

- Neurosurg Psychiatry 1999, 67, 637-645.
26. Motamedi, K.K., McClary, A.C., Amedee, R.G. Obstructive sleep apnea: a growing problem. *Ochsner J.*, 2009, 9, 3, 149-153.
 27. Panossian, L., Daley, J. Sleep-disordered breathing. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013, 19 1 Sleep Disorders), 86-103.
 28. Redline, S., Yenokyan, G., Gottlieb, D.J., et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2010, 182, 2, 269-277.
 29. Research, Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and, и Altevogt, B.M., editors Colten. H.R. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem, Washington (DC), National Academies Press (US), 2006 .
 30. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33, 9, 629-808.
 31. Salas, R., Chakravarthy, R., Sher, A., Gamaldo, C. Management of sleep apnea in the neurology patient. Five new things. *Neurol Clin Pract.*, 2014, 4, 1, 44-52.
 32. Sateia, M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 2014, 146, 5, 1387-1394.
 33. Sauter, C., Asenbaum, S., Popovic, R., Bauer, H., Lamm, C., Klösch, G., Zeitlhofer, J. Excessive daytime sleepiness in patients suffering from different levels of obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res.*, 2000, 9, 3, 293-301.
 34. Veauthier, C., Radbruch, H., Gaede, G., Pfueller, C.F., Dorr, J., Bellmann-Strobl, J., et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler* 2011, 17, 5, 613-622.
 35. Vendrame, M., Jackson, S., Syed, S., et al. Central sleep apnea and complex sleep apnea in patients with epilepsy. *Sleep Breath.* 2014, 18, 1, 119-124.
 36. Weaver, T.E., Laizner, A.M., Evans, L.K., Maislin, G., Chugh, D.K., Lyon, K., Smith, P.L., Schwartz, A.R., Redline, S., Pack, A.I., Dinges, D.F. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep*, 1997, 20, 10, 835-843.
 37. Yaffe, K., Laffan, A.M., Harrison, S.L., et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 2011, 306, 6, 613-619.
 38. Yantis, M.A., Neatherlin, J. Obstructive Sleep Apnea in Neurological Patients. *Journal of Neuroscience Nursing* 2005, 37, 3, 150-155.
 39. Yeh, N., Tien, K., Yang, C., et al. Increased risk of Parkinson's disease in patients with obstructive sleep apnea. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95, e2293.
 40. Young, T., Peppard, P., Gottlieb, D. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165, 1217-1239.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Димитър Тасков

София, 1113, Ул. "Любен Русев" №1

МБАЛНП "Св. Наум"

Клиника за интензивно лечение на нервни болести

e-mail: dimtaskov@gmail.com

тел: +359 2 9702221

Correspondence address:

Dr. Dimitar Taskov

UMHATNP "St. Naum"

1, Louben Roussev Str,

Sofia, 1113

e-mail: dimtaskov@gmail.com

tel: +359 2 9702221

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА УМОРАТА ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

О. Бургазлиева¹, И. Миланов^{1,2}

¹ УМБАЛНП „Св. Наум“ – София

² Катедра Неврлни болести, МУ – София

PATHOPHYSIOLOGY OF THE MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATED FATIGUE

O. Burgazlieva¹, I. Milanov^{1,2}

¹ University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry "St. Naum", Sofia

² Department of Neurology, Medical University, Sofia

ABSTRACT

One of the most frequent symptoms among the patients with Multiple sclerosis is Multiple sclerosis (MS) associated fatigue. According to the patients, fatigue is the single most disabling symptom of the disease, affecting 50% to 80% of the patients.

Female patients and patients with progressive MS experience this symptom more frequently. MS associated fatigue is a subjective feeling, which makes their definition even more difficult. Most of the research is focused on role of proinflammatory cytokines, neuroendocrine mechanisms, autonomic nervous system dysregulation, lesion load, cortical atrophy and neurodegeneration. The pathophysiology behind the process is yet to be completely understood.

