

AKADEMIA WYCHOWANIA FIZYCZNEGO  
WE WROCŁAWIU  
WYDZIAŁ FIZJOTERAPII

Magdalena Dębińska

INTERAKCJE UWARUNKOWAŃ OSOBNICZYCH  
I KLINICZNYCH OSÓB CHORYCH  
NA STWARDNIENIE ROZSIANE Z JAKOŚCIĄ ŻYCIA  
ORAZ AKTYWNOŚCIĄ FIZYCZNĄ I ZAWODOWĄ

Autoreferat rozprawy doktorskiej wykonanej w Katedrze Fizjoterapii  
w Dysfunkcjach Narządu Ruchu Akademii Wychowania Fizycznego  
we Wrocławiu

Promotor:

dr hab. Małgorzata Mraz, prof. Uczelni

Recenzenci:

dr hab. n. med. Anna Pokryszko-Dragan

dr hab. prof. AWF Maciej Wilski

WROCŁAW 2020

## Spis treści

I. WSTĘP .....	3
I.1. Postać kliniczna i przebieg stwardnienia rozsianego .....	3
I.2. Rokowanie w stwardnieniu rozsianym .....	4
I.3. Wpływ leczenia na przebieg stwardnienia rozsianego .....	4
I.4. Zmęczenie – główny objaw stwardnienia rozsianego .....	4
I.5. Stwardnienie rozsiane a aktywność fizyczna.....	5
I.6. Aktywność zawodowa osób chorujących na stwardnienie rozsiane .....	5
I.7. Jakość życia osób chorujących na stwardnienie rozsiane.....	5
I.8. Podsumowanie .....	6
II. CEL PRACY .....	8
III. PYTANIA BADAWCZE .....	8
IV. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE .....	9
IV 1. Osoby badane.....	9
IV 2. Metody badań.....	10
IV 3. Metody statystyczne.....	11
V. WYNIKI BADAŃ .....	14
V.1. Ocena zależności czynników osobniczych i klinicznych z jakością życia oraz aktywnością fizyczną .....	14
V.2. Modelowanie statystyczne zależności rozwoju i skutków choroby w odniesieniu do własnych aktywności osób z SM .....	23
VII. WNIOSKI.....	28
VII. PIŚMIENNICTWO .....	29

## **I. WSTĘP**

### **Wprowadzenie**

Postęp w badaniach nad stwardnieniem rozsianym (łac. *sclerosis multiplex* – *SM*) następuje w wyjątkowym tempie. Aby zrozumieć mechanizm postępującego uszkodzenia OUN i rzucić światło na to, w jaki sposób osoba chora na SM mogłaby dobrze i aktywnie funkcjonować, naukowcy gromadzą informacje z wielu źródeł. Równolegle z prowadzonymi badaniami procesów odpornościowych, badaniem komórek wytwarzających mielinę, zakaźnych wyzwalaczy w SM, czy poszukiwaniem genów, które powodują podatność na chorobę, poszukuje się nowych terapii i bada się czynniki, które mogą mieć wpływ na poziom niewydolności ruchowej i przebieg choroby. Poddaje się analizom strategię rehabilitacji, zmęczenie i zaburzenia snu, a także funkcje poznawcze, po to, aby zrozumieć podstawowe mechanizmy i zidentyfikować najbardziej efektywne podejście terapeutyczne.

### **I.1. Postać kliniczna i przebieg stwardnienia rozsianego**

Stwardnienie rozsiane jest przewlekle postępującą chorobą neurologiczną o charakterze nieuleczalnym. Choroba ta, jest stanem zapalnym w Ośrodkowym Układzie Nerwowym (OUN), z charakterystyczną utratą otoczki mielinowej, a w konsekwencji postępującymi zaburzeniami na tle neurologicznym (Konikowska i wsp., 2014). Najczęściej choroba ta rozpoczyna się w młodym wieku w okresie największej aktywności zawodowej, rodzinnej i społecznej (Łabuz-Roszak i wsp., 2013). Stwardnienie rozsiane jest najczęściej występującym stanem zapalnym OUN u młodych dorosłych (Wallin i wsp., 2019). Przebieg choroby jest nieprzewidywalny. SM może przebiegać postępująco lub zatrzymać się. Zazwyczaj wcześniejsze zachorowanie wiąże się z późniejszym pojawieniem się niepełnosprawności (Opara, 2013). Kliniczna klasyfikacja stwardnienia rozsianego wyróżnia cztery postaci choroby: pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive multiple sclerosis, PPMS*), wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive multiple sclerosis, SPMS*), remitująco-nawracającą (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS*) oraz postępująco-nawracającą (ang. *progresivve relapsing multiple sclerosis, PRMS*).

Do typowych objawów neurologicznych stwardnienia rozsianego zaliczane są: zapalenie nerwu wzrokowego, podwójne widzenie, osłabienie czucia, osłabienie siły

mięśniowej w kończynach, ataksja chodu, utrata kontroli nad pęcherzem czy też zaburzenia funkcji poznawczych (Wallin i wsp., 2019).

## **I.2. Rokowanie w stwardnieniu rozsianym**

Rokowanie w stwardnieniu rozsianym stanowi bardzo trudny temat dla wielu badaczy. Bartosik-Psujek i Stelmasiak oraz Rotstein i współautorzy (2006) postawili szereg pytań pacjentom, którzy chorują na SM. Jako dobrze rokujące zostały przedstawione następujące czynniki: płeć żeńska, wczesny początek choroby, pierwsze objawy: zapalenie nerwu wzrokowego lub objawy czuciowe. Dobrze rokowniczo objawia się początek choroby w postaci remitująco-nawracającej (RRMS). Ponadto całkowite lub częściowe wycofanie objawów po pierwszym rzucie, długa remisja pomiędzy dwoma pierwszymi rzutami, jak również długi okres między pierwszym rzutem a uzyskaniem 4 pkt w Skali Niewydolności Ruchowej wg Kurtzke'go (ang. *Expanded Disability Status Scale* – EDSS), czyli średnio ciężka niewydolność ruchowa z zachowaną zdolnością do pokonania bez odpoczynku 500m oraz do pracy zarobkowej lub domowej oraz z quasi-normalnym życiem osobistym. Jako złe rokowanie, badacze opisują wieloogniskową symptomatologię pierwszego rzutu, wystąpienie objawów uszkodzenia układu piramidowego oraz znaczną częstość rzutów w czasie pierwszych 5 lat choroby (Bartosik-Psujek i Stelmasiak, 2006; Rotstein i wsp., 2006).

## **I.3. Wpływ leczenia na przebieg stwardnienia rozsianego**

Najczęściej stosowanym leczeniem w SM jest leczenie immunomodulacyjne (ang. *Disease Modifying Drugs* – DMD), które zmniejsza częstość i ciężkość rzutów, hamuje progresję choroby (Bartosik-Psujek, 2012; Del Santo i wsp., 2012). Wawrzyniak i Maciejak wnioskuje, iż DMD wpływa stabilizująco na narastanie stopnia niesprawności ruchowej tylko u części chorych na stwardnienie rozsiane (2010). Korzystny wpływ leczenia DMD na spowolnienie procesu chorobowego obserwowano szczególnie w drugim roku leczenia (Heinzlef i Ramanan, 2005). Wczesne włączenie DMD wiąże się z wydłużeniem czasu do kolejnego rzutu (Wiendl i wsp., 2008).

## **I.4. Zmęczenie – główny objaw stwardnienia rozsianego**

Zmęczenie w stwardnieniu rozsianym opisywane jest, jako subiektywny brak energii fizycznej i/lub psychicznej, względnie jako uczucie wyczerpania. U około 70% chorych na SM, zmęczenie podawane jest, jako jeden z trzech dominujących objawów

chorobowych, a u części chorych jako główny objaw (Johansson i wsp., 2007; Losy, 2005). Objaw ten po postawieniu diagnozy opisywany jest jako zespół zmęczenia, zespół zmęczeniowy czy zespół przewlekłego zmęczenia (Pasiut i wsp., 2015). Zmęczenie w przebiegu SM znacznie obniża jakość życia chorego zarówno w aspekcie zawodowym, rodzinnym, jak i społecznym. Do oceny stopnia zmęczenia stosuje się najczęściej Skalę Ciężkości Zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale – FSS*) (Dworzańska i wsp., 2009).

### **I.5. Stwardnienie rozsiane a aktywność fizyczna**

Do niedawna osobom chorującym na SM odradzano wykonywanie ćwiczeń ruchowych. Podyktowane to było podniesieniem temperatury ciała podczas wysiłku fizycznego, a to natomiast przyczynia się do nasilenia objawów choroby, a tym samym hamowania przewodnictwa nerwowego. Jednakże brak aktywności fizycznej sprzyja obniżeniu tolerancji wysiłku fizycznego oraz osłabieniu mięśni (Mauritz, 2005).

Światowa Organizacja Zdrowia określa, że poziom aktywności fizycznej jest istotnym składnikiem zdrowego stylu życia (WHO, 2001). Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego podkreśla istotność ruchu u chorych na SM. Stosowanie ćwiczeń fizycznych u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane wpływa na zmniejszenie jednego z głównych objawów choroby, jakim jest zmęczenie (Pasiut i wsp., 2015).

### **I.6. Aktywność zawodowa osób chorujących na stwardnienie rozsiane**

Aktywność zawodowa (AZ) stanowi istotny czynnik wpływający na ocenę jakości życia przez pacjentów chorujących na SM.

