir sadalītas fiziskas, psiholoģiskas/kognitīvas un jauktās (Tur, 2016).

## II. Materiāli un metodes

Lai meklētu sakarību starp depresiju, traucēto miegu un nogurumu tika izstrādāts prospektīvs pētījums. Pētījuma veikšanai tika izstrādāta anketa, kuras pamatā ir skalas, kuras tiek izmantotas klīniskajā praksē. Uzreiz jāpiebilst ka miega traucējumi netika tik plaši novērtēti, ka tas tika darīts citos līdzīgajos pētījumos, kas tiks minēts turpmāk. Galvenais pamatojums ir tam- pacienti aizpildīja visas aptaujas vienā un tajā pašā reizē, kas var būt nogurdinoši.

Pētījuma norises vieta bija Latvijas Jūras medicīnas centra Latvijas Multiplās sklerozes centrs. Pētījuma anketa tika apstiprināta ar Latvijas Universitātes Kardioloģijas un Reģeneratīvas Medicīnas Institūta Zinātniskas Izpētes Ētikas Komisiju.

Anketā tika izmantots Pitsburgas Miega Kvalitātes Indekss (*ang. Pittsburgh Sleep Quality Index*), Beka Depresijas Aptauja - II (*Beck Depression Inventory - II*), un Modificēta Noguruma Ietekmes Skala (*Modified Fatigue Impact Scale*). Beka depresijas aptaujas-II latviešu variants tika izmantots pētījuma veikšanas vietā ikdiena depresijas novērtēšanai, krievu versija tika iegūta no interneta. Modificēta Noguruma Ietekmes Skala bezmaksas versija tika ņemta no NMSS (*National Multiple Sclerosis Society*) mājaslapas. Pitsburgas Miega Kvalitātes Indeksa izmantošanai tika dabūta atļauja no testa autora. Tika pasūtīti anketu paraugi gan latviešu, gan krievu valodā. Katra testa daļa tika aizņēma vidēji 5- 15 minūtes.

### II.1. Pacientu atlase

Indivīdi tika izvēlēti nejauši. Kopumā pētījumā piedalījās 100 cilvēki- 50 pētāmajā grupā un 50 kontroles grupā. Indivīdiem, kuri piedalījās pētījumā varēja izvēlēties kāda veidā notiks anketēšana – intervija vai aizpildot patstāvīgi. Gadījumā ja kādu iemeslu dēļ pētījuma dalībnieks nevarēja aizpildīt aptauju pats anketēšana notika intervijas veidā. Visiem pētījuma grupas dalībniekiem tika sniegta informācija par pētījumu un tika parakstīta vienošanās par dalību pētījumā. Kontroles grupas dalībnieki bija veseli indivīdi, kuriem netika diagnosticēta MS diagnoze.

## II.2. Pitsburgas Miega Kvalitātes Indekss (PSQI)

Psihiatriskie traucējumi bieži ir asociēti ar miega traucējumiem, PSQI tika izstrādāts lai vispārīgi izskatīt miega kvalitāti šajā klīniskajā populācijā. Katra no aptaujas 19 pašatskaites (*ang. self-report*) priekšmetiem (*ang. items*) pieder vienai no 7 apakškategorijām: subjektīva miega kvalitāte, miega latence, miega ilgums, pastāvīgā miega efektivitāte, miega traucējumi, medikamentu lietošana lai aizmigtu, un dienas disfunkcija. Pieci papildus jautājumi ir vērsti uz istabas biedru ir iekļauti priekš klīniskajam vajadzībām un netiek skaitīti. Tā izpildīšanai vajag piecas līdz 10 minūtes.

Daudzi pētījumi izskata skalas psihometriskas īpašības, pats autors norāda, ka skalas uzticamība ir 0,83 un *test-retest* ticamība 0,85 globālai skalai, jutība 89,6% un specifiskums 86,5%.

Aptauja sastāv no *Likert-tipa* un atvērta gala (*ang. open-ended*) jautājumiem. Respondentiem tiek jautāts cik bieži viņiem bija noteiktas miega problēmas pēdējā mēneša laikā un novērtēt viņu miega kvalitāti. Punkti katram jautājumam variē no 0 līdz 3, ar lielākiem skaitļiem norādot uz lielākiem miega traucējumiem (Azmeah Shahid et al., 2012).

PSQI ir pašnovērtēšanas aptauja, kura novērtē miega kvalitāti un traucējumus vienā mēneša laikā. PSQI klīniskas un klīnimetriskas īpašības bija novērtētas 18 mēnešu laikā ar “labiem” gulētājiem (veseli subjekti, n=52) un “slikti” gulētāji (pacienti ar depresiju, n=54; pacienti ar miega traucējumiem, n=62). Tika iegūti pieņemami mērījumi internai homogenitātei, pastāvīgumam (*ang. consistency, test-retest reliability*), un validitāte (*ang. validity*). Kopējs PSQI skaitlis >5 norādīja uz diagnostisko jutību 89.6% un specifiskumu 86.5% ( $\kappa=0.75$ ,  $p < 0.001$ ) atšķirot labus un sliktos gulētājus (Buysse et al., 1989).

Kopēja PSQI (PSQI *global score*) minimums ir 0 un maksimums 21, kas norāda uz slikto miegu.

Grandner et al., (2006) veiktajā pētījumā piedalījās 100 un 20 brīvprātīgie (53 jaunie un 59 vecāki) bija pārbaudīti uz spējas veikt vingrojumus uz skriešanas ceļa, iesaistīšana netika pamatota uz miega traucējumiem vai depresijas. Iekšējais viendabīgums tika vērtēts starp PSQI sastāvdaļu punktiem un ar kopējo skaitu (*global PSQI*) korelāciju. Globāls rezultāts un komponentpunkti korelēja ar miega dienasgrāmatu, aktigrāfiju un centriem epidemioloģiskiem pētījumiem- depresijas skalas un izmeklēt kritēriju validitāti. Rezultāti parādīja lielu iekšējo homogenitāti. PSQI *global score* korelēja ar miega dienasgrāmatas mainīgajiem, depresijas skalu izmeklējot kritēriju validitāti, bet ne ar jebkādu aktigrāfiska miega mainīgajiem. Tas norāda uz

to, kā PSQI ir laba iekšēja homogenitāte, bet varbūt mazāk atspoguļo faktiskos miega parametrus. Sūdzības saistītas ar miegu mērītas biežāk var norādīt uz vispārējo neapmierinātību nekā uz specifisko ar miegu saistīto traucējumu.

Pētījuma objekti tika pieņemti ka daļa no lielāka laboratora pētījuma, kurš salīdzināja cirkadiānas atbildes līknes jaunākiem cilvēkiem un vecākiem pieaugušajiem. Sekojošā pētījuma tika iekļauti pirmie 112 subjekti 18-32 gadu vecumā (n = 59), ar vidējo vecumu 23 un vecāka grupa 59-75 gadu vecumā (n= 53) ar vidējo vecumu 66 (SD = 4.8).

Vidējs PSQI *global score* jaunākai grupai bija 4,07 un 3,92 vecākai grupai.

### II.3. Beka Depresijas Aptauja - II (Beck Depression Inventory - II)

Beka depresijas aptauja II (BDA-II) ir pašnovērtējuma aptauja. Tā sastāv no 21 apgalvojuma un ir izmantojama depresijas smaguma pakāpes novērtēšanai. Katram apgalvojumam ir četri līdzvērtīgi varianti (vērtē no 0 līdz 3), no kuriem respondentam jāizvēlas vienu, kurš vislabāk raksturo viņa pašsajūtu.

Aptauja sevī ietver divas apakšskaldas : kognitīvi - afektīvo un somatiski – produktīvo. BDA-II kognitīvi-afektīvajā apakšskalā katrs jautājums mēra sekojošas mērvienības:

1. garstāvokli
2. pesimismu
3. zaudējuma izjūtu
4. neapmierinātību ar sevi
5. vainas izjūtu
6. sodīšanas izjūtu
7. nepatiku pret sevi, vilšanos sevī
8. pašapsūdzību
9. domas par pašnāvību
10. noslieci uz raudāšanu
11. neapmierinātību, uzbudināmību
12. sociālo norobežošanos
13. grūtības pieņemt lēmumus.

BDA-II somatiskajā apakšskalā katrs jautājums mēra sekojošas mērvienības:

14. priekšstatu par savu izskatu,
15. darbaspēju zudumu,
16. miega traucējumus.
17. nogurdināmību,
18. ēstgribas zudumu/ pieaugumu,
19. svāra zudumu/ pieaugumu.
20. raizes par veselības stāvokli,
21. seksuālās vēlmes samazinājumu/ pastiprinājumu.

Summējot visus apgalvojumus, aprēķina summāro rādītāju. Tas ļauj izvērtēt depresijas smaguma pakāpi:

- summa 5 - 9, tiek uzskatīts, ka ir atkarīga no normālām garastāvokļa izmaiņām
- summa 10-18, parāda depresijas pazīmes
- summa 19-29, liecina par vidēji smagu depresiju
- summa 30 - 63, liecina par smagu depresiju,
- savukārt summa zem 4, parāda iespējamo depresijas noliegumu,
- bet summa virs 40, ir pārāk liela pat ļoti nomāktam un depresīvam cilvēkam,

līdz ar to iespējams, ka izjūtas pārspīlētas, apzināti padarot stāvokli sliktāku nekā tas ir īstenībā (Beck, 1996; Voitkāne, 2001).

BDA-II tika izstrādāta kā indikators depresīvajiem simptomiem, pamatojoties uz DSM-IV (*ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*) diagnostiskajiem kritērijiem. Pamatojoties uz autoriem, 21 aptaujas jautājums pārstāv DSM-IV kritērijus depresijai.

BDA-II izpilde aizņem no piecām līdz 10 minūtēm, tā var tikt izpildīta izmantojot papīru un pildspalvu un var tikt aizpildīta patstāvīgi vai atbildot mutiski.

Aptauja sastāv no 21 jautājuma, kuri ir balstīti uz pašnovērtējuma (četrus punktu skala, no nulles līdz trīs). Kopējs punktu skaits variē no nulles līdz 63, un kad tie tiek pārveidoti aprakstošā klasifikācija, pamatotā uz vērtību intervāliem (*ang. cut scores*). Punktu skaits no nulles līdz 13 tiek vērtēts kā minimāls, 14-19 viegli traucējumi, 20-28 vidēji smagi, 29- 63 smagi.

BDA-II oriģināla instrukcija apspriež dažādus ticamības mērījumus, kuri ir balstīti uz diviem paraugiem. Pirmais bija klīniskais paraugs no 500 pacientiem no dažādam psihiatriskajam iestādēm ASV, kurā bija 317 (63%) sievietes un 183 (37%) vīrieši, vecumā no 13 līdz 86 gadiem. Otrais paraugs sastāvēja no 120 koledžas studentiem, 56% bija sievietes un 44% bija vīrieši.

Iekšējs saturs (*ang. internal consistency*) parādīja, ka Kronbaha alfa (*ang. Cronbach's alpha*) bija 0,92 priekš pacientiem un 0,93 priekš studentiem. Jautājumu korelācijas tika veiktas priekš abiem paraugiem iegūstot būtisku korelāciju (0,05 līmenī) abām grupām visiem jautājumiem. Klīniskai grupai, jautājumu gala korelācijas (*ang. item-total correlations*) variēja no 0,39 (zudums interesei seksā) līdz 0,70 (anhedonija); studentiem tie variēja no 0,27 (zudums interesei seksā) līdz 0,74 (sevis nepatika).

*Test-retest* ticamība tika parakstīta uz 26 cilvēku apakšgrupas klīniska parauga. Grupa tika pārtestēta ar BDA-II vienā nedēļā pēc pirmās testa izpildīšanas. *Test-retest* ticamība bija saskaitīta un tika iegūta vidēja korelācija 0,93.

Jautājumu opcijas raksturojošas līknes (*ang. Item-Option Characteristic Curves*) tika arī parādītas sakarības starp grupas kopējo punktu skaitu un viņu atbildi uz katru jautājumu. Vispārīgi, atsevišķi jautājumi parāda lineāru sakarību ar kopējo punktu skaitu. Testa autori ieteic klīnicistiem interpretēt katru jautājumu neatkarīgi attiecībā pret kopējo punktu skaitu, bet ne balstīties uz vienu gala rezultātu.

Konverģējoša un diskriminējoša validitāte- ir aprakstīti daži validācijas pētījumi lai izskaidrotu BDA-II līdzību citam ar depresiju saistītam skalam. Pirmais pētījums salīdzināja BDA-II ar BDA-IA (Beka depresijas aptauja pirmais izdevums- pārskatīts) izmantojot dažāda izmēra pacientu grupas. Autoram atsaucoties uz citu aptaujas rokasgrāmatas ārskatu tiek pasvītrots, ka šīm aptaujām ir liela savstarpēja korelācija, liecinot ka šiem mērījumiem ir līdzīga vērtēšanas skala.

Pamatojoties uz aptaujas autoriem punktu salīdzinājums ar citam aptaujām, tādām kā Beka Bezcerības Aptauja (*ang. Beck Hopelessness Scale, BBA*) un Suicidālas Tieksmes Skala (*ang. Scale for Suicide Ideation, STS*) parādīja korelāciju 0,68 un 0,37. BDA-II arī pozitīvi korelēja ar Beka Trauksmes Skalu ar vērtību 0,60 un Pārskatīto Hamiltona Psihiatriska Reitinga Skalu Depresijai (*ang. Revised Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression*) ar nozīmi 0,71 un ar Pārskatīt Hamiltonas Trauksmes Līmeņa Skalu (*ang. Revised Hamilton Anxiety Rating Scale*) ar

vērtību 0,47 skalas autori secina, ka ta vairāk korelē ar pirmo no augstāk minētam skalām nekā ar otru.

Skalas specifiskums un jutība: autori nenorada pozitīvu vai negatīvu prognozētspēju (*ang. predictive power*) aptaujai pamatotu uz apakšgrupas no klīniskas populācijas, bet viņi domā, ka BDA-II ir laba jutība un vidējs specifiskums (CUP, 2011).

BDA-II ir jutīgs uz pārmaiņām depresijā, kas tika atrasts starpkultūru pētījumos- piecu punktu starpība atbilsta minimāli nozīmīgai klīniskai starpībai, 10-19 punkti vidējai starpībai un  $\geq 20$  punkti lielai starpībai (Smarr and Keefer, 2011).

#### II.4. Modificēta Noguruma Ietekmes Skala (MFIS)

Modificēta Noguruma Ietekmes Skala (*ang. Modified Fatigue Impact Scale, MFIS*) ir modificēta no Noguruma Ietekmes Skalas (*ang. Fatigue Impact Scale*), kura pamatojas uz jautājumiem, kas iegūti no intervijas ar MS pacientiem attiecībā cik nogurums ietekme viņu dzīvi. Šis instruments sniedz novērtējumu noguruma efektiem no fiziska, kognitīvas un psihosociālas funkcionēšanas punkta. Pilna ilguma MFIS sastāv no 21 jautājuma, kad īsa versija no 5. Īsa skala ir derīga, ja laiks ir ierobežots, bet pilnai versijai ir lielāka priekšroka apakšskalu novērtēšanai.

Izpildes ilgums- piecas līdz 10 minūtes pilnai versijai un 2-3 minūtes īsai versijai. Pacientiem parasti nav vajadzīga palīdzība no intervētāja puses.

MFIS ir viegli vadīt, ta ir vērsta uz to, kādā veidā MS saistīts nogurums ietekmē ikdienas dzīvi. Pilna MFIS *Cronbach's alfa* ir 0,81 kad īsai formai 0,80.

Trīs apakšskalu esamība var būt noderīga pētniekiem, kuri ir ieinteresēti hipotēžu pārbaudīšanā attiecībā uz šīm funkcijas dažādam jomam. Tomēr, visām trim apakšskalam ir tendence cieši korelēt savā starpā, kas zināmā mērā ierobežo to lietderību (National Multiple Sclerosis Society).

Originālajā rakstā (Fisk et al., 1994) ir teikts kā šī skala tika izstrādāta lai novērtētu noguruma ietekmi uz MS slimnieku dzīvi, faktorus, kuri ietekmē slimnieka noguruma uztvēri un kā nogurums var ietekmēt garīgo un vispārīgo veselības stāvokli MS slimniekiem.

MFIS tika arī salīdzināta ar citām skalām. Téllez et al., (2005) veiktajā pētījumā, kura mērķis bija noskaidrot vai MFIS sniedz labu novērtējumu nogurumam tika salīdzināti veselie cilvēki MS slimnieki.

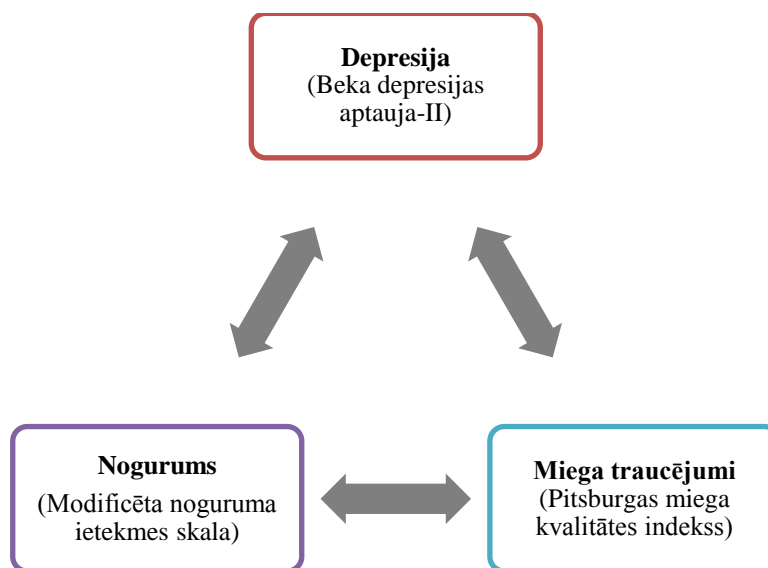
55% MS slimnieku un 13% veselo cilvēku bija nogurums. Kopējs MFIS pozitīvi korelēja ar Noguruma smaguma skalu (*ang. Fatigue Severity Scale, FSS*) ( $r = 0.68$  priekš MS un  $r = 0.59$  priekš HC,  $p < 0.0001$ ). Pie tam, prognozes analīze parādīja, ka fiziska MFIS apakšskala bija vienīgais neatkarīgais prognozētājs FSS punktu skaitam ( $p < 0.0001$ ), norādot uz to, ka citi noguruma komponenti, tādi kā kognīcija un psihosociālas funkcijas, var būt atklātas mazāka mērā ar FSS. Depresija arī korelēja ar nogurumu ( $r = 0.48$  priekš FSS un  $r = 0.7$  priekš MFIS,  $p < 0.0001$ ). Neskatoties uz to, ka EDSS korelēja ar nogurumu, vērtības samazinājās pēc korekcijas uz depresiju.

## II. 5. Datu apstrāde un statistiskā analīze

Datu apstrādei tika izmantotas *Microsoft Excell 2016*, un *IBM SPSS 23 (SPSS Inc, Chicago, Ill)* programmas. PSQI rezultātu iegūšanai arī tika izmantots speciāls kalkulators Internetā, jāpiebilst ka aptaujas autoru mājaslapā ir pieejams arī kalkulators uz *Microsoft Access* pamata. Bet ta kā pēc darba autores uzskata viņš bija neērts, tādēļ tika izmantota Interneta versija.

Datu iegūšana notika vairākos etapos. Pirmajā etapā tika veikta anketēšana ar jau agrāk minētu (BDA-II, MFIS, PSQI) aptauju izmantošanu. Otrajā etapā, kas notika pēc anketēšanas dati tika ievadīti *MS Excel* lapā un apstrādāti atbilstoši izmantotu aptauju instrukcijām.

Trešajā etapā dati tika kodēti un analizēti SPSS programmā. Datu analīzei tika izmantota frekvenču analīze, aprakstošas statistikas metodes un neparametriskie testi. Darba pamata mērķis bija atrast sakarību starp depresiju, nogurumu un traucēto miegu MS slimniekiem. Šim mērķim tika izmantoti *Chi-Square*, *Spearman's rho* un *Mann- Witney U test* grupu salīdzināšanai. Sakarību pierādīšana ir attēlota 9.attēlā.



9. attēls *Pētījuma modelis un iespējama sakarība starp pētāmiem simptomiem.*

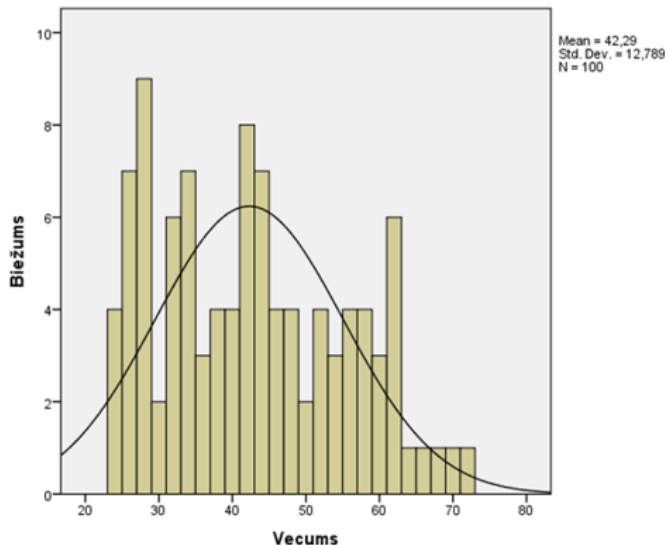
### III. Rezultāti

Pētījumā piedalījās 100 cilvēki. Slimnieku grupā sastāvēja no 50 cilvēkiem, kuri ir Latvijas Jūras Medicīnas Centra Multiplās Sklerozes Centra pacienti. Kontroles grupa sastāvēja no 50 cilvēkiem, kuriem nebija noteikta MS diagnoze. Pētāmas populācijas vidējais vecums 42 gadi (SD± 12,79 gadi). Jaunākajam dalībniekam 24 gadi, vecākajam 72 gadi.

Slimnieku grupas vidējais vecums 48 gadi ( SD ± 11,77 gadi ). Vecākajam pētījumā dalībniekam bija 72 gadi un jaunākajam 25.

Kontroles grupas vidējais vecums 36 gadi ( SD ± 11,72 gadi). Vecākajam grupas dalībniekam 65 gadi un jaunākajam 24 gadi.

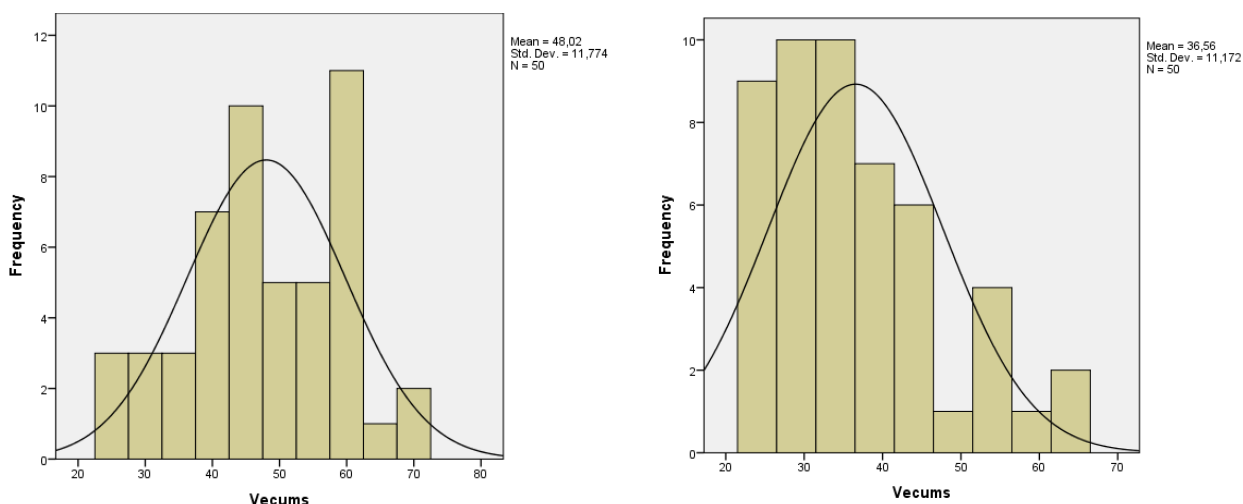
Kopumā pētījumā piedalījās 69 sievietes un 31 vīrietis, kas sastāda 69% un 31% attiecīgi. Slimnieku grupa sastāvēja no 34 sievietēm un 16 vīriešiem (68% un 32%). Tādu attiecību var skaidrot ar to, ka sievietes slimo ar MS biežāk nekā vīrieši. Kontroles grupā sastāvēja no 35 sievietēm un 15 vīriešiem ( 70% un 30 %).