KEY WORDS: fatigue, multiple sclerosis, pathophysiology

РЕЗЮМЕ

Най-често срещаният симптом при пациентите с Множествена склероза е умората – от нея страдат

между 50% и 80% процента от боледуващите. Повечето от болните определят умората като най-инвалидизиращия симптом на заболяването. Среща се по-често при жени и при пациенти с прогресираща форма на заболяването. Умората е субективно усещане, което затруднява дефинирането. Патофизиологията на този симптом остава ненапълно изяснена. Голяма част от изследванията са насочени към ролята на проинфламаторните цитокини, ендокринните нарушения, дисрегулацията на автономната нервна система, тежестта на заболяването, коровата атрофия и процеса на невродегенерация.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Множествена склероза, патофизиология, умора

Множествената склероза представлява хронично възпалително демиелинизиращо заболяване на Централната нервна система. Това е аутоимунно заболяване с генетично предразположение, при което се нарушава естественият толеранс към собствените тъкани и настъпва патологична имунна атака към ЦНС (2). Характерни за болестта са географски и расови различия, като най-засегнати са бялата раса и северните географски райони. Фокалните неврологични симптоми на болестта са свързани с остро или хронично възпаление, водещо до демиелинизация и увреждане на аксоните на нервните клетки. В резултат се нарушава провеждането на импулсите по съответните нерви. По този механизъм настъпват истинските пристъпи на заболяването, при които симптоматиката продължава над 24 часа (1).

Най-често срещаният симптом при пациентите с Множествена склероза е умората – от нея страдат между 50% и 80% процента от боледуващите (17, 19). Повечето от болните определят умората като най-инвалидизиращия отделен симптом на заболяването (18).

Умората е субективно усещане, което затруднява дефинирането ѝ. Според определението, дадено през 1998 в Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, умората представлява субективна липса на физическа и/или психическа енергия, която многократно надвишава нивото на активност (22). Острата умора е новопоявила се умора или значимо засилено усещане за липса на физическа и/или психическа енергия през последните 6 седмици, което ограничава физическата активност. Хроничната умора обхваща поне 50% от денонощието през последните 6 седмици и ограничава физическата активност (5). Различават се също така първична и вторична умора. Първичната умора се дължи пряко на заболяването, а вторичната се свързва с фактори, свързани вторично с хроничната болест или лечението (депресия, стрес, когнитивни нарушения, нарушения на съня, прием на различни медикаменти).

Умората може да се появи във всяка фаза и всяка форма на заболяването, включително да бъде първи симптом. По-често се среща при жените и при пациенти с вторично-прогресираща форма на МС. Умората се влошава в топла и влажна обстановка и в следобедните ча-

сове (27).

Въпреки безспорната клинична значимост на умората при МС, патофизиологията на този симптом остава ненапълно изяснена. Голяма част от изследванията са насочени към ролята на проинфламаторните цитокини, товара на заболяването (обща площ на Т2 лезиите), коровата атрофия, ендокринните нарушения и аксонната увреда.

ЦИТОКИНИ

Умора се наблюдава освен при Множествена склероза при други имунно-медирирани заболявания, като Системен lupus erythematosus и Ревматоиден артрит. Следователно е разумно е да се предположи, че общата за тези състояния имунна дисрегулация допринася за развитието на умора. Известно е, че приемът на лекарства от групата на бетаинтерфероните, които преобладаващо действат върху имунната функция, може да доведе до общи реакции на умора. От друга страна повишени нива на циркуланти проинфламаторни цитокини са намерени и при други състояния, свързани с умора, като Синдрома на хроничната умора, при вирусни инфекции, онкологични заболявания. Интерферон γ (IFN- γ) и Тумор некротизиращият фактор α (TNF- α), както и други цитокини, свързани с възпалението, като интерлевкин-1, 6 и 10 биха могли поне частично да допринасят за развитието на умората при МС. Heesen и съавтори, през 2006 г. установяват, че пациентите с МС показват значително по-висока концентрация на IFN- γ и TNF- α в сравнение с пациентите, които нямат умора (14). Нивата на TNF в кръвта умерено корелират с активността на заболяването, умората, както и с дневната сънливост, поради което този цитокин би могъл да бъде медиатор на умората при МС. Подобно предположение изказват и Flachenecker и съавтори. Те установяват, че пациентите с Множествена склероза и умора експресират по-високи нива на iРНК на TNF- α в периферна кръв (9). Изследвания, извършени от Haute-sœur и съавтори, подчертават ролята на Интерлевкин-6 (IL-6) като възможен медиатор на умората, тъй като концентрациите на този цитокин са били повишени при МС, особено по време на пристъп (12). Въпреки това, нивата на възпалителните маркери при МС могат да флукутират, както в зависимост от активността на заболяването, така и независимо от нея. Поради тази причина установяването на зависимост между умората и нивата на специфичен маркер, трудно би могло да се използва при оценката на умората.