Wymuszanie AZ, może przeciwdziałać depresji i izolacji społecznej, podnosić samoocenę chorego oraz poprawiać jego status materialny (Pitton-Vouyovitch i wsp., 2006). Osoby z RRMS oraz z objawami zaburzeń poznawczych związanych z koncentracją, przerzutnością uwagi, pamięcią operacyjną oraz hamowaniem reakcji dominującej, są mniej aktywne zawodowo oraz wykazują mniej codziennych aktywności, tj. kierowanie pojazdem, szybkie podejmowanie decyzji, praca w warunkach nasilonego stresu (Lovera i Kovner, 2012; Prakash i wsp., 2008; Tyburski i wsp., 2014).

### **I.7. Jakość życia osób chorujących na stwardnienie rozsiane**

Jakość życia (JŻ) definiowana jest przez WHO jako: „poczucie jednostki co do jej pozycji życiowej w aspekcie kulturowym oraz w aspekcie przyjętego systemu wartości,

w którym ona żyje, w odniesieniu do jej osiągnięć, oczekiwań, standardów i zainteresowań” (Pasek i wsp., 2007).

Na ocenę jakości życia osób chorujących na SM w dużym stopniu wpływają zarówno czynniki związane z niesprawnością ruchową, ale także czynniki społeczno-demograficzne czy kliniczne. Choroba w sposób negatywny wpływa na większość obszarów życia, co przyczynia się do znacznego pogorszenia jakości (Bejer i wsp., 2015).

Czas trwania SM nie wykazuje wpływu na ocenę jakości życia, a wraz z czasem trwania choroby następuje akceptacja sytuacji chorobowej przez chorych na SM (Humańska i wsp., 2013). Według Stachowskiej i wsp. (2013) istotny wpływ na jakość życia ma wiek, przebieg choroby, sprawność motoryczna i stosowane leczenie. Osoby starsze z postępującą postacią choroby, mniej sprawne ruchowo i nie poddawane leczeniu, znacznie gorzej oceniają JŻ niż osoby młodsze, z postacią remitująco-nawracającą, niższą punktacją w skali EDSS i leczone (Łabuz-Roszak i wsp., 2013; Merkelbach i wsp., 2002).

Badania Kossakowskiej i wsp. (2011) wykazały, że satysfakcja z życia osób z SM nie jest skorelowana z postacią choroby, czasem jej trwania oraz ze stopniem umiarkowanej niewydolności ruchowej wg Kurtzke’go.

Natomiast wg McFadden i wsp. (2012) czynnikiem największego ryzyka wystąpienia bezrobocia jest stopień niewydolności ruchowej oceniany skalą EDSS (powyżej 6,5), wiek, czas trwania i przebieg kliniczny choroby w tym postać choroby.

## **I.8. Podsumowanie**

Najnowsze dane statystyczne, opublikowane przez Multiple Sclerosis International Federation pokazują, jak poważnym społecznym i medycznym problemem jest stwardnienie rozsiane, a przede wszystkim pacjent, u którego zdiagnozowano SM. Czy pacjent ten bierze świadomie udział w procesie leczenia i rehabilitacji i jakie podejmuje zachowania w odniesieniu do zdiagnozowanej choroby?

Ponieważ, ciągle trudnym do osiągnięcia celem leczenia SM jest zmniejszenie negatywnego wpływu choroby na funkcjonowanie fizyczne i psychiczne, dlatego istotne jest poszukiwanie zależności przyczynowo-skutkowych. Analizowanie stanu chorobowego i przebiegu choroby, dominujących objawów, udziału w opiece neurologicznej, a w tym rodzaju leczenia i stosowanej rehabilitacji w odniesieniu do aktywności fizycznej i jakości

życia, może stać się skutecznym sposobem na świadomą poprawę stanu zdrowia i funkcjonowania osób chorych na stwardnienie rozsiane.

Tak, też wnioskuje na podstawie swoich badań Łabuz-Roszak i wsp. (2013), wskazując, że jakość życia chorych na SM powinna być jednym z elementów procesu diagnostyczno-terapeutycznego, a celem szeroko pojętej terapii powinna być “poprawa jakości życia tych osób i zmniejszenie negatywnego wpływu choroby na funkcjonowanie w życiu społecznym, zawodowym i rodzinnym” (Beiske i wsp. 2007; Łabuz–Roszak i wsp. 2013).

## **II. CEL PRACY**

Celem pracy jest zbadanie powiązań czynników osobniczych i klinicznych osób chorych na stwardnienie rozsiane z wybranymi składowymi jakości życia oraz aktywnością fizyczną i zawodową. Zakłada się, że wyłonienie prawdopodobnych interakcji statystycznych znajdzie zastosowanie w modelowaniu zależności przyczynowo-skutkowych stanów chorobowych pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane względem znalezionych czynników ryzyka oraz wpływu na jakość życia, a także aktywność fizyczną i zawodową.

## **III. PYTANIA BADAWCZE**

1. Które spośród badanych ankietowo czynniki osobnicze i kliniczne wykazują statystyczny związek z jakością życia oraz aktywnością fizyczną i zawodową osób chorych na SM?
2. Jak skwantyfikowane na drodze statystycznej interakcje odzwierciedlają rzeczywiste zależności między czynnikami ryzyka a odpowiedzią kliniczną/fizyczną?



## **IV. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE**

### **IV 1. Osoby badane**

Badania do niniejszej dysertacji zostały przeprowadzone za zgodą Senackiej Komisji ds. Etyki Badań Naukowych przy Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu. Badania przeprowadzono u osób pochodzących z różnych stron Polski. Były to osoby zrzeszone m.in. w Polskim Towarzystwie Stwardnienia Rozsianego, Oddział w Koninie, pacjenci przebywający na turnusie rehabilitacyjnym w ośrodkach rehabilitacyjnych w Bornym Sulinowie oraz w Polanicy Zdrój, a także osoby będące uczestnikami programu leczniczego w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, jak również indywidualni pacjenci z różnych gabinetów fizjoterapeutycznych.

Osoby badane wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniach, a także zostały poinformowane, że mogą w każdym momencie wycofać się bez podania przyczyny. Podczas wykonania testu aktywności fizycznej nieustannie była asekurowana przez osobę wykonującą badania.

W badaniach wzięło udział 120 osób (73 kobiety oraz 47 mężczyzn). Badane osoby były w wieku od 22 do 73 lat (średnia wieku  $45,19 \pm SD 11,35$ ). Osoby badane miały udokumentowaną diagnozę lekarską potwierdzającą stwardnienie rozsiane minimum od 5 lat. Postać i stopień zaawansowania stwardnienia rozsianego został określony przez lekarza neurologa. Średni wiek w momencie zachorowania wynosił  $31,73 (\pm SD 11,36)$ . Badane osoby miały różny poziom wykształcenia: podstawowe – 3 osoby, średnie – 50 osób, wyższe 67 badanych. Stopień aktywności zawodowej osób chorych na SM został określony na podstawie wyboru przez osobę badaną jednego spośród pięciu zdań opisujących aktywność zawodową. Odpowiedzi dotyczące aktywności zawodowej zostały zakwalifikowane ilościowo:

- "nie pracuje, w trakcie prowadzenia badań" – 6 osób,
- "nie pracuje, w wieku emerytalnym" – 14 osób,
- "nie pracuje, w wieku produkcyjnym" – 10 osób,
- "pracuje zawodowo" – 65 osób,
- "SM – główna przyczyna rezygnacji z pracy" – 25 osób.

Sześciominutowy test marszowy został przeprowadzony u 117 osób, spośród 120. Niewykonany test przez trzy osoby wynikał z braku możliwości samodzielnego chodzenia. Osoby te poruszały się na wózkach inwalidzkich. Nie stanowiło to jednak przeszkody podczas oceny aktywności fizycznej, ponieważ u osób tych mógł być przeprowadzony Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej (ang. *International Physical Activity Questionnaire, IPAQ*).

## **IV 2. Metody badań**

W zaplanowanym projekcie badawczym wykorzystano następujące metody badań:

- wywiad chorobowy z zastosowaniem autorskiej karty badania zawierającej:
  - podstawowe informacje osobowe (wiek, płeć, wysokość ciała, masa ciała, BMI, wiek w momencie zachorowania, średni czas trwania choroby, miejsce zamieszkania, wykształcenie, aktywność zawodowa) (Jabłońska i wsp., 2012; Lorencowicz i wsp., 2010),
  - ocenę stopnia zaawansowania choroby skalą niewydolności ruchowej Kurtzke'go sporządzoną przez lekarza neurologa (Romberg i wsp., 2005),
  - informacje kliniczne (ilość rzutów, postać choroby, przebieg choroby, dominujące objawy, skala ciężkości zmęczenia, leczenie farmakologiczne, psychoterapia, postępowanie fizjoterapeutyczne) (Jabłońska i wsp., 2012; Krajewski i wsp., 2014a)
- skalowanie:
  - ocena aktywności fizycznej:
    - Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej (Opara i wsp., 2012),
    - sześciominutowy test marszowy (ang. *6-Minute Walk Test, 6-MWT*), (Learmonth i wsp., 2013; Sandroff i wsp., 2013),
  - ocena samodzielności w czynnościach dnia codziennego:
    - Zmodyfikowana Skala Barthel (Pasek 2009),
  - ocena promocji i psychologii zdrowia:
    - Skala Akceptacji Choroby (ang. *Acceptance of Illness Scale, AIS*) (Juczyński, 2009; Pejas-Grzybek i Skorupska-Król, 2015; Różycka, 2019),

- Skala Oceny Własnej Skuteczności (ang. *Generalized Self-Efficacy Scale, GSES*) (Juczyński, 2009),
- ocena jakości życia WHOQOL (ang. *World Health Organization, Quality of Life*) (Zawisza i wsp., 2016),
- Skala Depresji Becka (Pejas-Grzybek, Skorupska-Król, 2015).