10. attēls Pētāmas populācijas vecums.

Lai pārbaudītu datu sadalījumu, tika veikts normalitātes tests. Kopējas pētāmas populācijas sadalījums pēc dzimuma un vecuma ir normāls. Aprēķinot asimetrijas koeficientu (*ang. Skewness*) iegūst vērtību 0,428 (SK=0,421) priekš vīriešiem un priekš sievietēm -0,282

(SK=0,289). Z vērtības vienādas ar 1,02 un 0,98. Tika arī aprēķināts variācijas koeficients (*ang. Kurtosis*). Pēc iegūtiem aprēķiniem var secināt ka iegūtie dati ir variatīvi  $z = -1,09$  vīriešiem un  $z = -1,57$  sievietēm. Skatoties sadalījumu pēc dzimuma un vecuma, slimnieku grupā dati bija



11. attēls *Pētamo grupu vecums: a) MS slimnieku grupa b) Kontroles grupa*

apmēram normāla sadalījuma gan sievietēm gan vīriešiem. Kontroles grupai asimetrijas koeficienta  $z = 1,83$  sievietēm un  $1,88$  vīriešiem. Variācijas koeficientam  $z = -0,42$  un  $0,17$ . Pēc Kolmogorova-Smirnova testa  $p = 0,2$  priekš sievietēm un vīriešiem. Slimnieku grupai aprēķinot datu asimetrijas koeficientu iegūst vērtību  $-0,108$  (SK=0,398) priekš sievietēm un priekš vīriešiem  $-0,064$  (SK=0,58). Attiecīgi z vērtības bija vienādas ar  $-0,27$  un  $-0,11$ . Variācijas koeficients slimnieku grupā ir variatīvs  $z = -0,8$  sievietēm un  $z = -0,77$  vīriešiem.

Runājot par aptauju rezultātu sadalījumu slimnieku grupā tie bija variabli un asimetriski, bet normas robežās, kas tiks apspriests tālāk. Aptauju apstrādes laikā iegūti rezultāti ir nenormāla sadalījuma.

Anketēšanas rezultāti ir apkopoti 13.-17. pielikumā.

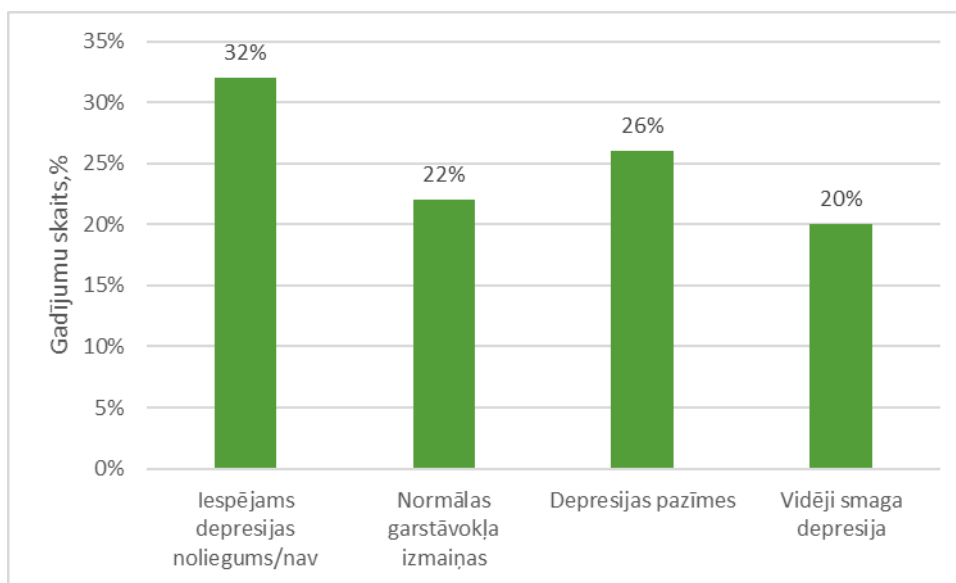
### III. 1. Beka depresijas aptauja II

Runājot par datu sadalījumu, tas bija normāls slimnieku grupā  $p = 0,081$ . Kontroles grupā, datu sadalījums sanāca simetrisks  $1,563$  (SK=0,337;  $z = 4,64$ ) un nevariabls  $3,266$  (SK=0,662;  $z = 4,93$ ),

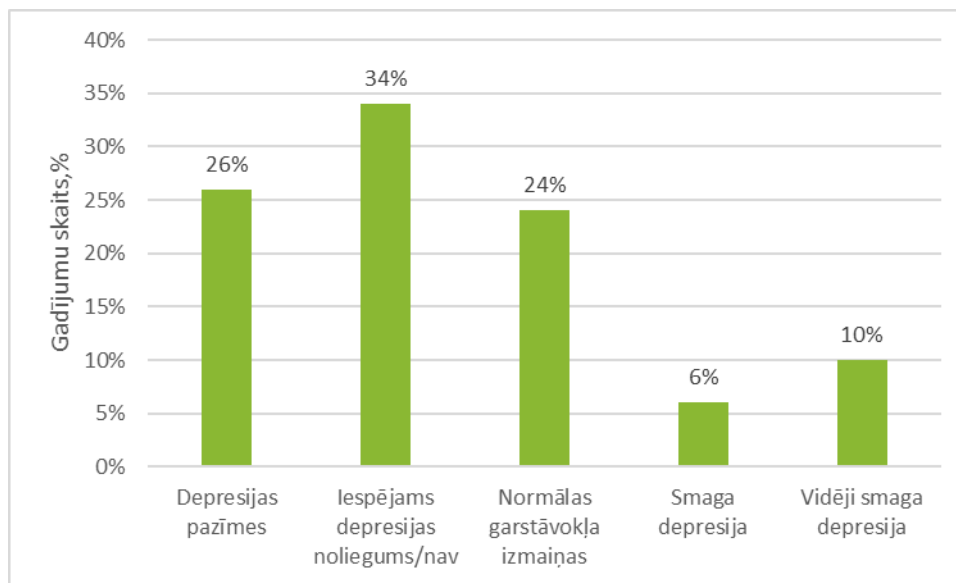
pie tam, datiem nav normāla sadalījuma. Bet skatoties datu sadalījuma grafisko attēlojumu var teikt ka tie ir aptuveni normāli sadalīti (9. pielikums).

Veicot anketēšanas rezultātu apstrādi pēc izmantoto aptauju instrukcijām un to sekojošu statistisko analīzi sanāca, ka atbilstoši BDA-II skalas rezultātiem, 16 pacienti noliedza depresiju (iegūto punktu skaits zem četri). Tā kā slimnieki tika izvēlēti nejauši, tiem, kuriem rezultāti norādīja uz iespējamo depresijas noliegumu varētu pieņemt, ka dotajā brīdī viņiem nebija depresijas. Šajā grupā nebija slimnieku ar smagas depresijas pazīmēm salīdzinot ar kontroles grupu. 11 slimniekiem testēšanas rezultāti norādīja uz normālam garstāvokļa izmaiņām. 13 pacientiem tika atrastas depresijas pazīmes un 10 pacientiem bija vidēji smaga depresija.

Kontroles grupā savukārt, 17 grupas dalībniekiem nebija depresijas un 12 dalībniekiem tests atklāja normālas garstāvokļa izmaiņas. 13 cilvēkiem kontroles grupā iegūto punktu skaits norādīja uz depresijas pazīmju esamību. Vidēji smaga depresija un smaga depresija kontroles grupā bija 5 un 3 dalībniekiem attiecīgi ( procentuālo sadalījumu abām grupām skatīties 12a. un 12b.attēlā).



12a. attēls *BDA-II rezultāti slimnieku grupā*



12b. attēls *BDA-II rezultāti kontroles grupā*

### *III.1.2. Sakarība starp depresiju un nogurumu*

Lai pierādītu sakarību tika paņemti sekojoši rezultāti – BDA-II kopējs punktu skaits, kopējs MFIS un tā apakšskalū rezultāti gan slimniekiem gan kontroles grupai.

Slimnieku grupā pastāv stipra, pozitīva korelācija starp BDA-II un MFIS kopējo punktu skaitu ( $\rho=0,699$  ;  $p=0,000$ ;  $\alpha=0,01$ ). Tāda pati korelācija pastāv kontroles grupā ( $\rho=0,782$  ;  $p=0,000$   $\alpha=0,01$ ). Slimnieku grupā pastāv arī korelācija ar MFIS psihosociālo ( $\rho=0,374$ ;  $p=0,008$ ;  $\alpha=0,01$ ), kognitīvo ( $\rho=0,715$ ;  $p=0,000$ ;  $\alpha=0,01$ ) un fizisko apakšskalū ( $\rho=0,527$ ;  $p=0,000$ ;  $\alpha=0,01$ ).

Kontroles grupā arī iegūti līdzīgie rezultāti: psihosociālai apakšskalū ( $\rho=0,694$ ;  $p=0,000$ ;  $\alpha=0,01$ ), kognitīvai apakšskalū ( $\rho=0,788$ ;  $p=0,000$ ;  $\alpha=0,01$ ) un fiziskai apakšskalū ( $\rho=0,674$ ;  $p=0,000$ ;  $\alpha=0,01$ ).

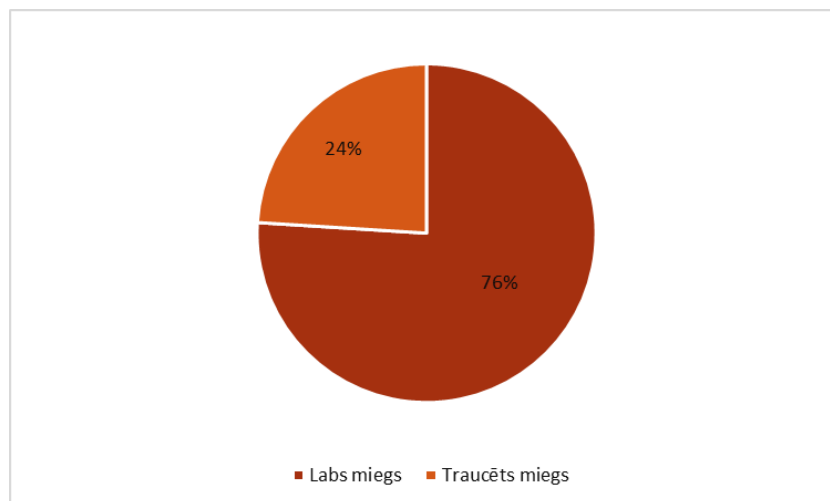
No dotajiem rezultātiem var secināt, ka pastāv sakarība starp depresiju un nogurumu. Pārbaudot tas nozīmīgumu, var secināt ka viņa ir nozīmīga  $\chi^2(99)=105,620$ ,  $V=0,839$  (Cramer's  $V$ ) . Kontroles grupā šīs sakarības vērtības bija vienādas ar  $\chi^2(108)=142,496$ ,  $V=0,844$ .

### III. 2. Pitsburgas miega kvalitātes indekss

Skatoties iegūto datu sadalījumu, tie bija variabli slimnieku grupā 0,46 (SK=0,337; z=1,36) un asimetriski -0,563 (SK=0,662; z=-0,85), bet sadalījums nav normāls p=0,044. Tāpat ir kontroles grupā.

PSQI rezultātu pārskats parādīja, ka slimnieku grupā pārsvarā bija “sliktie” gulētāji tātad, miegs bija traucēts 38 gadījumos (76 %) un 12 labs (24%).

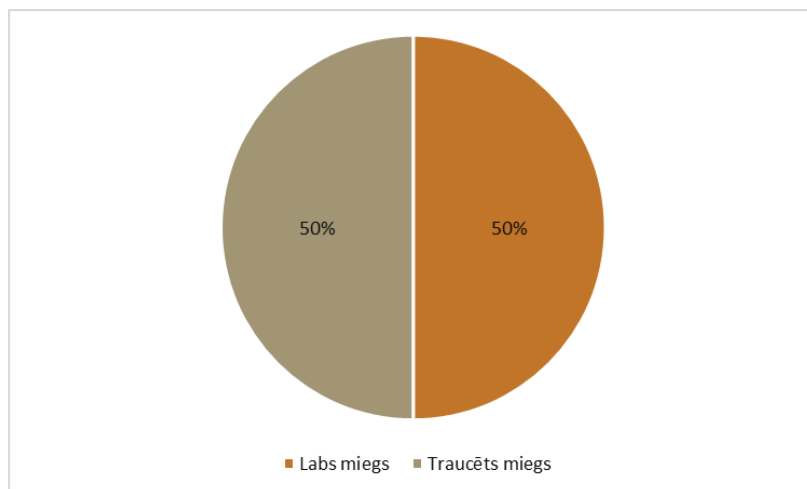
Apskatot anketēšanas rezultātus sīkāk, daudzi pacienti atzīmēja, ka viņiem ir jāceļas uz tualeti naktī: 3 gadījumos atbilde bija “retāk nekā reizi nedēļā” , 10 gadījumos “vienreiz vai divreiz nedēļā” un 27 gadījumos “trīs reizes nedēļā vai biežāk”. Tikai deviņi pacienti neatzīmēja problēmas esamību. 42 pacienti teica ka viņiem bija jāceļas vēl naktī vai agri no rīta 26 gadījumos –“trīs reizes nedēļā vai biežāk”. 36 gadījumos slimnieki neatzīmēja elpošanas grūtības un 27 krākšanu. 25 gadījumos slimnieki atzīmēja ka izjūt salšanas sajūtu naktī un 23 karstuma sajūtu. 21 slimnieks izjuta sāpes pārsvara “trīs reizes nedēļā vai biežāk”. 32 pacientiem bija iemigšanas grūtības. 14 pacienti lietoja miegazāles lai iemigtu. 18 pacienti norādīja citus iemeslus, kurā dēļ viņiem bija miega traucējumi. Starp norādītajiem iemesliem bija bieža urinācija, pārdzīvojumi vai jebkāda veida stress, bailes aizmigt.



13a. attēls *Miega raksturojums atbilstoši punktu skaitam procentos MS slimnieku grupā.*

Kontroles grupas dalībniekiem vēl viens biežākais iemesls, kurā dēļ viņu miegs bija traucēts, bija pārdzīvojumi (8 dalībniekiem). 30 cilvēkiem bija jāceļas nakts laikā lai aizietu uz tualeti, 11 no tiem “trīs reizes nedēļā vai biežāk”. 32 dalībnieki atzīmēja ka redz sliktus sapņus (lielāka daļa

retāk ka reizi nedēļā). Kontroles grupā 28 dalībniekiem bija iemigšanas grūtības, 13 no tiem retāk ka reizi nedēļā. Septiņi kontroles grupas dalībnieki lietoja medikamentus lai aizmigtu. Elpošanas grūtības un krākšana kontroles grupā nebija 33 un 38 gadījumos. Sadalījums starp “sliktiem” un “labiem” gulētājiem bija vienāds (skatīties 13a. un 13b. attēlu).



13b. attēls *Miega raksturojums kontroles grupā.*

### *III.2.1. Sakarība starp miega traucējumiem un depresiju*

Sakarības meklēšanai tika paņemti sekojoši rezultāti un BDA-II kopējs punktu skaits, kopējs PSQI (global PSQI) papildus tika paņemti PSQI kritēriji (miega ilgums, miega latence, dienas disfunkcija, ierasta miega efektivitāte, subjektīva miega kvalitāte, medikamentu lietošana lai aizmigtu, miega traucējumi) lai redzētu vai ir savstarpēja ietekme.

Starp kopējo PSQI un BDA-II slimnieku grupā pastāv vidēja, pozitīva korelācija, kurai ir statistisks nozīmīgums ( $p=0,458$  ;  $p=0,001$ ). Izskatot PSQI kritēriju un BDA-II korelācijas, tika atklāts, ka statistiski nav sakarības starp miega ilgumu, ierasto miega efektivitāti, medikamentu lietošanu un BDA-II rezultātiem, tātad, miega ilgums ierasta miega efektivitātē netiek ietekmēti ar depresiju. Pretēji, statistiski pastāvēja korelācija starp miega latenci ( $p=0,338$ ;  $p=0,016$ ), dienas disfunkciju ( $p=0,299$ ;  $p=0,035$ ), miega traucējumiem ( $p=0,449$ ;  $p=0,001$ ) subjektīvo miega kvalitāti ( $p=0,478$  ;  $p=0,000$ ). Var secināt ka depresija ietekmē slimnieka spēju darboties dienas laikā, miega latenci un cik viņš labi guļ pēc viņa domām (subjektīvi).

Kontroles grupā arī pastāv korelācija starp kopējo PSQI un BDA-II ( $p=0,612$ ;  $p=0,000$ ). Statistiski netika atrasta korelācija starp miega ilgumu, ierasto miega efektivitāti un miega

latenci. Šajā grupā pastāvēja korelācija miega traucējumiem ( $\rho=0,471$ ;  $p=0,001$ ) dienas disfunkcijai ( $\rho=0,387$ ;  $p=0,006$ ), medikamentu lietošanai ( $\rho=0,436$ ;  $p=0,002$ ) subjektīvai miega kvalitātei ( $\rho=0,478$ ;  $p=0,000$ ) (sīkāk 12. pielikumā). Tātad pastāv savstarpēja sakarība starp miega traucējumiem un depresiju.

Tagad jānoskaidro vai šī sakarība ir nozīmīga. Sanāca ka slimnieku grupā pastāv stipra sakarība starp miega traucējumiem un depresiju  $\chi(45)=20,943$ ,  $\Phi=0,647$  (*Cramer's Phi*). Kontroles grupā bija  $\chi(45)=30,2$  un  $\Phi=0,777$ , kas norāda uz stipras sakarības esamību.

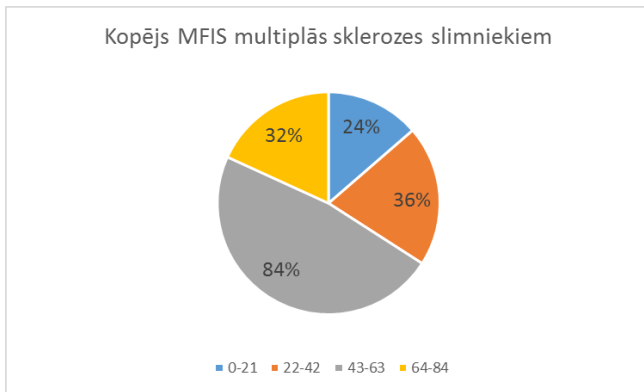
### III.3. Modificēta noguruma ietekmes skala (MFIS)

Kopējs MFIS pēc frekvenču analīzes slimnieku grupā visbiežāk bija intervālā no 43 līdz 63 punktiem (minimālais punktu skaits dotajā intervālā 44 un maksimālais 63). Atcerēsimies to, ka kopējs MFIS var būt intervālā no 0 līdz 84, un jo lielāks skaitlis, jo lielāka ir noguruma ietekme ikdienā. Tāpēc var secināt, ka dotajā grupā noguruma ietekme ir diezgan nozīmīga. 24% gadījumu noguruma ietekme ir neliela (0-21 punkts). Aptuveni vienāda gadījumu skaitā noguruma ietekme MS slimniekiem ir liela (32%) un zemāka par vidējo (36%).

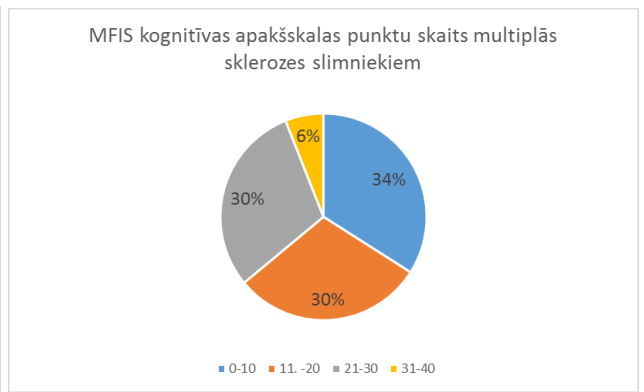
Analizējot datus MFIS apakšskalam slimnieku grupā, sanāk ka maksimāla ietekme kognitīvi ir tikai 6% gadījumu. Pēc fiziskas apakšskalas sanāk, ka vairumā gadījumu nogurums ietekme slimniekus nedaudz (0-9 punkti). Psihosociālas apakšskalas dati rada, ka 22% gadījumu slimnieki netiek ietekmēti.

Kontroles grupā 56% gadījumu atbilst 0 – 21 punktam, kas nozīmē ka noguruma ietekme nebija liela. Lielāka daļa kontroles grupas dalībnieku (69%) fiziski tiek ietekmēti nedaudz (skatīties 14. attēlu). Vairāk nekā pusei grupas dalībnieku, noguruma ietekme kognitīvi ir 0-10 punktu līmenī. Arī skatoties uz psihosociālas apakšskalas rezultātiem var pateikt, ka 34% gadījumu tā ir neliela.