ЕНДОКРИННИ ВЛИЯНИЯ

Хипоталамо-хипофизно-адреналната ос може да играе важна роля в патофизиологията на умората. Въз основа на научни съобщения, че при Синдрома на хронична умора нивата на дехидроепиандростерон (DHEA), както и биологичните отговори спрямо кортизола, са намалени, се появяват редица проучвания, изследващи връзката между умората при МС и дисрегулацията на хипоталамо-хипо-

физно-адреналната ос. Gottshalk и съавтори установяват, че пациентите с МС, които проявяват умора, имат по-висока реактивност на хипоталамо-адреналната ос (11). В това проучване при пациентите с умора са наблюдавани значително повишени нива на АСТН, в сравнение с тези без умора. Смята се, че тази дисрегулация се причинява от повишени нива на проинфламаторни цитокини, които водят до нарушаване на сигналите, предавани от и към кортикоидния рецептор. Авторите изказват предположение, че модулирането на функционирането на кортикоидните рецептори чрез подходящи медикаменти, като антидепресанти, би могло да подобри умората.

Докато Heesen и съавтори не установяват връзка между умората и активността на хипоталамо-хипофизната ос, Tellez и съавтори отбелязват, че сред 73 пациенти с прогресираща форма МС със и без умора, ниските циркулиращи нива на дехидроепиандростерон и неговия сулфатен конюгат са идентифицирани в групата с умора (13, 32). Ниските нива на дехидроепиандростерон могат допълнително да активират хипоталамо-хипофизната ос чрез механизъм за положителна обратна връзка, което да доведе до производство на провъзпалителни цитокини.

В работата на Huitinga и съавтори, освен измененията в хипофизарната ос, хипоталамичната патология е постулирана като значим допринасящ фактор за умора при МС (15). Те предполагат, че нарушенията в невроендокринното, поведенческото и автономното функциониране при пациентите с МС могат да се дължат на ниски нива интерлевкин-1 бета (IL-1 β) в хипоталамуса. Използвайки промените в T1 времето за релаксация за измерване на промените в хипоталамуса, Zellini и съавтори допълнително изследват връзката с умората. Като оценяват умората със Скала за оценка на тежестта на умората, те установяват значително повишени T1 времена на релаксация в хипоталамуса на пациенти с притъпно-ремитентна форма на МС в сравнение с контролите ($p = 0,027$), както и значима корелация между стойностите на T1 и тежестта на умората ($p = 0,008$) (36). Въпреки че тези проучвания не установяват дефинитивна връзка между ендокринните влияния и умората, необходимо е да бъде направено по-нататъшно изследване.

КОРОВА АТРОФИЯ

Умората е многофакторно преживяване, което изглежда не е локализирано в една област на ЦНС. При конвенционалната МРТ нито един регион не може последователно и проследимо да бъде свързан с умората и първоначалните проучвания на Bakshi и съавтори и van der Werf и съавтори не откриват връзка между лезионното натоварване и умората (3, 33). Въпреки това, с помощта на по-сложни методи с по-голям обем на изследванията Marrie и съавтори разкриват, че при пациентите с МС с умора, в сравнение с тези без умора, се наблюдава по-изразена атрофия на сивото и бяло вещество и по-голямо лезионно натоварване (18).