### **IV 3. Metody statystyczne**

W pracy badawczej posłużono się nowoczesnymi statystycznymi technikami obliczeniowymi, stosowanymi w tzw. medycynie opartej na faktach (ang. *Evidence-Based Medicine, EBM*).

#### **Regresja logistyczna porządkowa**

Do oceny zależności przyczynowo-skutkowych między badanymi czynnikami ryzyka a stopniem niesprawności ruchowej mierzonej skalą EDSS zastosowano regresję logistyczną porządkową (ang. *Ordinal Logistic Regression – OLR*), tj. metodę wyjaśniającą, z jakim prawdopodobieństwem badany czynnik może przyczynić się do nasilenia zjawiska niesprawności ruchowej pacjentów (stopnia oceny), określonego wzorcową skalą. W istocie, metoda ta jest oparta na założeniach regresji logistycznej ze skalą binarną, będąc jej rozszerzeniem dla wielostopniowej skali porządkowej (Venables, Ripley, 2002). W regresji logistycznej porządkowej wyniki wyestymowanych parametrów regresji interpretuje się podobnie jak w przypadku regresji logistycznej ze skalą dychotomiczną, tj. przy pomocy ilorazu szans (ang. *Odds Ratio – OR*), stanowiącą o tym ile razy szansa wystąpienia zdarzenia klinicznego na skutek zadziałania określonego czynnika ryzyka w danej podgrupie jest różna od szansy pojawienia się zdarzenia w podgrupie o jego niższej wartości, lub też referencyjnej. Wyniki ilorazów szans przedstawiono na „tradycyjnym” wykresie drzewkowym (ang. *forest plot*).

#### **Regresja liniowa**

Liniowe kombinacje badanych czynników ryzyka (wiek, aktywność zawodowa, wykształcenie, czas trwania choroby, rehabilitacja sanatoryjna, rehabilitacja szpitalna, rodzaj leczenia: immunomodulujące, immunosupresyjne, objawowe) dla pozostałych odpowiedzi klinicznych (FSS – skala ciężkości zmęczenia, MFIS2-zmodyfikowana skala oddziaływania zmęczenia w funkcjach poznawczych, MFIS3-zmodyfikowana skala

oddziaływania zmęczenia w funkcjach psycho-socjalnych, Skala Barthel, Skala depresji Becka oraz pokonany w metrach dystans) oparto na założeniach regresji liniowej – tj. metody statystycznej pozwalającej na dopasowanie przy pomocy wyestymowanych parametrów modelu zależności funkcyjnej analizowanych danych klinicznych. Dopasowana linia lub krzywa regresji reprezentuje oszacowaną wartość oczekiwaną zmiennej objaśnianej (odpowiedzi klinicznej) dla przyjętych w regresji wartości zmiennej/ych objaśniającej/ych (czynników ryzyka). Niektóre wyniki analizy liniowej danych przedstawiono na barwnych trójwymiarowych wykresach stwierdzonych zależności.

### **Modelowanie neuronowe**

Dodatkowo, przeprowadzona została analiza wielowymiarowa danych przy pomocy modelowania neuronowego. Do symulacji numerycznych i wnioskowania statystycznego na podstawie uzyskanych wyników (*a posteriori*) posłużono się profesjonalną siecią neuronową (Neal, 2000). Parametry architektury sieci zostały określone dla poziomów zapewniających najmniejszą wartość uzyskiwanych w predykcji błędów poprzez kontrolę między innymi tzw. wskaźnika odrzutu (ang. *rejection rate*), uzyskanego na poziomie bliskim 0,5 i wybranych hiper-parametrów (ang. *hyperparameters*), optymalizującym proces uczenia sieci. Symulację numeryczną przeprowadzono dla 500 kroków iteracji, po odrzuceniu pierwszych 20% kroków tzw. rozruchowych (ang. *burn-in*) i stwierdzeniu równowagi strumienia łańcucha Markowa (szczegóły w Neal, 2000). Na podstawie przeprowadzonej weryfikacji statystycznej uzyskanego modelu numerycznego i stwierdzenia wysokiego stopnia dopasowania danych obserwowanych i oczekiwanych, przekraczającego 90% (szacowany błąd zgodności prognoz <10%), dokonano symulacji (prognoz) poziomów badanych zmiennych objaśnianych dla określonych kombinacji (wariantów) zmiennych objaśniających w zakresie ich obserwowanej zmienności.

### **Dendrogramy klasyfikacyjne**

Na podstawie uzyskanych symulacji (prognoz) poziomów badanych zmiennych objaśnianych dla określonych kombinacji (wariantów) zmiennych objaśniających w zakresie ich obserwowanej zmienności przystąpiono do tworzenia tzw. dendrogramów klasyfikacyjnych (tzw. systemów eksperckich). W tej metodzie, numeryczne algorytmy

klasyfikujące służą odwzorowaniu danych w predefiniowane klasy elementów badanego zbioru i wyznaczaniu odpowiednich podzbiorów (gałęzi) klasyfikacyjnych pacjentów wskutek redukcji wielowymiarowej do dwuwymiarowej przestrzeni statystycznej danych (teoria oparta jest na zasadniczych założeniach statystycznych – wyjaśnionych szczegółowo w podręczniku Venables i Ripley, 2002).

Generalnie w tym ujęciu każde drzewo jest jednocześnie modelem „członkostwa” elementów w klasach podrzędnych, zaś każdy węzeł w takim drzewie reprezentuje alternatywę ich „uczestnictwa” w podklasach elementów przez niego obejmowanym. Wydruki komputerowe wyników analizy klasyfikacyjnej (uzyskane w pakiecie statystycznym „tree” (Ripley, 2019) dla analizowanych wartości a posteriori (symulowanych) wyświetlono graficznie na wykresach klasyfikacyjnych (dendrogramach).

Analizę statystyczną sporządzono w trakcie konsultacji naukowych, które przeprowadzono wielokrotnie w latach 2018-19 w Katedrze Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

## **V. WYNIKI BADAŃ**

Badając powiązania czynników osobniczych i klinicznych osób chorych na stwardnienie rozsiane z wybranymi składowymi jakości życia oraz aktywnością fizyczną i zawodową, nie wyłoniono czynników pozwalających na szacowanie stanu zdrowia i modelowanie jakości życia osób chorujących na SM. Dlatego też odpowiedzi na postawione pytania badawcze ukierunkowano na te czynniki ryzyka i odpowiedzi kliniczne/fizyczne, które wyłoniono stosując rozbudowaną analizę regresji.

Do oceny zależności między badanymi czynnikami ryzyka a stopniem niesprawności ruchowej mierzonej skalą EDSS zastosowano regresję logistyczną porządkową wyjaśniającą, z jakim prawdopodobieństwem badany czynnik może przyczynić się do nasilenia zjawiska niesprawności ruchowej pacjentów. Liniowe kombinacje badanych czynników ryzyka dla pozostałych odpowiedzi klinicznych (FSS – skala ciężkości zmęczenia, MFIS2-zmodyfikowana skala oddziaływania zmęczenia w funkcjach poznawczych, MFIS3-zmodyfikowana skala oddziaływania zmęczenia w funkcjach psycho-socjalnych, Skala Barthel, Skala depresji Becka oraz pokonany w metrach dystans) oparto na założeniach regresji liniowej, pozwalającej na dopasowanie przy pomocy wyestymowanych parametrów modelu zależności funkcyjnej, analizowanych danych klinicznych.

### **V.1. Ocena zależności czynników osobniczych i klinicznych z jakością życia oraz aktywnością fizyczną**

Na podstawie przeprowadzonych korelacji dotyczących odpowiedzi klinicznych i czynników ryzyka wpływających na funkcjonowanie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wyłoniono następujące wyniki.

Do opisu powiązań czynników osobniczych i klinicznych u osób ze stwardnieniem rozsianym wybrano te interakcje, które określono jako statystycznie istotne ( $p < 0,05$ ) i na granicy statystycznej istotności ( $p < 0,1$ ). Uzyskane wyniki statystyczne przedstawiono w chronologii zastosowanej metodologii obliczeniowej (regresji logistycznej i regresji liniowej).

Przeprowadzona regresja wieloczynnikowa wraz z ilorazem szans pozwoliły na wyodrębnienie odpowiedzi klinicznych wraz z czynnikami ryzyka do przeprowadzenia

dokładniejszych analiz. Poniżej opisane wyniki dotyczą poziomu niewydolności ruchowej EDSS Kurtzke'go, poziomu zmęczenia oraz leczenia.