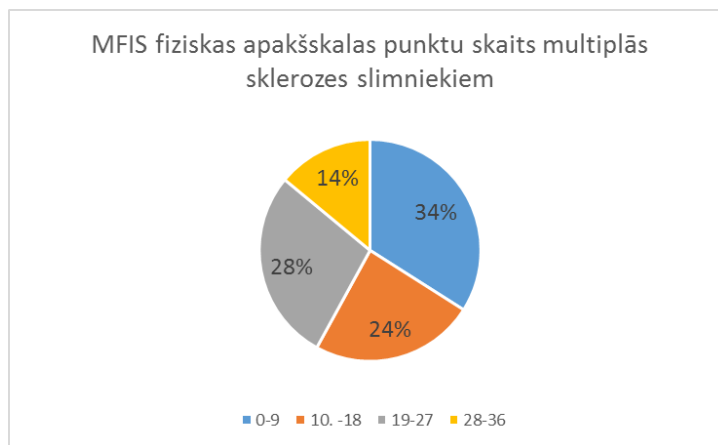
A)



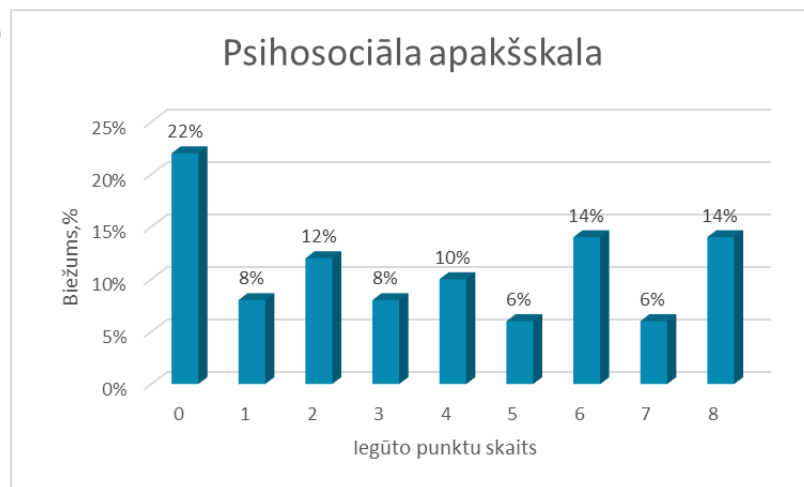
B)



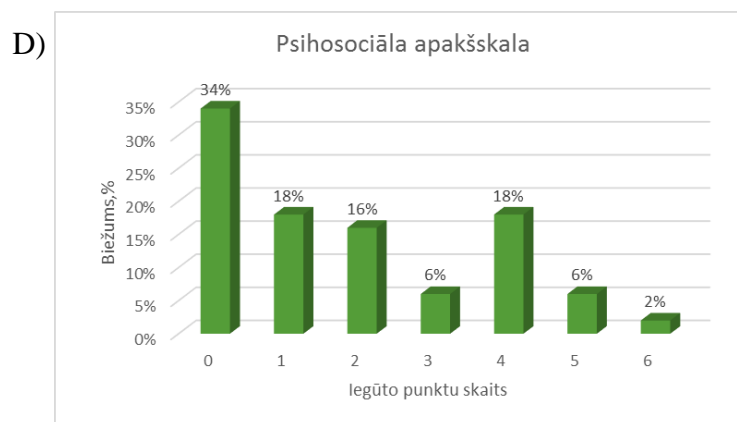
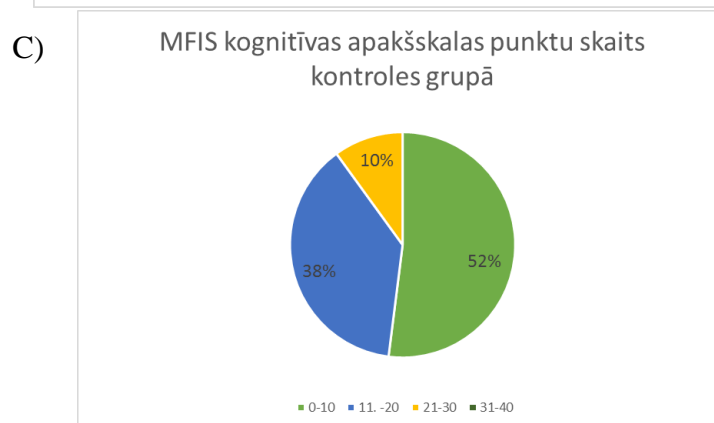
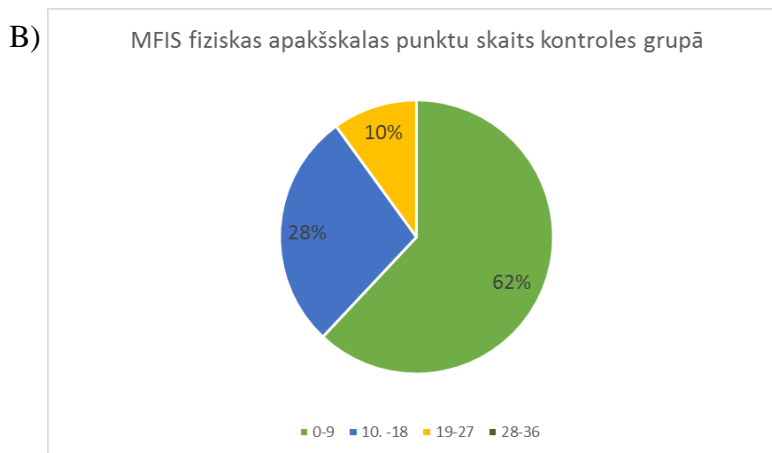
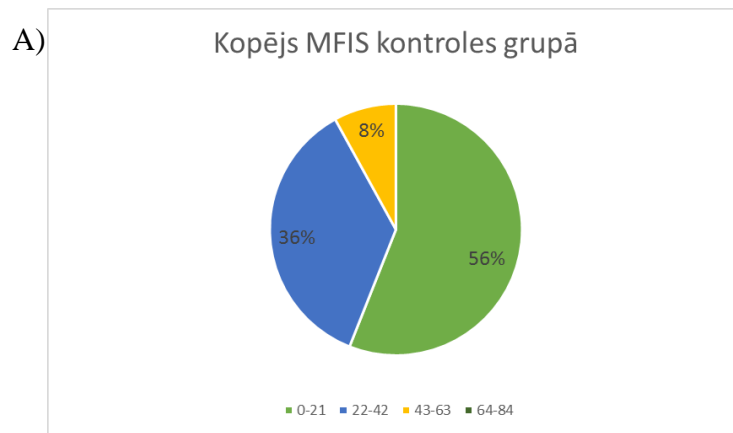
C)



D)



14. attēls *Modificētas noguruma ietekmes skalas rezultāti MS slimniekiem (A-D).*



15.attēls *Modificētas noguruma ietekmes skalas rezultāti kontroles grupā (A-D)*

### *III. 3. 1. Sakarība starp nogurumu un miega traucējumiem*

Abās grupās pastāvēja korelācija starp kopējo PSQI un kopējo MFIS skaitļiem. Kontroles grupā tas bija vienādas ar  $\rho=0,544$  un  $p=0,000$ , bet slimnieku grupā  $\rho=0,424$   $p=0,002$ . Abām grupām pastāvēja arī korelācija starp kopējo PSQI un MFIS apakšskalām. Slimnieku grupā psihosociālai apakšskalai ( $\rho=0,400$ ;  $p=0,004$ ), kognitīvai apakšskalai ( $\rho=0,376$ ;  $p=0,007$ ), fiziskai apakšskalai ( $\rho=0,295$ ;  $p=0,038$ ) un kontroles grupā psihosociālai apakšskalai ( $\rho=0,534$ ;  $p=0,000$ ), kognitīvai apakšskalai ( $\rho=0,504$ ;  $p=0,000$ ), fiziskai apakšskalai ( $\rho=0,456$ ;  $p=0,001$ ).

MS slimnieku grupā pastāvēja PSQI kritēriju korelācija ar MFIS sekojošiem kritērijiem: miega traucējumi, dienas disfunkcija un ierasta miega efektivitāte un pārējos gadījumos korelācija netika atrasta. Salīdzinājumam, kontroles grupā korelācija nepastāvēja miega ilgumam, miega traucējumiem, miega latencei un ierastai miega efektivitātei (sīkāk 11. pielikumā).

Pārbaudot sakarības stiprumu starp nogurumu un miega traucējumiem sanāk, ka šī sakarība ir abpusēji stipra  $\chi(33)=35,837$ ,  $V=0,847$ . Tāpat kā iepriekš kontroles grupā pastāvēja stipra sakarība starp nogurumu un miega traucējumiem  $\chi(27)=36,667$ ,  $V=0,856$ .

### **III. 4. Grupu salīdzinājums un gala secinājumi**

Salīdzinot abas grupas iegūst, ka statistiski gandrīz nav atšķirības starp abām grupām (skatīties 3.1 tabulu). Neskatoties uz to, ka abās grupās pastāvēja sakarība starp nogurumu un citam pētāmajam pazīmēm, tomēr noguruma ietekme veselajiem cilvēkiem un MS slimniekiem ir dažāda.

Ranks					Test Statistics	
					Mann-Whitney U (U)	Asymp. Sig. (2-tailed) (p)
			Mean ranks	Sum of ranks		
Global PSQI score	MSslimnieks	50	56,58	2829,00	946,000	,035
	kontrole	50	44,42	2221,00		
	Total	100				
Kopējs BDA-II	MSslimnieks	50	51,43	2571,50	1203,500	,748
	kontrole	50	49,57	2478,50		
	Total	100				
Fiziska apakšskala	MSslimnieks	50	65,81	3290,50	484,500	,000
	kontrole	50	35,19	1759,50		
	Total	100				
Kognitīva apakšskala	MSslimnieks	50	57,17	2858,50	916,500	,021
	kontrole	50	43,83	2191,50		
	Total	100				
Psihosociāla apakšskala	MSslimnieks	50	59,46	2973,00	802,000	,002
	kontrole	50	41,54	2077,00		
	Total	100				
Kopējs MFIS	MSslimnieks	50	63,62	3181,00	594,000	,000
	kontrole	50	37,38	1869,00		
	Total	100				
a. Grouping Variable: kods						

3.1 tabula *Mann – Witney U test rezultāti*. **Piezīme:** Ja *p*- vērtība (*Asymp. Sig. (2-tailed)*) ir  $>0,05$ , tad starpības starp izlasēm nav statistiski nozīmīgas starpības. Ja *p*- vērtība  $\leq 0,05$ , tad šī starpība pastāv. *U vērtības-* dotajā gadījumā svarīgi skatīties *Mean ranks* lai noteikt atšķirības starp izlasēm.

## IV. Diskusija

MS pacientiem ir nozīmīgi zemāks dzīves kvalitātes indekss (*ang. Quality of Life Index, QLI*) salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem. Kurtzke Izvērstās Invaliditātes Statusa Skala (*ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS*) un pašnovērtēšanas depresijas skalas (*ang. Zung's Selfrating Depression Scale, SDS*) rezultāti paredzēja QLI kopējo punktu skaitu. Attiecībā uz dažādiem QLI domēniem, vidējs SDS punktu skaits palika paredzams priekš visiem QLI punktiem, kad vidējs EDSS, PSQI un FSS vērtības tikai fiziskiem domēniem. Dota pētījumā rezultāti parādīja, kā depresīvs garstāvoklis ir galvenais faktors kas ietekme dzīves kvalitāti. Invaliditātei, nogurumam un samazinātai miega kvalitātei, ir tikai ietekme galvenokārt uz dzīves kvalitātes fiziskiem domēniem.

SDS punktu palielināšanas ir saistīta ar FSS ( $F = 40.55, P < 0.0001$ ) vērtības un PSQI vērtības ( $F = 33.97, P < 0.0001$ ) palielināšanos. Pacientu grupā samazināta miega kvalitāte bija divreiz biežāka nekā kontroles grupā (61.9% pret 32.1%) (Lobentanz et al., 2004).

Tagad atgriezīšos pie sava pētījuma rezultātiem. Kā jau tika minēts, atbilstoši testēšanas rezultātiem, 16 cilvēkiem no slimnieku grupas iegūto punktu skaits atbilsta "iespējamo depresijas noliegumu" sakarā ar to tika pieņemts, kā uz pētījuma veikšanas brīdi slimniekiem nebija garstāvokļa izmaiņu, jo slimnieki tika izvēlēti nejauši. 11 no slimniekiem garstāvokļa izmaiņas bija normas robežās un kopumā 23 slimniekiem iespējams bija depresija. Kontroles grupā rezultāti būtiski neatšķiras no slimnieku grupas.

Abās grupās statistiski pastāvēja saistība starp depresiju un nogurumu ( $\rho=0,699$  ;  $p=0,000$ ;  $\alpha=0,01$  slimnieku grupā, un  $\rho=0,782$  ;  $p=0,000$   $\alpha=0,01$  kontroles grupā), tātad šī hipotēzes daļa apstiprinās. Pie tam, iegūti dati norāda, ka depresija iespaido to, ka nogurums ietekmē indivīdu fiziski, viņa prāta spējas un gribu komunicēt ar citiem.

Salīdzinot abu grupu miega kvalitāti, tika noskaidrots, ka slimnieku grupā "slikto" gulētāju skaits ir lielāks nekā "labo" gulētāju (76% un 24%), kad kontroles grupā tas ir vienāds (50% abos gadījumos).

Lai apstiprinātu sakarību starp depresiju un traucēto miegu, tika analizēts BDA-II, PSQI kopējs punktu skaits, ka arī PSQI kritēriji, lai noskaidrotu vai tie tiek ietekmēti.

Sanāca, ka gan slimnieku grupā, gan kontroles grupā pastāv statistiski ticama sakarība starp depresiju un traucēto miegu ( $\rho=0,458$  ;  $p=0,001$  slimnieku grupai un  $\rho=0,612$ ;  $p=0,000$  kontroles grupai). Tika arī noskaidrots kā depresija ietekmē slimnieka spēju darboties dienas laikā, miega

latenci un cik viņš labi guļ arī subjektīvi. Atšķirībā kontroles grupā miega latence netika ietekmēta, bet tika ietekmēta dienas disfunkcija un medikamentu lietošana.

MFIS bija vienīgais tests kuram veicot turpmāko analīzi ar *Mann-Witney U test* bija atšķirības starp grupām. Runājot par sakarību starp traucēto miegu un nogurumu, tā pastāvēja abās grupās, pie tam traucēts miegs ietekmēja indivīda dažādas funkcionētspējas.

No turpmākas analīzes var secināt, ka depresija ( $U=1203,5$ ;  $p=0,748$ ) un traucēts miegs ( $U=946,0$ ;  $p=0,035$ ) ietekmē gan veselos gan slimos cilvēkus vienādi, bet noguruma ietekme ir atšķirīga ( $U=594,0$ ;  $p=0,000$ ).

Kā salīdzinājumu minēšu vienu no pētījumiem, kas kalpoja par pamatmodeli manam pētījumam. Pētījuma mērķis bija noskaidrot noguruma, depresijas un miega traucējumu biežumu Irāņu pacientiem ar MS. 100 pacientiem tika prasīts aizpildīt Beka depresijas aptauju (BDA), PSQI, Miega traucējumu aptauju (*ang.Sleep Disorder Questionnaire, SDQ*), MFIS un Epvortas miegainības skalu (*ang.Epworth Sleepiness Scale, ESS*). Datu analīzei tika izmantotas *Student's t-test, ANOVA, Spearman correlation* un *Stepwise multiple linear regressions* funkcijas.

Izslēgšanas kritēriji bija kortikosteroīdu lietošana pēdējo divu nedēļu laikā, antidepresantu lietošana pēdējas sešas nedēļas un aktīva MS. Saskaņā ar sūdzībām par nogurumu dienas laikā, pacienti tika sadalīti nogurušo un nenogurušo slimnieku grupās (*ang.fatigued and non fatigued groups*). No pacientu slimības vēsturēm tika iegūti demogrāfiskie dati (vecums un dzimums), slimības ilgums, slimības gaita, medikamentu veidi.

75 sievietes un 25 vīrieši vidējā vecumā  $32.5\pm 8.7$  gadi un vidējo EDSS un slimības ilgumu (gados)  $4.8\pm 5.2$ . 64 pacienti sūdzējās par nogurumu dienas laikā.

Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem viņiem sanāca, ka ESS vērtībai nav statistiska nozīmīguma salīdzinot rezultātus starp nogurušo un nenogurušo slimnieku grupām, bet bija nozīmīga atšķirība BDA, PSQI, MFIS un SDQ punktu skaitā. EDSS punktu skaits bija nozīmīgi atšķirīgi visiem slimniekiem, kuri jau slimojuši ilgu laiku.

Pētījumā arī tika novērota nozīmīga korelācija starp PSQI un MFIS ( $r=0.399$ ,  $P=0.01$ ), MFIS un BDA ( $r=0.49$ ,  $P=0.01$ ), ka arī MFIS un ESS ( $r=0.25$ ,  $P=0.01$ ).

Daļēja korelācija tika izmantota, lai noskaidrotu saistību starp nogurumu un depresiju, paralēli kontrolējot SDQ vērtības. Tika novērota stipra daļēja korelācija starp nogurumu un depresiju, kontrolējot miega traucējumus ( $r=0.35$ ,  $P<.001$ ), ar augstāko noguruma līmeni, kas ir saistīts ar lielāko depresijas līmeni. Arī tika atrasta pozitīva korelācija starp MFIS un PSQI, ka arī starp MFIS un ESS ( $r=0.39$ ,  $P<.001$  un  $r=0.33$ ,  $P=0.001$ ) (Ghajarzadeh et al., 2012).

Apkopojot visus augstāk minētus faktus un ņemot vērā iegūtos rezultātus, var izcelt šādus apgalvojumus:

- Depresija, miega traucējumi, nogurums nozīmīgi ietekmē slimnieka dzīves kvalitāti.
- Miega kvalitāte MS slimniekiem ir sliktāka nekā veselajiem cilvēkiem.
- Atbilstoši Irāņu pētījumam, saistība starp depresiju, nogurumu, traucēto miegu patiešām pastāv.

Jāpiebilst, ka noguruma biežums un sakarība ar citiem simptomiem tiek meklēta jau ilgstoši. Tika arī meklēts noguruma biežums MS slimniekiem. To atbalsta piemēri, kas doti zemāk.

Pētījuma mērķis bija noskaidrot noguruma biežumu un viņa asociāciju ar miega un garastāvokļa traucējumiem MS slimniekiem. Pētījuma grupā bija 122 MS slimnieki (vidējs vecums  $37.7 \pm 10.8$  years). FSS punktu skaits nebija saistīts ar vecumu, dzimumu, slimības gaitu un ilgumu, EDSS, ārstēšanu vai izglītības līmeni MS slimniekiem.

Profesionāli neaktīvajiem cilvēkiem bija nozīmīgi lielākas FSS vērtības ( $44.8 \pm 13.8$ ) salīdzinot ar aktīvajiem indivīdiem ( $37.2 \pm 14.9$ ;  $p = 0.0053$ ).

Tika secināts, ka nogurums ir bieži simptoms MS slimniekiem, dažreiz saistīts ar miega traucējumiem, depresīvajiem simptomiem vai trauksmi (Labuz-Rozzak et al., 2012).

Lai noskaidrotu saistību starp nogurumu un depresiju, invaliditāti un slimības apakštipu 207 indivīdi ar klīniski noteiktu MS izpildīja FSS un SDS savas vizītes laikā pie ārsta. Viņu tagadējs invaliditātes smagums tika novērtēts izmantojot EDSS. Nogurumam un depresijai bija liels korelācijas līmenis ( $r=0.58$ ) pat tad, kad depresijas skala tika labota priekš punktiem, kas pārsedzas ar nogurumu un citiem simptomiem vai MS sekām ( $r=0.44$ ). Nogurums un invaliditāte arī korelēja ( $r=0.33$ ).

Primāri progresējošas MS grupai un sekundāri progresējošas MS grupai bija lielāks FSS punktu skaits nekā slimniekiem ar recidivējoši-remitējošu MS gaitu. Kovariācijas analīze parādīja kā šī šķietama atšķirība patiešām tiek skaidrota gandrīz vienīgi ar invaliditātes atšķirībām starp trim MS apakštipiem (Kroencke et al., 2000).

Manā pētījuma gadījumā, galvenais ir salīdzināt nevis rezultātus, jo principā neatkarīgi no pielietotam metodēm tie ir aptuveni vienādi (ne skaitliski, bet nozīmes ziņā), bet veidu, kā tie tika iegūti. Apkopojot visu, var izvirzīt sekojošus punktus:

- Vienu un to pašu simptomu novērtēšanai var tikt pielietotas dažādas skalas un viņu klāsts ir liels.

- Pastāv atšķirības starp noguruma, garastāvokļa un miega pārmaiņām pētāmajām grupām, pat ja viņas sastāv no MS slimniekiem, kuri ir sadalīti pēc noteiktām pazīmēm.

Tika paredzēts, ka netiks iegūts pietiekoši liels daudzums slimnieku ar garastāvokļa izmaiņām, lai noskaidrotu tā sakarību ar citiem pētāmiem simptomiem. Sakarā ar to, ka pacienti tika izvēlēti nejauši, nedrīkst izslēgt kļūdas iespējamību (*ang. bias*). Tādēļ turpmāk arī tiks apspriesti veidi tās mazināšanai.

#### IV.1 Priekšlikumi un modifikācijas

1. Veikt pacientu atlasu balstoties uz slimības vēsturēm un anamnēzi. Tas varētu mainīt BDA-II rezultātus.
2. Fiksēt slimības ilgumu, gaitu, pielietotus medikamentus, to blakusparādības.
3. Vizuālas diagnostikas metožu rezultātu izpēte un aptauja par slimnieka socioekonomiskajiem apstākļiem, dzīves apstākļiem un invaliditātes pakāpes novērtējums varētu palīdzēt atšķirt primāru un sekundāru depresiju.
4. Lai novērtētu kāds miega traucējumu veids raksturīgs konkrētajam slimniekam, jāpielieto plašākus un specifiskākus izmeklējumus. Piemēram, polisomnogrāfijas pierakstu.

## V. Secinājumi

1. Pastāv sakarība starp depresiju un nogurumu
2. Pastāv sakarība starp depresiju un traucēto miegu
3. Pastāv sakarība starp nogurumu un traucēto miegu.
4. Depresija ( $U=1203,5$ ;  $p=0,748$ ) un traucēts miegs ( $U= 946,0$ ;  $p=0,035$ ) ietekmē gan veselos gan slimos cilvēkus vienādi, bet noguruma ietekme ir atšķirīga ( $U=594,0$ ;  $p=0,000$ ).

## Literatūras saraksts

### Žurnāli

1. Axtell, R. C., de Jong, B. A., Boniface, K., van der Voort, L. F., Bhat, R. , De Sarno, P., Naves, R., Han, M., Zhong, F., Castellanos, J.G., Mair, R. , Christakos, A., Kolkowitz, I., Katz, L., Killestein, J., Polman, C. H. , de Waal Malefyt, R., Steinman, L. and Raman, C. , (2010). *T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis*. Nat. Med., 16(4), p.406–12.
2. Ayuso-Mateos, J. L., Vázquez-Barquero, J. L., Dowrick, C., Lehtinen, V., Dalgard, O. S., Casey, P., Wilkinson, C., Lasa, L., Page, H., Dunn, G., Wilkinson, G.; ODIN Group, (2001). *Depressive disorders in Europe: Prevalence figures from the ODIN study*. Brit. Jour. of Psych., 179(OCT.), pp.308–316.
3. Labuz-Roszak, B., Kubicka-Baczyk, K., Pierzchala, K., Machowska-Majchrzak, A., and Skrzypek, M. (2012). *Fatigue and its association with sleep disorders, depressive symptoms and anxiety in patients with multiple sclerosis*. Neurol. I Neurochir. Polska, 46(4), pp.309–317.
4. Barun, B. (2013). *Pathophysiological background and clinical characteristics of sleep disorders in multiple sclerosis*. Clin. Neurol. and Neurosurg., 115(SUPPL.1), S82–S85.
5. Berg, D., Supprian, T., Thomae, J., Warmuth-Metz, M., Horowski, A., Zeiler, B., Magnus, T., Rieckmann, P., Becker, G., (2000). *Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression*. Mult. Scler., 6(3), pp.156–162.
6. Bermel, R. A., Cohen, J. A. (2011). *Multiple sclerosis: Advances in understanding pathogenesis and emergence of oral treatment options*. The Lancet Neurology, vol. 10, issue 1 (2011) p. 4-5
7. Bodini, B., Mandarelli, G., Tomassini, V., Tarsitani, L., Pestalozza, I., Gasperini, C., Lenzi, G., Pancheri, P., Pozzilli, C., (2008). *Alexithymia in multiple sclerosis: Relationship with fatigue and depression*. Acta Neurol. Scand., 118(1), pp.18–23.
8. Braley, T. J., Boudreau, E. A. (2016). *Sleep Disorders in Multiple Sclerosis*. Curr. Neurol. and Neurosc. Reports, 16(5), pp.50.  
*Iegūts no:* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27068547> (pēdejo reizi apmeklēts 03.05.2017)
9. Brass, S.D., Duquette, P., Proulx-Therrien, J., and Auerbach, S. (2010). *Sleep disorders in patients with multiple sclerosis*. Sleep Medicine Reviews 14, p.121–129.