Разумно е да се предположи, че невронните мрежи,

свързани със сложното внимание, биха били свързани с усещането за умора. Тази идея изхожда от наблюдението, че 60 пациента с МС без депресия показват връзка между самоотчетената умора и лезионното натоварване в бялото вещество в десната парието-темпорална област (по-специално париеталното, локстаквентрикулярно бяло вещество и фронталната част на корпус калозум) и ляво фронталното бяло вещество (по-специално средата на предната част на корпус калозум, предния цингулум и центрум семиовале на горния и средния фронтален гирус) (26). Умората също е свързана с атрофия на сивото вещество в левия горен фронтален гирус и фронталните гируси двустранно. Това са региони, които включват мрежи, участващи в процесите на внимание и когнитивната като цяло. Niepel и съавтори демонстрират аномалии в сивото вещество на пациенти с МС и умора. Те установяват удължение на T1 релаксационните времена при таламуса и базалните ганглии, които корелират положително с умората (21). Gallo и съавтори намират засилена атрофия на таламус, путамен, нуклеус каудатус, горен фронтален и долен париетален гирус у пациентите с МС и умора, в сравнение с пациентите с МС без умора. Тези находки, предполагат дисфункция на невронните кръгове, свързани с вниманието като медиатори на умората (10).

ФУНКЦИОНАЛНА МРТ

Изследванията с МРТ предполагат корова функционална реорганизация при МС (24). При изпълнение на повтаряща се дъвигателна задача, е налице повишена корова активация както в ипсилатералната, така и в контралатералната област при пациентите с МС с и без умора, както и при пациентите с МС в сравнение със здрави контроли.

В друго изследване на мозъчната активация с функционална МРТ (fMRI), пациентите с МС в сравнение с контролите показват ограничения в степента на мозъчната активация, настъпила по време на уморителна дъвигателна задача (32). При провеждане на функционална МРТ на пациенти с МС, изпълняващи дъвигателна задача, преди и след провеждане на Paced Auditory Serial Addition Test [PASAT]), се повишава активацията в мозъчните области, отразяващи дъвигателната функция. За разлика от тях, контролите показват намаляване на тази активация (28). Предизвикателството при оценката на установените с fMRI промени е, че коактивацията може да бъде преходно компенсаторно явление, което изчезва с напредването на заболяването и обедняването на невронните връзки.

Корова атрофия – Riccitelli и съавтори използват техника на воксел-анализ за оценка на атрофията и разпределението на лезиите в сивото и бялото вещество при пациенти с притъпно-ремитентна форма на МС и контролна група (23). Изследователите откриват значителна атрофия както в сивото вещество, така и в бялото вещество в мозъка на пациентите с МС в сравнение със здрави контроли. Установяват се корелации

между умората и атрофията в централната бразда и пре-централната гънка при пациенти с умора в сравнение с пациенти без умора, но анализът на разпределението на лезиите на T2 и атрофията на бялото вещество не показва разлика. Необходими са допълнителни проучвания за потвърждаване на тези заключения при по-голяма пациентска кохорта.

Няколко проучвания измерват връзката между умората на МС и атрофията на мозъка. Yaldizli и съавтори с помощта на МРТ измерват размера на корпус калозум при пациенти с МС по време на поставяне на диагнозата и след това при периодично проследяване (33). Установява се, че при лица с МС е налице атрофия на корпус калозум. Това изглежда е независим рисков фактор за умора, свързана с МС. Въпреки това ролята на корвата атрофия при умора на МС все още е спорна, тъй като други проучвания предполагат, че пациентите с по-високи нива на умора имат по-изразена атрофия на бяло и сиво мозъчно вещество (29, 22). Pellicano и съавтори провежда 3.0-T МРТ на 24 пациента с МС с ($n = 8$) или без ($n = 16$) умора и ги сравнява с 24 здрави контроли, съответни по пол и възраст. Анализът на резултатите показва, че атрофията на париеталния лоб корелира най-силно с умората. Това наблюдение предполага, че дисфункцията на най-високите нива на двигателен контрол, в съответствие с ролята на париеталната кора в планирането на двигателната задача и интегрирането на информация от различни източници, може да играе роля при определяне на умората при МС.

Като цяло, въпреки проведените досега изследвания, са необходими повече доказателства за потвърждаване на ясна връзка между фокалните аномалии на ЦНС и умората при МС.

ДИСРЕГУЛАЦИЯ НА АВТОНОМНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Смята се, че симптомите на кардиоваскуларна автономна дисрегулация, като замаяност, генерализирана слабост и неврокогнитивни оплаквания, имат сходство със симптомите, описани при умора, свързана с МС. Едно проучване на пациенти с МС и умора установява, че 20% от пациентите имат съпътстващи признаци на автономна недостатъчност (19). Друго проучване на автономни тестове и измерване на вариабилност на сърдечната честота при 60 МС пациента с умора установява увреждане на хипоадренергичния ортостатичен отговор. Тези резултати се обясняват с нарушена симпатикова вазомоторна активност (9). Други проучвания обаче не откриват положителна корелация между тежестта на умората на МС и автономната дисфункция (7).