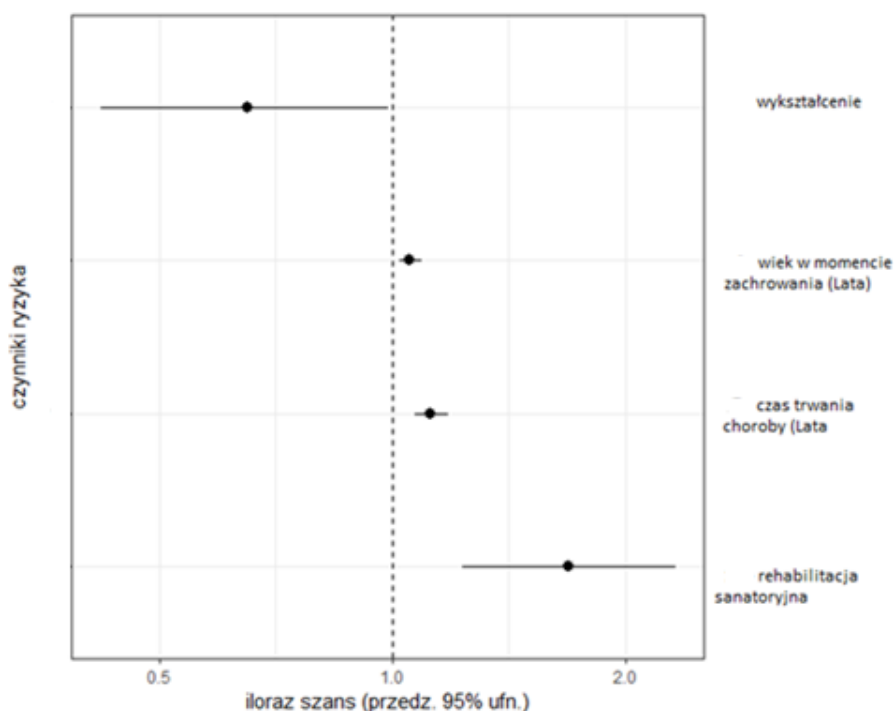
Tabela 1 Związek czynników ryzyka z poziomem niesprawności ruchowej EDSS

odpowieź kliniczna	czynnik ryzyka	iloraz szans	prz. 95% ufn.	wartość p
EDSS	Wykształcenie	0,65	(0,42;0,99)	0,0449
	Wiek w momencie zachorowania	1,05	(1,02;1,09)	0,0015
	Czas trwania choroby	1,12	(1,07;1,18)	<0,0001
	Rehabilitacja sanatoryjna	1,69	(1,23;2,32)	0,0013

Przeprowadzona analiza statystyczna przy pomocy regresji logistycznej wieloczynnikowej pozwoliła oszacować ilorazy szans związku czynników ryzyka z poziomem niewydolności ruchowej (tab.1).

Wyestymowane ilorazy szans wykazały, że wyższe wykształcenie pacjentów wykazuje związek z niższym poziomem niewydolności ruchowej EDSS Kurtzke'go. Przykładowo, różnica jednego poziomu wykształcenia statystycznie obniża ryzyko wyższego poziomu EDSS o około  $(1-0,65)*100\% \approx$  jedną trzecią. Z kolei starszy wiek chorych w momencie zachorowania jest przyczyną wyższego poziom omawianej niewydolności ruchowej. U starszych pacjentów o 10 lat ryzyko podwyższonego poziomu EDSS wynosi  $(1,05^{10}-1)*100\%=63\%$ , czyli prawie o dwie trzecie.

Dodatnią korelację z poziomem niewydolności ruchowej EDSS Kurtzke'go wykazują na drodze statystycznej, jako czynniki ryzyka także czas trwania choroby oraz długość rehabilitacji sanatoryjnej. I tak, dekada czasu trwania choroby wiąże się z  $(1,12^{10}=3,1)$  ponad trzykrotnie intensywniejszym nasileniem niewydolności ruchowej EDSS Kurtzke'go u pacjentów z SM. Natomiast związek z długością rehabilitacji należy tłumaczyć z gorszym stanem chorobowym pacjentów niż bezpośrednią relacją przyczynowo-skutkową. Wyniki omówione powyżej (tab.1) zaprezentowano graficznie na wykresie drzewkowym (ang. *forest plot*) na rysunku 1.



Rysunek 1 Wykres drzewkowy ilorazów szans podwyższenia stopnia EDSS na skutek oddziaływania wyłonionych statystycznie istotnych ( $p < 0,05$ ) czynników ryzyka

Przeprowadzona analiza statystyczna przy pomocy regresji liniowej pozwoliła oszacować ilorazy szans związku czynników ryzyka z poziomem ciężkości zmęczenia, depresją oraz stanem funkcjonalnym i fizycznym (tab.2).

Uzyskane wyniki statystyczne dla zależności zmęczenia badanych pacjentów przy pomocy skal FSS (skala ciężkości zmęczenia), MFIS F2 (poziom zmęczenia w funkcjach poznawczych) oraz MFIS F3 (poziom zmęczenia w funkcjach psycho-socjalnych) względem wieku chorych, aktywności zawodowej, wykształcenia, czasu rehabilitacji i trwania choroby, nasilenia przebiegu choroby oraz stałej opieki neurologicznej zebrano zbiorczo w tabeli 2.



Tabela 2 Związek czynników ryzyka z czynnikami klinicznymi/fizycznymi

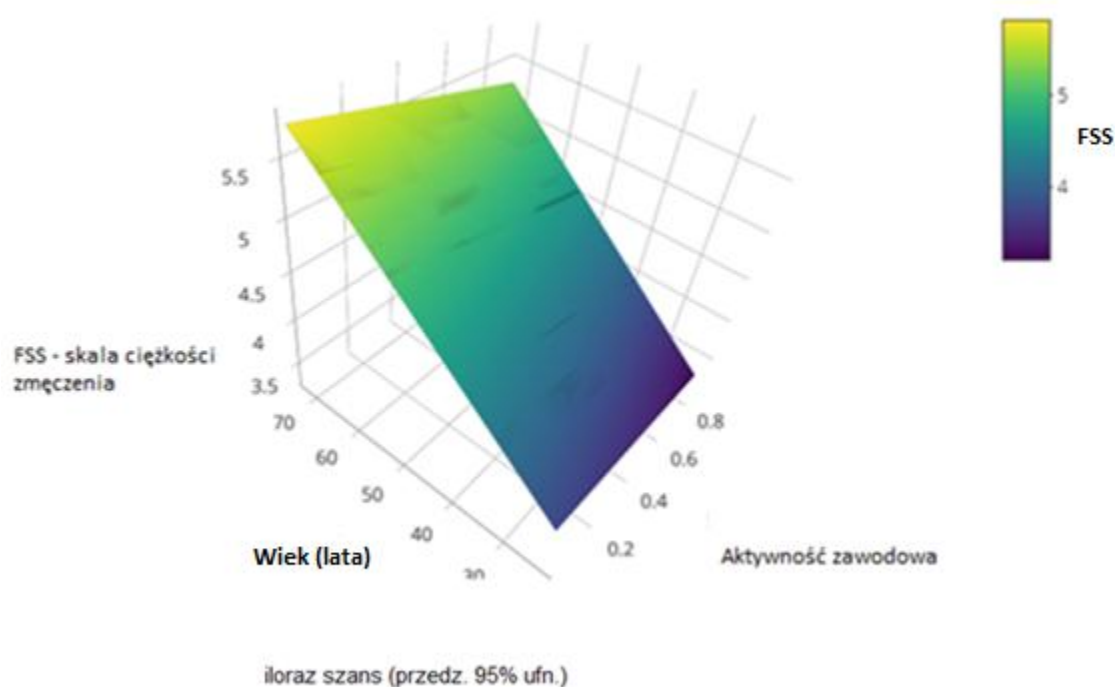
odpowiedź kliniczna/fizyczna	czynnik ryzyka	Średnia wartość współczynnika kierunkowego	prz. 95% ufn.	wartość p
FSS	Wiek	0,04	(0,02;0,07)	0,0020
	aktywność zawodowa	-0,54	(-1,11;0,03)	0,0655
MFIS F2	wykształcenie	-2,15	(-4,35;0,05)	0,0577
	aktywność zawodowa	-4,86	(-8,23;-1,49)	0,0055
MFIS F3	Wiek	0,04	(0,01;0,07)	0,0106
	aktywność zawodowa	-0,96	(-1,67;-0,26)	0,0085
	rehabilitacja szpitalna	0,21	(-0,03;0,45)	0,0936
Skala Barthel	aktywność zawodowa	8,04	(4,57;11,5)	<0,0001
	czas trwania choroby	-0,35	(-0,57;-0,12)	0,003
Skala depresji Becka	wykształcenie	-3,80	(-5,56;-2,04)	<0,0001
	czas trwania choroby (I)	0,23	(0,06;0,41)	0,0091
Dystans	Leczenie immunomodulujące	289	(43;535)	0,0231
	immunosupresyjne	329	(70;587)	0,0142
	objawowe	248	(2;495)	0,0511

Przykładowo w ujęciu wieloczynnikowym z każdym rokiem życia pacjentów następuje statystyczny wzrost poziomu zmęczenia chorych mierzonego skalą FSS. Liczbowo 10 lat różnicy wieku generuje przyrost  $10 \cdot 0,04 = 0,4$  stopnia zmęczenia FSS. Z kolei, aktywność zawodowa chorych wyraźnie obniża poziom ocenianej odpowiedzi klinicznej.

W przypadku pełnoetatowej aktywności zawodowej pacjentów z SM można spodziewać się aż półpunktowej obniżki stopnia zmęczenia chorych. Interpretacja statystyczna pozostałych wyników zestawionych w tabeli 2 jest analogiczna. Przykładowe relacje statystyczne badanych odpowiedzi klinicznych (FSS oraz MFIS) względem wybranych czynników ryzyka przedstawiono wraz z krótkim opisem w układzie trójwymiarowym na barwnych wykresach na rysunkach od 2 do 7.