10. Brundin, L., Bryleva, E.Y., and Thirtamara Rajamani, K. (2016). *Role of Inflammation in Suicide: From Mechanisms to Treatment*. Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, pp.1–13.
11. Buysse, D. J. (2013). *Insomnia*. JAMA, 309(7), pp.706–716.
12. Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J., III, C.F.R., Monk, T.H., Berman, S.R., and Kupfer, D.J. (1989). *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. Psych. Res., 28(2), pp.193–213.
13. Byatt, N., Rothschild, A. J., Riskind, P., Ionete, C., and Hunt, A. T. (2011). *Relationships between multiple sclerosis and depression*. The Jour. of Neuropsych. and Clin. Neuroscien., vol. 23, issue 2 (2011), pp. 198-200.
14. Caminero, A., and Bartolome, M. (2011). *Sleep disturbances in multiple sclerosis*. J. Neurol. Sci., vol. 309, issue 1878-5883 (Electronic) (2011) pp. 86-91
15. Ciccarelli, O., Barkhof, F., Bodini, B., Stefano, N.D., Golay, X., Nicolay, K., Pelletier, D., Pouwels, P.J.W., Smith, S.A., Wheeler-Kingshott, C.A.M., Stankoff, B., Yousry, T., Miller, D.H., (2014). *Pathogenesis of multiple sclerosis: Insights from molecular and metabolic imaging*. The Lancet Neurology. vol. 13, issue 8 (2014) pp. 807-822
16. Compston, A., Coles, A. (2008). *Multiple sclerosis*. The Lancet, vol. 372, issue 9648 (2008), pp. 1502-1517
17. CUP. (2011). *Early Childhood Measurement and Evaluation Tool Review Beck Depression Inventory 2 nd Edition ( BDI-II )*, pp.4–7.  
Retrieved from: <https://d1pbog36rugm0t.cloudfront.net/-/media/ualberta/faculties-and-programs/centres-institutes/community-university-partnership/resources/tools---assessment/bdi-iijan-2012.pdf>
18. Dendrou, C., Fugger, L., and Friese, M. (2015). *Immunopathology of multiple sclerosis*. Nat. Rev. Immunol., vol. 15, issue 9 (2015), pp. 545-558
19. Dobryakova, E., Genova, H. M., DeLuca, J., and Wylie, G. R. (2015). *The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders*. Front. in Neurol., vol. 6, issue MAR (2015) p.1-8
20. Feinstein, A., and Feinstein, K. (2001). *Depression associated with multiple sclerosis: Looking beyond diagnosis to symptom expression*. Journal of Affective Disorders, vol. 66, issue 2-3 (2001) , pp. 193-198

21. Feinstein, A., Roy, P., Lobaugh, N., Feinstein, K., O'Connor, P., and Black, S. (2004). *Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression*. *Neurology*, 62(4), pp.586–590.
22. Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., and Murray, T. J. (1994). *The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis*. *Can. J. Neurol. Sci.*, 21(1), 9–14.
23. Fleming, W. E., and Pollak, C. P. (2005). *Sleep disorders in multiple sclerosis*. *Seminars in Neurology*, vol. 25, issue 1 (2005), pp. 64-68
24. Fredrikson, S., Cheng, Q., Jiang, G. X., and Wasserman, D. (2003). *Elevated suicide risk among patients with multiple sclerosis in Sweden*. *Neuroepidemiology*, 22(2), pp.146–152.
25. Frenette, E. (2010). *REM sleep behavior disorder*. *The Medical Clinics of North America*, vol. 94, issue 3 (2010), pp. 593-614.
26. Ghajarzadeh, M., Sahraian, M. A., Fateh, R., and Daneshmand, A. (2012). *Fatigue, depression and sleep disturbances in Iranian patients with multiple sclerosis*. *Acta Med. Iran.* , 50(4), pp.244–249.
27. Göeb, J.L., Cailleau, A., Lainé, P., Etcharry-Bouyx, F., Maugin, D., Duverger, P., Gohier, B., Rannou-Dubas, K., Dubas, F., and Garré, J.B. (2003). *Acute delirium, delusion, and depression during IFN-beta-1a therapy for multiple sclerosis: a case report*. *Clinical Neuropharmacology*, 26(1), pp.5–7.
28. Goldenberg, M. M. (2012). *Multiple sclerosis review*. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, vol. 37, issue 3 (2012) pp. 175-84
29. Goodin, D. S. (2009). *The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis*. , *PLoS One*, vol. 4, issue 2 (2009) p. e4565
30. Grandner, M. A., Kripke, D. F., Yoon, I. Y., and Youngstedt, S. D. (2006). *Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample.*, *Sleep and Biological Rhythms*, 4(2), pp.129–136.
31. Handel, A. E., Giovannoni, G., Ebers, G. C., and Ramagopalan, S. V. (2010). *Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis*. *Nature Reviews. Neurology*, 6(3), pp.156–66.
32. Hartung, H.-P., Montalban, X., Sorensen, P. S., Vermersch, P., and Olsson, T. (2011). *Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis.*, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(3),

33. Holden, K., and Isaac, C. L. (2011). *Depression in multiple sclerosis: reactive or endogenous?*, The Clinical Neuropsychologist, 25(4), pp.624–39.
34. Induruwa, I., Constantinescu, C. S., and Gran, B. (2012). *Fatigue in multiple sclerosis - A brief review.*, Journal of the Neurological Sciences, 323(1–2), pp.9–15.
35. Johnson, S. L. (2008). *The concept of fatigue in multiple sclerosis.*, Journal of Neuroscience Nursing, 40(2), pp.72–77.
36. Kaminska, M., Kimoff, R. J., Schwartzman, K., and Trojan, D. A. (2011). *Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: Evidence for association and interaction.* , Journal of the Neurological Sciences, 302(1–2), pp.7–13.
37. Killestein, J., Rudick, R. A., and Polman, C. H. (2011). *Oral treatment for multiple sclerosis.* The Lancet Neurology, vol. 10, issue 11 (2011), pp. 1026-1034
38. Kroencke, D. C., Lynch, S. G., and Denney, D. R. (2000). *Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern.*, Multiple Sclerosis, 6(2), pp.131–136.
39. Krueger, J. M. (2008). *The role of cytokines in sleep regulation.* Current Pharmaceutical Design, 14(32), pp.3408–16.
40. Krupp, L. B., Serafin, D. J., and Christodoulou, C. (2010). *Multiple sclerosis-associated fatigue.* Expert Review of Neurotherapeutics, 10(9), pp.1437–47.
41. Labuz-Roszak, B., Kubicka-Baczyk, K., Pierzchala, K., Horyniecki, M., Machowska-Majchrzak, A., Augustynska-Mutryn, D., Kosalka, K., Michalski, K., Pyszak, D., and Wach, J. (2013). *Quality of life in multiple sclerosis-association with clinical features, fatigue and depressive syndrome.*, Psychiatria Polska, 47(3), pp.433–442.
42. Lassmann, H., van Horsen, J., and Mahad, D. (2012). *Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis.* Nature Reviews Neurology, 8(11), pp.647–656.
43. Leschziner, G. (2014). *Narcolepsy: a clinical review.*, Practical Neurology, 14(5), pp.323–331.
44. Lobentanz, I.S., Asenbaum, S., Vass, K., Sauter, C., Klösch, G., Kollegger, H., Kristoferitsch, W., and Zeitlhofer, J. (2004). *Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: Disability, depressive mood, fatigue and sleep quality.*, Acta Neurol. Scand., 110(1), pp.6–13.
45. Loma, I., and Heyman, R. (2011). *Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment.* Current Neuropharmacology, 9(3), pp.409–16.

46. Pompili, M., Forte, A., Palermo, M., Stefani, H., Lamis, D.A., Serafini, G., Amore, M., Girardi, P. (2012). *Suicide risk in multiple sclerosis: A systematic review of current literature.*, Journal of Psychosomatic Research, 73(6), pp.411–417.
47. Maier, S., and Balasa, R., Buruian, M., Maier, A., Bajko, Z., (2015). *Depression in multiple sclerosis - Review.*, Romanian Journal of Neurology/ Revista Romana de Neurologie, 14(1), pp.22–29.
48. Manconi, M., Fabbrini, M., Bonanni, E., Filippi, M., Rocca, M., Murri, L., and Ferini-Strambi, L. (2007). *High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis.*, European Journal of Neurology, 14(5), pp.534–539.
49. Mannarino, M. R., Di Filippo, F., and Pirro, M. (2012). *Obstructive sleep apnea syndrome.* European Journal of Internal Medicine. vol. 23, issue 7 (2012) pp. 586-593
50. Marrie, R.A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Soelberg, P., Cutter, G., and Reider, N. (2015). *The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis : A systematic review.* Multiple Sclerosis Journal, 21(3), pp.305–317.
51. Martin, R., Sospedra, M., Rosito, M., and Engelhardt, B. (2016). *Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis.* European Journal of Immunology, vol. 46, issue 9 (2016) pp. 2078-2090
52. Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., and Vitiello, M. V., (2004). *Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan.* Sleep, 27(7), p.1255–73.
53. Merlino, G., Fratticci, L., Lenchig, C., Valente, M., Cargnelutti, D., Picello, M., Serafini, A., Dolso, P., and Gigli, G.L. (2009), *Prevalence of “poor sleep” among patients with multiple sclerosis: An independent predictor of mental and physical status.* Sleep Medicine, 10(1), p.26–34.
54. Mirsky, M. M., Marrie, R. A., and Rae-Grant, A. (2016). *Antidepressant Drug Treatment in Association with Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy.* International Journal of MS Care, 18(6), p.305–310.
55. Morris, K., and Yiannikas, C. (2012). *Treatment update in multiple sclerosis.* Current Allergy and Asthma Reports, 12(3), p.246–254.

56. Mw, K., Glazenberg, A., Uyttenboogaart, M., Mostert, J., J, D.K., Koch, M.W., Glazenberg, A., Uyttenboogaart, M., Mostert, J., and Keyser, J.D. (2011). *Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis.*, *Mental Health Care*, (5), p.2–4.
57. Nylander, A., and Hafler, D. A. (2012). *Multiple sclerosis.* *The Journal of Clinical Investigation*, 122(4), p.1180–8.
58. Patten, S. B. (2009). *Antidepressant Treatment for Major Depression in Multiple Sclerosis.*, *The Evolving Efficacy Literature*, (Mdd), p.174–179.
59. Perez, L. P., Gonzalez, R. S., and Lazaro, E. B. (2015). *Treatment of Mood Disorders in Multiple Sclerosis.*, *Current Treatment Options in Neurology*, 17(1), p.1–11.
60. Plazzi, G., and Montagna, P. (2002). *Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis.*, *Sleep Medicine*, 3(5), p.437–439.
61. Rye, D. B., and Trotti, L. M. (2012). *Restless Legs Syndrome and Periodic Leg Movements of Sleep.*, *Neurologic Clinics*, vol. 30, issue 4 (2012) pp. 1137-1166
62. Sabanagic-Hajric, S., Sulji, E., and Kucukalic, A. (2015). *Fatigue during multiple sclerosis relapse and its relationship to depression and neurological disability.*, *Psychiatria Danubina*, 27(4), p.406–412.
63. Sateia, M. J., and Nowell, P. D. (2004). *Insomnia.*, *Lancet* , 364: p.1959–1973.
64. Schippling, S., O'Connor, P., Knappertz, V., Pohl, C., Bogumil, T., Suarez, G., and Arnason, B. (2016)., *Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial.*, *Journal of Neurology*, 263(7), p.1418–1426.
65. Siegert, R. J., and Abernethy, D. A. (2005). *Depression in multiple sclerosis: a review.* , *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(4), p.469–75.
66. Sieminski, M., Losy, J., and Partinen, M. (2015). *Restless legs syndrome in multiple sclerosis.*, *Sleep Medicine Reviews*, vol. 22 , pp. 15-22.
67. Smarr, K. L., and Keefer, A. L. (2011). *Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9).* , *Arthritis Care and Research*, vol. 63, issue SUPPL. 1163, p.454–466.
68. Solaro, C., Trabucco, E., Signori, A., Martinelli, V., Radaelli, M., Centonze, D., Rossi, S., Grasso, M.G., Clemenzi, A., Bonavita, S., D'Ambrosio, A., Patti, F., D'Amico, E., Cruccu, G., Truini, A., (2016)., *Depressive symptoms correlate with disability and*

- disease course in multiple sclerosis patients: An Italian multi-center study using the Beck Depression Inventory.* PLoS ONE, vol. 11, issue 9.
69. Stanton, B., Barnes, F., and Silber, E. (2006). *Sleep and fatigue in multiple sclerosis.*, Multiple Sclerosis, 12(4), p.481–486.
  70. Strober, L. B. (2015). *Fatigue in multiple sclerosis: A look at the role of poor sleep.* Frontiers in Neurology, 6(FEB), p.1–8.
  71. Strober, L. B., and Arnett, P. A. (2005). *An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis.*, Archives of Clinical Neuropsychology, 20(5), p.631–646.
  72. Téllez, N., Río, J., Tintoré, M., Nos, C., Galán, I., and Montalban, X. (2005). *Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS?*, Multiple Sclerosis , 11(2), p.198–202.
  73. Tur, C. (2016). *Fatigue Management in Multiple Sclerosis.*, Current Treatment Options in Neurology ,vol. 18, issue 6,
  74. Van Horsen, J., Witte, M. E., Schreibelt, G., and de Vries, H. E. (2011). *Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis.*, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, vol. 1812, issue 2 , pp. 141-150
  75. Vitkova, M., Rosenberger, J., Gdovinova, Z., Szilasiova, J., Mikula, P., Groothoff, J.W., Reijneveld, S.A., and van Dijk, J.P. (2016). *Poor sleep quality in patients with multiple sclerosis: gender differences.* , Brain and Behavior, vol. 6, issue 11, pp. 1–6.
  76. Vucic, S., Burke, D., and Kiernan, M. C. (2010)., *Fatigue in multiple sclerosis: Mechanisms and management.*, Clinical Neurophysiology, 121(6), pp.809–817.
  77. Wallin, M. T., Wilken, J. a, Turner, A. P., Williams, R. M., and Kane, R. (2006). *Depression and multiple sclerosis: Review of a lethal combination.*, Journal of Rehabilitation Research and Development, 43(1), pp.45–62.
  78. Ziemssen, T. (2009). *Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue.*, Journal of the Neurological Sciences, vol. 277, issue SUPPL. 1.

## **Grāmatas**

Shahid, A., Wilkinson, K., Marcu, S., Shapiro, C. M., *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales.*, Springer New York, New York, 2012, p. 279 ISBN 978-1-4419-9892-7

## **Raksti grāmatās**

Stanley van den Noort, *Signs and Symptoms of Multiple Sclerosis* **In:** Olek, M. J., Multiple Sclerosis Etiology, Diagnosis, and New Treatment Strategies, Humana Press, Totowa, New Jersey. 2005. p. 1-13 ISBN 1-58829-033-6

## **Elektroniskie informācijas avoti**

*Atlas of MS 2013* <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (pēdejo reizi apmeklēts 08.05.2017)

Taylor, I., Macdonell, R., and Coleman, J. (2002), *Treatment of multiple sclerosis with newer immune-modulating drugs*, Aust Prescr;25:32-51 ; <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/treatment-of-multiple-sclerosis-with-newer-immune-modulating-drugs>

(pēdejo reizi apmeklēts 03.05.2017)

<http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms>

(pēdejo reizi apmeklēts 03.05.2017)

[http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Modified-Fatigue-Impact-Scale-\(MFIS\)](http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Modified-Fatigue-Impact-Scale-(MFIS))

(pēdejo reizi apmeklēts 03.05.2017)

<http://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/Pages/post.aspx?PostID=383>

(pēdejo reizi apmeklēts 03.05.2017)

## **Anketām izmantoti avoti:**

Voitkāne S., Miezīte S. Pirmā kursa studentu adaptācijas problēmas. Latvijas Universitāte, Latvija, Baltijas Psiholoģijas žurnāls /sēj. 2., Nr. 1., 43.-58.lpp., 2001./

Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). BDI-II Beck Depression Inventory -2nd edition. Manual. San Antonio: The Psychological Corporation.

[http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/MSQL\\_I\\_-A-User-s-Manual.pdf](http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/MSQL_I_-A-User-s-Manual.pdf) (pēdejo reizi apmeklēts 03.05.2017)

<http://www.psychclass.ru/oprosnik-depressii-beka-bdi-ii-> (apmeklēts 3.10.2016)

<http://www.psychiatry.pitt.edu/node/8240> (apmeklēts 3.10.2016)

# **Pielikums**

Diagnožu grupas kods pēc SSK-10	Diagnožu grupas nosaukums	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
A00-B99	Infekcijas un parazitāras slimības													1		
G00-G99	Nervu sistēmas slimības	2	3	4	6	8	13	10	11	10	11	10	13	13	16	24
<i>no tiem G35</i>	<i>Multiplā skleroze</i>	2	3	4	6	8	13	10	11	10	11	10	13	13	16	23
C00-C97	Ļaundabīgi audzēji				1		1	1		1	1		1	1	5	2
E00-E90	Endokrīnās, uzturēs un vielmaiņas slimības								1			1		1		
I00-I99	Asinsrites sistēmas slimības			1	1	5	3	5	4	3	7	9	8	1	5	2
J00-J99	Elpošanas sistēmas slimības					1		1					1		1	
K00-K93	Gremošanas sistēmas slimības			1										1	1	
L00-L99	Ādas un zemādas audu slimības							1								
N00-N99	Uroģenitālās sistēmas slimības						1		1	1				1	1	
V01-Y98	Arēji slimību un nāves cēloņi			1			4		1			1		1	1	4
<b>Kopā</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>22</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>32</b>

1.pielikums *Mirušo skaits sadalījuma pa diagnožu grupām 2000.-2014.gadā. Datu avots: Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuriem diagnosticēta multipla skleroze.*

2. pielikums *Arēji slimību un nāves cēloņi, sadalījums pa diagnozēm.*

Gads	Diagnozes kods pēc SSK-10, atšifrējums
2002	V43.5- Viegļās automašīnas braucēja savainojums sadursmē ar vieglo automašīnu vai kravas pikapu, vadītāja savainojums satiksmes nelaimes gadījumā
2005	X09.9 Neprecizēta dūmu, uguns un liesmu iedarbe neprecizētā vietā X46.2 Nejauša saindēšanās un saskare ar organiskiem šķīdinātajiem un halogenizētiem oglekļa savienojumiem un to tvaikiem skolā, citu institūciju un sabiedrisko iestāžu telpās X31.4 Pārmērīga dabiska aukstuma iedarbe uz ielas vai šosejas X70.0 Tīšs paškaitējums, pakārties, nožņaudzoties, smacējoties mājās
2007	X45.4 Nejauša saindēšanās ar alkoholu uz ielas vai šosejas
2010	X47.0 Nejauša saindēšanās un saskare ar citām gāzēm un tvaikiem mājās
2012	X70.0 Tīšs paškaitējums, pakārties, nožņaudzoties, smacējoties mājās
2013	W79.0 Elpceļu nosprostošanās barības ieelpošanas vai aizrīšanās dēļ, mājās
2014	W18.1 Cita veida kritiens tajā pašā līmenī, īpaši uzturēšanās iestādē X00.0 Nekontrolēta uguns (ugunsgrēka) iedarbe ēkā vai celtnē, mājās Y30.4 Kritiens, lēciens vai nogrūšana no augstuma, nodoms nezināms, uz ielas vai šosejas X31.4 Kritiens, gulšanās vai izskriešana priekšā kustošam priekšmetam, nodoms nezināms, uz ielas vai šosejas
2015	Y30.4 Kritiens, lēciens vai nogrūšana no augstuma, nodoms nezināms, uz ielas vai šosejas

<b>Medikaments</b>	<b>Komerccnosaukums</b>
<i>Anti konvulsanti</i>	
Lamotrigine	Lamictal
<i>Antidepresanti</i>	
Bupropions	Wellbutrin
Fenelzins	Nardil
Protripilīns	Vivadil
Fluoksetīns	Prozac
Tranilcipromins	Parnate
Venlafaksīns	Efflexor
<i>Beta-blokatori</i>	
Propranolols	Inderal
Pindolols	Visken
Metoprolols	Lopessor
<i>Bronhodilatatori</i>	
Teofilīns	
<i>Dekongestanti</i>	
Fenīlpropanolamīns	
Pseidoefedrīns	
<i>Steroīdi</i>	
Prednizons	
<i>Stimulanti</i>	
Dekstroamfetamīns	Dexedrine
Metamfetamīns	Desoxyn
Metīlfenidats	Ritalins
Modafinīls	Provigil
Pemolīns	Cylert

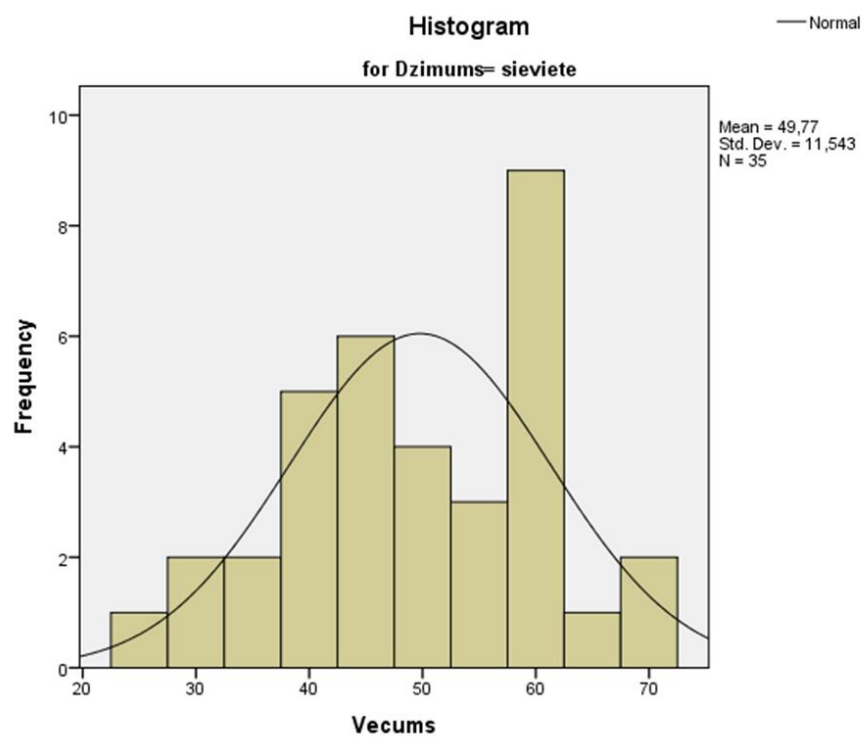
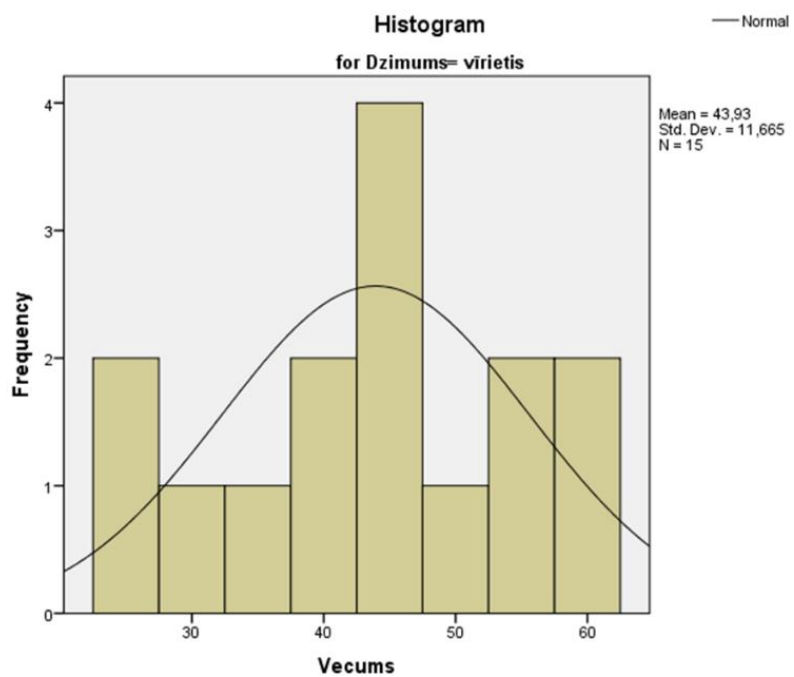
3.pielikums *Medikamenti saistīti ar bezmiegu.*