Измерването на намаляването на интензивността на сигнала на N-ацетиласпартам (NAA), разположен в неврони и аксони, установено с помощта на протонна магнитно-резонансна спектроскопия, може да осигури конкретна и неинвазивна мярка за аксонално увреждане в ЦНС (6, 4). Хипотезата е, че дифузната церебрална ак-

сонна увреда може да бъде свързана с умора. Проучване на Tartaglia et al. използва протонна магнитно-резонансна спектроскопия за неинвазивно измерване на аксонната увреда или невронна загуба в мозъка на пациенти с МС и Скалата за оценка на умората (FSS) за изследване на умора. Съотношението NAA : креатинин (NAA / Cr), използвано като маркер за аксонални увреждания на ЦНС, е значително по-ниско при висока умора, отколкото при група от пациенти с МС без умора. Като това изследване е независимо от нивото на инвалидност, лезионното натоварване, възрастта и продължителността на заболяването. Налице е значителна обратна линейна корелация между оценките на FSS и съотношението NAA / Cr (6, 27). Възможно е намаляването на N-ацетил аспартам да е вторично на нарушаване на митохондриалната функция без наличие на загуба на неврони, вследствие на намаляната митохондриална функция. Тези заключения съответстват на модел, при който аксонната загуба или дисфункция (resp. дисконекция на невронните мрежи), причинена от увреждане на ЦНС при МС, се свързва с увеличен рекрътмънт на кортикални области и невронни пътища, което вероятно допринася за усещането на пациента, че усилията, необходими за изпълнение на рутинни задачи, са несъразмерно големи (14).

Несъмнено изучаването на патофизиологията на умората би разширило разбирането на клиницистите за заболяването и съответно би разкрило нови хоризонти по отношение на грижата за пациента.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Миланов, И., Множествена склероза и автоимунни демиелинизиращи заболявания, София, Медицина и физкултура, 2014, 64.
2. Национален консенсус за диагностика и лечение на Множествена склероза, Двигателни нарушения, 2019, 16, допълнение 1, 60.
3. Bakshi, R., Miletich, R. S., Henschel, K. et al. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 53, 5, 1999, 1151–1153.
4. Blamire, A. M., Cader, S., Lee, M., Palace, J., Matthews, P. M. Axonal damage in the spinal cord of multiple sclerosis patients detected by magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*, 2007, 58, 880–885.
5. Cohen, B. A. Identification, causation, and prevention of complications (ICAP). *Neurology*, 2008, 63, 1768 – 1769.
6. De Stefano, N., Narayanan, S., Francis, G.S., Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol*, 2001, 58, 65–70.
7. Egg, R., Hög, B., Glatz, S., Beer, R., Berger, T. Autonomic instability, as measured by pupillary unrest, is not associated with multiple sclerosis fatigue severity. *Mult. Scler.*, 2002, 8, 3, 256–260.
8. Flachenecker, P., Bihler, I., Weber, F., Gottschalk, M., Toyka, K. V., Rieckmann, P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler* 2004, 10, 165–169.
9. Flachenecker, P., Rufer, A., Bihler, I. et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology*, 2003, 61, 6, 851–853.
10. Gallo, P., Grossi, P., Favaretto, A., Calabrese, M. Magnetic resonance