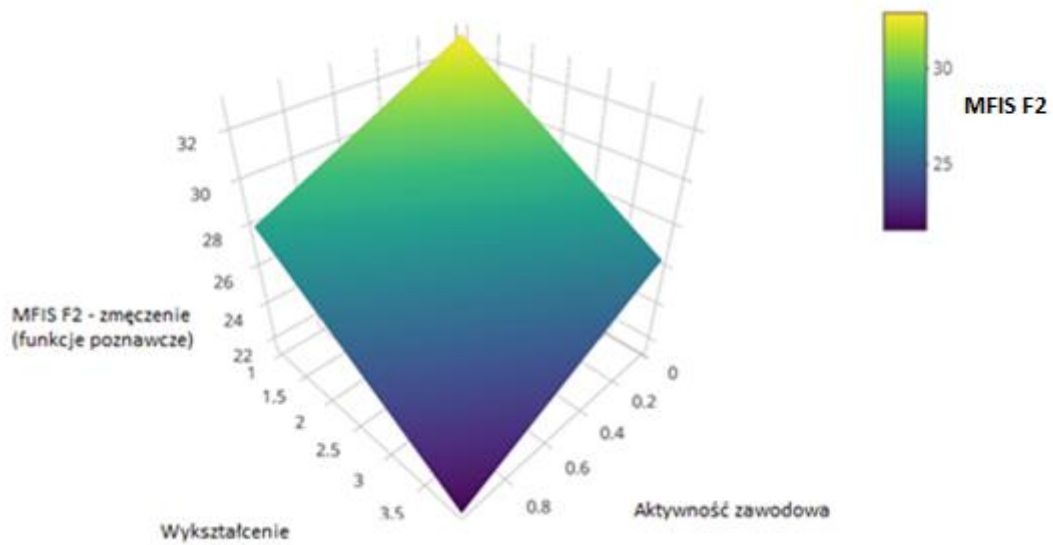
Ocenione interakcje wykazały związek wieku i aktywności zawodowej z poziomem zmęczenia. Wraz ze wzrostem wieku i zmniejszoną aktywnością zawodową, podnosi się poziom ciężkości zmęczenia. W omawianych skrajnych przypadkach, poziom zmęczenia na badanej skali zmienności FSS może osiągać w przybliżeniu nawet 6 stopień. Z kolei

u osób młodych i aktywnych zawodowo – jedynie trzeci. W związku z powyższym, aktywność zawodową pacjentów można przyjąć jako bardzo istotny czynnik poprawy funkcji życiowych chorych w aspekcie zmęczenia (rysunek 2).



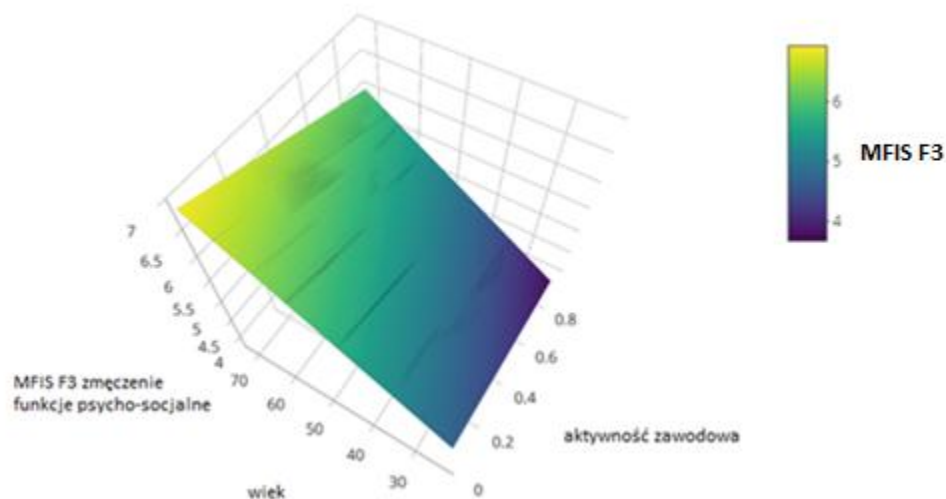
Rysunek 2 Model zależności FSS od wieku chorych i aktywności zawodowej

Kolejne analizy statystyczne wykazały istotną korelację związaną z wykształceniem, aktywnością zawodową oraz poziomem zmęczenia. Zaobserwowano, istotny wzrost poziomu zmęczenia w funkcjach poznawczych u osób z wyższym wykształceniem oraz wyższym poziomem aktywności zawodowej (rysunek 3).



Rysunek 3 Model zależności zmęczenia w funkcjach poznawczych od wykształcenia i aktywności zawodowej

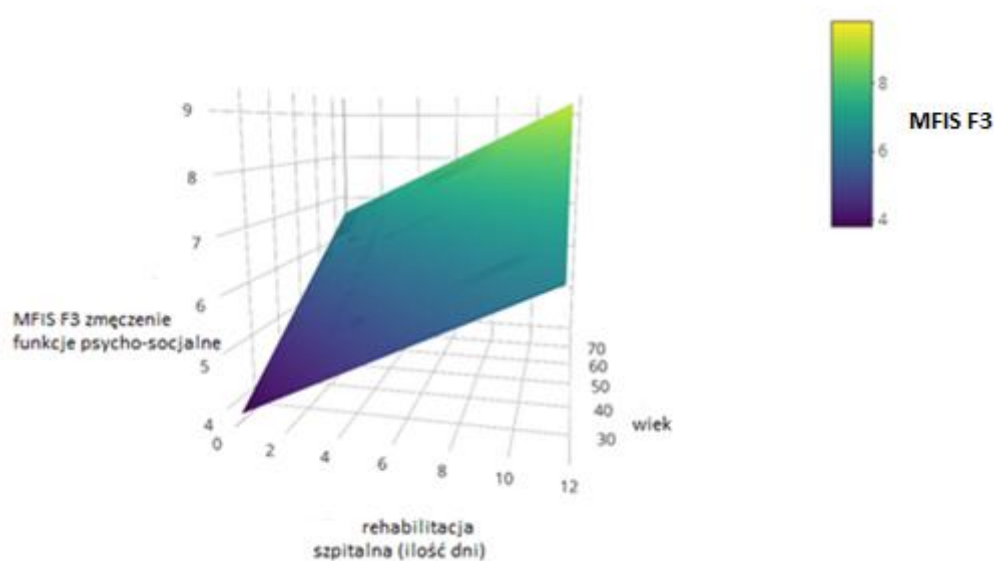
Na podstawie przeprowadzonych analiz zaobserwowano, że wzrost wieku, a także zmniejszająca się aktywność zawodowa osób chorujących na SM wykazuje związek z wyższym poziomem oddziaływania zmęczenia w funkcjach psycho-socjalnych. W związku z tym u osób starszych, nieaktywnych zawodowo szacuje się uzyskiwanie wyższego poziomu oddziaływania zmęczenia w funkcjach psycho-socjalnych, co zostało przedstawione na rysunku 4.



Rysunek 4 Model zależności zmęczenia w funkcjach psycho-socjalnych od wieku i aktywności zawodowej

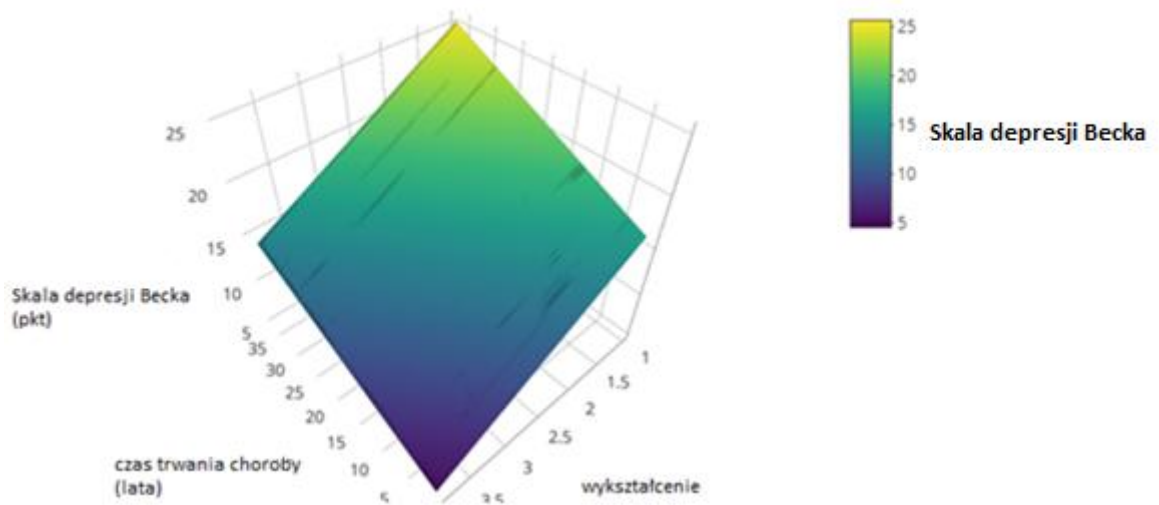
Szacowanie statystyczne pozwoliło na wyodrębnienie wzajemnych korelacji czynników takich jak: wiek, poziom zmęczenia w funkcjach psycho-socjalnych, a także ilości dni rehabilitacji szpitalnej. Rysunek 5 przedstawia zależność mówiącą, że wzrost wieku wykazuje związek z wyższym poziomem zmęczenia w funkcjach psycho-socjalnych, a także generuje większą liczbę dni rehabilitacji szpitalnej.

U osób młodszych szacuje się mniejszy poziom zmęczenia w funkcjach psycho-socjalnych, a także mniejszą liczbę dni spędzoną na rehabilitacji szpitalnej.