[https://synapse.koreamed.org/ViewImage.php?Type=T&aid=472646&id=T1&afn=119\\_JKMA\\_56\\_5\\_410&fn=jkma-56-410-i001\\_0119JKMA](https://synapse.koreamed.org/ViewImage.php?Type=T&aid=472646&id=T1&afn=119_JKMA_56_5_410&fn=jkma-56-410-i001_0119JKMA)

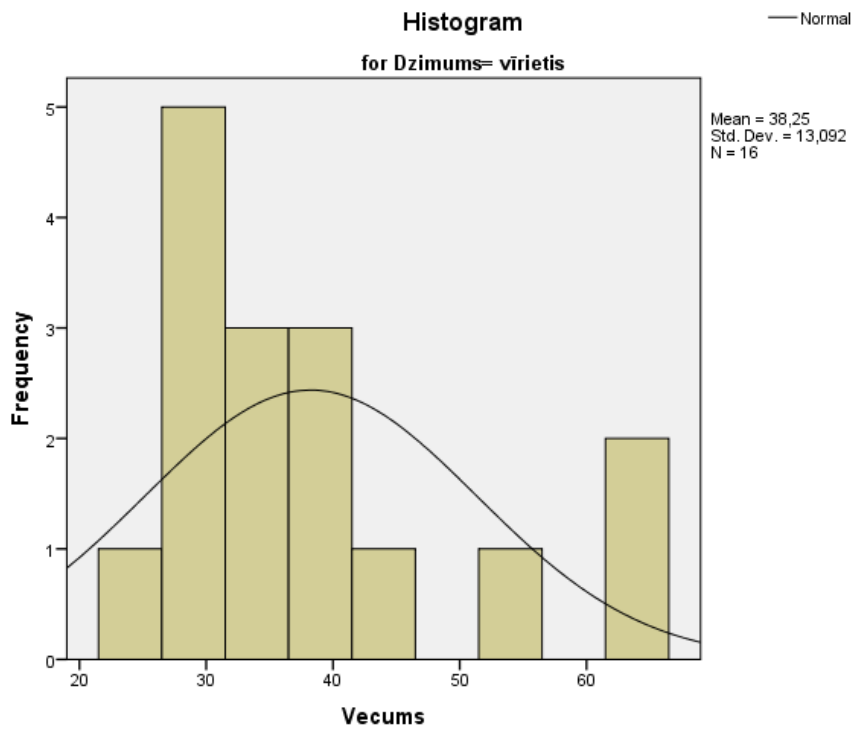
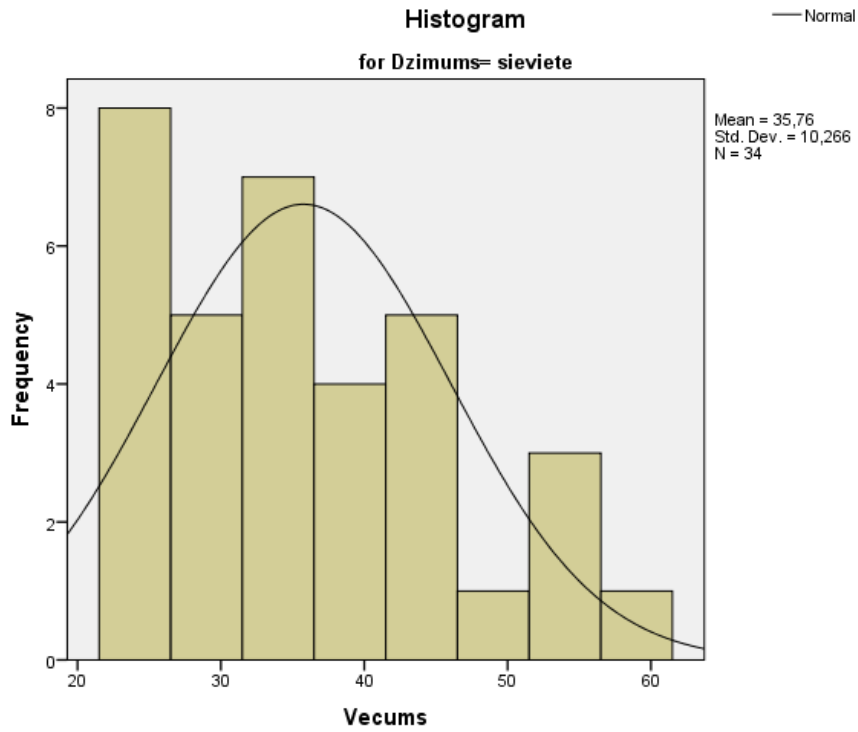
Apmeklēts(30.04.2017).

Medikaments	Indikācija MS gadījumā	Blakusefekti	Polisomnogrāfijas dati	Darbības mehānisms
Interferons β	Slimību modificējoša terapija	Nogurums, hipersomnolence, bezmiegs	?	Samazina antigēnu koncentrāciju un T-šūnu proliferāciju. Maina citokīnu ekspresiju.
Metilprednizolons	Akūta recidīva ārstēšana	Bezmiegs	Samazinās REM miegs	Samazina citokīnu kaskādi. Samazinās T limfocītu aktivāciju. Samazina imūno šūnu spēju penetrēt CNS.
Modafinils	MS nogurums	Bezmiegs	Samazinās vidēja miega latence	Nezināms
Metilfenidāts	MS nogurums	Bezmiegs	Nomāktas REM	Palielina kateholamīnu atbrīvošanu un samazina atpakaļuzņemšanu
Amantadīns	MS nogurums	Bezmiegs	?	Presinaptisks dopamīnu atbrīvojošs aģents
4- Aminopiridīns	MS nogurums	Bezmiegs	?	Blokē kālija kanālus neironos
Baklofēns	Spasticitāte	Sedācija	Palielinās kopējais miega laiks. Pamošanās pēc iemigšanas samazinās.	GABA-B receptoru agonists
Klonazepams	Spasticitāte/ trauksme	Miegainība	Palielinās kopējais miega laiks. Samazinās miega latence un pamošanās pēc iemigšanas. Palielinās sigma- ritms, vārpsta aktivitāte ( <i>ang. spindle activity</i> ). Samazinās REM	GABA-A receptoru agonists
Tizanidīns	Spasticitāte	Dienas miegainība	Uzlabo miega indukciju un uzturēšanu	Centrāls alfa-2 adrenerģisku receptoru agonists
Selektīvie serotonīna reuptake inhibitori	Depresija/ trauksme	Bezmiegs vai sedācija	Samazina kopējo miega laiku, palielina miega pirmo fāzi ( <i>Stage 1 sleep</i> ) Samazina REM. Palielina miega latenci. "Prozac acis". Periodiskas ekstremitāšu kustības.	5-HT reuptake inhibitors
Gabapentīns	Sāpes/krampji	Miegainība	Samazina miega pirmo fāzi. Palielina miega trešo fāzi. Samazinātas periodiskas ekstremitāšu kustības. Palielināts REM miegs	Var veicināt GABA veidošanos CNS.
Oksibutinīns	Urinācijas biežums	Sedācija	Samazina REM miegu. Palielināta REM latence.	Antiholīnērgiskais aģents.

4.pielikums Zāles, ko izmanto MS ārstēšanā ar potenciālo ietekmi uz miegu un nomodu. (S.D. Brass et al. *Sleep Medicine Reviews* 14 (2010), p.126).

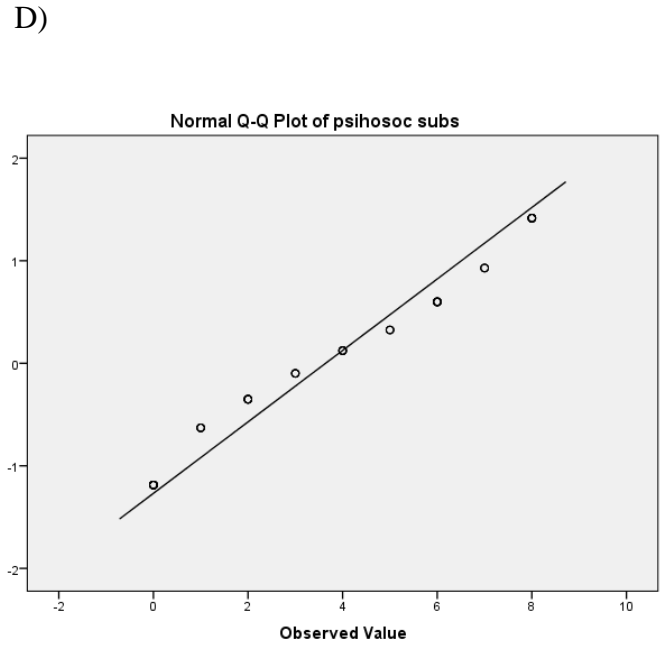
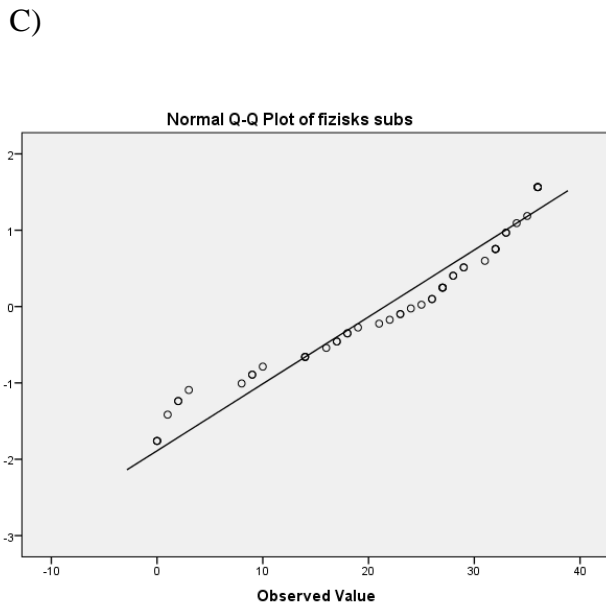
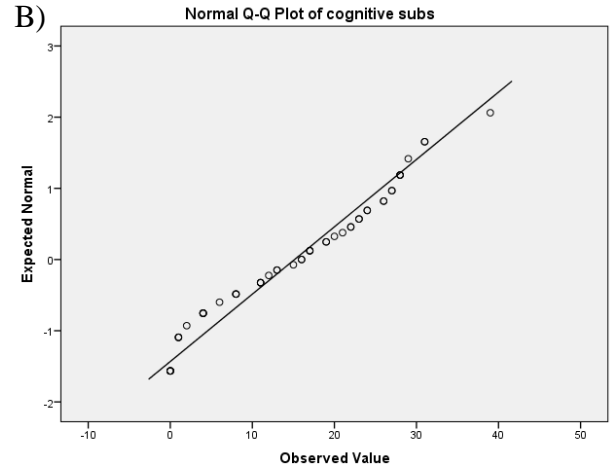
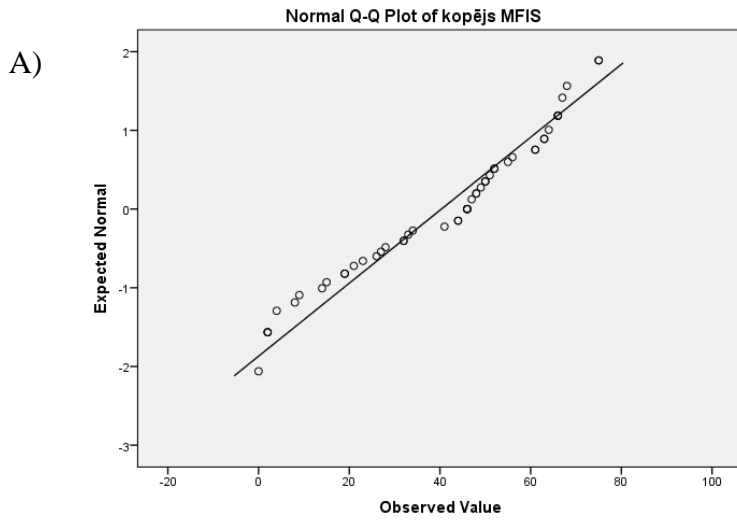


5.pielikums *Grupas vecuma raksturojums pēc dzimuma MS slimnieku grupā.*

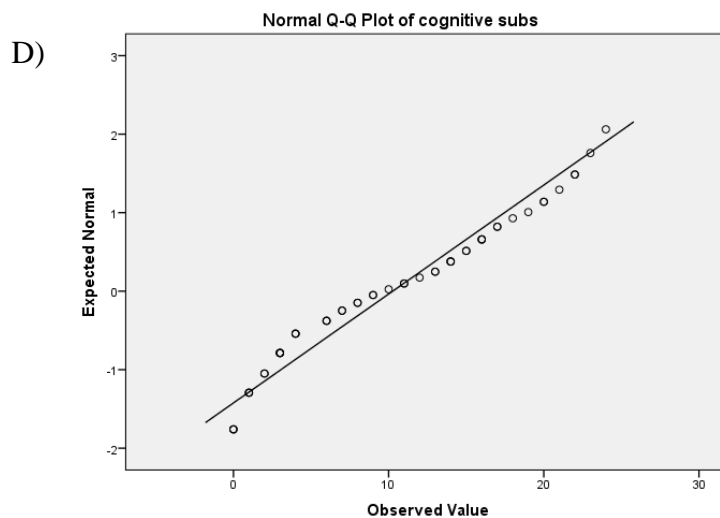
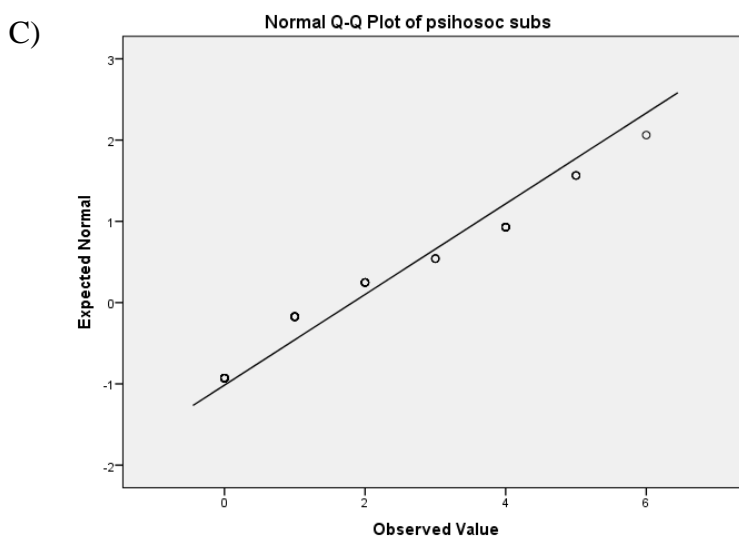
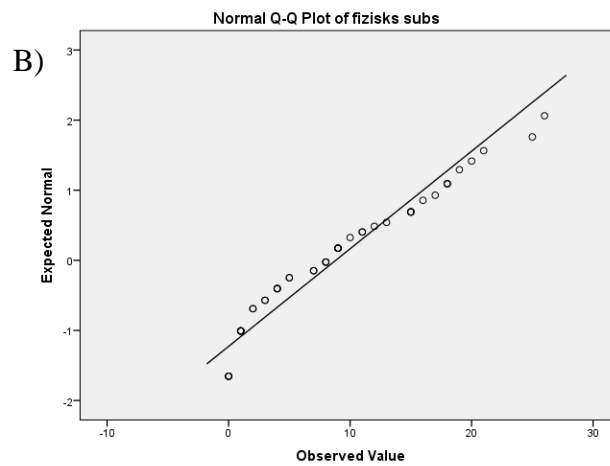
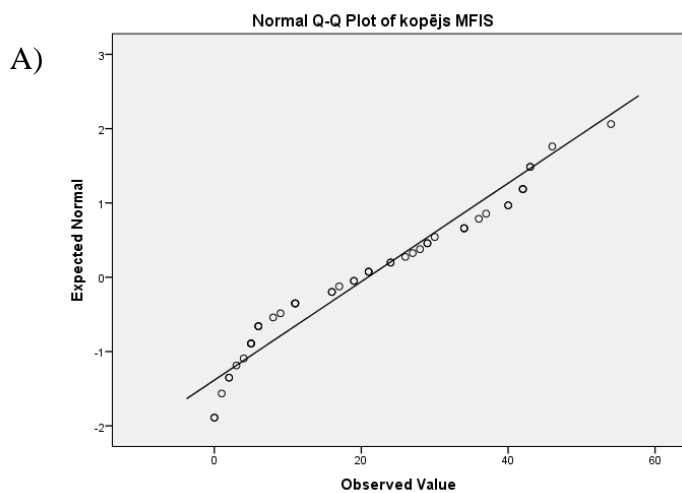


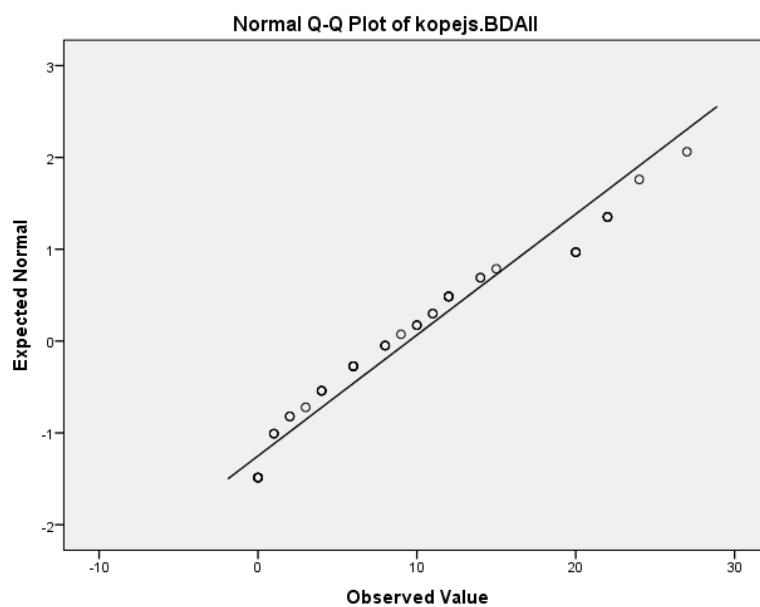
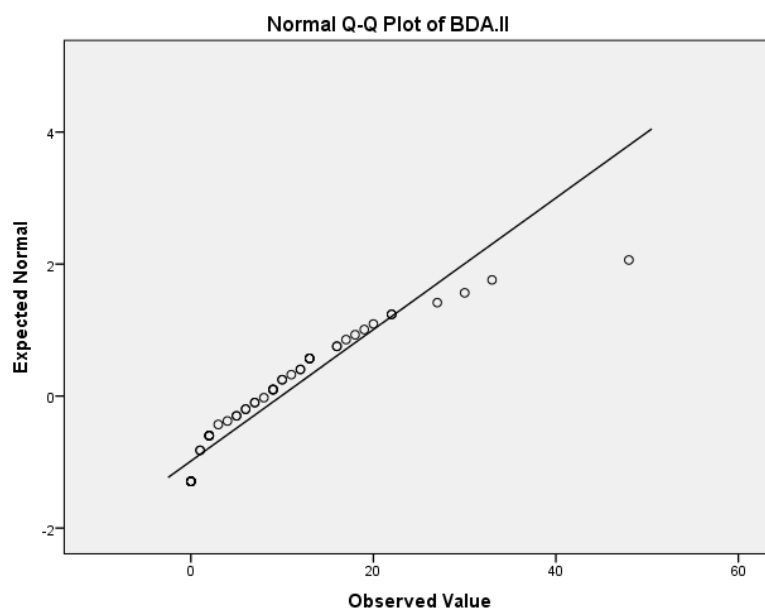
6.pielikums *Grupās vecuma raksturojums pēc dzimuma kontroles grupā.*

7. pielikums MFIS datu sadalījuma raksturojums MS slimneku grupā. A) kopējs MFIS B)Kognitīva apakšskala C)Fiziska apakšskala D)Psihosociāla apakšskala.

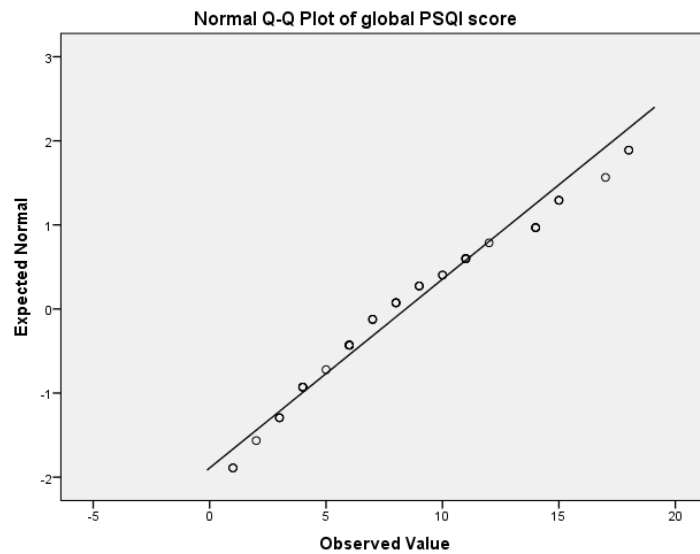
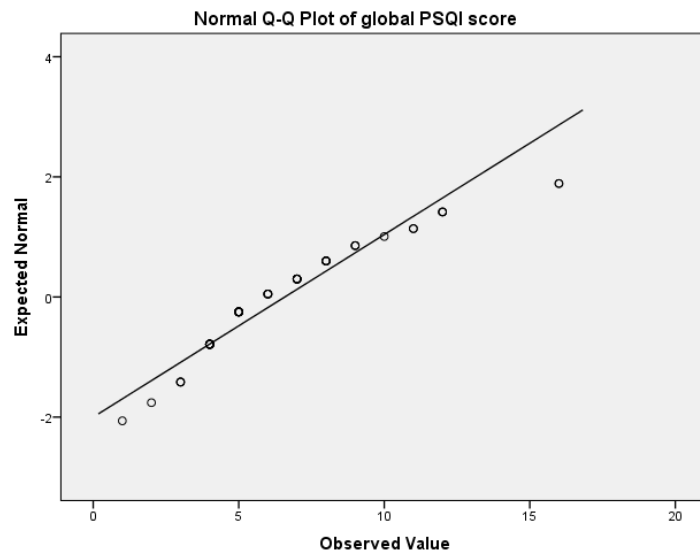


8. pielikums MFIS datu sadalījuma raksturojums kontroles grupā. A) kopējs MFIS B) Kognitīva apakšskala C) Fiziska apakšskala D) Psihosociāla apakšskala.





9. pielikums *BDA-II* datu sadalījuma raksturojums *MS* slimnieku(apakšā) un kontroles grupā(augšā).