- evidence of the involvement of the striatal–thalamic–frontal cortex system in determining fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2010, 74, Suppl. 2, A508.
11. Gottschalk, M., Kumpfel, T., Flachenecker, P., Uhr, M., Trenkwalder, C., Holsboer, F. et al. Fatigue and regulation of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005, 62, 277–280.
 12. Hautecoeur, P., Forzy, G., Gallois, P., Demirbilek, V., Feugas, O. Variations of IL2, IL6, TNF alpha plasmatic levels in relapsing remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 1997, 97, 240–243.
 13. Heesen, C., Nawrath, L., Reich, C., Bauer, N., Schulz, K. H., Gold, S. M. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77, 34–39.
 14. Huitinga, I., van der Cammen, M., Salm, L., Erkut, Z., van Dam, A., Tilders, F., et al. IL-1beta immunoreactive neurons in the human hypothalamus: reduced numbers in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2000, 107, 8–20.
 15. Krupp, L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Mult Scler*, 2006, 12, 367–368.
 16. Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G., Scheinberg, L. C. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1988, 45, 4, 435–437.
 17. Lerdal, A., Celius, E. G., Krupp, L., Dahl, A. A. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007, 14, 1338–1343.
 18. Marrie, R. A., Fisher, E., Miller, D. M., Lee, J. C., Rudick, R. A. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2005, 228, 2, 161–166.
 19. Merkelbach, S., Dillmann, U., Kolmel, C., Holz, I., Muller, M. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2001, 7, 5, 320–326.
 20. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (Ed.). Fatigue And Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies For Fatigue In Multiple Sclerosis. Paralyzed Veterans Association of America, DC, USA, 1998, 54pp.
 21. Niepel, G., Tench, Ch. R., Morgan, P. S., Evangelou, N., Auer, D. P., Constantinescu, C. Deep gray matter and fatigue in MS: a T1 relaxation time study. *J. Neurol.* 2006, 253, 7, 896–902.
 22. Pellicano, C., Gallo, A., Li, X., Lkonomidou, V.N., Evangelou, I.E., JM, O. et al. Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010, 67, 447–453.
 23. Riccitelli, G., Rocca, M. A., Forn, C., Colombo, B., Comi, G., Filippi, M. et al. Voxelwise assessment of the regional distribution of damage in the brains of patients with multiple sclerosis and fatigue. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011, 32, 874–879.
 24. Rocca, M. A., Agosta, F., Colombo, B. et al. fMRI changes in relapsing–remitting multiple sclerosis patients complaining of fatigue after IFNβ-1a injection. *Hum. Brain Mapp.* 2007, 28, 5, 373–382.
 25. Schapiro, R. T. Symptomatic therapies for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis: A comprehensive text*, Philadelphia, 2008, 383–390.
 26. Sepulcre, J., Masdeu, J. C., Goni, J. et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult. Scler.* 2009, 15, 3, 337–344.
 27. Tartaglia, C., Narayanan, S., Francis, S. J., Santos, A. C., De Stefano, N., Lapierre, Y., et al. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004, 61, 201–207.
 28. Tartaglia, M. C., Narayanan, S., Arnold, D. L. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur. J. Neurol.* 2008, 15, 4, 413–419.
 29. Tedeschi, G., Dinacci, D., Lavorgna, L., Prinster, A., Savettieri, G., Quattrone, A. et al. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci* 2007, 263, 15–19.
 30. Téllez, N., Comabella, M., Julia, E., Río, J., Tintoré, M., Brieve, L. et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone. *Mult Scler* 2006, 12, 487–494.
 31. van der Werf, S. P., Jongen, P. J., Lycklama à Nijeholt, G. J., Barkhof, F., Hommes, O. R., Bleijenberg, G. Fatigue in multiple sclerosis: interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J. Neurol. Sci.* 1998, 160, 2, 164–170.
 32. White, A. T., Lee, J. N., Light, A. R., Light, K. C. Brain activation in multiple sclerosis: a BOLD fMRI study of the effects of fatiguing hand exercise. *Mult. Scler.* 2009, 15, 5, 580–586.
 33. Yaldizli, O., Glassl, S., Sturm, D., Papadopoulou, A., Gass, A., Tettgenborn, B. et al. Fatigue and progression of corpus callosum atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011, 258, 2199–2205.
 34. Zellini, F., Niepel, G., Tench, C. R., Constantinescu, C. S. Hypothalamic involvement assessed by T1 relaxation time in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009, 15, 1442–1449.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Огняна Бургазлиева,
Кабинет по двигателни нарушения,
МБАЛНП „Св. Наум“,
ул. „Д-р Л. Русев“ 1,
София, 1113,
e-mail: ogniana.burgazlieva@gmail.com

Address for correspondence:

Ogniana Burgazlieva, MD
MHAT St. Naum,
1, Dr. Lyuben Rusev Str.,
1113, Sofia, Bulgaria
e-mail: ogniana.burgazlieva@gmail.com