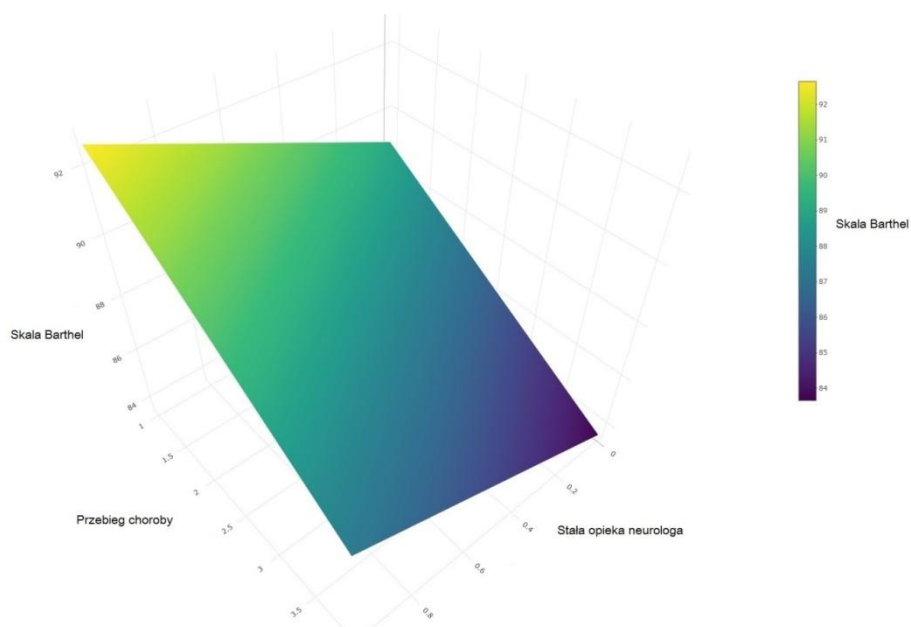
Rysunek 5 Model zależności zmęczenia w funkcjach psycho-socjalnych od wieku i liczby dni spędzonych na rehabilitacji szpitalnej

Przeprowadzona analiza zależności czynników osobniczych od klinicznych pozwoliła oszacować w jaki sposób oddziałuje wykształcenie oraz czas trwania choroby na poziom skali depresji Becka. Na rysunku 6 możemy zaobserwować, że im krótszy czas trwania choroby i wyższe wykształceniem tym poziom skali depresji Becka jest niższy.



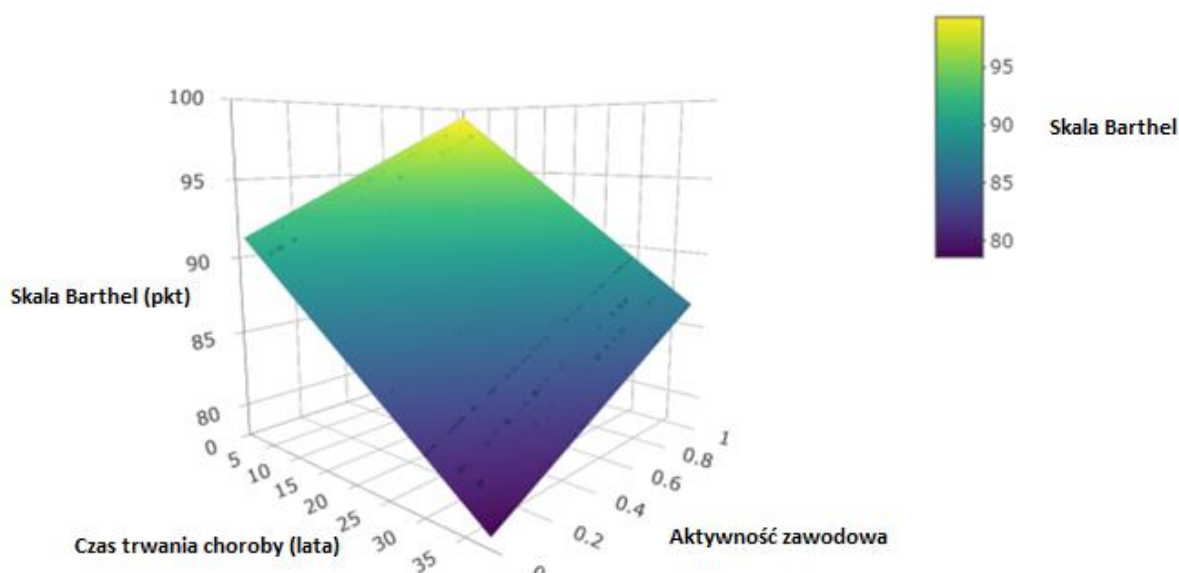
Rysunek 6 Model zależności poziomu depresji Becka od czasu trwania choroby i poziomu wykształcenia

Analizując zależność przebiegu choroby, opieki neurologicznej z poziomem samodzielności w ADL osób z SM zaobserwowano, że wyższy poziom skali Barthel związany jest z łagodniejszym przebiegiem choroby, a także z wyższym poziomem opieki neurologa (rysunek 7).



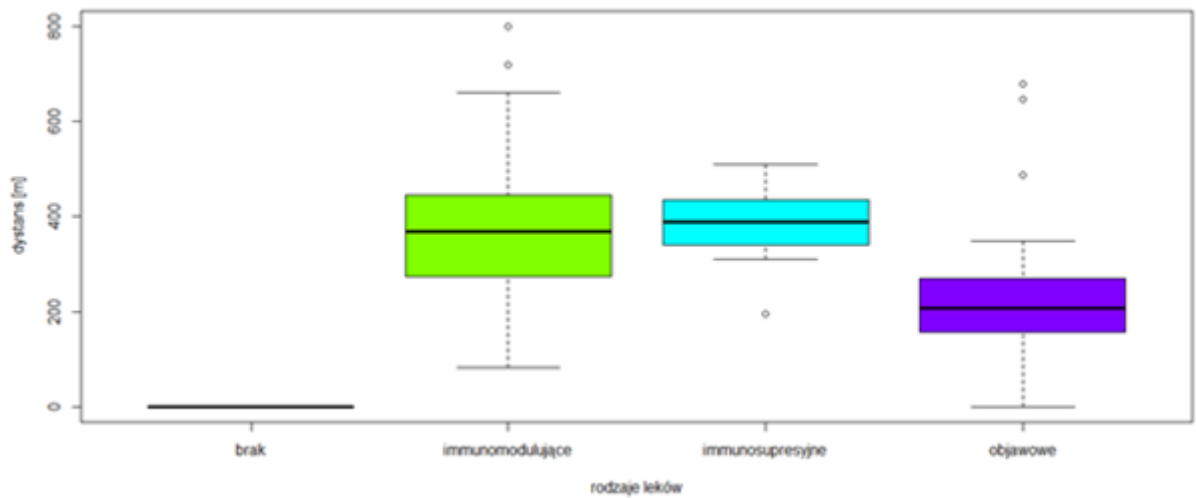
Rysunek 7 Model zależności poziomu skali Barthel od przebiegu choroby i stałej opieki neurologa

Analiza związku czasu trwania choroby i aktywności zawodowej z poziomem samodzielności w ADL osób z SM, wykazała, że wyższy poziom skali Barthel związany jest z krótszym czasem trwania choroby, a także z większą aktywnością zawodową chorych na SM (rysunek 8).



Rysunek 8 Model zależności poziomu skali Barthel od czasu trwania choroby i aktywności zawodowej

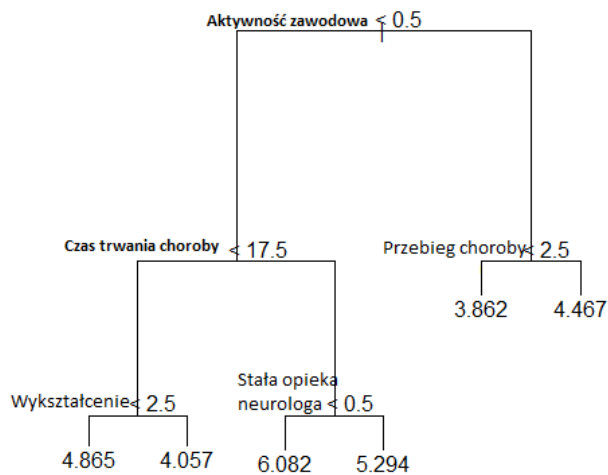
Statystyczne różnice średnich dystansów chodu pacjentów w zależności od zastosowanego rodzaju leczenia chorych (wyniki w tabeli 2) przedstawiono na rysunku 9. W odniesieniu do braku leczenia, stosowane leczenie immunologiczne wykazuje związek ze zwiększeniem dystansu pokonywanego przez chorych na SM. Jak widać na rysunku 9, najlepszych wyników dystansu chodu można się spodziewać u pacjentów zażywających leki immunosupresyjne i immunomodulujące, nieco słabsze u tych chorych, którzy poddani byli leczeniu objawowemu.



Rysunek 9 Zależność rodzaju stosowanego leczenia z długością pokonanego dystansu

## V.2. Modelowanie statystyczne zależności rozwoju i skutków choroby w odniesieniu do własnych aktywności osób z SM

Wyniki modelowania neuronowego wielowymiarowego przedstawiono na dendrogramach (systemach eksperckich) na rysunkach od 10 do 15.