10. pielikums *Datu sadalījuma raksturojums pēc kopēja PSQI MS slimnieku(apakšā) un kontroles grupā(augšā).*

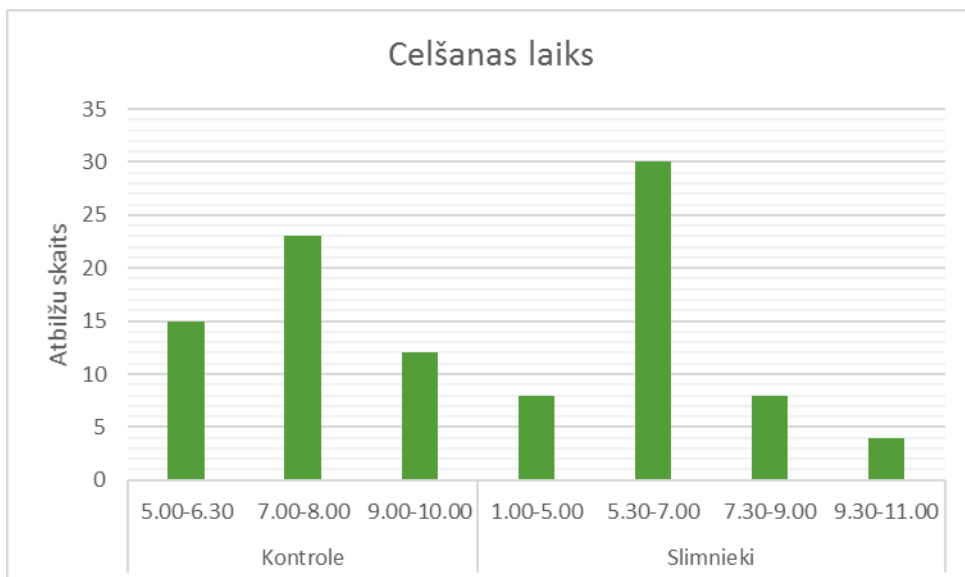
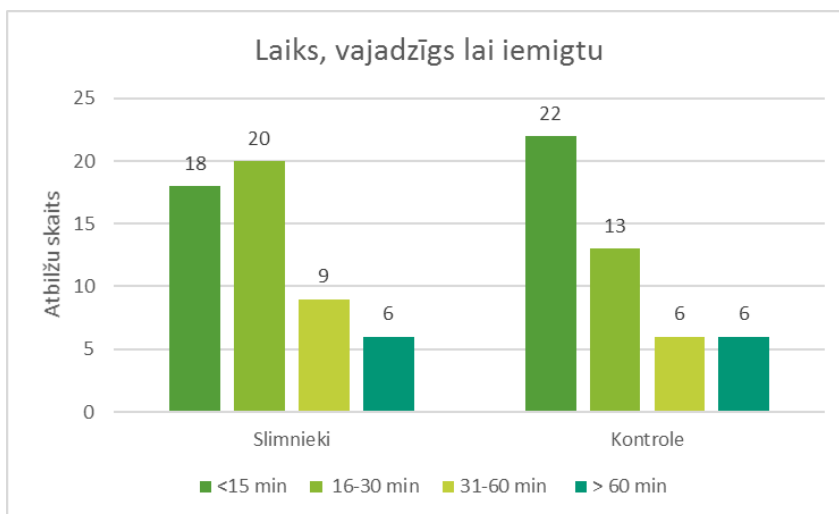
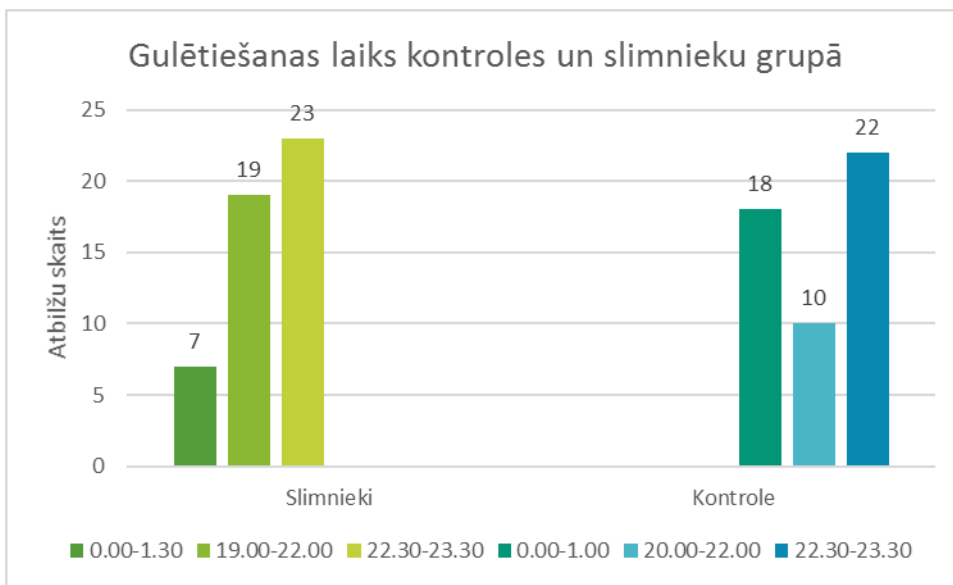
<i>Spearman's rho</i>		Kopējs BDA-II	Fiziska apakšskala	Koginītva apakšskala	Psihosociāla apakšskala	kopējs MFIS
Miega ilgums	Correlation Sig. (2-tailed) N	,239 ,095 50	,104 ,472 50	,226 ,115 50	,232 ,105 50	,213 ,137 50
Miega traucējumi	Correlation Sig. (2-tailed) N	,449** ,001 50	,339* ,016 50	,411** ,003 50	,171 ,236 50	,420** ,002 50
Miega latence	Correlation Sig. (2-tailed) N	,338* ,016 50	,086 ,553 50	,259 ,069 50	,178 ,215 50	,225 ,116 50
Dienas disfunkcija	Correlation Sig. (2-tailed) N	,299* ,035 50	,464** ,001 50	,473** ,001 50	,335* ,018 50	,496** ,000 50
Ierasta miega efektivitāte	Correlation Sig. (2-tailed) N	,180 ,212 50	,160 ,266 50	,165 ,253 50	,320* ,023 50	,234 ,101 50
Subjektīva miega kvalitāte	Correlation Sig. (2-tailed) N	,478** ,000 50	,197 ,170 50	,119 ,411 50	,250 ,080 50	,238 ,096 50
Medikamentu lietošana	Correlation Sig. (2-tailed) N	,058 ,692 50	,080 ,583 50	,062 ,669 50	,204 ,156 50	,145 ,315 50
global PSQI score	Correlation Sig. (2-tailed) N	,458** ,001 50	,295* ,038 50	,376** ,007 50	,400** ,004 50	,424** ,002 50
Kopējs BDA-II	Correlation Sig. (2-tailed) N	1,000  50	,527** ,000 50	,715** ,000 50	,374** ,008 50	,699** ,000 50

11.pielikums *Korelācijas starp pētamam pazīmem MS slimnieku grupā* **Piezīme:** Spearman's rho ( $\rho$ ) vērtībam jābūt  $-1$  līdz  $+1$  intervālā, vērtības vienādas ar  $0,20-0,39$  norāda uz vājo korelāciju;  $0,40-0,59$  vidējo korelāciju,  $0,60-0,79$  uz stipro. Visam vērtībam pētamajā populācijā  $\alpha = 0,01$  un  $0,05$ .

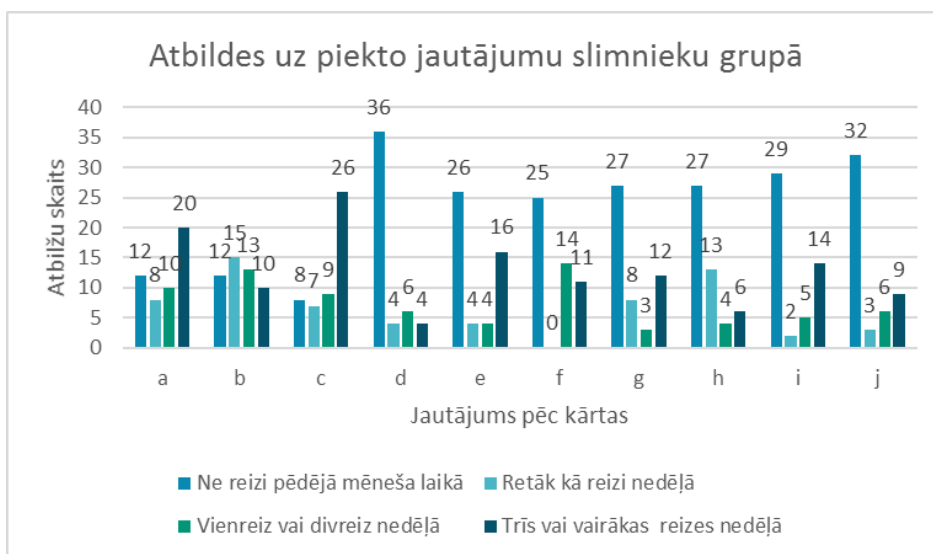
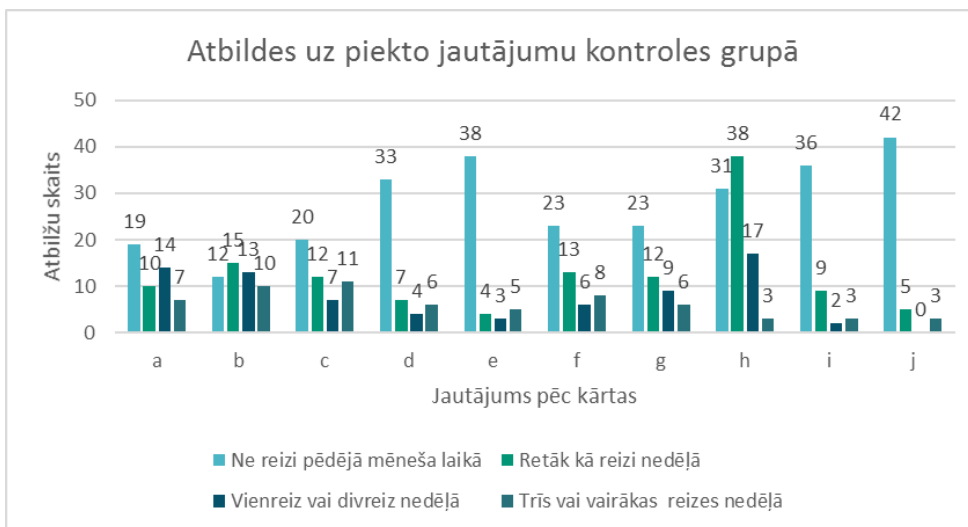
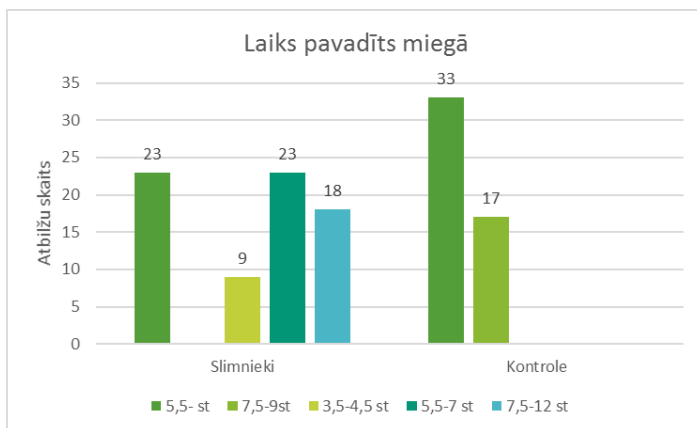
<i>Spearman's rho</i>		Kopējs BDA-II	Fiziska apakšskala	Kognitīva apakšskala	Psihosociāla apakšskala	kopējsMFIS
Miega ilgums	Correlation Sig. (2-tailed) N	,024 ,870 50	-,004 ,976 50	-,020 ,889 50	,048 ,741 50	,022 ,881 50
Miega traucējumi	Correlation Sig. (2-tailed) N	,471** ,001 50	,376** ,007 50	,296* ,037 50	,243 ,088 50	,366** ,009 50
Miega latence	Correlation Sig. (2-tailed) N	,219 ,126 50	-,055 ,706 50	,080 ,582 50	,056 ,700 50	,028 ,849 50
Dienas disfunkcija	Correlation Sig. (2-tailed) N	,387** ,006 50	,487** ,000 50	,455** ,001 50	,368** ,008 50	,474** ,000 50
Ierasta miega efektivitāte	Correlation Sig. (2-tailed) N	,111 ,442 50	,062 ,668 50	-,019 ,896 50	,152 ,291 50	,071 ,625 50
Subjektīva miega kvalitāte	Correlation Sig. (2-tailed) N	,478** ,000 50	,530** ,000 50	,448** ,001 50	,487** ,000 50	,521** ,000 50
Medikamentu lietošana	Correlation Sig. (2-tailed) N	,436** ,002 50	,510** ,000 50	,493** ,000 50	,521** ,000 50	,534** ,000 50
global PSQI score	Correlation Sig. (2-tailed) N	,612** ,000 50	,456** ,001 50	,504** ,000 50	,534** ,000 50	,544** ,000 50
kopējs BDA-II	Correlation Sig. (2-tailed) N	1,000 ,000 50	,674** ,000 50	,788** ,000 50	,694** ,000 50	,782** ,000 50

12.pielikums *Korelācijas starp pētāmajam pazīmiem kontroles grupā.*

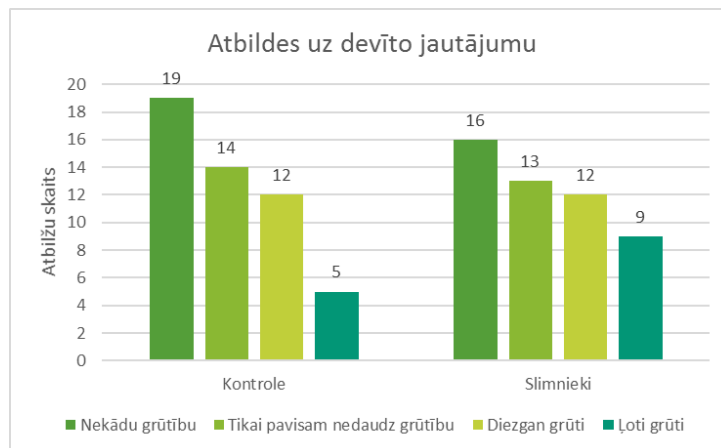
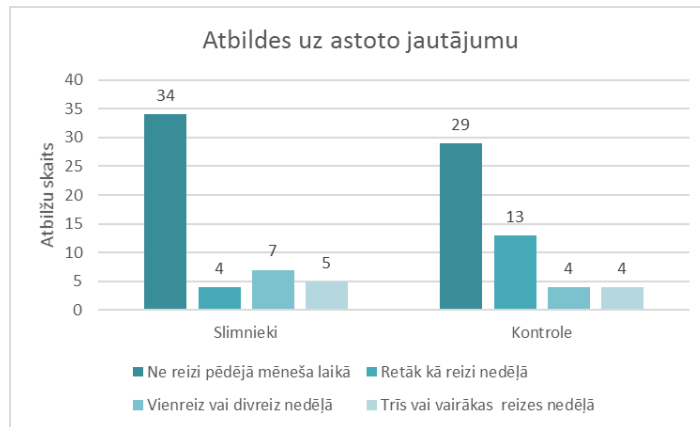
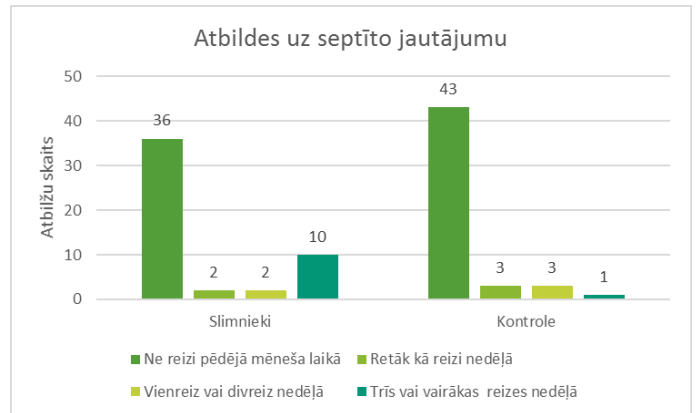
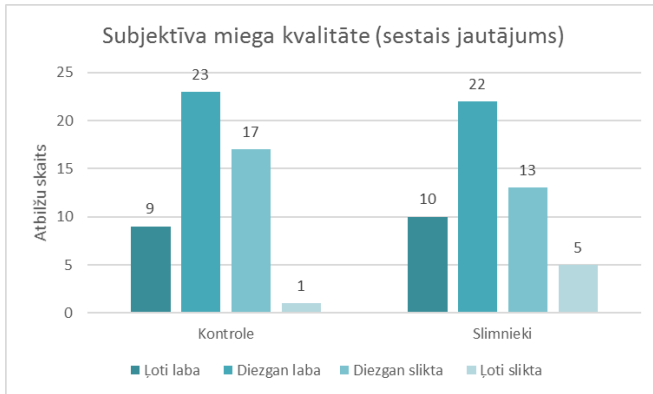
13. pielikums *Anketēšanas rezultāti. PSQI 1.-3. jautājums.*



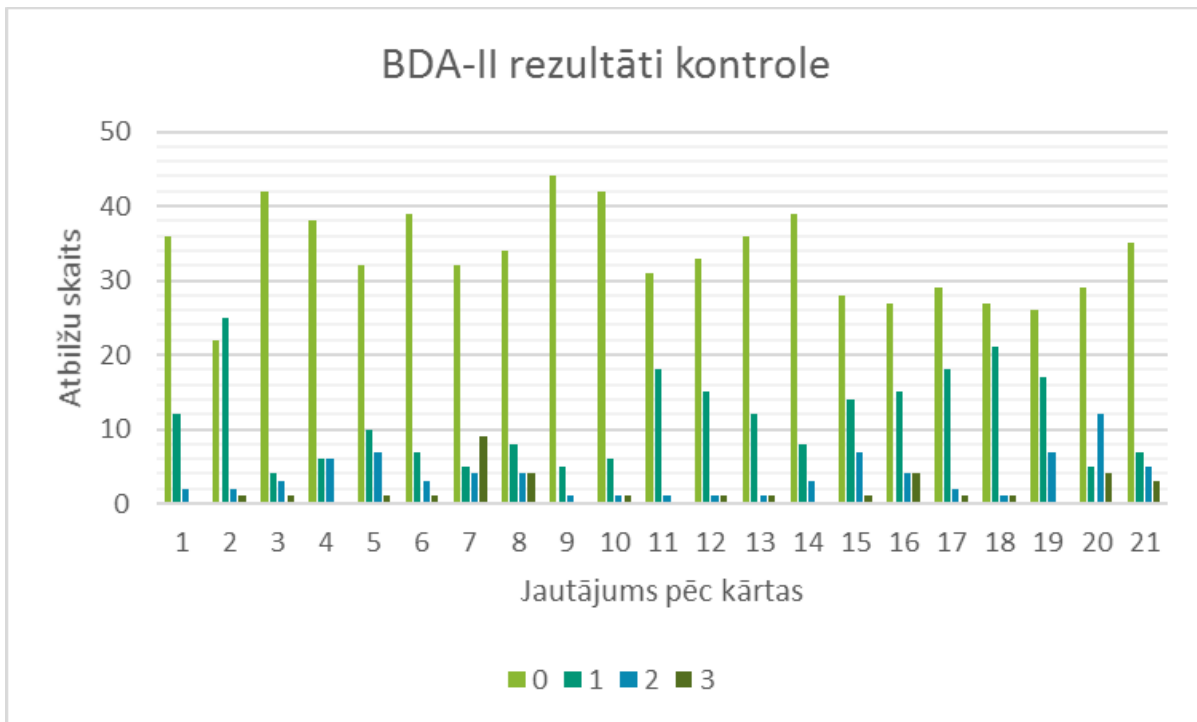
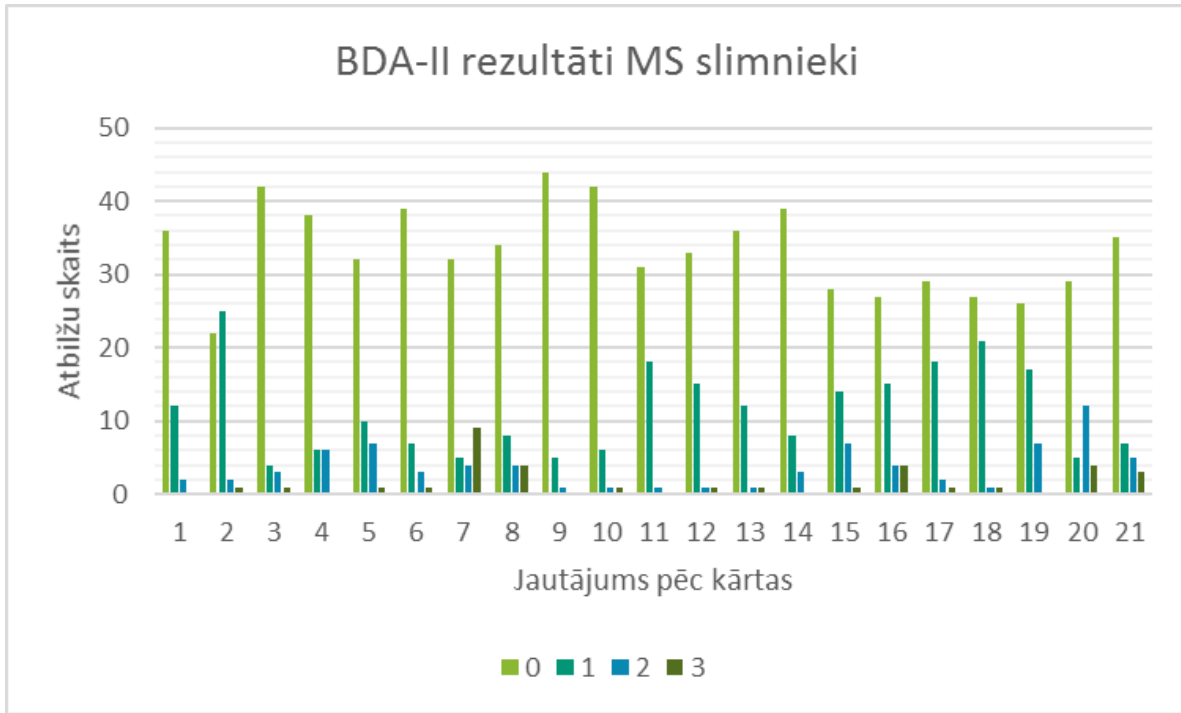
14. pielikums *Anketēšanas rezultāti. PSQI 5.-6. jautājums*



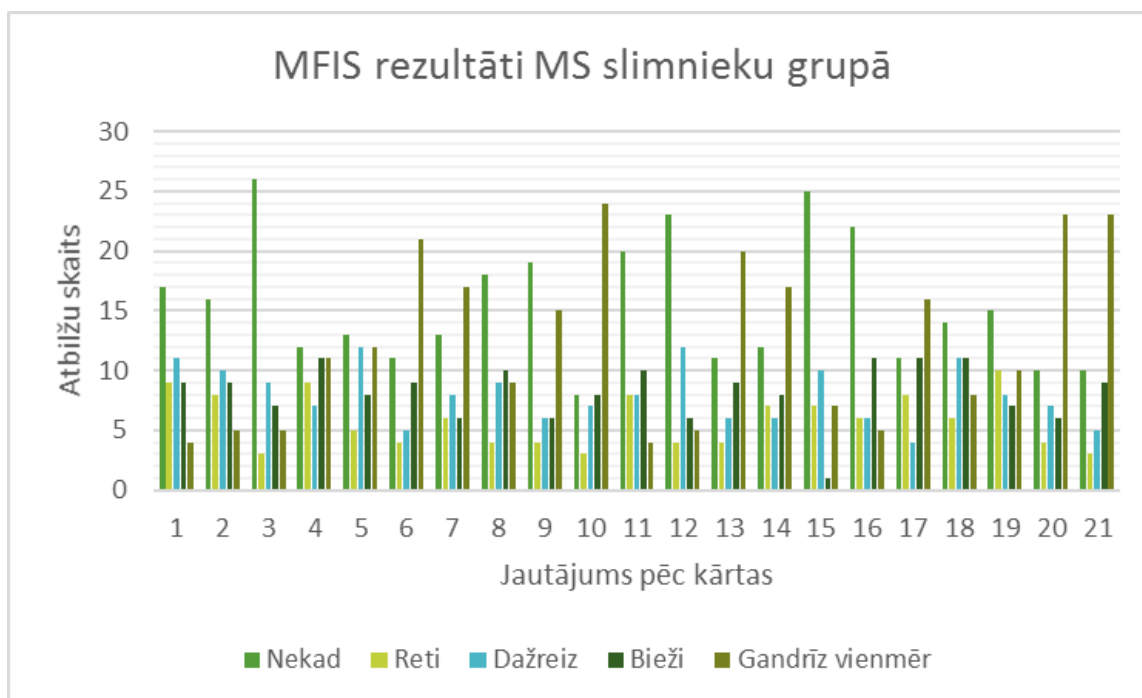
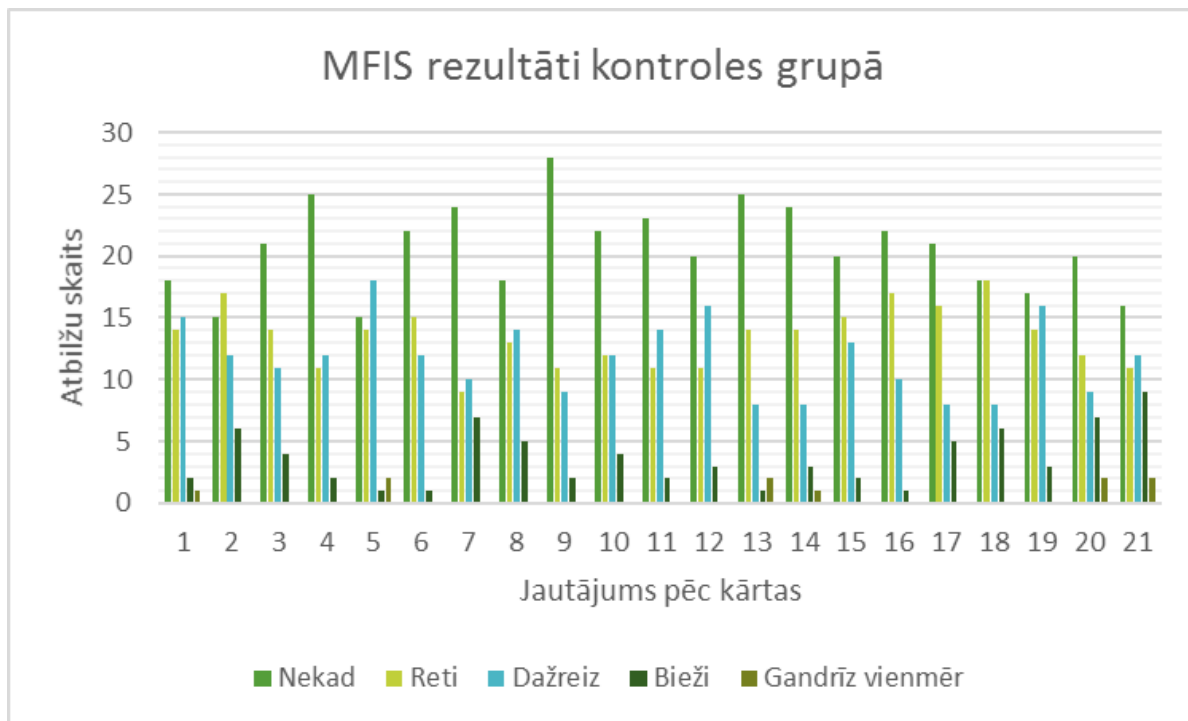
15. pielikums Anketēšanas rezultāti. PSQI 6.-9. jautājums.



16. pielikums *Anketēšanas rezultāti. BDA-II.*



17. pielikums *Anketēšanas rezultāti. MFIS.*



Iniciāļi ,dzimums		Vecums		Anketa Nr.	
-------------------	--	--------	--	------------	--

**Prospektīvs pētījums: „ Sakarība starp depresiju, nogurumu un traucēto miegu  
multiplās sklerozes gadījumā.”**

**PĒTIJUMA ANKETA**

Lūdzu aizpildīt anketu, kurā ietilpst jautājumi par Jūsu garstāvokli, nogurumu un miega kvalitāti. Anketa sastāv no trīs jautājumu blokiem. Katra bloka aizpildīšana vidēji aizņem 5-10 minūtes. Katrā bloka sākuma ir doti norādījumi ta aizpildīšanai.

1. Bloks –miega kvalitātes novērtēšana
2. Bloks – depresijas novērtēšana
3. Bloks – noguruma pakāpes novērtēšana

**1.Bloks – Miega kvalitātes novērtēšana**

**NORĀDĪJUMI:**

Šie jautājumi ir saistīti ar jūsu ierastajiem gulēšanas paradumiem **tikai pēdējā mēneša (pēdējo 30 dienu) laikā**. Jums jānorāda visprecīzākā atbilde attiecībā uz lielāko daļu dienu un nakšu pēdējā mēnesī. Lūdzu, atbildiet uz visiem jautājumiem.

1. Cikos vakarā jūs parasti devāties gulēt pēdējā mēneša laikā?

GULĒTIEŠANAS LAIKS \_\_\_\_\_

2. Cik ilgs laiks (minūtēs) parasti pagāja katru vakaru, līdz jūs aizmigāt, pēdējā mēneša laikā?

MINŪTES \_\_\_\_\_

3. Cikos jūs parasti cēlāties no rīta pēdējā mēneša laikā?

CELŠANĀS LAIKS \_\_\_\_\_

4. Cik stundas naktī jūs faktiski pavadījāt miegā pēdējā mēneša laikā? (Tas var atšķirties no laika, ko jūs pavadījāt gultā.)

MIEGA STUNDAS NAKTĪ \_\_\_\_\_

**Katram turpmākamajam jautājumam atzīmējiet vienu atbilstošāko atbildi.  
Lūdzu, atbildiet uz visiem jautājumiem.**

5. Cik bieži pēdējā mēneša laikā jums bija miega traucējumi, jo ...

a) *Nevarējāt iemigt 30 minūšu laikā*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

b) *Pamodāties nakts vidū vai agri no rīta*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

c) *Bija jāceļas, lai aizietu uz tualeti*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

d) *Nevarējāt brīvi elpot*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

e) *Skaļi klepojāt vai skaļi krācāt*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

f) *Jutāties nosalis(-usi)*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

g) *Jums bija pārāk karsti*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

h) *Redzējāt sliktus sapņus*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_  
Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_  
Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

i) *Jutāt sāpes*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_  
Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_  
Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

j) *Cits(-i) iemesls(-i), lūdzu, aprakstiet*\_\_\_\_\_

---

*Cik bieži pēdējā mēneša laikā jums bija miega traucējumi šī iemesla dēļ?*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_  
Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_  
Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

6. *Kā jūs kopumā vērtētu sava miega kvalitāti pēdējā mēneša laikā?*

Ļoti laba \_\_ Diezgan laba \_\_ Diezgan slihta \_\_ Ļoti slihta \_\_

7. *Cik bieži pēdējā mēneša laikā jūs lietojāt medikamentus (ārsta izrakstītus vai bezrecepšu), lai varētu aizmigt?*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_  
Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_  
Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

8. *Cik bieži pēdējā mēneša laikā jums bija grūti palikt nomodā, vadot transporta līdzekli, ieturot maltītes vai piedaloties sabiedriskos pasākumos?*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_  
Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_  
Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

9. *Cik grūti pēdējā mēneša laikā jums bija saglabāt pietiekami daudz entuziasma, lai paveiktu darbus?*

Nekādu grūtību\_\_ Tikai pavisam nedaudz grūtību\_\_ Diezgan grūti\_\_ Ļoti grūti\_\_

10. *Vai jūs dalāt gultu vai kopējas telpas ar kādu?*

Es ne ar vienu nedalu gultu, nedz kopējas telpas\_\_

Kāds atrodas blakusistabā\_\_

Kāds atrodas tai pašā istabā, bet ne tai pašā gultā\_\_

Kāds atrodas tai pašā gultā\_\_

***Ja jūs dalat gultu vai kopējas telpas ar kādu, pajautāriet viņam/viņai, cik bieži pēdējā mēneša laikā jūs/jums . .***

a) *Skaļi krācāt*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

b) *Ieturējāt ilgas pauzes starp elpas vilcieniem miegā*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

c) *Miegā raustījās kājas*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

d) *Bija epizodes, kad jūs modāties no miega un jutāties apjucis(-kusi)*

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

e) *Citi miega traucējumi; lūdzu, aprakstiet* \_\_\_\_\_

---

Ne reizi pēdējā mēneša laikā\_\_

Retāk kā reizi nedēļā\_\_

Vienreiz vai divreiz nedēļā\_\_

Trīs vai vairākas reizes nedēļā\_\_

<b>Kopā</b>	
-------------	--

***Turpinājums nākamajā lapā***

## 2.Bloks - depresijas novērtēšana

### MANAS IZJŪTAS PĒDĒJĀS DIVĀS NEDĒĻĀS

Šajā aptaujā ir 21. apgalvojumu grupa. Lūdzu, rūpīgi izlasi katru grupu un katrā grupā izvēlies to apgalvojumu (vienu), kurš vislabāk izsaka Tavas izjūtas pēdējo **divu nedēļu** laikā, ieskaitot **šodien**.

Apvelc ar aplīti skaitli blakus izvēlētajam apgalvojumam. Ja daži apgalvojumi Tev šķiet vienlīdz pareizi, tad apvelc lielāko skaitli. Neaizmirsti, ka katrā grupā jāizvēlas **tikai viens** apgalvojums.

1.    0    Es neesmu skumjš.  
      1    Laika lielāko daļu mani māc skumjas.  
      2    Mani pastāvīgi māc skumjas.  
      3    Es jūtos tik skumīgs vai nelaimīgs, ka tas nav izturams.
  
2.    0    Es neraizējos par nākotni.  
      1    Es esmu vairāk noraizējies par nākotni nekā parasti.  
      2    Es neceru, ka man veiksies.  
      3    Es jūtu, ka mana nākotne ir bezcerīga un kļūs tikai sliktāk.
  
3.    0    Es nejūtos neveiksmnieks.  
      1    Esmu piedzīvojis vairāk neveiksmju nekā vajadzētu.  
      2    Atskatoties redzu, ka esmu piedzīvojis daudz neveiksmju  
      3    Manuprāt, esmu pilnīgs neveiksmnieks.
  
4.    0    Viss, kas mani iepriecināja agrāk, turpina sagādāt man tikpat daudz prieka.  
      1    Nekas vairs mani neiepriecina kā agrāk.  
      2    Tas, kas agrāk sagādāja prieku, tagad mani iepriecina ļoti maz.  
      4    Viss, kas mani parasti iepriecināja, man vairs nedod prieku.
  
5.    0    Es ne par ko īpaši vainīgs nejūtos.  
      1    Daudz no tā ko, esmu darījis vai būtu varējis izdarīt, liek man justies vainīgam,  
      2    Mani bieži moka vainas apziņa.  
      3    Es pastāvīgi jūtos vainīgs.
  
6.    0    Man neliekas, ka es tiktu nosodīts.  
      1    Man šķiet, ka varbūt esmu pelnījis nosodījumu.  
      2    Es paredzu, ka mani nosodīs.  
      3    Es jūtu, ka tieku nosodīts.

7. 0 Es jūtos kā vienmēr.  
 1 Es esmu zaudējis pašpaļāvību.  
 2 Es esmu vilies sevī.  
 3 Es sev nepatīku.
8. 0 Es nekritizēju vai nevainoju sevi vairāk kā parasti.  
 1 Es esmu kritiskāks pret sevi nekā agrāk.  
 2 Es kritizēju sevi par visām savām kļūdām.  
 3 Pie visa slihta, kas notiek ar mani esmu vainīgs pats.
9. 0 Es nedomāju par pašnāvību.  
 1 Es domāju par pašnāvību, taču to neizdarītu.  
 2 Es gribētu darīt sev galu.  
 3 Es gribētu darīt sev galu, ja tas būtu iespējams.
10. 0 Es neraudu vairāk kā parasti  
 1 Es raudu vairāk nekā parasti.  
 2 Es raudu par katru nieku.  
 3 Es gribu raudāt, bet nespēju .
11. 0 Es neesmu satrauktāks nekā parasti.  
 1 Es jūtos satrauktāks nekā parasti.  
 2 Es esmu tik satraukts, ka grūti saglabāt mieru.  
 3 Es esmu tik satraukts, ka man vajag nemitīgi kustēties vai kaut ko darīt.
12. 0 Es neesmu zaudējis interesi par citiem cilvēkiem vai darbošanos.  
 1 Man ir mazāka interese par citiem cilvēkiem un darīšanām nekā agrāk.  
 2 Es esmu zaudējis parasto interesi par citiem cilvēkiem vai darīšanām.  
 3 Interesēties par kaut ko ir apgrūtinoši.
13. 0 Es pieņemu lēmumus tāpat kā vienmēr.  
 1 Es atzīstu, ka pieņemt lēmumus ir grūtāk nekā parasti.  
 2 Man ir daudz grūtāk kaut ko nolemt nekā parasti.  
 3 Man ir grūti pieņemt jebkādas lēmumus.
14. 0 Es nejūtos nevērtīgs.  
 1 Manuprāt, neesmu vairs tik vērtīgs un noderīgs kā vienmēr.  
 2 Salīdzinājumā ar ciliem jūtos mazāk vērtīgs.  
 3 Es jūtos galīgi nevērtīgs.

15. 0 Es jūtos tikpat enerģisks kā vienmēr.  
 1 Man ir mazāk enerģijas nekā agrāk bija  
 2 Daudzos gadījumos man trūkst enerģija lai ko darītu.  
 3 Man trūkst enerģijas, lai vispār kaut ko darītu.
16. 0 Mans miegs nav mainījies.  
 1a Es guļu mazliet vairāk nekā parasti.  
 1b Es guļu mazliet mazāk nekā parasti.  
 2a Es guļu daudz vairāk nekā parasti.  
 2b Es guļu daudz mazāk nekā parasti.  
 3a Es guļu gandrīz visu dienu.  
 3b Es mostos 1 - 2 stundas agrāk un pēc tam nevaru aizmigt.
17. 0 Es esmu tikpat neaizkaitināms kā parasti.  
 1 Es esmu vieglāk aizkaitināms nekā parasti.  
 2 Mani daudz vieglāk aizkaitināt nekā parasti.  
 3 Es visu laiku jūtos aizkaitināts.
18. 0 Es nejūtu ēstgribas izmaiņas.  
 1a Mana ēstgriba ir nedaudz pasliktinājusies.  
 1b Mana ēstgriba ir nedaudz pastiprinājusies.  
 2a Mana ēstgriba ir daudz mazāka nekā agrāk.  
 2b Mana ēstgriba ir jūtami lielāka nekā parasti.  
 3a Man vispār nav ēstgribas.  
 3b Es pastāvīgi gribu ēst.
19. 0 Es varu koncentrēties tikpat labi kā vienmēr.  
 1 Es nevaru koncentrēties tik labi kā parasti.  
 2 Man grūti pievērst domas kaut kam ilgāku laiku.  
 3 Manuprāt, es vispār nespēju koncentrēties.
20. 0 Es nejūtos vairāk noguris kā parasti.  
 1 Es nogurstu daudz ātrāk nekā parasti.  
 2 Es esmu pārāk noguris, lai darītu daudz no tā, ko daru parasti.  
 3 Es esmu tik noguris, ka nespēju padarīt lielāko daļu no tā ko agrāk.
21. 0 Mana attieksme pret seksu nav mainījiesies.  
 1 Sekss mani interesē mazāk nekā parasti.  
 2 Sekss tagad mani interesē daudz mazāk.  
 3 Es esmu zaudējis interesi par seksu.

<b>Kopā</b>	
-------------	--

### **3.Bloks- noguruma novērtēšana**

Jūsu priekšā ir saraksts ar apgalvojumiem, kas raksturo, kā nogurums var ietekmēt cilvēku. Nogurums ir fiziska noguruma sajūta un enerģijas trūkums, kuru daudzi cilvēki pieredz ik pa laikam. Dažādos medicīniskos stāvokļos, piemēram, multiplā skleroze, noguruma sajūta var rasties biežāk un tai ir lielāka ietekme nekā parasti. Lūdzu, izlasiet katru apgalvojumu uzmanīgi, un tad apvelciet vienu skaitli, kas vislabāk rāda, cik bieži nogurums ir ietekmējis Jūs šādā veidā **pēdējo 4 nedēļu laikā**. (Ja jums ir nepieciešama palīdzība, ar atbildes izvēli, pateiciet intervētājam labāko atbildi.) Lūdzu, atbildiet uz katru jautājumu. Ja Jums nav pārlicības, ka atbildēt pareizāk, lūdzu, izvēlieties vienu atbildi, kas ir vistuvāk apraksta Jūs. Intervētājs var izskaidrot vārdus vai frāzes, kuras jums nav saprotamas.

#### ***Sakarā ar manu nogurumu pēdējo 4 nedēļu laikā ....***

		<b>Nekad</b>	<b>Reti</b>	<b>Dažreiz</b>	<b>Bieži</b>	<b>Gandrīz vienmēr</b>
<b>1</b>	<b>Es biju mazāk modrs.</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Man bija grūti noturēt uzmanību ilgu laiku.</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Es nevarēju skaidri domāt.</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Es biju neveikls un nekoordinēts.</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>5</b>	<b>Es biju aizmāršīgs.</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

<b><i>Sakarā ar manu nogurumu pēdējo 4 nedēļu laikā ....</i></b>		<b>Nekad</b>	<b>Reti</b>	<b>Dažreiz</b>	<b>Bieži</b>	<b>Gandrīz vienmēr</b>
<b>6</b>	<b>Man jāsaudze sevi manas fiziskas aktivitātes laikā.</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>7</b>	<b>Es biju mazāk motivēts darīt jebkurus darbus, kuriem vajadzīga fiziska piepūle.</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>8</b>	<b>Es biju mazāk motivēts piedalīties sociālajās aktivitātes.</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

9	Es biju ierobežots manās spējas darīt lietas ārpus mājām.	0	1	2	3	4
10	Man bija problēmas uzturēt fizisku piepūli ilgu laiku.	0	1	2	3	4
11	Man bija grūti pieņemt lēmumu.	0	1	2	3	4
12	Es biju mazāk motivēts darīt jebko, kam ir vajadzīga domāšana.	0	1	2	3	4
13	Mani muskuļi ir jūtami vāji.	0	1	2	3	4
14	Man ir fiziski neērti.	0	1	2	3	4
15	Man bija problēmas pabeigt uzdevumus, kas prasa domāšanu.	0	1	2	3	4
16	Man bija grūti sakartot savas domas darbojoties darbā vai mājās.	0	1	2	3	4
17	Es biju mazāk spējīgs paveikt uzdevumus, kuriem ir vajadzīga fiziska piepūle.	0	1	2	3	4
18	Mana domāšana palēninājas.	0	1	2	3	4
19	Man bija grūtības koncentrēties	0	1	2	3	4
20	Es ierobežoju savas fiziskas aktivitātes	0	1	2	3	4
21	Man vajadzēja biežāk vai ilgāk atpūsties.	0	1	2	3	4
	Kopā					

**Paldies par Jūsu atsaucību! Pēc anketēšanas rezultātiem lūdzu vērsties pie intervetāja!**

Инициалы ,пол		Возраст		Анкета Nr.	
---------------	--	---------	--	------------	--

***Проспективное исследование: „ Связь между депрессией, усталостью и нарушенным сном в случае рассеянного склероза.”***

### **АНКЕТА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Пожалуйста, заполните анкету, которая включает в себя вопросы о вашем настроении, усталости и качестве сна. Анкета состоит из трех блоков вопросов. Заполнение каждого блока занимает в среднем 5-10 минут. Перед каждым блоком даются инструкции к его выполнению.

1. Блок- оценка качества сна.
2. Блок - оценка депрессии.
- 3.Блок - оценка степени усталости.

#### **1. Блок оценка качества сна**

##### **ИНСТРУКЦИИ:**

Следующие вопросы касаются Вашего сна и Вашего поведения во время сна в течение последнего месяца (т.е. только в течение последних 30 -ти дней). Ваши ответы должны как можно точнее отражать, как Вы спали и как вели себя во время сна большинство дней и ночей последнего месяца. Ответьте, пожалуйста, на все вопросы.

**1. В какое время Вы обычно ложились спать вечером в течение последнего месяца?**

**ВРЕМЯ ОТХОДА КО СНУ \_\_\_\_\_**

**2. Сколько времени в среднем (в минутах) Вам требовалось вечером, чтобы заснуть, в течение последнего месяца?**

**КОЛИЧЕСТВО МИНУТ \_\_\_\_\_**

**3. В какое время Вы обычно вставали утром в течение последнего месяца?**

**ВРЕМЯ ПОДЪЕМА \_\_\_\_\_**

4. Сколько часов, в среднем, Вы действительно спали за ночь в течение последнего месяца? (Это количество часов может не совпадать с количеством часов, проведенных в постели).

КОЛИЧЕСТВО ЧАСОВ СНА ЗА НОЧЬ \_\_\_\_\_

*В каждом из следующих вопросов отметьте наиболее подходящий Вам ответ. Ответьте, пожалуйста, на все вопросы.*

5. Как часто за последний месяц у Вас возникали проблемы со сном из-за того, что. . .