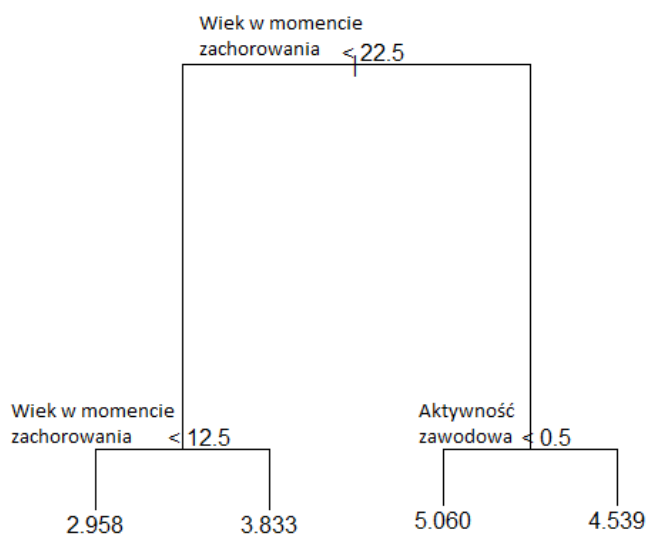
Rysunek 10 Modelowanie neuronowe Skali Niewydolności Ruchowej EDSS Kurtzke'go

Przykładowa interpretacja powyższego dendrogramu na rysunku 10 jest następująca:

Nadrzędnym czynnikiem ryzyka wykazującym związek z niesprawnością ruchową zmierzoną przy pomocy ESS pacjentów chorujących na SM jest aktywność zawodowa.

W hierarchii ważności czynników ryzyka, w sensie „oddziaływania statystycznego” równorzędny związek z tym procesem miały czas trwania choroby i przebieg choroby. U pacjentów chorujących na SM 18 i więcej lat przy braku kontroli neurologicznej spodziewany poziom EDSS Kurtzke'go sięga 6-ego stopnia, a podana ścieżka klasyfikacyjna jest najgorszym wariantem badanej skali niesprawności ruchowej chorych z SM. Z kolei u chorych cechujących się dużą aktywnością zawodową i przebiegiem choroby remitująco-nawracającym (RRMS) oraz wtórnie postępującym (SPMS) można spodziewać się najniższego stopnia niesprawności ruchowej, nieprzekraczającego 4 stopnia EDSS.

Stopień ciężkości zmęczenia i czynniki go determinujące ukazane zostały na rysunku 11. Analizując poniższy dendrogram można zaobserwować, że czynnikiem determinującym stopień ciężkości zmęczenia jest przede wszystkim wiek w momencie zachorowania oraz poziom aktywności zawodowej. Pacjenci, którzy zachorowali w późniejszym wieku cechują się brakiem aktywności zawodowej.

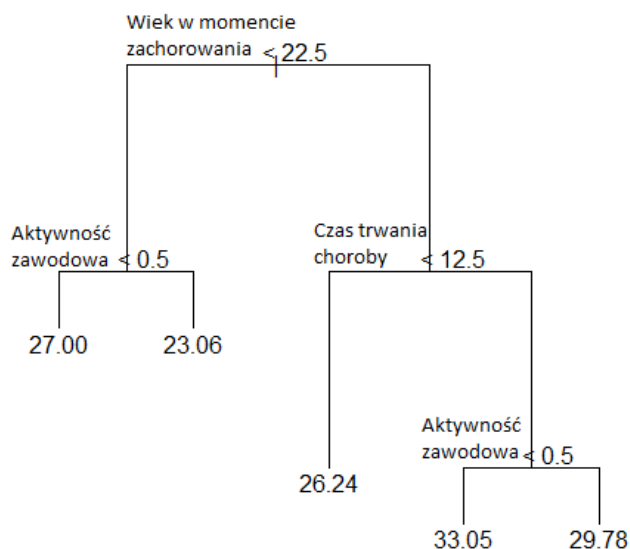


Rysunek 11 Modelowanie neuronowe stopnia ciężkości zmęczenia FSS

Kolejnym czynnikiem klinicznym odpowiadającym za stan zdrowia osób chorych na SM jest poziom zmęczenia w funkcjach poznawczych. Na rysunku 12 przedstawiono dendrogram ukazujący związek aktywności zawodowej, czasu trwania choroby, a przede wszystkim wieku w momencie zachorowania z oceną poziomu zmęczenia. Wiek w momencie zachorowania miał istotny związek z poziomem zmęczenia w funkcjach

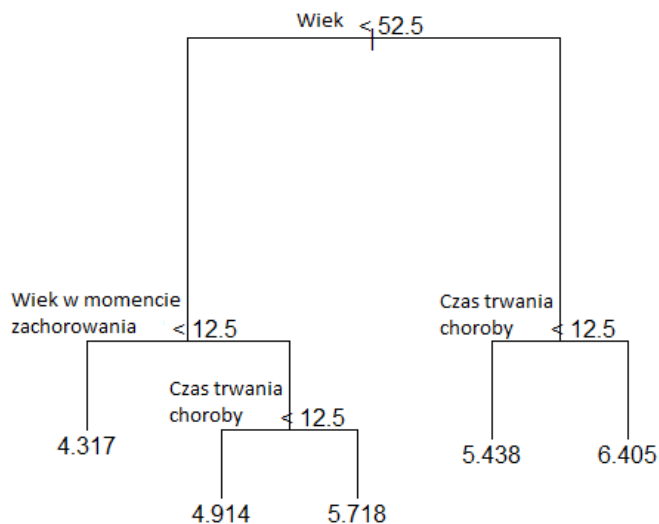


poznawczych. Kolejne w hierarchii ważności znalazły się aktywność zawodowa i czas trwania choroby. Zauważono, że czas trwania choroby również oddziaływał na poziom zmęczenia w taki sposób, że im był on dłuższy tym poziom aktywności zawodowej zmniejszał się.



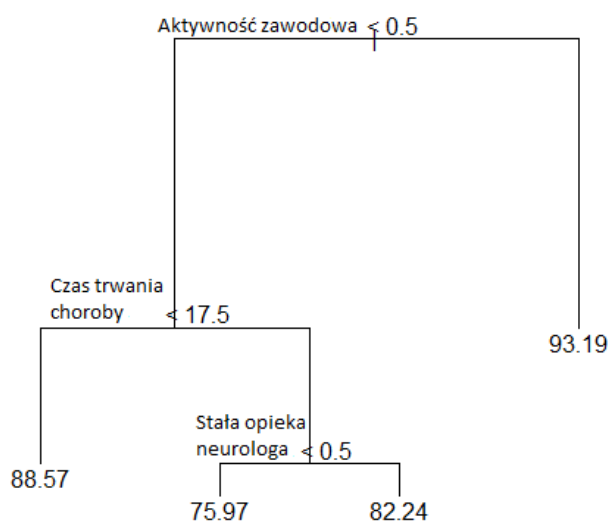
Rysunek 12 Modelowanie neuronowe poziomu stopnia zmęczenia w funkcjach poznawczych MFIS F2

Na rysunku 13 został przedstawiony wykres drzewkowy pokazujący zależności najistotniejszych czynników klinicznych z poziomem zmęczenia w funkcjach psychosocjalnych MFIS F3. Analizując model zaobserwowano bardzo istotny związek wieku z poziomem zmęczenia. Kolejne w hierarchii ważności czynników ryzyka pojawiły się wiek w momencie zachorowania, a także czas trwania choroby. Należy zauważyć, że czas trwania choroby wyodrębnił kolejny poziom czynników ryzyka, który ukazuje również wagę czasu trwania choroby.



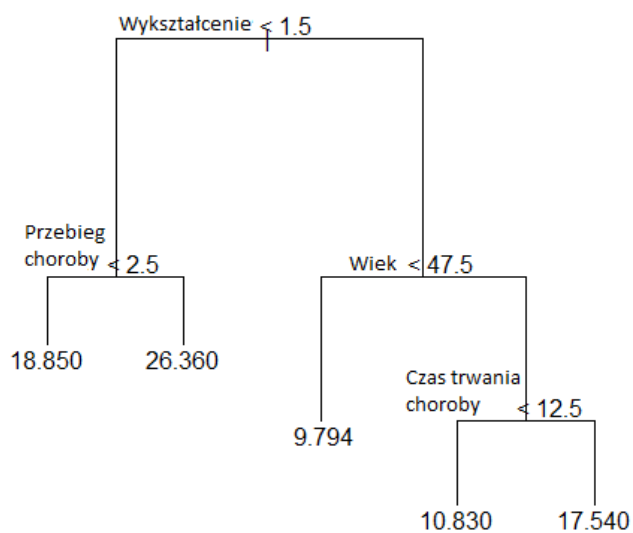
Rysunek 13 Modelowanie neuronowe poziomu stopnia zmęczenia w funkcjach psychosocjalnych MFIS F3

Związek czynników klinicznych z poziomem skali Barthel został przedstawiony na rysunku 14. Dendrogramy wskazują, iż największą zależność z poziomem samodzielności w codziennym funkcjonowaniu osób chorujących na SM wykazuje aktywność zawodowa. Ta z kolei zależna jest od czasu trwania choroby. Z kolei stała opieka neurologa wskazuje, że samodzielność funkcjonalna i sprawność fizyczna jest również zależna od tego czy chory jest pod stałą opieką neurologa.



Rysunek 14 Modelowanie neuronowe skali Barthel

Czynnikiem, który w nadrzędny sposób wykazuje związek z oceną ryzyka wystąpienia depresji jest wykształcenie. Kolejnymi hierarchicznie czynnikami są przebieg choroby oraz wiek chorego. Z kolei u pacjenta starszego poziomu ryzyka depresji zależy również czas trwania choroby. Przedstawia to dendrogram na rysunku 15.



Rysunek 15 Modelowanie neuronowe skali depresji Becka

## VII. WNIOSKI

1. Wykazano statystyczną zależność między niesprawnością ruchową chorych z SM a aktywnością zawodową, czasem trwania choroby i jej przebiegiem.
2. Łagodniejszy przebieg stwardnienia rozsianego i systematyczna opieka neurologiczna generuje większą samodzielność pacjentów w czynnościach dnia codziennego, która wykazuje zależność od czasu trwania choroby.
3. Większa wydolność chodu, w postaci dłuższego dystansu może być przewidywana na podstawie zastosowanego leczenia farmakologicznego osób z SM. Najlepsze wyniki długości dystansu chodu można szacować u osób zażywających leki immunosupresyjne i immunomodulujące, nieco słabsze u tych chorych, którzy poddani są leczeniu objawowemu.
4. U osób SM aktywnych zawodowo szacuje się lepszą sprawność i samodzielność w czynnościach codziennych. Jednocześnie krótszy czas trwania choroby i systematyczna opieka neurologa, wiąże się z większą samodzielnością, aktywnych zawodowo osób z SM.
5. Występowanie zmęczenia u osób z SM oraz jego nasilanie się jest zależne od wieku badanych, wieku w momencie zachorowania, a także od czasu trwania choroby i aktywności zawodowej.
6. Wyższy poziom nasilenia zmęczenia oraz większe oddziaływanie zmęczenia na funkcje psycho-socjalne, szacuje się u osób starszych o zmniejszonej aktywności zawodowej.
7. Ryzyko wystąpienia objawów depresyjnych u osób z SM szacuje się na podstawie poziomu wykształcenia i czasu trwania choroby. Wraz z wyższym poziomem wykształcenia osób z SM przy krótszym czasie trwania choroby zmniejsza się ryzyko wystąpienia objawów depresyjnych.

## VII. PIŚMIENNICTWO

1. Bartosik – Psujek H, Stelmasiak Z, Stwardnienie rozsiane – trudne odpowiedzi na proste pytania, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2006, 40(5): 441-445.
2. Bartosik – Psujek H, Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym, *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012, t. 8(2): 76-83.
3. Bejer A, Ziemia J, Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane a stopień niesprawności ruchowej – doniesienie wstępne, *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 2015, 21 (4): 402-407.
4. Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A, Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012, 68: 441-448.
5. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, D'Hooghe T, De Keyser J, Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2012, 259: 855-861.
6. Dworzańska E, Mitosek-Szewczyk K, Stelmasiak Z, Zespół zmęczenia w stwardnieniu rozsianym. *Neur. Neurochir. Pol.*, 2009, 43 (1), 71-76.
7. Heinzlef O, Ramanan K, Tehindrazanarivelo AD: Criteria for non-response to interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis: a nation-wide survey. *Mult. Scler.* 2005; 11: 157-168.
8. Humańska MA, Śnieg P, Rezemerska L, Hoar B, Głowacka M, Felsmann M, Ponczek D, Kurowska K, Pluta A, Czarnecki D, Jakość życia a sprawność funkcjonalna chorych na stwardnienie rozsiane, *Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne* 2013, 2(5):188-194.
9. Jabłońska R, Gajewska P, Ślusarz R, Królikowska A, Ocena jakości życia chorych ze stwardnieniem rozsianym, *Problemy Pielęgniarstwa* 2012; 20 (4): 442-452.
10. Johansson S, Ytteberg C, Hillert J, Widén Holmqvist L, Von Koch L. A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4): 454-457.
11. Juczyński Z. Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia. Wydanie drugie, Pracownia Testów Psychologicznych, Warszawa, 2009: 89-94, 162-166.

12. Konikowska K, Regulska-Iłow B. Rola diety w stwardnieniu rozsianym. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2014, 68: 325-333.
13. Kossakowska M, Zemła-Sieradzka L. Wybrane pozytywne aspekty zmagania się z przewlekłą chorobą u osób chorych na stwardnienie rozsiane. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2011, 20(4): 259-267.
14. Krajewski S, Dobek A, Zawadka-Kunikowska M, Kowalewski M, Jakimiec R, Kunikowski K. Zespół przewlekłego zmęczenia problemem osób chorych na stwardnienie rozsiane. *Hygeia Public Health*, 2014a, 49(3): 519-525.
15. Learmonth YC, Motl RW, Sandroff BM, Pula JH, Cadavid D. Validation of patient determined disease steps (PDDS) scale scores in persons with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2013, 13: 37-44.
16. Lorencowicz R, Jasik J, Komar E, Przychodzka E. Wpływ wsparcia dla jakości codziennego funkcjonowania osoby chorej na stwardnienie rozsiane. *Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne* 2013, 2 (5): 205-215.
17. Lovera J, Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012; 12: 618-627.
18. Łabuz-Roszak B, Kubicka-Bączek K, Pierzchała K, Horyniecki M, Mchowska-Majchrzak A, Augustyńska-Murtyń D, Kosałka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane – związek z cechami klinicznymi choroby, zespołem zmęczenia i objawami depresyjnymi. *Psychiatria Polska* 2013, tom XLVII, 3: 433-442.
19. Mauritz KH. Nowe elementy w rehabilitacji chorych na stwardnienie rozsiane. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2005, 3: 249-251.
20. McFadden E, Horton MC, Ford HL, Gilworth G, McFadden M, Tennant A. Screening for the risk of job loss in multiple sclerosis (MS): development of an MS-specific Work Instability Scale (MS-WIS). *Mult Scler J* 2012, 18(6): 862-870.
21. Merkelbach S, Sittinger H, Koenig J. Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis? *J. Nerv. Ment. Dis.* 2002; 190: 388-393.
22. Neal R. *Flexible Bayesian Models on Neural Networks, Gaussian Processes, and Mixtures*, University of Toronto, Toronto 2000.

23. Opara J. Fizjoterapia w stwardnieniu rozsianym, Akademia Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach, Katowice 2012: 90-145.
24. Opara J. Problemy rehabilitacji w stwardnieniu rozsianym. Akademia Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach, Katowice 2013: 43-292.
25. Pasek J, Opara J, Pasek T, Szwejkowski W, Sieroń A. Znaczenie badań nad jakością życia w rehabilitacji. *Fizjoterapia* 2007; 15: 3-8.
26. Pasek J, Opara J, Pasek T, Manierak-Pasek A, Sieroń A. Rehabilitacja w stwardnieniu rozsianym – wyzwanie współczesnej medycyny. *Aktual Neurol* 2009, 9 (4): 272-276.
27. Pasiut S, Juda K, Mirek E, Szymura J. Wpływ rehabilitacji na poziom odczuwanego zmęczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. *Fizjoterapia* 2015, 23, 3: 3-10.
28. Pejas-Grzybek L, Skorupska-Król A. Poziom akceptacji choroby w stwardnieniu rozsianym. *The Journal of Neurological and Neurosurgical Nursing* 2015; 4(1): 19-23.
29. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci* 2006, 243: 39-45.
30. Prakash RS, Erickson KI, Snook EM, Colcombe SJ, Motl RW, Kramer AF. Cortical recruitment during selective attention in multiple sclerosis: an fMRI investigation of individual differences. *Neuropsychologia* 2008; 46(12): 2888–2895.
31. Romberg A, Virtanen A, Ruutianen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *Jouranl of Neurology* 2005, 252: 839-845.
32. Rosiak K, Zagożdżon P, Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2012, 93(4): 627-631.
33. Rotstein Z, Hazan R, Barak Y, Achiron A. Perspectives in multiple sclerosis health care: special focus on the costs of multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 2006, 5(8): 511-516.
34. Różycka J, Wyznaczniki wczesnej adaptacji do stwardnienie rozsianego, *Polskie Forum Psychologiczne*, 2019, t. 24, numer 3, 334-355.
35. Salemi G, Callari G, Gammino M, Battaglieri F, Cammarata E, Cuccia G, D'Amelio M, Lupo I, Ragonese P, Savettieri G, The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: a cohort study. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 23-26.

36. Sandroff BM, Sosnoff JJ, Motl RW. Physical fitness, walking performance, and gait in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2013, 328: 70-76.
37. Stachowska M, Grabowska M, Szewczyk M, Talarska D. Ocena jakości życia chorych ze stwardnieniem rozsianym. *Pielęgniarstwo Polskie* 2013, 4 (50): 257-261.
38. Tyburski E, Potemkowski A, Chęć M, Sołtys A, Mak M, Samochowiec A. Specyfika procesów uwagi i hamowania poznawczego u osób ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowo–remisyjnym z uwzględnieniem poziomu nastroju. *Psychiatria Polska* 2014, 48(2): 307-318.
39. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, Khalil IA, Krohn KJ, Liang X, Naghavi M, Mokdad AH, Nixon MR, Reiner RC, Sartorius B, Smith M, Topor-Madry R, Werdecker A, Vos T, Feigin VL, Murray CJL. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(3): 269-285.
40. Wawrzyniak S, Maciejak Z. Analiza przebiegu choroby oraz zmian w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia szyjnego u chorych na stwardnienie rozsiane leczonych interferonem beta, octanem glatirameru. *Aktualności Neurologiczne* 2010, 10 (3): 134-144.
41. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J. Neurol.* 2008; 255: 1449-1463.
42. World Health Organization, Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia, Geneva 2001, 3-4.
43. Zawisza K, Gałaś A, Tobiasz–Adamczyk B. Walidacja polskiej wersji skali oceny jakości życia WHOQOL-AGE w populacji osób starszych. *Gerontologia Polska* 2016, 24: 7-16.