*a) Вы не могли заснуть в течение 30 минут*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*b) Вы просыпались посреди ночи или слишком рано утром*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*c) Вам приходилось вставать, чтобы пойти в туалет*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*d) Ваше дыхание было затруднено*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*e) Вы кашляли или громко храпели*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*f) Вам было слишком холодно*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*g) Вам было слишком жарко*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*h) Вам снились плохие сны*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*i) Вас мучили боли*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два  
раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*j) Другая(-ие) причина(-ы) нарушения сна; пожалуйста, укажите какая(-ие):*

---

---

*Как часто в течение последнего месяца у Вас были проблемы со сном по  
этой(-им) причине(-ам)?*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два  
раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*6. Как бы Вы оценили качество Вашего сна в целом за последний месяц?*

Очень хорошее \_\_\_\_\_

Достаточно хорошее \_\_\_\_\_

Достаточно плохое \_\_\_\_\_

Очень плохое \_\_\_\_\_

*7. Как часто в течение последнего месяца Вы принимали лекарства,  
помогающие Вам спать (по назначению врача или без назначения)?*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два  
раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*8. Как часто в течение последнего месяца Вы чувствовали сонливость за  
рулем, во время еды, или когда Вы общались с другими людьми?*

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два  
раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_

*9. В течение последнего месяца насколько трудно Вам было сохранять  
достаточно заинтересованности и энергии для того, чтобы доводить  
дела до конца?*

Совсем не трудно \_\_\_\_\_

Немного трудно \_\_\_\_\_

Достаточно трудно \_\_\_\_\_

Очень трудно \_\_\_\_\_

**10. Есть ли человек, который спит с Вами в одной кровати или в одном доме/ квартире?**

Нет ни человека, который спит с Вами в одной кровати, ни человека, который спит с Вами в одном доме/ квартире \_\_\_\_\_

Есть человек, который спит в другой комнате \_\_\_\_\_

Есть человек, который спит в одной комнате с Вами, но не в одной кровати \_\_\_\_\_

Есть человек, который спит с Вами в одной кровати \_\_\_\_\_

**Если есть человек, который спит с Вами в одной кровати или в одном доме/ квартире, узнайте у него/нее, как часто в течение последнего месяца . . .**

**a) Вы громко храпели**

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_\_\_

**b) Вы делали длинные паузы между вдохами во время сна**

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_\_\_

**c) Вы подергивали ногами во сне**

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_\_\_

**d) Вы просыпались ночью и некоторое время не понимали, где Вы, и что происходит**

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_\_\_

**e) Другие виды беспокойных состояний во время сна; пожалуйста, укажите какие:**

\_\_\_\_\_

За последний месяц - ни разу\_\_\_ Реже чем раз в неделю\_\_\_ Один или два раза в неделю\_\_\_ Три раза в неделю или чаще\_\_\_\_\_

Всего	
-------	--

## 2. Блок - оценка депрессии

### *Мои ощущения в последние две недели*

Этот опросник состоит из 21 групп утверждений. Прочтите внимательно и обведите кружком номер утверждение(одно), наилучшим образом отражающего Ваше самочувствие в течение последних двух недель , включая сегодняшний день. Если подходящими Вам кажутся несколько утверждений в группе, обведите больше подходящее из них. Убедитесь, что Вы прочитали все утверждения в каждой группе, прежде, чем сделать выбор.

1.

0 Мне не грустно.

1 Мне грустно большую часть времени.

2 Мне всё время грустно.

3 Я настолько несчастен и мне так грустно, что это невыносимо.

2.

0 Я не переживаю о будущем.

1 Я переживаю о будущем больше чем раньше.

2 Я не думаю, что в будущем у меня всё наладится.

3 Я чувствую, что будущее безнадежно, и будет только хуже.

3.

0 Я не чувствую себя неудачником.

1 Я испытал больше неудач, чем следовало.

2 Оглядываясь в прошлое, я вижу множество неудач.

3 Я чувствую себя полным неудачником.

4.

0 Я получаю от любимых занятий столько же удовольствия, как и раньше.

1 Я испытываю меньше удовольствия, чем раньше.

2 Я получаю очень мало удовольствия от вещей, которые мне нравились раньше.

3 Я совсем не получаю удовольствия от вещей, которые мне нравились раньше.

5.

0 Чувство вины меня не особо беспокоит.

1 Я испытываю вину за многое, что сделал или должен был сделать.

2 Я испытываю чувство вины почти всё время.

3 Я постоянно испытываю чувство вины.

6.

0 У меня нет чувства, что меня наказывают.

1 У меня такое чувство, что меня могут наказать.

2 Я жду неминуемого наказания.

3 У меня такое чувство, будто меня наказывают.

7.

0 Моё отношение к себе такое же, как всегда.

1 Я потерял уверенность в себе.

2 Я в себе разочарован.

3 Я сам себе неприятен.

8.

0 Я не критикую и не обвиняю себя больше чем обычно.

1 Я отношусь критичнее к себе, чем раньше.

2 Я критикую себя за все свои неудачи.

3 Я виню себя за всё плохое, что происходит.

9.

0 У меня нет мыслей о самоубийстве.

1 У меня бывают мысли о самоубийстве, но я их не воплощу.

2 Иногда у меня возникает желание покончить с собой.

3 Я бы покончил с собой, если бы представилась возможность.

10.

0 Я не плачу больше обычного.

1 Я плачу больше чем раньше.

2 Я плачу из-за любой мелочи.

3 Мне хочется расплакаться, но не могу.

11.

0 Я не более беспокоен или взвинчен, чем обычно.

1 Я более беспокоен или взвинчен, чем обычно.

2 Я настолько беспокоен или взвинчен, что трудно усидеть на месте.

3 Я настолько беспокоен или взвинчен, что вынужден всё время двигаться или что-то делать.

12.

0 Я не утратил интереса к людям или деятельности.

1 Другие люди или занятия мне менее интересны, чем раньше.

2 Я почти утратил интерес к людям или деятельности.

3 Мне трудно испытать интерес к чему-либо.

13.

0 Принимать решения для меня не сложнее, чем обычно.

1 Мне труднее принимать решения, чем обычно.

2 Мне гораздо труднее, чем раньше, дается принятие решений.

3 Я совсем не могу принимать решения.

14.

0 Я не чувствую себя бесполезным.

1 Я считаю себя не настолько значимым и полезным, как раньше.

2 Я чувствую себя менее значимым, чем другие люди.

3 Я чувствую себя абсолютно никчёмным.

15.

0 У меня столько же энергии, как всегда.

1 У меня меньше энергии, чем раньше.

2 У меня мало энергии.

3 У меня ни на что не хватает энергии.

16.

0 Я не заметил, чтобы мой режим сна как-то изменился.

1а Я сплю несколько больше обычного.

1в Я сплю несколько меньше обычного.

2а Я сплю намного больше обычного.

2в Я сплю намного меньше обычного.

3а Я сплю почти весь день.

3в Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше и не могу заснуть.

17.

0 Я не более раздражителен, чем обычно.

1 Я более раздражителен, чем обычно.

2 Я намного более раздражителен, чем обычно.

3 Я всё время раздражителен.

18.

0 Я не заметил, чтобы мой аппетит как-то изменился.

1а Мой аппетит несколько меньше обычного.

1в Мой аппетит несколько больше обычного.

2а Мой аппетит намного меньше обычного.

2в Мой аппетит намного больше обычного.

3а У меня совсем нет аппетита.

3в У меня всё время зверский аппетит.

19.

0 Я способен к сосредоточению так же, как всегда.

1 Я не могу сосредоточиться так же хорошо, как обычно.

2 Мне трудно долго на чем-то удерживать внимание.

3 Я ни на чем не могу сосредоточиться.

20.

0 Я устаю или утомляюсь не больше, чем обычно.

1 Я сильнее устаю или легче утомляюсь, чем обычно.

2 Меня слишком утомляют или вызывают усталость многие мои обычные занятия.

3 Меня слишком утомляют или вызывают усталость почти все мои обычные занятия.

21.

0 Я не заметил, чтобы мой интерес к сексу как-то изменился.

1 Секс интересует меня меньше чем раньше.

2 Сейчас секс интересует меня намного меньше.

3 Я полностью утратил интерес к сексу.

Всего	
-------	--

### 3.Блок - Оценка степени усталости

Ниже приводится список утверждений, которые описывает, как усталость может повлиять на человека. Усталость чувство физической усталости и недостатка энергии, что многие люди испытывают время от времени. В медицинских условиях, таких как рассеянный склероз, чувство усталости может происходить чаще и имеют большее влияние, чем обычно. Пожалуйста, прочитайте каждое утверждение тщательно, а затем обведите тот номер, который лучше всего указывает на то, как часто усталость повлияла на вас таким образом, **в течение последних 4-х недель**. (Если вам нужна помощь в маркировке ваших ответов, скажите интервьюеру число, которое характеризует лучший ответ.) Пожалуйста, ответьте на каждый вопрос. Если вы не уверены, какой ответ выбрать, пожалуйста, выберете один ответ, который приходит ближе всего к вашему описанию. Интервьюер может объяснить любые слова или фразы, которые вы не понимаете.

**Из-за моей усталости в течение последних 4-х недель ....**

		<b>Никогда</b>	<b>Редко</b>	<b>Иногда</b>	<b>Часто</b>	<b>Почти всегда</b>
1	Я был менее бдительным.	0	1	2	3	4
2	У меня были трудности Удерживать внимание на длительные периоды времени.	0	1	2	3	4
3	Я был не в состоянии ясно мыслить.	0	1	2	3	4
4	Я был неуклюж и некоординирован.	0	1	2	3	4
5	Я был забывчив.	0	1	2	3	4
6	Я должен был беречь себя в моей физической активности.	0	1	2	3	4
7	Я был менее мотивированы делать все, что требует физические усилия.	0	1	2	3	4
8	Я был менее мотивирован участвовать в социальной деятельности.	0	1	2	3	4
9	Я был ограничен в моем способности делать дела вне дома.	0	1	2	3	4
10	Мне было проблематично поддерживать физическое усилие в течение длительного времени.	0	1	2	3	4
	Из-за моей усталости в	<b>Никогда</b>	<b>Редко</b>	<b>Иногда</b>	<b>Часто</b>	<b>Почти всегда</b>

	течение последних 4-х недель ....					
11	Мне было сложно принять решение.	0	1	2	3	4
12	Я был менее мотивирован сделать что-нибудь, что требует мышления.	0	1	2	3	4
13	Я чувствую слабость в мышцах	0	1	2	3	4
14	Мне физически некомфортно.	0	1	2	3	4
15	Мне было проблематично закончить задания, которые требуют мышления	0	1	2	3	4
16	У меня были трудности организовать свои мысли занимаясь делами в домашних условиях или на работе.	0	1	2	3	4
17	Я был в меньшей степени способен выполнять задачи, требующие физические усилия.	0	1	2	3	4
18	Моё мышление было замедленно.	0	1	2	3	4
19	Мне было сложно сосредоточиться.	0	1	2	3	4
20	Я ограничил свою физическую активность.	0	1	2	3	4
21	Мне нужно было больше отдыхать часто или в течение более длительных периодов времени.	0	1	2	3	4
	<b>Всего</b>					

**Благодарю Вас за сотрудничество!**

**За результатами анкетирования прошу обращаться к исследователю.**

20.pielikums. *Pacienta piekrišanas lapas paraugs.*

Prospektīvs pētījums: „**Sakarība starp depresiju, nogurumu un traucēto miegu multiplās sklerozes gadījumā.**“

**Pacienta piekrišanas veidlapa.**

Es, \_\_\_\_\_ (pacienta vārds, uzvārds)

- Esmu izlasījis/-usi pētījuma „Pacienta informācijas” veidlapu.
- Man bija iespēja uzdot jautājumus attiecībā par pētījumu.
- Man ir tiesības uzzināt un pētījuma vadītājam(-jai) ir pienākums informēt par maniem datiem, kas iegūti pētījuma laikā, ja es tos pieprasu.

Sarunā ar \_\_\_\_\_ (pētnieka vārds, uzvārds) esmu sapratis/-usi, ka mana dalība pētījumā neietekmēs manu turpmāko medicīnisko aprūpi.

Apzinos, ka mana dalība pētījumā ir brīvprātīga.

Saprotu, ka varu pārtraukt savu dalību pētījumā:

- Jebkurā brīdī, kad to nolemšu.
- Nesniedzot nekādus paskaidrojumus.
- Neizjūtot nekādas sekas un pārmaiņas, kas attiecas uz manu medicīnisko aprūpi.

**Es brīvprātīgi dodu savu piekrišanu dalībai šajā pētījumā.**

Datums: \_\_\_\_\_

Pacienta paraksts:

Pētnieka paraksts:

Prospektīvs pētījums: „**Sakarība starp depresiju, nogurumu un traucēto miegu multiplas sklerozes gadījumā.**”

## **Pētījuma informācija pacientam**

### **Cienījamais/ā pacient/e**

Jūs tiek atzīti par piedalīties prospektīvā pētījumā, „Sakarība starp depresiju, nogurumu un traucēto miegu multiplas sklerozes gadījumā”, kurā paredzēts izvērtēt sakarību starp depresiju, nogurumu, traucēto miegu.

Pirms nolemjat, vai piekrītat piedalīties šajā pētījumā, lūdzam Jūs rūpīgi iepazīties ar informāciju, kas sīkāk paskaidro pētījuma mērķi un jūsu dalības nozīmi.

### **Pētījuma mērķis**

Galvenais mērķis ir noskaidrot saistību starp depresiju, nogurumu un miega traucējumiem multiplās sklerozes slimniekiem. Iegūtie dati, tiks apstrādāti matemātiski analizēti ar aprakstošo metodi.

### **Pētījuma apraksts**

Jūsu iesaistīšanās pētījumā notiks Jūsu vizītes laikā pie sava neirologa vai kāmēr Jūs atrodaties dienas stacionārā. Jūsu piedalīšanās pētījumā ir vienreizēja. Jūsu ārsta vizīšu būtība nemainīsies, Jūsu vizītes ilgums līdz ar to pagarināsies vidēji par 15 – 30 minūtēm. Jums būs jāatbild uz dažiem jautājumiem, kuri ir paredzēti atketā, par jūsu garstāvokļa izmaiņām, nogurumu un miega īpašībām.

### **Pētījuma ilgums**

Pētījums notiks 2016.gada 28.oktobra -2017.gada 28.oktobra perioda laikā. Jūsu piedalīšanās pētījumā ir vienreizēja.

### **Iespējamie riski**

Piedalīšanās pētījumā Jūsu veselībai nenodarīs nekādu ļaunumu. Jums var rasties minimāls diskomforts (garīgs sasprindzinājums, lai atbildētu uz anketā paredzētajiem jautājumiem).

### **Ko nozīmē jūsu piedalīšanās?**

Jūsu medicīniskā aprūpe nemainīsies neatkarīgi no tā, vai Jūs piekrītat piedalīties pētījumā, vai nē. Ja nepiekrītat piedalīties, Jūsu terapijā nekas nemainīsies, ārstēšana notiks tā pat kā līdz šim.

## **Izstāšanās no pētījuma**

Pat, ja Jūs esat piekrituši piedalīties, jebkurā brīdī Jūs varat izstāties no pētījuma, neko nepaskaidrojot. Savs lēmums Jums nav jāmotivē.

## **Iespējamie ieguvumi**

- Tiks novērtēts Jūsu veselības stāvoklis.
- Tiks labāk izpētīta dažu multiplās sklerozes simptomu ietekme uz cilvēka dzīves kvalitāti, spēju funkcionēt sabiedrībā, un viņa darbaspējām.

## **Datu aizsardzība un klīniskās informācijas izmantošana**

Jūsu dati tiks anonimizēti un anketēšanas rezultāti tiks atklāti tikai Jums pēc Jūsu pieprasījuma. Anketēšanas rezultāti tiks apstrādāti un salīdzināti ar citu pētījuma dalībnieku datiem.

## **Pētījuma rezultāti**

### **Uz šī pētījuma bāzes taps LU Medicīnas fakultātes 6.kursa ārstniecības programmas studentes diplomdarbs.**

Visbeidzot, gribam vērst Jūsu uzmanību uz faktu, ka šis informējošais dokuments attiecas tikai uz Jūsu piedalīšanos pētījumā.

## **Visus jautājumus par pētījumu un tā rezultātiem, lūdzu, jautājiel:**

Pētījuma vadītājam: Dr. Jolantai Kalniņai, „Multiplās Sklerozes Centrs”, tel. \*\*\*7; vai pētījuma izpildītājai: LU Medicīnas fakultātes, ārstniecības programmas 6.kursa studentei Veronikai Mironovai tel: \*\*\*92

**Paldies, ka veltījāt laiku, lai izlasītu šo informāciju.**

Datums \_\_\_\_\_

LATVIJAS UNIVERSITĀTES KARDIOLOĢIJAS UN REGENERATĪVĀS  
MEDICĪNAS INSTITŪTA ZINĀTNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMISIJA

PIETEIKUMS

I. PROJEKTA VADĪTĀJS

Vārds, uzvārds Jolanta Kalniņa Zinātniskais grāds \_\_\_\_\_  
Amats stundu pasniedzēja  
Zinātniskās iestādes nosaukums Latvijas Jūras Medicīnas Centrs, Vecmilgrāvja slimnīca  
Nodaļa Multiplas sklerozes centrs Adrese Vecmilgrāvja 5.līnija-26,  
Rīga, LV-1058  
Tālr.    Fakss    E-pasts   

II. PROJEKTA NOSAUKUMS Sakarība starp depresiju, nogurumu un traucēto miegu  
multiplas sklerozes gadījumā

III. PROJEKTA IZPILDĪTĀJI

Vārds, uzvārds Veronika Mironova Zinātniskais grāds \_\_\_\_\_  
Amats 6.kursa studente  
Zinātniskās iestādes nosaukums Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte  
Nodaļa \_\_\_\_\_ Adrese \_\_\_\_\_  
Tālr. \_\_\_\_\_ Fakss \_\_\_\_\_ E-pasts \_\_\_\_\_

IV. PROJEKTA KOPSAVILKUMS

A. PĒTĪJUMA OBJEKTI

Iezīmēt: Cilvēki   
Dzīvnieki

NB! Ja pētījuma objekti ir cilvēki vai to audi un pētījums ir prospektīvs, tad obligāti jāpievieno Pacienta informācijas lapa(s), kā arī Pacienta piekrišanas forma(s).

B. PĒTĪJUMA PROTOKOLA VĒSTURE UN PAMATOJUMS (iesk. izskaidrojumu **vienkāršā, saprotamā valodā**, uzrādot zinātnisko jautājumu, kuru šis pētījuma protokols risinās).

*Pētījuma mērķis izpētīt sakarību starp depresiju, nogurumu traucēto miegu un tā kvalitāti multiplas sklerozes slimniekiem Latvijā. Pētījums ir modelēts pamatojoties uz starptautiskām publikācijām par izvēlēto tēmu.*

C. PĒTĪJUMA PROTOKOLA ĪSS APRĀKSTS (iesk. informāciju **vienkāršā, saprotamā valodā** par metodiku un tehnoloģiju, piem., paredzamais pētījumu objektu skaits un to vecums, asins daudzums, ievadītās zāles un medikamenti, aptaujas lapas, testi utt.).

*Prospektīvajā pētījumā piedalīsies Multiplas Sklerozes Centra Ambulatoras prakses un Dienas stacionāra pacienti, kuriem ir zināmi vai tiks jaunatklāti pētījumā analizēti simptomi.*

*Pētījumā paredzams piedalīties 100 cilvēkiem. 50 multiplas sklerozes slimnieki, kuriem ir zināmi vai tiks atklāti pētāmi simptomi (depresija, nogurums, traucēts miegs miega) vai vismaz divi no tiem un 50 cilvēki kontroles grupā, kuriem nav zināma vai nav apstiprināta multiplas sklerozes diagnoze. Pētījuma dalībnieku paredzamais vecums ir no 20 līdz 80 gadiem.*

*Pētījuma dalībniekiem būs jāaizpilda anketa, kura sastāv no trīs jautājumu blokiem, kuri satur jautājumus par viņu garstāvokli, pašnovērtēšanu, svara izmaiņām (depresijai), ikdienas darbaspējīgumu (nogurumam) un miega kvalitāti. Katra bloka izpildei vidēji ir paredzētas 5-10 minūtes, tātad, testēšanas vidējais laiks ir 15-30 minūtes. Pētījuma dalībniekiem tiks piedāvāta iespēja aizpildīt anketu pašiem vai arī veikt aptauju intervijas veidā. Anketas izveidošanai tiks izmantotas sekojošas skalas:*

- *Beka depresijas aptauja-II*
- *Modified fatigue impact scale (MFIS)- bezmaksas versija tika ņemta no NMSS (National Multiple Sclerosis Society) mājaslapas.*
- *Pittsburgh sleep quality index (PSQI)- tika dabūta atļauja no autora testa izmantošanai. Tika pasūtīti anketu paraugi gan latviešu, gan krievu valodā*

*Balstoties uz iegūtiem datiem tiks analizēta likumsakarība starp pētāmiem simptomiem.*

#### D. PĒTĪJUMA IZPILDES TERMIŅI

Sākums 2016. gada 28.oktobris  
Beigas 2017. gada 28.oktobris

#### E. PĒTĪJUMA NORISES VIETA (-AS) Latvijas Jūras Medicīnas Centrs, Multiplas Sklerozes Centrs

F. DAĻĒJA ATKLĀTĪBA: Ja pilna informācija pētījuma gaitā cilvēkiem kā pētniecības objektiem netiek sniegta, izskaidrot šāda protokola nepieciešamību, kā un kad objekti tiks informēti.

#### V. RISKI PRET IEGUVUMIEM

1. Izskaidrot būtību un riska pakāpi iespējamiem ievainojumiem, sāpēm, stresa, diskomforta, cilvēka neaizskaramības pārkāpumiem un citām blakus parādībām, kas izraisītas cilvēkiem vai dzīvniekiem protokola izpildes gaitā.

*Aptauja satur dažus jautājumus (personīga rakstura un ar dzimumdzīvi saistīti jautājumi), atbilde uz kuriem var rast pētījuma dalībniekam diskomfortu.*

*Dažiem pētījuma dalībniekiem var rasties grūtības ar lasīšanu un rakstīšanu, tāpēc tiks piedāvāts atbildēt uz anketas jautājumiem intervijas veidā.*

2. Izskaidrot veiktos pretpasākumus, lai mazinātu traumas risku un aizsargātu pētniecības objektu tiesības un labklājību.

*No pētījuma dalībnieka personīgajiem datiem tiks pieprasīti tikai viņa iniciāļi, dzimums un vecums identifikācijas nolūkos.*

*Pētījuma dalībniekam tiks atļauts neatbildēt uz jautājumiem, kuri viņaprāt ir aizvainojoši. Tāda gadījumā rezultāts tiks pielīdzināts „0 punktu“.*

*Dažiem pētījuma dalībniekiem var rasties grūtības ar lasīšanu un rakstīšanu, tāpēc tiks piedāvāts atbildēt uz anketas jautājumiem intervijas veidā.*

*Pacienta ērtībai pētījuma anketa tiks piedāvāta gan krievu, gan latviešu valodā.*

3. Izskaidrot šā pētījuma potenciālos ieguvumus (i) pētījuma objektiem, (ii) sabiedrībai un cilvēcei.

(i) *Tiks novērtēts pētījuma objektu veselības stāvoklis.*

(ii) *Tiks labāk izpētīta dažu multiplas sklerozes simptomu ietekme uz cilvēka dzīves kvalitāti, spēju funkcionēt sabiedrībā, un viņa darbaspējam.*

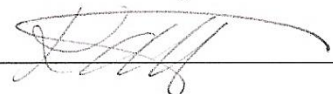
## VI. APLIECINĀJUMS

Es, POLYANTA KACUNYK (projekta vadītājs),

esmu pilnībā iepazinies (-usies) ar informāciju, kas attiecināma uz pētījumu. Es ievērošu pētījuma protokolu, Pasaulē medicīnas asociācijas Helsinku deklarāciju par ētikas principiem medicīnas pētniecībai ar cilvēkiem, Eiropas padomes Oviedo konvenciju par cilvēktiesību un cieņas aizsardzību bioloģijā un medicīnā, un uz klīniskiem pētījumiem attiecināmos Latvijas Republikā spēkā esošus likumdošanas nosacījumus. Man ir pienākums ziņot par protokola izmaiņām un klīniskā pētījuma rezultātiem kompetentām pētniecības iestādēm un komisijām.

Datums 13.10.2016

Paraksts \_\_\_\_\_



Šo vietu aizpilda LU KRMI Zinātniskās izpētes Ētikas komisija

## VII. PARAKSTI

APSTIPRINĀTS X

NEAPSTIPRINĀTS \_\_\_

Datums 20.10.2016.

Paraksts, atšifrējums \_\_\_\_\_

LU KRMI Zinātniskās izpētes Ētikas komisija



## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „**Sakarība starp depresiju, nogurumu un traucēto miegu multiplās sklerozes gadījumā.**” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: \_\_\_\_\_  
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē \_\_\_\_\_  
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule \_\_\_\_\_  
(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē \_\_\_\_\_ 2017., prot. Nr. \_\_\_\_\_.

Komisijas sekretāre: \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)